

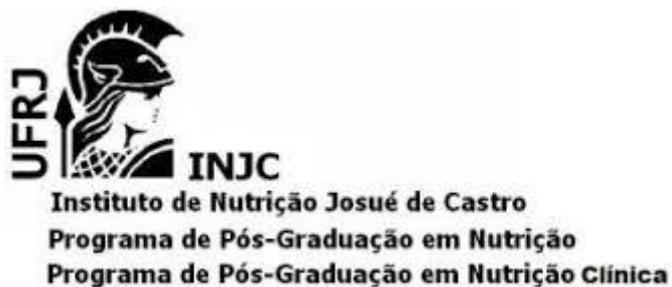
**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA**

**O USO DA CURCUMINA COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NAS DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS
CLÍNICOS RANDOMIZADOS E CONTROLADOS**

MARIANA ROQUE COELHO

RIO DE JANEIRO

2019



**O USO DA CURCUMINA COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NAS DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS
CLÍNICOS RANDOMIZADOS E CONTROLADOS**

MARIANA ROQUE COELHO

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós Graduação em Nutrição Clínica (PPGNC), Instituto de Nutrição Josué de Castro (INJC), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Nutrição Clínica.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

RIO DE JANEIRO

Agosto, 2019

O USO DA CURCUMINA COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NAS DOENÇAS
INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS
CLÍNICOS RANDOMIZADOS E CONTROLADOS

Mariana Roque Coelho

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA DO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE **MESTRE EM NUTRIÇÃO CLÍNICA**.

Examinada por:

Prof. Dr^a Marcia Soares da Mota e Silva Lopes (presidente)
Doutora em Ciências, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr^a Wilza Arantes Ferreira Peres
Doutora em Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr^a Avany Fernandes Pereira
Doutora em Ciências dos Alimentos, Universidade de São Paulo

Prof. Dr^a Cristina Fajardo Diestel
Doutora em Fisiopatologia e Ciências Cirúrgicas,
Universidade Estadual do Rio de Janeiro

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

AGOSTO, 2019

Coelho, Mariana Roque.

O uso da curcumina como terapia complementar nas doenças inflamatórias intestinais: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e controlados. / Mariana Roque Coelho. – Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro / Centro de Ciências da Saúde / Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica, 2019.

105 f.: il.; 30 cm.

Orientadora: Márcia Soares da Mota e Silva Lopes.

Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Federal do Rio de Janeiro / Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica, 2019.

Referências bibliográficas: f. 87-105.

1. Doenças Inflamatórias Intestinais. 2. Proctocolite. 3. Terapias Complementares. 4. Cúrcuma. 5. Curcumina. - Dissertação. I. Lopes, Márcia da Mota Soares e Silva. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de Castro, Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica. III. Título.

AGRADECIMENTOS

À minha querida família, em especial meu pai Marco e minha mãe Eliane, pelo amor, incentivo e apoio incondicionais nesta e em todas as outras etapas da minha vida. Obrigada por sempre acreditarem em mim.

À minha família carioca, principalmente meu sogro Evandro e minha sogra Eliane por estarem sempre por perto me dando forças e me encorajando a seguir em frente. À minha sogra Andrea e meu sogro Gustavo por sempre me motivarem. A todos, obrigada pela confiança depositada em mim.

Ao meu marido Rodrigo, meu maior exemplo de determinação, meu grande incentivador. Obrigada pela parceria, pelo imensurável apoio, por compreender os momentos de ausência, por ser meu afago e meu abrigo todos os dias.

À minha Golden amada, Julie, pela companhia nas longas noites em frente ao computador.

À minha orientadora Dra. Márcia Soares, pelos ensinamentos, conselhos e confiança depositada.

À bibliotecária Danielle Masterson por toda paciência, dedicação e conhecimentos transmitidos a mim na elaboração do protocolo de busca.

Aos componentes da banca examinadora, pelas valiosas considerações, sugestões e correções, tanto na qualificação quanto na defesa desta dissertação.

À minha querida turma de mestrado, a melhor que eu poderia ter. Obrigada pela parceria, amizade e constante estímulo. Sentirei saudades!

Resumo da dissertação apresentada ao PPGNC/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de mestre em Nutrição Clínica.

O USO DA CURCUMINA COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E CONTROLADOS.

Mariana Roque Coelho

Agosto/2019

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

Introdução: A Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) são as duas categorias mais comuns das Doenças Inflamatórias Intestinais (DIIs). Elas são caracterizadas pela inflamação crônica do intestino que afeta a qualidade de vida dos pacientes e requer tratamentos farmacológicos de longa duração. Os fármacos utilizados na terapia convencional têm alto custo, estão associados a efeitos colaterais e nem sempre são capazes de induzir a remissão. A *Curcuma longa L.* é uma planta com várias propriedades medicinais, incluindo efeitos anti-inflamatórios. A curcumina é o composto mais importante derivado de seus rizomas, sua excelente ação anti-inflamatória a coloca como um agente terapêutico promissor no tratamento das DIIs. **Objetivos:** Revisar sistematicamente a literatura para verificar a eficácia e segurança do uso da curcumina como terapia complementar para a manutenção ou indução da remissão em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. **Métodos:** Uma revisão sistemática da literatura foi realizada por dois autores independentes nas bases de dados *MEDLINE* (PubMed), *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane Library*, *LILACS* (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Saúde), *Food Science and Technology Abstracts* (FSTA) e *Science Direct*. Os termos de busca: “curcumin”, “curcuma”, “inflammatory bowel disease”, “proctocolitis”, “crohn disease”, “inflammation” foram combinados dando origem aos protocolos de busca. Foram incluídos nesta revisão ensaios clínicos randomizados (ECR) que utilizaram curcumina para manutenção ou remissão das DIIs em indivíduos de ambos os sexos, em qualquer faixa etária, que estivessem em remissão, atividade leve ou moderada no momento do recrutamento e que avaliaram os efeitos da curcumina na atividade inflamatória,

publicados em qualquer idioma até março de 2019. **Resultados:** Após a remoção de duplicatas, foram identificados 947 artigos, mas apenas 10 ECR atendiam aos critérios de elegibilidade. Destes, cinco foram considerados com alto risco de viés e, portanto, excluídos, resultando em cinco estudos na síntese qualitativa. Todos os cinco estudos incluídos na revisão sistemática são ECR placebo-controlados realizados em indivíduos com RCU. Nenhum estudo com DC atendeu a todos os critérios de elegibilidade, sendo excluídos após a avaliação do risco de viés. A maioria dos estudos apresentou desfechos positivos após as intervenções. A curcumina foi bem tolerada em todos os ECR e não esteve associada a qualquer efeito colateral grave. **Conclusão:** Os estudos existentes mostram que a curcumina pode ser uma terapia eficaz e segura na manutenção da remissão na RCU quando administrada com o tratamento padrão, o mesmo não se pode afirmar para DC devido à ausência de estudos com baixo risco de viés. Novos estudos baseados em amostras maiores são necessários antes que a curcumina possa ser recomendada como terapia complementar na RCU.

Palavras-chave: Doenças Inflamatórias Intestinais, Enteropatias Inflamatórias, Proctocolite, Cúrcuma, Curcumina, Terapias Complementares.

THE USE OF CURCUMINE AS COMPLEMENTARY THERAPY IN INTESTINAL INFLAMMATORY DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED AND CONTROLLED CLINICAL TRIALS.

Mariana Roque Coelho

Agosto/2019

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Márcia Soares da Mota e Silva Lopes

ABSTRACT

Introduction: Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are the two most common categories of inflammatory bowel disease (IBD). They are characterized by chronic inflammation of the gut that affects the patients' life quality and requires long-term pharmacological treatments. The drugs used in conventional therapy are expensive and are associated with side effects. Moreover, they are not always capable of inducing remission. The *Curcuma longa* L. is a plant with various medicinal properties, including anti-inflammatory effects. The Curcumin is the most important compound derived from the *Curcuma*'s rhizomes. The excellent anti-inflammatory profile places the curcumin as a promising therapeutic agent in the treatment of IBD. **Aim:** The objective of this study was to systematically review the literature to verify the curcumin's efficacy and safety as a complementary therapy for the maintenance or induction of remission in patients with inflammatory bowel diseases. **Methods:** A systematic review was conducted by two independent authors in the MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, Cochrane Library, LILACS (Latin American and Caribbean Health Literature), Food Science and Technology Abstracts (FSTA) and Science Direct. The search terms: "curcumin", "curcuma", "inflammatory bowel disease", "proctocolitis", "crohn disease", "inflammation" were combined to create search protocols. This review considered randomized controlled trials (RCTs), published in any language until March 2019, that evaluated the effects of curcumin at inflammatory activity and for maintenance or remission of IBD in patients of both sexes, regardless of age, who were in remission, mild or moderate activity at the time of recruitment. **Results:** After duplicates were removed, the total of 947 trials were identified, but only 10 RCTs met the eligibility criteria. Among them, 5 were considered at high risk of bias and

were excluded. Therefore, 5 trials were considered in this review. All five studies included in the systematic review are placebo-controlled RCTs conducted on individuals with UC. None of the studies with CD patients met all eligibility criteria and they were excluded after bias risk assessment. In most studies, positive outcomes were reported after interventions. Curcumin was well tolerated on all RCTs and it was not associated with any serious side effects. **Conclusions:** Studies show that curcumin may be an effective and safe therapy in maintaining remission in UC when administered with standard treatment. However, it cannot be stated for CD due to the lack of low bias risk studies. Further studies with a larger sample are needed before curcumin can be recommended as complementary therapy in UC.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases, Proctocolitis, Turmeric, Curcumin, Complementary Therapies.

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS	11
LISTA DE FIGURAS	14
LISTA DE TABELAS	15
1. INTRODUÇÃO	16
2. REFERENCIAL TEÓRICO	18
2.1. Doenças Inflamatórias Intestinais: aspectos clínicos e epidemiológicos.....	18
2.2. Etiopatogênese das doenças inflamatórias intestinais	21
2.3. Diagnóstico e tratamento das doenças inflamatórias intestinais.....	32
2.4. Efeitos adversos, dependência e refratariedade à terapia farmacológica convencional	35
2.5. Aspectos psicossociais e influência da doença na qualidade de vida	38
2.6. Como a medicina complementar alternativa pode ajudar?	39
2.7. Curcuma longa e curcumina	41
2.8. Biodisponibilidade e formulações farmacêuticas	45
2.9. Dose e segurança	48
3. JUSTIFICATIVA.....	50
4. OBJETIVOS.....	51
4.1. Objetivo geral	51
4.2. Objetivos específicos	51
5. MÉTODOS.....	52
5.1. Protocolo e registro	52
5.2. Fontes de informação e estratégias de busca	52
5.3. Critérios de elegibilidade	54
5.4. Seleção de estudos e processo de coleta de dados	55
5.5. Avaliação do risco de viés	55
6. RESULTADOS	57
6.1. Manuscrito: O USO DA CURCUMINA COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E CONTROLADOS.	57
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	88

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-ASA - Mesalazina

AP-1 - Proteínas ativadas 1

AZA - Azatioprina

BDMC - Bisdemetoxicurcumina

BVS - Biblioteca virtual em saúde

CAI - *Clinical activity index* (Índice de atividade clínica)

CARD15 - *Caspase recruitment domain-containing protein 15*

CI - Colite indeterminada

COX - Cicloxigenase

COX-2 - Cicloxigenase 2

DAI - *Disease activity index* (Índice de atividade de doença)

DC - Doença de Crohn

DIIs - Doenças inflamatórias intestinais

DMC - Demetoxicurcumina

DSS - *Dextran sodium sulfate* (Sulfato de sódio dextrano)

EC - Ensaio clínicos

ECA - Enzima conversora da angiotensina

ECR - Ensaio clínico randomizado

EFSA - *European Food Safety Authority* (Autoridade europeia em segurança dos alimentos)

ESPEN - *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (Sociedade Europeia de Nutrição Clínica e Metabolismo)

EI - *Endoscopic index* (Índice endoscópico)

FAO - *Food and Agriculture Organization* (Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura)

FDA - *Food and Drug Administration*

FSTA - *Food Science and Technology Abstracts*

HLA – *Humanleukocyteantigen* (Antígeno leucocitário humano)

IDA - Ingestão diária adequada

IFN- γ - Interferon gama

IgA - Imunoglobulina A

IKK - Complexo I κ B quinase

IL - Interleucina

iNOS - *Inducible nitric oxide synthase* (Óxido nítrico sintase induzível)

IOs - Infecções oportunistas

JAK - Via de sinalização Janus Kinase

JECFA - *Joint Expert Committee on Food Additives* (Comitê Conjunto de Especialistas sobre Aditivos Alimentares)

LILACS - Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

MAP-K - *Mitogen Activated Protein Kinases* (Proteínas quinases ativadas por mitógenos)

MCA - Medicina complementar e alternativa

MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica)

MeSH- *Medical Subject Headings*

MP - Mercatopurina

MPO - Mieloperoxidase

MTX - Metotrexato

NF- κ B - Fator nuclear *kappa* B

NK - *Natural-killer*

NLR - *Nucleotide-binding oligomerization domain like receptors* (Receptores do tipo NOD ou receptores de domínio de oligomerização de ligação de nucleotídeos)

NOD - *Nucleotide-binding oligomerization domain* (Domínio de oligomerização de nucleotídeos)

OMS - Organização Mundial da Saúde

PPAR- γ - *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma* (Receptores ativados por proliferadores de peroxissomas-gama)

QV - Qualidade de vida

RCU - Retocolite ulcerativa

RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse do Sistema Único de Saúde

SCCAI - *Simple clinical colitis activity index* (Índice de atividade clínica da colite simples)

SIGLE - *System for Information on Grey Literature in Europe* (Sistema de informação sobre literatura Cinza na Europa)

STAT - *Signal transducers and activators of transcription* (Tradutoras de sinal e ativadoras de transcrição)

SZ - Sulfasalazina

SUS - Sistema Único de Saúde

TGF- β - *Transforming growth factor β* (Fator de transformação do crescimento beta)

TGI - Trato gastrointestinal

Th1 - T *helper* 1

Th2 - T *helper* 2

TNF- α - *Tumor necrosis factor alfa* (Fator de necrose tumoral alfa)

Treg - T reguladoras

UCDAI - *Ulcerative colitis disease activity index* (Índice de atividade da doença da colite ulcerativa VHS - Velocidade de Hemossedimentação)

UDP-GDH-*Uridine diphosphate-glucose dehydrogenase* (Uridina difosfato-glicose desidrogenase)

UDP-UGT-*Uridine diphosphate-glucuronyl transferase* (Uridina difosfato-glucuronosiltransferase)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Prevalência mundial de DIIs em 2015.....	19
Figura 2: Fatores genéticos, imunológicos, ambientais e microbianos associados às DII.	22
Figura 3: Resumo das recomendações dietéticas práticas para manutenção da remissão nas DIIs.	28
Figura 4: A - terapia <i>step-up</i> ; B - terapia <i>top-down</i>	34
Figura 5: <i>Curcuma Longa L.</i> (planta, flor, rizoma e pó).....	41
Figura 6: Atividade da curcumina na mucosa.	43
Figura 7: Gráfico de documentos publicados por ano gerado a partir da chave de busca: ("Inflammatory Bowel Disease" OR "Crohn Disease" OR "Proctocolitis") AND (Curcuma or Curcumin*).	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características imunológicas e tratamento convencional das DIIs.	26
Tabela 2: Bases de dados eletrônicas e respectiva estratégia de busca.	53

1. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) são afecções crônicas, que acometem o trato gastrointestinal (TGI), de caráter recidivante, que cursa com períodos de exacerbação e remissão (MAGRO et al., 2017; STAPLEY et al., 2017). Suas principais formas de apresentação são a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC) (MURDOCH et al., 2015). Acredita-se que a sua etiopatogenia seja decorrente da perda de tolerância à microbiota intestinal, associada à resposta imunológica acentuada e a fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis (ILHARA; HIRATA; KOIKE, 2017).

Em geral, a incidência e prevalência das DIIs são mais elevadas em países industrializados (ORDAS et al., 2012), especialmente naqueles do norte da Europa Ocidental, Canadá, Estados Unidos da América, Austrália e Nova Zelândia (BURISCH; MUNKHOLM, 2013). O Brasil é considerado uma área de baixa prevalência de DIIs, apesar do aumento significativo da incidência destas doenças nos registros da literatura nacional nos últimos anos, principalmente na região sudeste (VICTORIA; SASSAK; NUNES, 2009; OLIVEIRA et al., 2010; KLEINUBING-JUNIOR et al., 2011; BARROS; SILVA; LINS NETO, 2014; PARENTE et al., 2015). As DIIs apresentam distribuição semelhante em ambos os sexos, com tendência para sexo feminino na DC, e acometem com mais frequência adultos jovens, na faixa etária entre 20 a 40 anos e com segundo pico a partir dos 55 anos (MISZPUTEN, 2002; DOROFEEV; SHVETS, 2014).

Apesar da etiologia das DIIs permanecer desconhecida, a resposta imune inadequada e persistente contra a microbiota intestinal comensal desempenha papel central na patogênese das DIIs. Há maior resposta das células-T ao conteúdo luminal intestinal acompanhado pelo influxo excessivo de neutrófilos na mucosa colônica, levando a inflamação persistente e destruição tecidual. O papel das citocinas pró-inflamatórias, interleucina (IL)-1, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-12 e interferongama (IFN- γ), ao iniciar e sustentar a inflamação da mucosa há muito foi estabelecido (ROGLER; ANDUS, 1998). O fator nuclear *kappa* B (NF- κ B) é o principal regulador da expressão dessas citocinas, e está fortemente ativado na RCU e na DC, sugerindo importante função na patogênese de ambas as doenças (DAVIES; ABREU, 2015).

A abordagem convencional das DIIs tem por objetivo induzir e manter a remissão clínica, livre de corticosteroides, minimizando assim o impacto na qualidade de vida (D'HAENS et al., 2014). Atualmente, diversos medicamentos, incluindo sulfasalazina (SZ),

mesalasina, corticosteroides, imunomoduladores e terapia biológica são usados para tratar pacientes com DII ativa. No entanto, esses medicamentos estão associados às reações adversas que aumentam as complicações da doença quando utilizados para induzir remissão ou para evitar recidiva (HARBORD et al., 2017).

Dado que a maioria dos pacientes com DIIs (aproximadamente 70%) tem um curso clínico que alterna entre exacerbação e remissão, há necessidade de identificar novos agentes terapêuticos bem tolerados capazes de auxiliar no tratamento de pacientes com DIIs como alternativa aos agentes convencionais (HANAUER, 2006).

A curcumina é o pigmento amarelo bioativo da cúrcuma ou *Curcuma Longa*, uma planta pertencente à família *zingiberaceae* nativa da Índia e do sudeste da Ásia. A cúrcuma é comumente usada na cozinha tradicional indiana e como medicamento na medicina ayurvédica. A curcumina desperta o interesse de pesquisadores devido às suas ações farmacológicas e propriedades anti-inflamatórias, antitumorais e antiproliferativas (GUPTA; KISMALI; AGGARWAL, 2013).

O mecanismo principal, pelo qual a curcumina medeia esses efeitos, está ligado à atividade de supressão do NF- κ B. Além disso, a atividade da curcumina inclui a supressão da IL-1 e de TNF- α , duas principais citocinas que desempenham papéis importantes na regulação das respostas inflamatórias (SAHEBKAR et al., 2016). Por essas atividades importantes, a curcumina é considerada um tratamento potencial nas DIIs.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Doenças Inflamatórias Intestinais: aspectos clínicos e epidemiológicos

A RCU é caracterizada pela inflamação das camadas intestinais, mucosa e submucosa, com acometimento do reto e extensão variável do cólon de forma contínua (MAGRO et al., 2017). Pode ocorrer em qualquer faixa etária, atingindo ambos os sexos de forma homogênea (SILVA et al., 2015). Os sintomas da RCU são dependentes da extensão e gravidade da doença. A diarreia sanguinolenta é mais frequentemente observada, mas sangramento retal, eliminação de muco, urgência fecal ou tenesmo e evacuação noturna também são relatados (MARANHÃO; VIEIRA; CAMPOS et al., 2015; MAGRO et al., 2017).

Por outro lado, a DC é caracterizada por inflamação transmural, envolvendo todas as camadas do TGI, afetando de modo descontínuo qualquer porção deste, embora as regiões mais comumente acometidas sejam íleo e cólon (GOMOLLÓN et al., 2017). Manifestações perianais da doença, como fístulas, estão presentes em pelo menos 10% dos casos, no momento do diagnóstico (MURDOCH et al., 2015). Os sintomas são heterogêneos, pois dependem do segmento intestinal afetado e da gravidade da doença. Geralmente incluem diarreia por mais de seis semanas, dor abdominal e / ou perda de peso. Assim como na RCU, os sintomas sistêmicos como mal-estar, anorexia e febre são característicos da atividade de doença (VAN ASSCHE et al., 2010; LAASS et al., 2014).

As manifestações clínicas da DC variam também de acordo com a forma evolutiva que a doença adquire. São três os fenótipos: inflamatório ou não estenosante não penetrante, caracterizado por processo inflamatório contínuo; estenosante, com o surgimento de regiões de estreitamento do lúmen intestinal; e penetrante, com o surgimento de fístulas (enteroentéricas, enterovesicais, enterocutâneas) (SOFIA et al., 2014).

Embora afetem principalmente o TGI, ambas as doenças podem afetar outros órgãos e sistemas. Os sinais e sintomas não intestinais são denominados manifestações extraintestinais, que podem preceder o diagnóstico e são observadas em até 50% dos pacientes (HARBORD et al., 2016). Os órgãos mais comumente afetados são pele, articulações, olhos, fígado e trato biliar (ISENE et al., 2015). A patogênese destas manifestações extraintestinais não é totalmente conhecida, mas há evidência de que fatores ambientais, imunológicos e genéticos estejam implicados (KARMIRIS et al., 2016).

de DIIs na América do Norte e Europa e crescente nos países recém-industrializados da África, Ásia e América do Sul, incluindo o Brasil (NG et al., 2017).

As taxas de incidência podem variar de 0,5 a 31,5 casos de RCU e de 5 a 10 casos de DC por 100.000 pessoas por ano, dependendo da população estudada (BURISCH; MUNKHOLM, 2013). As taxas de prevalência, incidência e mortalidade no Brasil, em sua totalidade, ainda são desconhecidas, existem poucos estudos epidemiológicos nacionais, possivelmente devido à inexistência até o momento de sistemas integrados de notificação de diagnóstico das DIIs, mas um número cada vez maior de estudos regionais vem sendo realizados, o que pode, ainda que de maneira não linear, fornecer melhores dados sobre a prevalência e incidência das DIIs no Brasil (KLEINUBING-JÚNIOR et al., 2011).

Victoria et al. (2009) estimaram a incidência e prevalência de DIIs na cidade de Botucatu, no estado de São Paulo, durante o período de 20 anos (1986 - 2005). Embora tenha sido verificada maior incidência da RCU (4,48 casos/100.000 habitantes) em relação à DC, houve decréscimo a partir de 2001. As prevalências de DC e RCU atingiram 5,65 e 14,81 casos/100.000 habitantes, respectivamente. No estudo realizado por PARENTE et al. (2015), foram avaliadas as características demográficas e os fenótipos clínicos das DIIs em Teresina, no Piauí, demonstrando que do total de 252 pacientes com DIIs incluídos, 152 (60,3%) tinham RCU e 100 (39,7%) DC, a maioria era de jovens adultos com menos de 40 anos e com baixa renda anual.

Em estudo recente, Martins (2017) avaliou a prevalência e a incidência de DIIs na cidade de Uberlândia, no estado de Minas Gerais, durante o período de 1999 a 2014. A prevalência foi de 13,6 casos/100.000 habitantes para RCU e 13,7 casos/100.000 para DC. A incidência foi similar em ambas as doenças, sendo de 1,7 casos/100.000/ano para RCU e 1,8 casos/100.000/ano para DC. Outro estudo recente que estimou a prevalência e a incidência das DIIs no estado de São Paulo entre 2012 e 2015 apresentou taxa média de incidência anual de DIIs de 13,31 casos novos/100.000 habitantes/ano (DC = 6,14 casos novos/100.000 habitantes/ano) (RCU = 7,16 casos novos/100.000 habitantes/ano) e prevalência de 24,3 casos/100.000 habitantes para DC e 28,3 casos /100.000 habitantes para RCU (GASPARINI, 2018).

Apesar da prevalência de DIIs na população brasileira ser baixa em comparação com a população da Europa (RCU: 505 casos/100.000 habitantes e DC: 322 casos/100.000) e na América do Norte (RCU: 286 casos/100.000 e DC: 319 casos/100.000) é alta em comparação com outras regiões consideradas de baixa incidência, como a Ásia (RCU: 6,3 casos/100.000

habitantes e DC: 5,0 casos/100.000 habitantes) (NG, 2017). Há alguns anos, a RCU era considerada mais comum, porém, com o aumento do número de casos de DC, esta tendência mudou. A incidência anual na América do Norte, tanto de DC como de RCU, se apresenta bastante equilibrada atualmente (MOLODECKY, 2015).

2.2. Etiopatogênese das doenças inflamatórias intestinais

A etiologia das DIIs não está completamente elucidada, no entanto, acredita-se que seja multifatorial, na qual susceptibilidade genética, fatores ambientais, microbiota intestinal e o sistema imunológico estejam envolvidos em sua patogênese (LODDO; ROMANO, 2015).

Embora os estudos de associação do genoma humano tenham mostrado que as DII possuem importante componente genético, a predisposição genética somente não é suficiente para ocasionar o desenvolvimento da doença. Outros fatores, incluindo os ambientais, devem desempenhar papel determinante, sugerindo o fenômeno de "gatilhos múltiplos" que precipitam o surgimento da doença (LEONE; CHANG; DEVKOTA, 2013). Segundo Ananthkrishnan (2012), nenhum fator de risco isolado é capaz de desenvolver as DIIs, mas as interações entre eles levam ao desenvolvimento das doenças (Figura 2).

Fatores genéticos

Existem amplas evidências de que as DIIs são determinadas em grande parte por predisposição genética: as diferenças étnicas, a agregação familiar, a concordância entre gêmeos monozigóticos, a existência de síndromes genéticas que incluem as DIIs, a associação com marcadores genéticos específicos e a associação a regiões cromossômicas específicas. Dessa forma, é fundamental conhecer os genes responsáveis e a forma como atuam para se desenvolver métodos de prevenção da doença, tratamentos e identificação dos indivíduos susceptíveis (SARTOR, 2006; LODDO; ROMANO, 2015).

Uma meta-análise, utilizando dados de estudos de associação do genoma, incluindo mais de 75.000 pacientes adolescentes e adultos com DIIs e controles saudáveis, identificou 163 *loci* (do latim, "lugares") de susceptibilidade para DIIs, abrangendo aproximadamente 300 potenciais genes candidatos. Destes 163 *loci*, 110 conferiram risco para desenvolvimento de ambos os fenótipos, o que mostra o compartilhamento de bases genéticas comuns e, portanto, de semelhantes mecanismos em seu desenvolvimento. Dos *loci* restantes, 30 são classificados como específicos para DC e 23 para RCU. Muitos *loci* das DIIs também estão

implicados em outros distúrbios imunomediados, principalmente espondilite anquilosante e psoríase (JOSTINS et al., 2012).

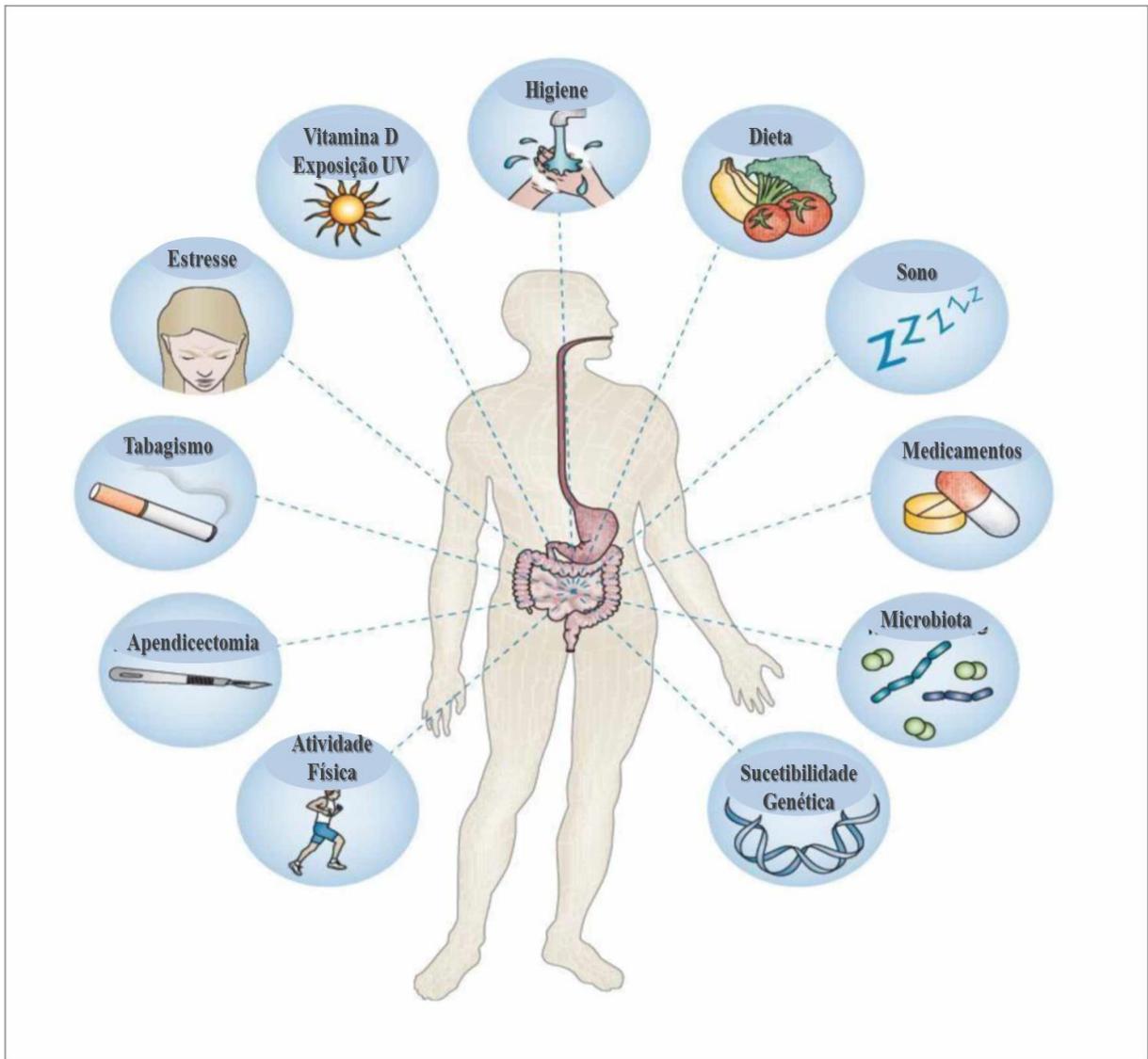


Figura 2: Fatores genéticos, imunológicos, ambientais e microbianos associados às DII.

Fonte: Ananthakrishnan (2015).

As variações genéticas, de maneira geral, relacionam-se com o reconhecimento de antígenos bacterianos e com os mecanismos de defesa do organismo e essas alterações contribuem para o estado de inflamação intestinal (YE; MCGOVERN, 2016). Nesse sentido, os estudos atuais concentram cada vez mais atenção na interação entre o sistema imune da mucosa hospedeira e microrganismos, tanto na superfície da célula epitelial quanto no lúmen

do intestino. Em particular, no contexto desta carga de genes de suscetibilidade às DIIs, quanto aos componentes que fazem com que a microbiota intestinal comensal mude de uma relação simbiótica para uma relação patogênica com o hospedeiro (JOSTINS et al., 2012).

O gene CARD15 (*caspase recruitment domain-containing protein 15*), inicialmente chamado de NOD2 (*nucleotide-binding oligomerization domain2*), localizado na região IBD1 (*Inflammatory Bowel Disease1*) do cromossomo 16, é o mais estudado e suas variantes genéticas estão relacionadas com aumento da susceptibilidade ao desenvolvimento de DC, sendo observadas em aproximadamente 25 a 35% dos pacientes com ascendência europeia (SARTOR, 2006, SAADATI et al., 2016). O polimorfismo do gene NOD2/CARD15 tem sido associado à localização ileal e aos fenótipos estenosante e penetrante da DC (CLEYNEN et al., 2013). Os fatores genéticos parecem ser mais importantes na DC do que na RCU, no entanto, ambas podem resultar da combinação de causas genéticas e ambientais (BOLAND, 2010).

Há ativação das cascatas do NF- κ B e das proteína-quinases ativadas por mitógenos (MAP-K) em resposta a estímulos de antígenos bacterianos. O NF- κ B desempenha função importante na manutenção da homeostasia da mucosa e age como mediador nas respostas específicas a patógenos. É fator de transcrição pró-inflamatório, induzindo a expressão de mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese da DC, como TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-12; IL-18), anti-inflamatórias (IL-10), quimiocinas (IL-8) e moléculas de adesão, as defensinas (LODDO; ROMANO, 2015).

Os genes mais associados com a RCU são aqueles que codificam o sistema antígeno leucocitário humano (HLA - *human leukocyte antigen*), situados no braço curto do cromossomo 6, sua principal função é promover o reconhecimento dos antígenos pelos linfócitos T, sendo caracterizados por serem altamente polimórficos (DIGNASS et al., 2012). Os de classe II DR2, DR9 e DR β 1, que codificam glicoproteínas presentes nas membranas de linfócitos B, macrófagos, monócitos, células de *Langerhans*, células dendríticas, células endoteliais e linfócitos T ativados, foram identificados como genes de susceptibilidade para RCU, enquanto DR4 foi verificado como gene protetor. O haplótipo HLA-DR β 1 está associado à susceptibilidade de doença extensa e aumento do risco de colectomia (SARLOS et al., 2014).

Outros genes que possuem forte associação com a RCU são os que codificam as proteínas da via de sinalização Janus Kinase/Tradutores de Sinal e Ativadores de Transcrição (JAK/STAT - *signal transducers and activators of transcription*), a proteína tirosina quinase

JAK2, no cromossomo 9, e a STAT3, no cromossomo 17, regulando a expressão de uma variedade de genes em resposta a estímulos celulares, e assim desempenha papel fundamental em diversos processos, tais como o crescimento celular e a apoptose (POLGAR et al., 2012).

A identificação de variantes genéticas pode definir um fenótipo da doença específica para auxiliá-lo no acompanhamento da progressão clínica e, eventualmente, desenvolver novas terapias direcionadas (LODDO; ROMANO, 2015).

Fatores imunológicos

A contribuição das disfunções no sistema imunológico no desenvolvimento da DII é amplamente aceita. Nestas doenças, ocorrem defeitos na defesa imunológica contra microrganismos intestinais em dois níveis, com falha da barreira epitelial mucosa e alteração da resposta imunológica inata e adquirida do hospedeiro (MATRICON; BARNICH; ARDID, 2010). O sistema imunológico funcionando adequadamente reage a organismos estranhos, como vírus e bactérias, para proteger o hospedeiro. Na DII, o sistema imunológico responde de forma incorreta aos gatilhos ambientais, o que causa inflamação do trato gastrointestinal (LEE; CHO, 2018).

O primeiro mecanismo de defesa do intestino é o epitélio, que unido por junções oclusivas (*tight junction*), constitui barreira física que impede a penetração de elementos nocivos com potencial de estimulação do sistema imunológico. O aumento na permeabilidade intestinal tem sido observado em pacientes com DII e em alguns dos seus parentes em primeiro grau. A redução de outros fatores protetores, como defensinas na DC e de certos tipos de mucina na RCU, também é frequente (GERSEMANN et al., 2012). Isto associado à alteração do balanço entre as bactérias benéficas e patogênicas na microbiota intestinal, descrito nas DII, implica na perda da tolerância às bactérias entéricas comensais, favorecendo a instalação, amplificação e a perpetuação do processo inflamatório nesses indivíduos (MASAKAZU; YASUHIRO; MAMORU, 2010).

A imunidade inata é responsável pelas respostas iniciais e rápidas, que localizam e erradicam patógenos invasores para a sobrevivência do hospedeiro. No intestino, inclui as células epiteliais fagocíticas da barreira intestinal e de dentro da lâmina própria, como macrófagos, células dendríticas e neutrófilos (SIEGMUND; ZEITZ, 2011). Os neutrófilos são as células que primeiro respondem a todos os tipos de insulto e desempenham papel central no processo inflamatório. Durante a resposta inata inicial, há aumento da permeabilidade vascular e observa-se infiltração de neutrófilos nos tecidos, onde liberam peptídeos

antimicrobianos e espécies reativas de oxigênio que podem, por si só, causar danos aos tecidos. Essas células também recrutam e ativam outros glóbulos brancos do sangue (por exemplo, macrófagos), por meio da produção de quimiocinas, TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8 (GERSEMANN et al., 2012).

As células apresentadoras de antígenos (neutrófilos, macrófagos e células dendríticas) expressam vários tipos de receptores da imunidade inata, como receptores do tipo Toll (TLR) e tipo Nod (NLR, - *nucleotide-binding oligomerization domain like receptors*), que reconhecem padrões microbianos gerais. Adequada resposta imunológica inata é fundamental para o reconhecimento da microbiota intestinal e o desenvolvimento do processo de tolerância. Nas DIIs, há um defeito na imunidade inata, de modo que as bactérias que deveriam ser reconhecidas e toleradas exacerbam e deflagram a inflamação (LEE; CHO, 2018).

Por outro lado, há incremento na imunidade adaptativa, caracterizada por resposta altamente específica (Tabela 1), ocorre hiperativação da resposta imunomediada por células T *helper2* (Th2), com aumento da infiltração de células *natural-killer* (NK) no cólon, que está associada à hipersecreção de IL-13, com potencial citotóxico. As secreções de IL-5 e IL-17 também se encontram aumentadas na RCU. Na DC, ocorre ativação excessiva da resposta de células T *helper1* (Th1), com maior secreção de IFN- γ , IL-1 β e TNF- α . Na mucosa intestinal dos pacientes com DC, os macrófagos que, juntamente com as células dendríticas, atuam como apresentadores de antígenos e produzem grandes quantidades de citocinas indutoras, como por exemplo, IL-12, e IL-18 (DANESE; FIOCCHI, 2011; GERSEMANN et al., 2012).

Uma população celular especialmente importante para a defesa imunológica do intestino é a das células T reguladoras (Treg), uma vez que, ao contrário da imunidade sistêmica, é fundamental manter a supressão imunológica da mucosa intestinal, visto que a presença de bactérias comensais junto à falha da função das células Treg pode levar a um distúrbio inflamatório e desregulação da homeostase imune. As células Treg secretam IL-10, que é uma citocina anti-inflamatória. Outra citocina imunossupressora, o Fator de Transformação do Crescimento beta (TGF- β), é produzida pelas células Th3, promove a produção de imunoglobulina A (IgA) e suprime a ativação das células T e B (SIEGMUND; ZEITZ, 2011).

Tabela 1: Características imunológicas e tratamento convencional das DIIs.

DOENÇA	CITOCINAS ENVOLVIDAS	Th1/Th2	TRATAMENTO CONVENCIONAL
DC	IFN- γ , IL-12, TNF- α	Th1	Anti-inflamatórios, corticosteroides, imunomoduladores, terapia biológica
RCU	IL-5, IL-17, IL-13	Th2	Aminosalicilatos, corticosteróides, imunomoduladores, terapia biológica

LEGENDA: DC - doença de Crohn; RCU - retocolite ulcerativa; IFN- γ - interferon gama; IL-12 - interleucina 12; TNF- α - fator de necrose tumoral alfa; IL-5 - interleucina 5; IL-17 - interleucina dezessete, IL-13 - interleucina treze; Th1 - T *helper* 1; Th2 - T *helper* 2.

A ativação de células Treg indiferenciadas *ou naive* depende da presença do TGF- β (do inglês, *transforming growth factor β*). Estudos têm mostrado que os pacientes com DIIs possuem número reduzido de células Treg em relação aos pacientes saudáveis e um número maior de Th17, assim como as citocinas IL-17, IL-1 e IL-6, levando a um desequilíbrio entre células responsáveis pelo reparo dos tecidos (Tr) e citocinas pró-inflamatórias causando acentuação da inflamação. (HUANG; CHEN, 2016).

Há evidências de que a IL-10 liberada pelas células Treg pode suprimir a inflamação intestinal e diminuir a progressão da colite, mostrando seu potencial efeito anti-colite (LEE; CHO, 2018). A ablação de células Treg ou o comprometimento da sinalização TGF- β em células Treg aumentam a progressão da colite (BOEHM et al., 2012; GEEM et al., 2015).

A ativação de células-T indiferenciadas, os principais condutores da resposta imunológica, é precipitada pelas células apresentadoras de antígeno. A secreção de citocinas também induz a maturação dessas células-T, que é presumivelmente influenciada por fatores genéticos e ambientais envolvidos na patogênese das DIIs (DAVIES; ABREU, 2015).

Fatores ambientais

Dados epidemiológicos e laboratoriais, bem como observações clínicas indicam a importância da influência do ambiente no desenvolvimento das DIIs. Diante disso, muitos possíveis fatores têm sido investigados, incluindo tabagismo, hábitos alimentares, estilo de

vida, condições de higiene e sanitárias, composição da microbiota intestinal, aspectos psicológicos, utilização de medicamentos anti-inflamatórios não esteroides e de contraceptivos orais, apendicectomia, ausência de aleitamento materno, bem como ocorrência de infecções prévias (ANANTHAKRISHNAN, 2015).

A associação entre dieta e DII tem sido extensivamente estudada. Alguns mecanismos pelos quais os fatores dietéticos influenciam o desenvolvimento das DIIs incluem modulação dos mediadores inflamatórios, efeitos na permeabilidade da mucosa intestinal, promoção da alteração na expressão de genes e indução de mudanças na composição da microbiota intestinal (CHAPMAN-KIDDELL et al., 2010; CABRÉ; DOMÈNECH, 2012). O padrão de dieta ocidental, com elevada ingestão de açúcar refinado, gorduras poli-insaturadas ômega-6, alimentos ultraprocessados, ricos em ácidos graxos trans e carne vermelha, além do consumo reduzido de fibra dietética, frutas, verduras e peixes está implicado no aumento da incidência de DIIs, conforme demonstrado na figura 3 (HASKEY; GIBSON, 2017).

Da mesma forma, há indícios de que a dieta possa modular significativamente a atividade da doença (DIXON et al., 2015). Alguns componentes dietéticos, com propriedades anti-inflamatórias, como ácidos graxos n-3, fibras prebióticas e especiarias podem ter efeitos benéficos sobre o curso de doença e na melhora dos sintomas (URANGA et al., 2016). Segundo Limketkai et al. (2018) os princípios gerais de uma dieta anti-inflamatória incluem o aumento do consumo de frutas e vegetais, proteínas à base de plantas, algumas proteínas animais magras, peixes gordurosos, fibras e certas ervas e especiarias, como cúrcuma e gengibre. Deve haver redução de carboidratos refinados, já cereais integrais podem ser consumidos com moderação. O azeite pode ser usado como fonte de gordura.

Devido as suas ações no sistema imunológico, a vitamina D tem sido apontada como possível fator dietético com papel na patogênese e no tratamento de doenças autoimune, como as DIIs (LEGAKI; GAZOULI, 2016). A formação de vitamina D (colecalfiferol) ocorre a partir da exposição à radiação ultravioleta B e através do consumo alimentar. Quando exposto à radiação ultravioleta, o precursor cutâneo da vitamina D, o 7-deidrocolesterol, origina a pré-vitamina D3. A vitamina D, através da hidroxilação no fígado, é convertida em 25-hidroxicolecalciferol 25(OH)D (calcidiol-forma circulante em maior quantidade, porém biologicamente inerte). A etapa final é a hidroxilação adicional nas células do túbulo proximal do rim, originando a forma biologicamente ativa 1,25 di-hidroxicolecalciferol 1,25(OH)2D3 (calcitriol) (NARULA; MARSHALL, 2012). As concentrações séricas reduzidas de 25(OH)D têm sido descritos nas DIIs. O mecanismo pelo qual a deficiência de vitamina D ocorre mais

frequentemente em pacientes com DIIs parece ser devido à baixa ingestão e má absorção de vitamina D, e a menor exposição solar (ABRAHAM; PRASAD; MALATY, 2014).

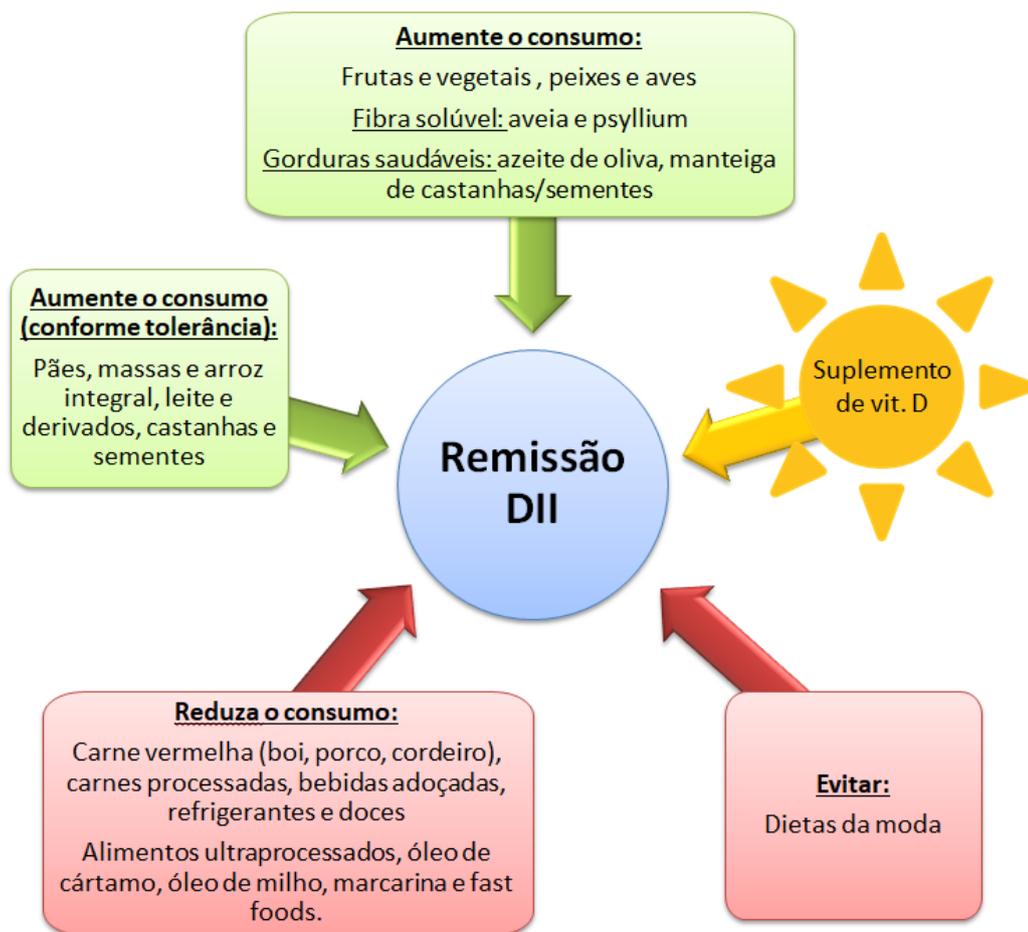


Figura 3: Resumo das recomendações dietéticas práticas para manutenção da remissão nas DIIs.

Fonte: Adaptado de Haskey; Gibson (2017).

Esse hormônio lipossolúvel que possui propriedades imunomoduladoras é apontado como possível agente que atenua a inflamação (LIMKETKAI et al, 2017). O maior estudo para avaliar especificamente os efeitos da suplementação de vitamina D na atividade da DC randomizou 94 indivíduos em remissão para receber 1200 UI de vitamina D3 ou placebo. O grupo da vitamina D, comparado com o grupo placebo, experimentou uma menor taxa de recaída (13% vs 29%) (JORGENSEN et al., 2010). Uma metanálise de ensaios clínicos ainda não existe, mas está registrada e em andamento através da Colaboração Cochrane (LIMKETKAI et al., 2015).

A cúrcuma tem sido citada como tratamento anti-inflamatório fitoterápico, por possuir compostos bioativos como a curcumina, que possibilitam a mesma ação proposta pelos medicamentos alopáticos utilizados nesses agravos levando a redução da inflamação (MARMITT et al., 2015). As propriedades anti-inflamatórias de curcumina são atribuídas à sua interferência com a cascata do ácido araquidônico e bloqueio da ação do NF- κ B que está envolvida na regulação das enzimas pró-inflamatórias, incluindo a ciclooxigenase (COX-2), mieloperoxidase (MPO), 5-lipoxigenase (LOX) e isoforma indutível da óxido nítrico sintase (iNOS) (ALI; SHAKIR; MORTON, 2012).

A cúrcuma é utilizada como tempero em preparações culinárias, porém para fins de pesquisa é administrada principalmente por via oral na forma de cápsulas preenchidas com curcumina em pó (HASKEY; GIBSON, 2017). Após a administração de curcumina na colite experimental ocorre alteração na resposta imunitária: diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-1 β , IL-12, ou IFN- γ e aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias (CUNHA NETO et al., 2018). Mais pesquisas sobre definição de dose são necessárias para determinar de forma conclusiva o uso terapêutico ideal da curcumina para as DIIs. Além disso, a maioria dos estudos que discute as recomendações dietéticas, conclui que são necessárias dietas individualizadas para os pacientes com DIIs (FORBES et al., 2017).

No que se refere à microbiota intestinal, os pacientes com DIIs apresentam alteração em sua composição. Há disbiose caracterizada por redução dos membros dominantes da microbiota intestinal pertencentes aos filos *Firmicutes* e *Bacteroidetes*. Esse desequilíbrio causa mudanças funcionais que parecem estar envolvidas na fisiopatologia de muitas doenças, incluindo as DIIs (MORGAN et al., 2012; MATSUOKA; KANAI, 2015).

Probióticos são microrganismos vivos que, por definição, devem conferir um benefício à saúde do hospedeiro. Acredita-se que o mecanismo do efeito seja mediado pela introdução de bactérias benéficas no microbioma intestinal (HILL et al., 2014). Infelizmente, os probióticos mostraram-se até agora ineficazes na indução de remissão, manutenção da remissão e prevenção da recorrência pós-operatória na DC (SHEN; ZUO; MAO, 2014). Os dados são, no entanto, promissores no tratamento da RCU. Segundo o último *guideline* da ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) sobre nutrição nas DIIs, a terapia com probiótico usando *Escherichia coli* Nissle 1917 ou VSL#3, mas não necessariamente outros probióticos, pode ser considerada para uso em pacientes com RCU leve a moderada para indução da remissão.

O VSL#3, um dos probióticos mais estudados, contém 5×10^{11} de bactérias liofilizadas/gr de 4 cepas diferentes de *Lactobacillus* (*L. plantarum*, *L. acidophilus*, *L. casei* e *L. delbrueckii*), 3 cepas de *Bifidobacterium* (*B. longum*, *B. breve* e *B. infantis*) e uma cepa de *Streptococcus salivaris*, demonstrou um excelente perfil de segurança (PARIAN et al., 2015). Estudos preliminares com este preparado sugerem efeitos benéficos como terapêutica de manutenção na RCU. Um estudo randomizado, controlado por placebo revelou que os doentes com RCU tratados com VSL#3 tiveram uma diminuição de 85% na taxa de recidiva (SOOD et al., 2009).

O uso dos antibióticos diminui o número as bactérias que ajudam a manter a microbiota intestinal em bom funcionamento (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroidetes* e *Firmicutes*). Esses efeitos na composição da microbiota intestinal levam ao aumento de microrganismos patogênicos que podem influenciar no desenvolvimento das DIIs (NEUMAN; NANAU, 2012). Assim, as investigações desenvolvidas mostraram que o uso de antibióticos durante o primeiro ano de vida se encontra associado a um risco até três vezes superior de desenvolver DIIs em idade pediátrica, o que foi mais frequentemente demonstrado para a DC do que para a RCU (UNGARO et al., 2014). Foi ainda documentado efeito dose-resposta, bem como uma relação inversa entre a idade em que ocorre a exposição aos antibióticos e o aumento do risco associado às DIIs (KRONMAN et al., 2012).

Além disso, descobriu-se que indivíduos adultos que realizaram tratamento com antibióticos nos últimos 2 a 5 anos possuem risco aumentado de desenvolver RCU e/ou DC, observando-se uma relação dose-resposta (UNGARO et al., 2014). Porém, tal como referem alguns autores, estes estudos são suscetíveis a vieses de diagnóstico, na medida em que o aparecimento da DII poderá cursar com um quadro semelhante a uma infecção gastrointestinal bacteriana, motivando a terapêutica com antibióticos, embora alguns pesquisadores tenham previsto este fato e, por isso, tenham utilizado métodos para evitar tais vieses (KRONMAN et al., 2012; SHAW; BLANCHARD; BERNSTEIN, 2011).

Nos países desenvolvidos, além das modificações nos hábitos alimentares, há também a inatividade física que pode influenciar o curso da doença. Um estudo que avaliou o efeito do estilo de vida e atividade física como agentes causais para o início das DIIs demonstrou que a atividade física está inversamente correlacionada com a inflamação sistêmica. Isso pode significar que atividade física tem propriedades anti-inflamatórias e pode ter benefícios para esses doentes, além de aumentar a resistência à infecções (LAMBIDIN; ROWE; BORUM, 2018).

O efeito anti-inflamatório do exercício físico pode ser mediado através de miocinas que são péptidos que se libertam dos miócitos quando o músculo contrai. A libertação de miocinas como a IL-15 tem efeitos anti-inflamatórios que se contrapõe aos efeitos inflamatórios induzidos pela expressão de TNF- α , leptina, e outras adipocitocinas pelo tecido adiposo mesentérico. A ação anti-inflamatória do exercício físico pode ser devido a dois fatores: redução da massa gorda e, conseqüente redução na produção de agentes pró-inflamatórios, e, ao mesmo tempo, a uma ação anti-inflamatória devido à produção de agentes anti-inflamatórios quando da contração muscular, no exercício físico (LYKOURAS; KARKOULIAS; TRIANTOS, 2017).

Os anticoncepcionais orais podem influenciar o desenvolvimento das DIIs por meio dos seus efeitos relacionados com os estrogênios. Estes alteram a permeabilidade intestinal e os níveis de estrogênio e de androgênio endógenos, potencializando o desenvolvimento de doenças autoimunes mediadas pelas células Th-1 e Th-2 e modificando a composição da microbiota intestinal (KHALILI, 2016). Deste modo, alguns investigadores referem que a utilização de anticoncepcionais contendo estrogênio esta associada a um maior risco de desenvolver RCU e DC, o qual é independente da redução da dose, mas reversível com a descontinuação da terapia (KHALILI et al., 2013). De forma semelhante, um estudo revelou que a endometriose se associa a uma maior frequência de RCU e de DC, o que apoia a influência dos fatores hormonais no desenvolvimento das DIIs (JESS et al., 2012).

O tabagismo é um dos fatores ambientais de risco para DIIs mais importantes caracterizados na literatura, porém essa associação é, por vezes, contraditória, complexa e seu mecanismo patogênico ainda não está claro (LEGAKI; GAZOULI, 2016). Historicamente, estudos demonstraram o efeito protetor do tabagismo na RCU, maior risco para o desenvolvimento de doença em ex-fumantes, e piora da evolução clínica com a cessação do hábito de fumar (BASTIDA; BELTRÁN, 2011). Dessa forma, foi observado também, risco reduzido de RCU em fumantes, além de pacientes com curso mais brando de doença, com menor número de internações, necessidade de esteróides e colectomia (PARKES; WHELAN; LINDSAY, 2014).

Por outro lado, uma recente metanálise reunindo 16 estudos que avaliaram o efeito do tabagismo sobre a extensão e atividade de doença, necessidade de colectomia e desenvolvimento de bolsite, concluiu que o tabagismo parece não afetar a história natural da RCU. Comparados aos não fumantes, não foram observados benefícios em relação aos desfechos avaliados (TO; FORD; GRACIE, 2016).

Vários estudos demonstraram os efeitos prejudiciais do tabagismo sobre a probabilidade de intervenção cirúrgica e complicações após a cirurgia em pacientes com DC. Uma coorte de 174 pacientes com DC acompanhados por 10 anos descobriu que os fumantes tinham um aumento de 29% no risco de cirurgia em comparação com os não fumantes (SUTHERLAND et al., 1990). Após ressecções intestinais, o tabagismo tem sido sugerido como forte preditor de recaída no pós-operatório, sendo duas vezes maior a necessidade de nova cirurgia (BEAUGERIE; SOKOL, 2012).

Dados de estudos observacionais mostram que o tabagismo aumenta a necessidade de esteroides, imunossupressores e cirurgias na DC. Por outro lado, a cessação do tabagismo pode melhorar o curso da doença (NUNES et al., 2013). Tendo em vista os efeitos adversos do tabagismo no curso da DC, o tabagismo deve ser desencorajado em todos os pacientes. A participação em programas ativos para deixar o hábito de fumar deve ser recomendada (NUNES et al., 2016).

2.3. Diagnóstico e tratamento das doenças inflamatórias intestinais

Não há padrão ouro estabelecido para diagnosticar as DIIs, portanto, a investigação deve envolver história clínica, exame físico, achados endoscópicos, histológicos e radiológicos, associados a marcadores bioquímicos, além de exclusão de agente infeccioso (DIGNASS et al., 2012; MAGRO et al., 2017). Contudo, considerando esses critérios, cerca de 5% dos pacientes com acometimento colônico são inclassificáveis, sendo denominados como “tipos não classificados”. Nos casos em que foi realizada colectomia, e mesmo após análise da peça cirúrgica, não foi estabelecido diagnóstico, os pacientes são ditos com colite indeterminada (CI) (MOWAT et al., 2011).

O exame endoscópico é o método de escolha para o diagnóstico inicial, além de ser fundamental no manejo da doença, pois permite avaliar as características, a extensão e a gravidade das lesões, além da coleta de biópsias para análise microscópica (KIM; JANG, 2013). Os achados endoscópicos da RCU são caracterizados por mucosa edematosa, com perda do padrão vascular submucoso, enantema difuso, granularidade, exsudação e friabilidade. Quando a inflamação afeta todo o cólon, podem ser encontradas alterações no íleo terminal por ileíte de refluxo (DIGNASS et al., 2012).

Na DC, observam-se vilosidades com arquitetura irregular, inflamação focal (descontínua) crônica, com infiltração de linfócitos e células plasmáticas. Grande variedade

de características microscópicas que ajudam a estabelecer seu diagnóstico foi identificada, sendo a distorção de criptas e a presença de granulomas as mais frequentes (VAN ASSCHE et al., 2010; GOMOLLÓN et al., 2017).

As DIIs são estratificadas de acordo com a classificação clínica de Montreal, que pode ser utilizada na avaliação prognóstica da doença. A RCU é classificada segundo sua localização no TGI e a gravidade de doença. Já na DC, esta categorização considera, além da localização da doença, seu padrão evolutivo e a idade de início da mesma. A extensão da inflamação e a atividade da doença irão influenciar na escolha da melhor opção terapêutica para cada paciente (FRIES, 2018).

A abordagem convencional das DIIs tem por objetivo reduzir os sintomas, induzir a remissão clínica e depois mantê-la pelo maior tempo possível, livre de corticosteroides, minimizando assim o impacto na qualidade de vida (D'HAENS et al., 2014). Os aminosalicilatos (derivados de ácido 5-aminossalicílico), especialmente a mesalazina (5-ASA), atuam na indução e manutenção da remissão, sendo a terapia de primeira escolha para o tratamento da RCU, por inibir a ativação do NF- κ B (SALES-CAMPOS et al., 2015). Esses fármacos diminuem a resposta imune local, ao diminuir a secreção de anticorpos e a função dos linfócitos, inibem a quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos e protegem o epitélio intestinal. Também alteram as vias da ciclooxigenase (COX) o que leva a uma diminuição da produção de prostaglandinas a nível sistêmico (KHANNA; MARSHALL, 2017).

São utilizados também na DC para o tratamento de agudizações leve a moderadas e na manutenção da remissão, porém apresenta benefícios limitados da DC ativa. Nesses casos, a SZ é eficaz em pacientes com acometimento colônico, mas não em doença do intestino delgado, diante disso, o tratamento apropriado na indução da remissão é a budesonida oral ou outro corticosteroide sistêmico, enquanto as tiopurinas são a escolha para manutenção da remissão (GOMOLLÓN et al., 2017).

A abordagem terapêutica atual inclui o tratamento convencional "*step up*" e mais recentemente o tratamento "*top down*", conforme demonstrado na figura 3. O "*step up*" utiliza em primeira linha 5-ASA, corticosteroides de liberação controlada e/ou antibióticos, seguido por tratamento de segunda linha com corticosteroides orais e como terceira linha imunomoduladores e anticorpos anti-TNF- α . O tratamento mais recente "*top down*" proporciona benefícios significativos para doentes com DC grave. Ambas as estratégias terapêuticas têm o objetivo de induzir e manter a remissão clínica e suprimir a resposta inflamatória (GOMOLLÓN et al., 2017).

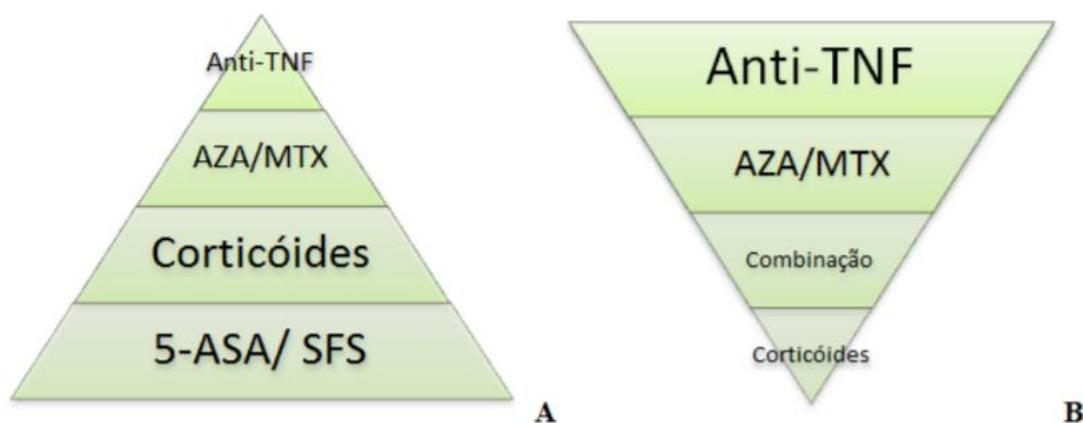


Figura 4: A - terapia *step-up*; B - terapia *top-down*.

Legenda: 5ASA - mesalazina, SFS - sulfassalazina, AZA - azatioprina, MTX - metotrexato.

Fonte: Adaptado de Buchner; Blonski; Lichtenstein, 2011.

Pacientes com características clínicas que sugerem mau prognóstico são os mais adequados para a introdução precoce da terapia imunossupressora. Os corticosteroides são agentes anti-inflamatórios potentes usados em crises moderadas e graves tanto na DC quanto na RCU, mas não devem ser empregados como drogas de manutenção, sendo aceitável a utilização da budesonida por tempo mais prolongado de no máximo seis meses, quando necessário. Tão logo o paciente configure dependência do corticoide (necessidade de corticoide para manter remissão) ou refratariedade (não responder ao corticoide na dose de 0,75-1 mg/kg/dia de prednisona por 4-6 semanas), outras alternativas (ex.: imunossupressores, como azatioprina ou 6-mercaptopurina) devem ser instituídas (GOMOLLÓN et al., 2017). O uso de drogas imunossupressoras (tiopurinas, MTX, tacrolimus, talidomida, ciclosporina e infliximabe) é eficaz no tratamento DC ativa e inativa ou em casos de RCU corticodependente, bem como em pacientes pediátricos (RENNA; COTTONE; ORLANDO, 2014).

Como adjuvantes, as tiopurinas (azatioprina (AZA) ou mercaptopurina (MP)) são amplamente utilizadas como terapia de indução e manutenção de remissão em DC e nos casos de falha ou intolerância ao tratamento com derivados de 5-ASA em RCU ou para pacientes que necessitam de repetidos cursos de esteroide. Outro agente imunossupressor é o metotrexato (MTX), utilizado como segunda opção em doentes resistentes ou intolerantes a azatioprina ou mercaptopurina (SALES-CAMPOS et al., 2015).

Com os avanços na compreensão da fisiopatologia das DIIs e o advento de tratamentos biológicos, que visam diretamente mediadores pró-inflamatórios, os objetivos terapêuticos evoluíram, incluindo a cicatrização da mucosa intestinal. Infliximab e adalimumab, anticorpos monoclonais anti-TNF, têm demonstrado eficácia na indução e manutenção da remissão na RCU moderada a grave (AKIHO et al., 2015) e também em pacientes com DC com fenótipo inflamatório ou fistulizante (MOWAT et al., 2011).

O tratamento cirúrgico é considerado o último recurso, em casos de doença refratária à terapia medicamentosa. Na DC complicada, a cirurgia em estágio inicial é uma alternativa válida. Na RCU está indicada também na presença de câncer colo retal, e acometimento de coto retal de colectomia prévia (MOWAT et al., 2011).

2.4. Efeitos adversos, dependência e refratariedade à terapia farmacológica convencional

Os fármacos utilizados na terapia convencional estão associados a efeitos colaterais que aumentam complicações da doença quando utilizados para induzir remissão ou para evitar recidiva (HARBORD et al., 2017). Segundo Connor (2011) as reações adversas ao medicamento podem variar de acordo com o tipo do fármaco, dose, tempo da terapia e gravidade da doença. Os principais efeitos adversos são: náuseas, dor estomacal, pirose, dor nas costas, cefaleia, dores musculares ou articulares, osteoporose, fraturas ósseas, visão turva, catarata, glaucoma e aumento da incidência de infecções bacterianas e fúngicas.

Com relação aos aminossalicilatos, a maioria dos pacientes intolerantes à SZ tolera a messalazina, uma vez que os efeitos adversos associados à sulfapiridina não estão presentes. Os eventos adversos com a SZ podem atingir de 10 a 45% dos pacientes. Já a intolerância a 5-ASA é menos frequente, e os efeitos adversos sérios são muito raros, sendo a nefrotoxicidade a mais preocupante (KHANNA; MARSHALL, 2017).

Di Paolo et al. (2001) em seu estudo que acompanhou uma coorte por oito anos relataram eventos adversos em 20% dos pacientes tratados com SZ versus 6,5% naqueles tratados com 5-ASA. Os efeitos adversos mais comuns da SZ foram dispepsia, erupção cutânea e cefaleia, em 62%, 35% e 27% pacientes respectivamente, já os da 5-ASA incluíam erupção cutânea, diarreia, dor de cabeça e febre, que ocorreram em 37%, 25%, 17% e 17% dos pacientes, respectivamente.

No que diz respeito aos corticóides, três grupos de eventos adversos podem ser identificados: [1] Efeitos precoces devido às doses supra-fisiológicas usadas para induzir a remissão na DC ativa inclui efeitos cosméticos (acne, “face de lua cheia”, edema, ganho de peso, estrias da pele, pêlos faciais), distúrbios do sono e do humor, dispepsia ou intolerância à glicose (GOMOLLÓN et al., 2017). [2] Efeitos associados ao uso prolongado (geralmente > 12 semanas, mas às vezes menos) incluem catarata subcapsular posterior, osteoporose, osteonecrose da cabeça femoral, miopatia e suscetibilidade à infecções. A budesonida causa menos redução na densidade mineral óssea do que prednisona (média -1.04% vs -3.84% em 2 anos em um estudo randomizado de 272 pacientes) (SCHOON et al., 2005). [3] Os efeitos durante a abstinência incluem insuficiência adrenal aguda, síndrome de pseudo-reumatismo (com mialgia, mal-estar e artralgia) ou aumento da pressão intracraniana (FIDDER et al., 2009).

O uso crônico de agentes anti-TNF tem sido associado a uma série de efeitos adversos, como manifestações dermatológicas, artralguas, reações colaterais da injeção, infecções ou malignidades (LICHTENSTEIN et al., 2012). Uma das principais preocupações de segurança com agentes imunossupressores biológicos é o potencial para infecções graves, definidas como fatais, com risco de vida ou que causam hospitalização prolongada, e essa preocupação inclui infecções oportunistas (IOs). Essas infecções, causadas por organismos que se aproveitam de um sistema imunológico debilitado e causam doenças graves quando normalmente causariam doença leve ou ausente em um hospedeiro imunocompetente. Quando ocorrem, as IOs são frequentemente associadas com morbidade e mortalidade significativas, pois são frequentemente graves e difíceis de tratar (STALLMACH; HAGEL; BRUNS, 2010).

Em um estudo realizado por uma equipe de pesquisadores da Universidade de Boston junto com a *Food and Drug Administration* (FDA) em um centro de referência em pneumologia, a reativação ou desenvolvimento de tuberculose foi relatado em 24/100.000 pacientes tratados com terapia anti-TNF, em comparação com 6/100.000 não tratados (KEANE et al., 2001). Devido ao aumento do risco de infecções, os pacientes com febre, tosse, sintomas sistêmicos ou outra doença não explicada devem ser avaliados quanto à IOs, incluindo tuberculose ou infecção fúngica. Há outros eventos adversos menos frequentes, mas muito significativos clinicamente, como lesões dermatológicas, neurológicas, cardíacas e hepáticas que também estão relatados na literatura (SEHGAL; COLOMBEL; NARULA, 2016).

A utilização de dois fármacos concomitantemente, como a AZA ou o MTX e tratamentos biológicos é bastante frequente. Embora esta combinação possa aumentar a eficácia terapêutica e ajudar a prevenir a imunogenicidade, foram levantadas preocupações sobre o risco de efeitos adversos, particularmente infecções e malignidade (STALLMACH; HAGEL; BRUNS, 2010). A toxicidade precoce do MTX é principalmente gastrointestinal (náuseas, vômitos, diarreia e estomatite) e pode ser limitada pela co-prescrição de ácido fólico 5mg por dois ou três dias. O tratamento é descontinuado em 10–18% dos pacientes devido a outros efeitos adversos como alopecia, mielossupressão, dor abdominal, enxaqueca e artralgia (RENNA; COTTONE; ORLANDO, 2014). O MTX é contraindicado durante a gravidez e a concepção pode ser adiada por até seis meses após o término da terapia. As principais preocupações em longo prazo são hepatotoxicidade e pneumonia (GOMOLLÓN et al., 2015). A talidomida, que age como um inibidor da síntese de $TNF\alpha$, além de ser teratogênica, pode levar à neuropatia periférica, tontura e reações alérgicas (LAZZERINI et al., 2014).

Dependência de corticosteroides e refratariedade em pacientes com DIIs são indicadores de alto risco para o desenvolvimento de complicações relacionadas ao tratamento e insucesso da terapia convencional. Esses pacientes têm maior probabilidade de serem refratários a outros fármacos, de desenvolver complicações relacionadas à doença e ao tratamento de maneira geral, bem como, de serem submetidos à cirurgia (FAUBION et al., 2001).

A dependência de corticosteroides caracteriza-se por recidiva na redução da dose ou no prazo de um mês após o término da terapia ou quando não se pôde descontinuar o tratamento após administração por mais de 3-4 meses devido a recaídas. A resposta primária é definida como: melhora óbvia no número de evacuações, na presença de sangue nas fezes, da dor abdominal, da perda de peso ou de outros sintomas sistêmicos. A não-resposta primária acontece quando não há melhora nos sintomas clínicos supracitados. Já a não-resposta secundária ocorre quando a remissão primária foi alcançada, mas depois de determinado tempo o corticoide se tornou ineficaz e a refratariedade aos corticoides se dá quando não há resposta nem primária, nem secundária (LI et al., 2015).

Munkholm et al. (1994) estudaram prospectivamente os desfechos do primeiro tratamento com corticosteroides em pacientes com DC recém-diagnosticada entre 1979 e 1987 em Copenhague, na Dinamarca. Nesta coorte de 109 pacientes, uma das principais coortes que avaliou dependência e resistência a corticosteroides, a remissão completa foi obtida em 48%, a remissão parcial em 32% e 20% dos pacientes não apresentou nenhuma

resposta após 30 dias de tratamento. Entre os respondedores primários (remissão completa ou parcial), apenas 55% permaneceram em resposta prolongada após o término do tratamento, enquanto 45% recaíram ou não puderam descontinuar o tratamento dentro de um ano. Portanto, a resposta prolongada a esteroides foi evidente apenas em 44% dos pacientes, com 36% e 20% dos pacientes demonstrando dependência e resistência/refratariedade a corticoterapia, respectivamente.

Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo americano retrospectivo em que a remissão completa foi atingida em 58% dos pacientes com DC e em 54% dos pacientes com RCU, 26% e 30%, respectivamente, apresentaram remissão parcial e 16% dos pacientes em ambos os grupos apresentaram corticorresistência (FAUBION et al., 2001). Em outro estudo retrospectivo mais recente, realizado na China, de 2007 a 2011, 95% dos pacientes com RCU apresentaram resposta primária no primeiro mês e apenas 5% dos indivíduos não tiveram resposta a corticoterapia. No intervalo de um ano, 41,6% dos casos apresentaram resposta prolongada ao tratamento, enquanto 49,5% foram considerados como corticodependentes e 8,9% como corticorresistentes (LI et al., 2015).

Em uma coorte de cinco anos realizada no Reino Unido para avaliar a eficácia da terapia com corticosteroides em pacientes com DIIs os pesquisadores relataram que após um mês 51% dos pacientes apresentaram resposta completa, 31% resposta parcial e 18% demonstraram-se não responsivos a corticoterapia. Já na DC, 40% dos pacientes apresentaram resposta completa, 35% resposta parcial e a taxa de refratariedade chegou a 25% (HO et al., 2006).

Além da refratariedade aos corticosteroides que esta descrita na literatura científica há anos, problemas relacionados à eficácia dos novos tratamentos para DIIs também estão sendo descritos. Ben-Horin et al. (2015) relataram que os pacientes tratados com agentes biológicos podem experimentar uma perda de resposta sustentada à terapia ao longo do tempo, resultando na exacerbação dos sintomas das DIIs.

2.5. Aspectos psicossociais e influência da doença na qualidade de vida

Além dos efeitos adversos frequentemente presentes, as DIIs são conhecidas por afetar dimensões físicas, psicológicas, familiares e sociais da vida desses indivíduos devido a uma série de sintomas incapacitantes, que persistem, apesar do tratamento médico. O curso das DIIs pode ser imprevisível e deixar os indivíduos preocupados e inseguros com diversos

aspectos psicossociais (ALLEN et al., 2017). Apesar da melhora nas opções terapêuticas e no manejo da doença, as DIIs continuam a ter um impacto negativo na qualidade de vida (QV) dos pacientes. Isto se deve não somente aos sintomas das DIIs durante a fase ativa da doença, mas também ao sofrimento psíquico e as alterações nas relações interpessoais nos períodos de remissão clínica, que os acompanha a vida toda (BECKER et al., 2015).

Em uma revisão sistemática sobre comorbidades, como distúrbios mentais, associadas às DIIs, Mikocka-Walus et al. (2016) relataram que as taxas de ansiedade e depressão foram maiores nos indivíduos com DIIs do que nos controles saudáveis (ansiedade 19,1% vs 9,6%, depressão 21,2% vs 13,4%). Outra revisão sistemática de estudos qualitativos que exploraram o fenômeno de viver com DIIs demonstrou um impacto altamente negativo da doença sobre a QV desses pacientes (KNOWLES et al., 2018). Na Federação Europeia de Associações de Crohn e Colite Ulcerativa (n = 5576 participantes), 75% dos pacientes relataram que os sintomas afetaram sua capacidade de desfrutar de atividades de lazer e 69% sentiram que os sintomas afetavam sua capacidade de trabalho (GHOSH; MITCHELL, 2007). Em uma pesquisa da associação francesa de pacientes com DIIs (n = 1663), 12% dos pacientes relataram depressão e 41% relataram ansiedade (NAHON et al., 2012).

A diminuição da QV pode ser uma consequência de fatores tais como interrupção das atividades habituais da vida, dado o impacto da doença na educação, na empregabilidade e nas relações sociais e interpessoais, como: sexualidade, intimidade, satisfação da imagem corporal, além do estigma de incapacidade (PwC, 2013). O pior funcionamento social e interpessoal, a autopercepção e a auto-estima provavelmente estão associados a complicações relacionadas às DIIs, como alterações crônicas da função intestinal, cicatrizes cirúrgicas e ostomias, que por sua vez podem impactar negativamente a QV (BARILE et al., 2015).

A QV em pacientes com DIIs não é apenas afetada negativamente pela atividade da doença, mas também a depressão e o sofrimento psicológico têm sido associados à má adesão ao tratamento médico farmacológico (NAHON et al., 2011).

2.6. Como a medicina complementar alternativa pode ajudar?

A medicina complementar e alternativa (MCA) é definida como conjunto de sistemas, práticas e produtos de uso clínico, não considerados como prática médica convencional, porém de reconhecida eficácia pela comunidade científica. Abordagens de tratamento não convencionais utilizadas simultaneamente com medicamentos convencionais

são consideradas complementares, enquanto que as táticas não convencionais usadas em substituição aos medicamentos convencionais são chamadas de alternativas. Alguns componentes dietéticos, com propriedades anti-inflamatórias, podem ter efeitos benéficos sobre o curso de doença e na melhora dos sintomas, quando utilizados como terapia complementar (URANGA et al., 2016).

A convivência com dores abdominais crônicas, fadiga, dores articulares, limitações nas relações interpessoais, restrições alimentares, disfunções intestinais, sexuais e alteração do sono, levam os pacientes à busca por alternativas terapêuticas (ALLEN et al., 2017). Não é surpreendente que 30–50% dos pacientes com DIIs utilizam a MCA ao longo do curso da doença. A maioria dos pacientes busca alternativas devido ao controle subótimo da doença e ao medo dos efeitos adversos relacionados à terapia convencional (SIROIS, 2014). Segundo Baumgart e Sandborn (2007), cerca de 20% a 30% dos pacientes não respondem aos medicamentos utilizados para indução da remissão.

Embora exista uma grande quantidade de fármacos destinados ao tratamento das DIIs, fatores como o alto custo de aquisição, efeitos adversos e o fato de uma parte dos pacientes não responderem ao tratamento convencional, têm despertado o interesse de pesquisadores na busca de novas abordagens de tratamento para a doença. Uma das alternativas é a utilização de produtos naturais com propriedades anti-inflamatórias e/ou imunomoduladoras, prevenindo recidivas ou complementando o tratamento de pacientes acometidos pelas DIIs (YANAI; SALOMON; LAHAT, 2016).

Historicamente, os praticantes da MCA utilizaram uma série de diferentes métodos de terapia que não foram universalmente verificados por métodos padrões baseados em evidências científicas. Atualmente, entretanto, muitas das práticas estão sendo rigorosamente estudadas e, conseqüentemente, os dados científicos e clínicos sobre as terapias com ervas medicinais mais utilizadas estão sendo publicados. Com isso, a MCA alcançou um alto nível de aceitação entre as populações ocidentais que estão optando por usá-la como complemento às abordagens convencionais (YANAI; SALOMON; LAHAT, 2016).

Nos últimos anos, houve aumento da popularidade da MCA também entre os pacientes com DIIs, tendo em visto o baixo risco apresentado e a presença de pouco ou nenhum efeito adverso. O termo MCA engloba diagnóstico e procedimentos terapêuticos, bem como conceitos sistemáticos e abrangentes de saúde e doença, que incluem práticas tradicionais, como acupuntura, medicina tradicional chinesa, medicina ayurvédica, homeopatia e

fitoterapia, bem como práticas complementares mais modernas, incluindo aromaterapia e reflexologia (OPHEIM et al., 2016).

A maioria das terapias à base de plantas tem sido relatada como tendo propriedades anti-inflamatórias e mecanismos de ação plausíveis nas DIIs. No Brasil, após a criação da Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos em 2006, com o objetivo de garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional, através da inserção de plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à Fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS), a utilização da fitoterapia como terapia complementar vem ganhando destaque. A *Curcuma Longa* está listada como uma das 71 plantas da RENISUS – Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS e pode ser fornecida nas farmácias públicas de manipulação ou nas farmácias vivas, presentes em algumas regiões do país (BRASIL, 2016).

2.7. Curcuma longa e curcumina

A *Curcuma longa* é uma planta oriunda da cultura asiática, pertencente à família *zingiberaceae*, nativa da Índia e do sudeste da Ásia (figura 5). Há muito utilizada na medicina ayurvédica para o tratamento de doenças inflamatórias, é conhecida popularmente como: açafrão da terra, cúrcuma, turmerico, gengibre amarelo ou açafrão-da-índia. Apresenta-se com uma cor amarelo-alaranjado vibrante, sendo utilizada principalmente como especiaria em preparações culinárias. No entanto, obteve destaque nos estudos científicos devido aos seus compostos, denominados pigmentos curcuminoides, polifenóis com propriedades medicinais importantes (ZHOU; BEEVERS; HUANG, 2012).



Figura 5: *Curcuma Longa L.* (planta, flor, rizoma e pó).

Fonte: (<http://ridgwaydb.mobot.org/mobot/rarebooks>)

O rizoma seco de *Curcuma* spp contém turmerina (um peptídeo solúvel em água), óleos essenciais (α -felandreno, cineol, d-borneol, d-sabineno, ácido valérico) e curcuminoides como principais compostos fenólicos. Estes curcuminoides responsáveis pelo pigmento amarelo bioativo da cúrcuma, obtido do rizoma seco da planta, incluem diferulfoylmethane (curcumina I), demetoxicurcumina (DMC - curcumina II), bisdemetoxicurcumina (BDMC - curcumina III) e ciclocurcumina. Os principais componentes da cúrcuma comercial são curcumina I (77%), curcumina II (~17%) e curcumina III (~3%), sendo que apenas 2% a 5% do tempero em pó é composto por curcumina (GUPTA et al., 2011).

A curcumina é o principal curcuminóide com ação farmacológica que age modulando várias vias de sinalização celular, produzindo efeitos anti-inflamatórios, antitumorais, antioxidante e imunomoduladores (GUPTA et al, 2012). Na medicina tradicional, a curcumina tem sido usada para tratar indigestão, infecções da garganta, reumatismo, sinusite, resfriados comuns e doenças do fígado, bem como topicamente para curar feridas ou tratar úlceras cutâneas (KUNNUMAKKARA et al., 2017).

Mecanismos de Ação

O mecanismo postulado como mais relevante sobre sua ação anti-inflamatória é a inibição de NF- κ B por meio do bloqueio do I κ B kinase (IKK), um complexo enzimático que participa da cascata inflamatória, cessando a fosforilação mediada por citocinas e degradação de I κ B, que é inibidor de NF- κ B, conseqüentemente inibindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, e TNF) (JAGETIA; AGGARWAL, 2007).

Destaca-se que nas desordens gastrointestinais, a curcumina inibe a ativação de vários fatores de transcrição que desempenham um papel-chave na inflamação, sobrevivência, proliferação celular e angiogênese, como mostra a figura 6. Estes incluem além do NF- κ B, proteínas ativadas-1 (AP-1), STAT, receptores ativados por proliferadores de peroxissomas-gama (PPAR- γ) e β -catenina. Outras substâncias que contribuem para o aumento da inflamação também têm sua ação inibida pela curcumina entre elas a resistina, a leptina, e a proteína quimiotática de monócitos (GUPTA et al, 2012).

Os estímulos inflamatórios ativam uma das três vias independentes de proteínas quinase ativadas por mitógeno (MAPK) que levam à ativação da via JNK ou p38 MAPK (SHISHODIA; SINGH T; CHATURVEDI, 2007). Outros mecanismos propostos para ação da curcumina são: redução da produção de COX-2 e iNOS por meio da inibição da

sinalização p38 MAPK e modulação da quimiotaxia de neutrófilos (CAMACHO-BARQUERO et al., 2007; LARMONIER et al., 2011). A curcumina também age bloqueando a ligação entre o TNF- α e o seu receptor, evitando a perpetuação da inflamação causada por essa citocina (AGGARWAL; HARIKUMAR, 2009; KHALAF et al., 2010).

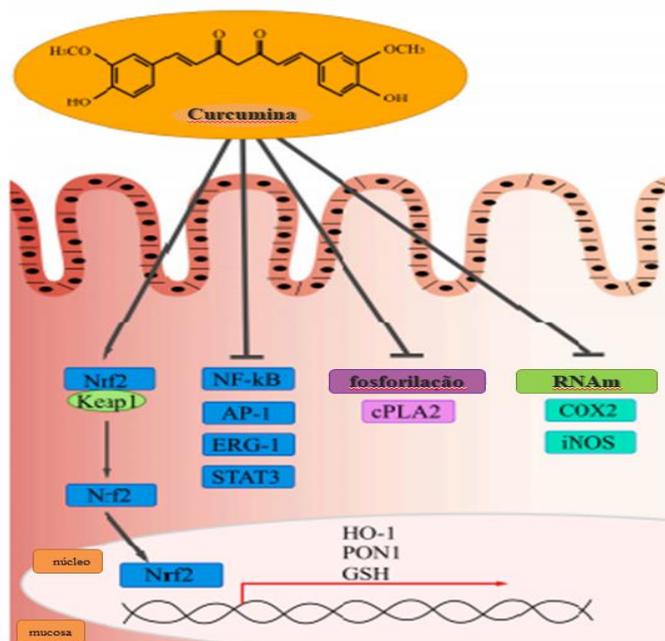


Figura 6: Atividade da curcumina na mucosa.

Fonte: Adaptado de Vecchi Brumattiet al., 2014.

Liu et al. (2013) mostraram que a curcumina apresentou efeitos terapêuticos significativos na colite induzida pelo ácido Sulfato de Sódio Dextrano (DSS) em ratos, por meio da redução do DAÍ (do inglês *disease activity index*) e da lesão histológica, este efeito terapêutico pode estar associado à inibição da via STAT3 e mediadores inflamatórios tais como TNF- α , IL-1 β e mieloperoxidase (MPO). Além disso, após duas semanas da administração de 50mg de curcumina/kg de peso/dia na colite experimental ocorreu alteração na resposta imunitária: diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-1 β , IL-12, ou IFN- γ e aumento da expressão de citocinas anti-inflamatórias.

A curcumina pode representar uma abordagem promissora para a quimioprevenção nas DIIs, de acordo com o seu potencial anti-inflamatório. O MTX, antimetabólito utilizado no tratamento do câncer e doenças autoimunes, induziu danos intestinais graves, reconhecido pelo encurtamento das vilosidades, infiltração de células inflamatórias, hemorragias na lâmina própria, necrose, descamação das células epiteliais e ulceração da mucosa (SREEDHAR et

al., 2016). De acordo com Moghadam et al., (2013), o tratamento oral com extrato de cúrcuma (100 a 200mg/kg de peso/dia durante 30 dias) inverteu as alterações patológicas, e mostrou efeitos benéficos na colite induzida pelo ácido DSS, diminuindo as respostas inflamatórias e os níveis de estresse oxidativo. Da mesma forma, pesquisadores mostraram que a curcumina pode atuar por outros mecanismos, tais como a modulação da apoptose das células epiteliais, a regulação negativa da MAPK p38 e JNK proteína ativada pelo estresse (TOPCU-TARLADACALISIR et al., 2013).

McCann et al. (2014) mostraram que um único polimorfismo de nucleotídeo na região promotora do gene da IL-10 tende a diminuir a produção de IL-10 e aumentar a gravidade das DIIs. A IL-10 é conhecida por ser uma citocina pleiotrópica e potente anti-inflamatória e imunossupressora, produzida por células de imunidade inata e adaptativa, incluindo células dendríticas, macrófagos, mastócitos, células NK, eosinófilos, neutrófilos, células B e subtipos de células T, especialmente Th2 e Treg (MOORE et al., 2001).

A curcumina pode induzir a expressão e produção de IL-10 para combater as condições inflamatórias. Alguns dos efeitos anti-inflamatórios da curcumina incluem a inibição da enzima conversora da angiotensina (ECA) e da infiltração de macrófagos. A produção de IL-10 induzida pela curcumina aumentou a capacidade das células T *naive* em se diferenciarem em células Treg, protetoras no intestino (MAYNARD et al., 2012). Dado que a terapia exógena com IL-10 não é eficaz devido à sua meia-vida curta e farmacocinética incerta, enquanto a terapia gênica pode ser muito cara, o possível uso da curcumina como um indutor de síntese de IL-10 pode ser de grande interesse para uma ampla gama de doenças inflamatórias (MOLLAZADEH et al., 2017).

Lahiff e Moss (2011) relataram o caso de uma paciente com RCU refratária a 5-ASA (oral e retal), SZ, enemas de corticóides e vários cursos de corticoides orais que alcançou resultados clínicos e endoscópicos de remissão com a curcumina oral. A paciente se recusou a usar azatioprina / 6-mercaptopurina e anti-TNF por causa de preocupações sobre possíveis efeitos adversos. Foi tratada, inicialmente, com 40 mg/dia de prednisona, com redução de 10 mg/semana e recebeu 500 mg/dia de curcumina. A remissão clínica e endoscópica foi vista no intervalo de um mês e se sustentou durante todo o período de intervenção e acompanhamento, aproximadamente um ano.

Em um estudo piloto, Holt, Katz e Kirshoff (2005) relataram o uso de curcumina em dez pacientes com RCU e DC. Cinco doentes com RCU foram tratados com 550 mg de curcumina, 2x/dia, durante um mês, passando depois para 550 mg 3x/dia, por mais um mês.

Todos os cinco doentes melhoraram no que diz respeito ao número e à qualidade das fezes. Ao mesmo tempo, a medicação que faziam anteriormente (5- ASA ou corticosteroides) foi reduzida ou mesmo eliminada. Os cinco doentes com DC foram tratados com 360 mg de curcumina 3x/dia, durante um mês seguido de 360 mg, 4x/dia por dia, durante mais dois meses. Quatro dos cinco doentes com DC relataram melhora dos sintomas.

Apesar de um grande número de estudos pré-clínicos, as evidências disponíveis em relação aos efeitos anti-inflamatórios da curcumina em humanos ainda são relativamente escassas. A última revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECR) realizada no ano de 2012 pelo grupo de DIIs da Cochrane incluiu apenas um estudo realizado em 2006 (GARG et al., 2012). Segundo o gráfico gerado a partir da chave de busca utilizada na base Web of Science o número de publicações aumentou significativamente nos últimos anos, principalmente entre os anos de 2014 e 2018 em que esse aumento chegou a 80% (figura 7).

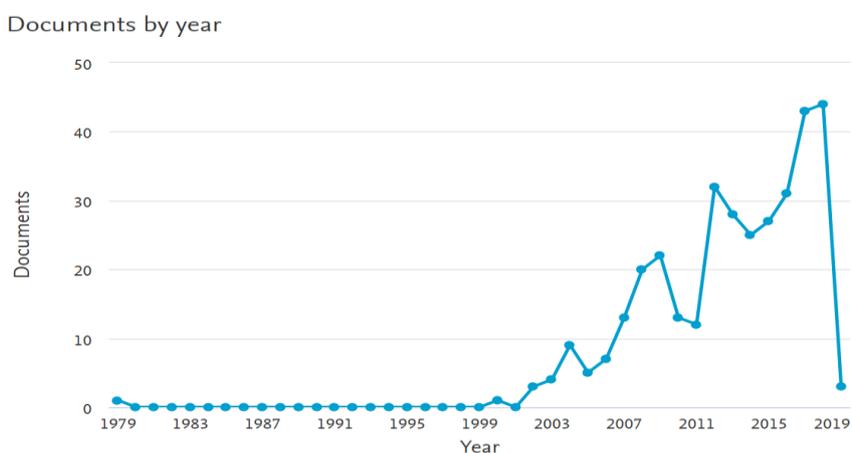


Figura 7: Gráfico de documentos publicados por ano gerado a partir da chave de busca: ("Inflammatory Bowel Disease" OR "Crohn Disease" OR Proctocolitis) AND (Curcuma or Curcumin*).

Fonte: Web of Science, 2019.

2.8. Biodisponibilidade e formulações farmacêuticas

Esse componente bioativo natural apresentou uma ampla gama de propriedades biológicas e ações farmacológicas, sugerindo aplicações clínicas interessantes, mas os pesquisadores devem enfrentar os fatores que contribuem para a baixa biodisponibilidade,

como a baixa solubilidade em água, sensibilidade à luz, instabilidade ao pH intestinal, baixa absorção e a rápida eliminação metabólica por redução e conjugação causando limitações às aplicações clínicas (LEE, 2010). Para resolver este problema, é necessário desenvolver análogos e nanoformulações de curcumina com maior estabilidade metabólica do que o composto original (ZHONGFA et al., 2012).

Apesar da baixa biodisponibilidade, segundo Taylor e Leonard (2011) a administração oral da droga permite um nível ativo de curcumina no trato gastrointestinal, tornando-se um bom candidato para o tratamento das doenças neste sítio anatômico. Entre os extratos de cúrcuma comercialmente disponíveis, aqueles que são mais adequados para usos terapêuticos e clínicos consistem em um extrato seco padronizado para 95% de curcuminoides, incluindo curcumina (70-80%), DMC (15-25%) e BDMC (2,5-6,5%) como distribuição ideal (SIVIERO et al., 2015).

Para superar a baixa solubilidade aquosa da curcumina como agente terapêutico, muitas tecnologias foram desenvolvidas e aplicadas. Em particular, vários estudos descreveram resultados positivos obtidos a partir do projeto e desenvolvimento de sistemas de liberação nanométricos para a curcumina, incluindo lipossomas, nanopartículas poliméricas e micelas, dispersões sólidas, nanopartículas lipídicas e emulsões (NAKSURIYA et al., 2014; GHALANDARLAKI; ALIZADEH; ASHKANI-ESFAHANI, 2014).

A eficácia de curcumina dispersa com nanopartículas coloidais, conhecida como Theracurmin[®] também foi investigada em termos de absorção e comparada com a curcumina em pó em humanos. A nanopartícula de curcumina mostrou uma biodisponibilidade 27 vezes maior do que a curcumina em pó e, portanto, pode ser de imenso uso com amplos benefícios clínicos em humanos, mesmo com uma dose mais baixa em comparação a outros produtos disponíveis no mercado (SASAKI et al., 2011).

Meriva[®], uma formulação de curcumina complexada com um fosfolípido, conhecido como fitossomo, dando origem ao complexo fosfatidilcolina-curcumina, exibiu uma absorção melhorada, sendo mais facilmente incorporado em membranas celulares lipofílicas, tornando-se significativamente mais biodisponível do que a curcumina não ligada (CUOMO et al., 2011). Em ratos, o pico de concentração plasmática foi cinco vezes maior para o complexo fosfatidilcolina-curcumina do que para curcumina não ligada. Um ensaio de dose única em seres humanos demonstrou que 450 mg de Meriva[®] foram absorvidos eficientemente como 4 g de extrato seco de cúrcuma padronizado para 95% de curcumina, refletindo um aumento de

8,88 vezes na biodisponibilidade do complexo Meriva[®] em relação a curcumina não conjugada (JURENKA, 2009).

Um fator importante no aumento da biodisponibilidade da curcumina é o uso de adjuvante que bloqueia suas vias metabólicas. A biodisponibilidade deste polifenol pode ser limitada por glucuronidação intestinal e hepática. Uma substância que tem sido amplamente estudada e está associada à melhora da biodisponibilidade da curcumina é o alcaloide piperina, presente na pimenta preta e na pimenta longa (*Piper nigrum* e *Piper longum*, respectivamente) é capaz de inibir a glucuronidação da curcumina e seu consequente metabolismo, sendo assim, pode ser administrado concomitantemente com a curcumina para aumentar sua biodisponibilidade (PRASAD; TYAGI; AGGARWAL, 2014).

Embora o mecanismo exato não esteja completamente elucidado, o principal mecanismo proposto para o aumento da biodisponibilidade da curcumina através da piperina é a inibição de enzimas do metabolismo de primeira passagem, como UDP-GDH, UDP-UGT e citocromo 3A4 da família do citocromo P450, que aumentam a taxa metabólica de excreção de compostos bioativos por meio de oxidação e glucuronidação (BHARADWAJ et al., 2002). Este processo que converte moléculas hidrofóbicas como a curcumina em moléculas mais solúveis em água por uma transferência de ácido glucurônico, tornando a curcumina menos biodisponível, uma vez que glucuronizada, ela se torna mais solúvel em água e excretada (HOEHLE; PFEIFFER; METZLER, 2007).

A piperina ao se ligar a essas enzimas e inibir sua ação, facilita a disponibilidade da curcumina no corpo, permitindo maior tempo para sua absorção no intestino (HOEHLE; PFEIFFER; METZLER, 2007). Shoba et al. (1998) evidenciaram a viabilidade desta abordagem em seu ensaio com seres humanos, quando administraram 20mg de piperina por via oral concomitantemente a 2g de curcumina, as concentrações séricas foram significativamente maiores em até 1 hora após a ingestão, a biodisponibilidade da curcumina aumentou 20 vezes.

As principais características bioquímicas necessárias nos compostos análogos são estabilidade, boas propriedades farmacocinéticas, liberação do fármaco no local correto e diminuição das flutuações de concentração (YADAV, 2009). Além disso, estudos recentes confirmam evidências anteriores de que a atividade biológica de análogos de curcumina (como por exemplo, 2,5-bis (4-hidroxi-3-metoxibenzilideno) ciclopentanona) foi melhor do que a da curcumina. As atividades anti-oxidante e anti-ciclooxigenase deste composto são 2 e

7 vezes superiores e a atividade anti-inflamatória é 5 vezes superior à da curcumina a uma dose de 20 mg/kg de peso/dia (NUGROHO, 2009).

Análogos da curcumina, como a demetoxicurcumina ou os novos derivados de curcumina solúveis em água, mostraram bons efeitos farmacológicos nos distúrbios metabólicos e no diabetes mellitus (YUAN et al., 2014). Porém com relação às DIIs ainda não se sabe qual seria a melhor opção dentre as formulações mais biodisponíveis. Estudos relatam resultados preliminares promissores obtidos em ensaios experimentais in vitro e in vivo, através do desenvolvimento de sistemas específicos de administração de curcumina, protegendo contra a rápida degradação e visando o cólon inflamado. O composto foi encapsulado em nanopartículas poliméricas sensíveis ao pH para obter uma entrega seletiva e específica para a mucosa inflamada. Esse sistema de administração de fármacos de tamanho nanométrico representa uma estratégia eficaz no tratamento das DIIs (BELOQUI et al., 2014; GUGULOTHU et al., 2014).

A nanomicela possui uma porção lipofílica que contém curcuminoides e uma porção hidrofílica que aumenta a solubilidade em água. A cápsula gelatinosa de curcuminoides é dissolvida no ambiente ácido do estômago e a nanomicela é liberada, essa é estável por até 6 horas e ao entrarem no intestino são absorvidas (Yallapu et al. 2012). Ao que tudo indica a nanotecnologia pode ajudar muito na melhora da biodisponibilidade do fármaco. Em um estudo cruzado simples-cego em homens e mulheres adultos saudáveis, a biodisponibilidade de micelas de Curcumina NovaSOL[®] foi 185 vezes maior que a da mesma dose de curcumina não formulada (SCHIBORR, 2014).

Apesar de, nos últimos anos, vários análogos naturais e sintéticos da curcumina terem sido elaborados para melhorar os problemas de biodisponibilidade, aumentando seu potencial terapêutico, sua eficácia ainda é controversa (RAJASEKARAN, 2011).

2.9. Dose e segurança

A curcumina foi confirmada como um composto "geralmente reconhecido como seguro" pela FDA, e não foi indicado qualquer efeito tóxico. De acordo com o JECFA (Comitê Conjunto de Especialistas sobre Aditivos Alimentares da FAO/OMS) e EFSA (Autoridade Europeia em Segurança dos Alimentos), o valor da IDA (ingestão diária adequada) de curcumina é de 0-3 mg/kg/dia (EFSA, 2014; JECFA, 2004;). Lao et al. (2006) administraram 500-12000 mg de curcumina a indivíduos saudáveis a fim de examinar a dose

máxima de tolerância e segurança da Curcumina e como resultado, a ingestão de até 12 g/dia de curcumina demonstrou não ter efeitos nocivos nesses indivíduos.

Aparentemente, a curcumina tem um perfil de segurança vantajoso, bem como baixo custo relativo, tornando-se uma opção atrativa para pacientes com DIIs, porém a identificação da dose, da formulação farmacêutica ideal e do tempo de tratamento para esses pacientes ainda não foi determinada.

3. JUSTIFICATIVA

Considerando que uma parcela substancial de pacientes não responde totalmente ao tratamento convencional para as DIIs, que inclui o uso crônico de anti-inflamatórios, corticosteroides e imunobiológicos ou apresenta perda da eficácia ao longo do tempo, além dos efeitos adversos ocasionados pelos protocolos de tratamento convencionais e de seu elevado custo, a identificação de agentes terapêuticos seguros e eficazes, como terapia complementar, continua a ser uma necessidade não atendida para esses pacientes.

O excelente perfil anti-inflamatório da curcumina coloca-a como um agente terapêutico promissor no tratamento das DIIs, porém sua eficácia para a indução ou manutenção da remissão em pacientes com DIIs não foi avaliada sistematicamente. Estudos isolados frequentemente não são capazes de detectar ou excluir efetivamente uma moderada, porém clinicamente relevante diferença de efeitos entre dois tratamentos. As revisões sistemáticas são essenciais para os processos de decisões relacionados às condutas de saúde.

Mediante ao exposto e ao aumento significativo no número de publicações relacionadas ao tema nos últimos anos, justifica-se a necessidade de uma revisão sistemática que possa analisar os estudos publicados e aumentar o respaldo e a segurança clínica do uso da curcumina como terapia complementar no manejo das DIIs, a fim de propiciar uma terapêutica coadjuvante, visando à diminuição de efeitos colaterais da terapia convencional e a manutenção da remissão nesses pacientes.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Revisar sistematicamente a literatura para avaliar a eficácia e segurança do uso da curcumina como terapia complementar para a manutenção ou indução da remissão em pacientes com doenças inflamatórias intestinais.

4.2. Objetivos específicos

- Sintetizar e sistematizar os resultados de estudos selecionados;
- Relacionar a eficácia e segurança do uso de curcumina com possíveis doses terapêuticas;
- Relacionar a eficácia e segurança do uso de curcumina com possíveis formulações farmacêuticas;
- Avaliar a qualidade metodológica dos estudos selecionados.

5. MÉTODOS

5.1. Protocolo e registro

Para facilitar a condução do estudo, foi utilizado como referência o *checklist* PRISMA, composto por vinte e sete itens (HUTTON et al.,2015). O protocolo de estudo foi registrado no banco de dados PROSPERO, sob o número de registro CRD42019104827.

5.2. Fontes de informação e estratégias de busca

Uma revisão da literatura foi realizada por dois autores independentes nas seguintes bases de dados: *MEDLINE* (PubMed), *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane Library*, *LILACS* (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Food Science and Technology Abstracts* (FSTA) e *Science Direct*. Utilizou-se também o metabuscador *Trip Data Base* que permite pesquisar em vários buscadores simultaneamente, tornando a busca mais abrangente, por ampliar o número de fontes buscadas. Os metabuscadores são muito eficientes na busca por termos muito específicos ou escassos e contemplam tanto a literatura formal, quanto a literatura cinza. Foram incluídos estudos publicados até março de 2019. Todas as bases serão periodicamente acompanhadas até a conclusão do estudo. Divergência entre os investigadores na obtenção dos dados foram resolvidas por consenso.

As estratégias de busca foram elaboradas seguindo as orientações de um bibliotecário especialista e desenhadas de acordo com a especificidade de cada base de dados, sempre que possível, utilizando o vocabulário controlado de descritores do assunto (Mesh/Medline, e DeCs/BVS). Os termos utilizados na pesquisa foram traduzidos para o vocabulário controlado de acordo com as variáveis da pesquisa, e seguiu a seguinte representação de assunto e termos livres: “curcumin”, “curcuma”, “inflammatory bowel disease”, “proctocolitis”, “crohn disease”, "inflammation". A busca foi combinada com os operadores booleanos “OR” para adição e “AND” para relação dos termos dando origem aos protocolos representados na Tabela 2.

Nenhuma restrição foi colocada quanto à data ou idioma de publicação. A literatura cinzenta (produzida em todos os níveis de governo, acadêmicos, negócios e indústria em formato impresso e eletrônico, mas que não é controlada por canais de publicação comerciais

ou acadêmicos) foi explorada usando o banco de dados Sistema de Informação sobre Literatura Cinza na Europa (SIGLE).

Para identificação de estudos adicionais foram realizadas buscas entre as referências citadas nos estudos primários, resumos e comentários de artigos relacionados, bem como, termos livres pesquisados nas principais revistas com a finalidade de aumentar a sensibilidade da busca.

Tabela 2: Bases de dados eletrônicas e respectiva estratégia de busca.

Pubmed	
#1 (Inflammatory Bowel Disease[Mesh] or Inflammatory Bowel Disease[Tiab] or Crohn Disease[Mesh] or Crohn Disease[Tiab] or Proctocolitis[Mesh] or Proctocolitis[Tiab])	#2 (Curcuma[Mesh] or Curcuma[Tiab] or Curcumin[Mesh] or Curcumin*[Tiab])
#1 AND #2	
Scopus	
#1 (TITLE-ABS-KEY (("Inflammatory Bowel Disease" OR "Crohn Disease" OR proctocolitis)))	#2 (TITLE-ABS-KEY ((curcuma OR curcumin*)))
#1 AND #2	
Web of Science	
#1 ("Inflammatory Bowel Disease" OR "Crohn Disease" OR Proctocolitis)	#2 (Curcuma or Curcumin*)
#1 AND #2	
LILACS	
#1 tw:(tw:((mh: "inflammatory bowel diseases" OR "doenças inflamatórias intestinais" OR mh: "crohn disease" OR "doença de crohn" OR mh: proctocolitis OR "retocolite ulcerativa"))))	#2 (tw:(tw: ((mh: curcumin OR curcumina OR curcuma))))
#1 AND #2	
FSTA	
#1 ("Inflammatory Bowel Disease" OR "Crohn Disease" OR Proctocolitis)	#2 (Curcuma or Curcumin*)
#1 AND #2	

Science Direct	
#1 ("Inflammatory Bowel Disease" OR "Crohn Disease" OR Proctocolitis)	# (curcumin OR curcumina OR curcuma)
#1 AND #2	
Cochrane Library:	
#1 MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees	#8 Proctocolitis
#2 "Inflammatory Bowel Disease"	#9 #7 or #8
#3 #1 or #2	#10 #3 or #6 or #9
#4 MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	#11 MeSH descriptor: [Curcuma] explode all trees
#5 "Crohn Disease"	#12 (Curcuma or Curcumin or Curcumin*)
#6 #4 or #5	#13 #11 or #12
#7 MeSH descriptor: [Proctocolitis] explode all trees	#14 #10 and #13

Para localizar ensaios inéditos e em andamento foi realizada busca no site de registros de ensaios clínicos internacionais (Clinical Trials.gov) (www.clinicaltrials.gov).

5.3. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos no estudo ensaios clínicos que utilizaram curcumina para manutenção ou remissão das DIIs em pacientes de ambos os sexos, em qualquer faixa etária, que estivessem em remissão, atividade leve ou moderada no momento do recrutamento e que avaliaram os efeitos na curcumina na atividade inflamatória, publicados em qualquer idioma. Nenhum período mínimo de acompanhamento foi estabelecido.

Foram excluídos artigos de revisão, estudos com animais, cartas editoriais, estudos *in vitro*, estudos observacionais e descritivos, como relatos de casos e séries de casos. Além disso, estudos que não descreveram a dose de curcumina utilizada ou não atenderam a pontuação mínima estabelecida na avaliação do risco de viés também foram excluídos.

Resumo dos principais aspectos de seleção dos estudos para a revisão sistemática utilizou-se a estratégia PICOS (O'CONNOR et al., 2008):

- **População:** indivíduos com DIIs (RCU ou DC), de ambos os sexos e em qualquer faixa etária.
- **Intervenção:** suplementação de curcumina na forma de tempero, cápsula ou enema.
- **Comparação:** placebo ou terapia medicamentosa convencional isolada.
- **Desfechos** (do inglês, *Outcome*): atividade de doença, atividade inflamatória clínica ou endoscópica.
- **Tipo de estudo** (do inglês, *Study design*): ensaio clínico.

5.4. Seleção de estudos e processo de coleta de dados

Artigos que apareceram em mais de um banco de dados foram considerados apenas uma vez, utilizou-se o software gerenciador de bibliografias “EndNote” para exclusão de artigos duplicados. Inicialmente, os artigos foram selecionados por título e resumo. A leitura do artigo completo foi realizada quando não havia informações suficientes no título e no resumo para a tomada de decisão clara quanto a incluir ou excluir o estudo de acordo com os critérios de elegibilidade. Os detalhes da pesquisa foram extraídos de forma personalizada:

- Detalhes do estudo, incluindo o ano de publicação e autor.
- Detalhes dos métodos, incluindo desenho e definição do estudo.
- Detalhes dos participantes, incluindo idade, sexo e classificação da doença.
- Detalhes da intervenção, incluindo formulação farmacêutica utilizada, dose e tempo de utilização.
- Detalhes dos resultados, incluindo tolerabilidade, tempo até remissão clínica e/ou endoscópica e número de recidivas.

Avaliação do risco de viés

O risco de viés foi avaliado segundo recomendação da Cochrane Handbook (HIGGINS; GREEN, 2011). Os seguintes critérios fizeram parte da análise: geração de sequência, ocultação da alocação, cegamento dos voluntários e participantes, cegamento dos avaliadores dos desfechos, dados incompletos dos desfechos, descrição seletiva dos desfechos, outros riscos de vieses. O risco potencial de viés para cada critério foi considerado como baixo, incerto ou alto, conforme descrito no Manual para Revisões Sistemáticas de

Intervenções da Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>). Os estudos que apresentaram três ou mais itens com alto risco de viés foram excluídos da revisão sistemática.

Além disso, o sistema de pontuação de qualidade de Oxford, a Escala de Jadad (JADAD et al., 1996) foi usada para avaliar a qualidade dos estudos. Essa escala fornece uma pontuação para cada estudo individualmente que varia entre 0 e 5 pontos, sendo 5 a pontuação de mais alta qualidade. Aos estudos foram dados um ponto, se descrito como randomizado, um ponto, se descrito como duplo-cego e um ponto, se fornecida uma descrição de retiradas e desistências do estudo. Um ponto adicional foi atribuído se o método de aleatorização estivesse descrito e considerado apropriado e outro ponto se o método de cegamento estivesse descrito e também fosse considerado apropriado. Se algum dos métodos de aleatorização ou de cegamento fosse considerado inadequado, um ponto era deduzido da soma para cada item.

O julgamento para cada critério envolvia a resposta “sim” indicando baixo risco de viés, “não” indicando alto risco de viés e “não descrito” indicando falta de informação ou incerteza sobre o potencial de viés. Estudos com pontuação < 3 foram considerados com alto risco de viés e excluídos do estudo, enquanto pontuações ≥ 3 foram relacionadas a estudos considerados com baixo risco de viés e permaneceram na análise (JADAD et al., 1996).

6. RESULTADOS

Os resultados e discussão serão apresentados sob a forma de manuscrito que será submetido ao periódico American Journal of Gastroenterology, no formato de Systematic Review.

6.1. Manuscrito: O USO DA CURCUMINA COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E CONTROLADOS.

O USO DA CURCUMINA COMO TERAPIA COMPLEMENTAR NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS E CONTROLADOS.

RESUMO

Objetivos: O objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a literatura para verificar a eficácia e segurança do uso da curcumina como terapia complementar para a manutenção ou indução da remissão em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DIIs).

Métodos: Uma busca abrangente foi realizada por dois autores independentes nas bases de dados *MEDLINE* (PubMed), *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane Library*, *LILACS* (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Food Science and Technology Abstracts* (FSTA) e *Science Direct*. Os termos de busca: “curcumin”, “curcuma”, “inflammatory bowel disease”, “proctocolitis”, “crohn disease”, “inflammation” foram combinados dando origem aos protocolos de busca. Foram incluídos neste estudo ensaios clínicos randomizados (ECR) que utilizaram curcumina para manutenção ou remissão das DIIs em indivíduos de ambos os sexos, em qualquer faixa etária, que estivessem em remissão, atividade leve ou moderada no momento do recrutamento e que avaliaram os efeitos da curcumina na atividade inflamatória, publicados em qualquer idioma até março de 2019.

Resultados: Após a remoção de duplicatas, foram identificados 947 artigos, mas apenas 10 ECR atendiam aos critérios de elegibilidade. Destes, cinco foram considerados com alto risco de viés e, portanto, excluídos, resultando em cinco estudos na síntese qualitativa. Todos os cinco estudos incluídos na revisão sistemática são ECR placebo-controlados realizados em indivíduos com retocolite ulcerativa (RCU). Nenhum estudo em pacientes com doença de Crohn (DC) atendeu a todos os critérios de elegibilidade, sendo excluídos após a avaliação do risco de viés. A maioria dos estudos apresentou desfechos positivos após as intervenções. A curcumina foi bem tolerada em todos os ECR e não esteve associada a qualquer efeito colateral grave.

Conclusão: Os estudos existentes mostram que a curcumina pode ser uma terapia eficaz e segura na manutenção da remissão na RCU quando administrada com o tratamento padrão, o mesmo não se pode afirmar para DC devido à ausência de ECR com baixo risco de viés com essa população. Novos estudos baseados em amostras maiores são necessários antes que a curcumina possa ser recomendada como terapia complementar na RCU.

Palavras-chave: Doenças Inflamatórias Intestinais, Enteropatias Inflamatórias, Proctocolite, Cúrcuma, Curcumina, Terapias Complementares.

THE USE OF CURCUMIN AS COMPLEMENTARY THERAPY IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASES: A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CONTROLLED CLINICAL TRIALS.

ABSTRACT

Aim: The objective of this study was to systematically review the literature to verify the curcumin's efficacy and safety as a complementary therapy for the maintenance or induction of remission in patients with inflammatory bowel diseases (IBD).

Methods: A comprehensive search was conducted by two independent authors in the MEDLINE (PubMed), Scopus, Web of Science, Cochrane Library, LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), Food Science and Technology Abstracts (FSTA) and Science Direct. The search terms: "curcumin", "curcuma", "inflammatory bowel disease", "proctocolitis", "crohn disease", "inflammation" were combined to create search protocols. This study considered randomized controlled trials (RCTs), published in any language until March 2019, that evaluated the effects of curcumin at inflammatory activity and for maintenance or remission of IBD in patients of both sexes, regardless of age, who were in remission, mild or moderate activity at the time of recruitment.

Results: After duplicates were removed, the total of 947 trials were identified, but only 10 RCTs met the eligibility criteria. Among them, five were considered at high risk of bias and were excluded. Therefore, five trials were considered in this review. All five studies included in the systematic review are placebo-controlled RCTs conducted on individuals with UC. None of the studies with CD patients met all eligibility criteria and they were excluded after bias risk assessment. In most studies, positive outcomes were reported after interventions. Curcumin was well tolerated on all RCTs and it was not associated with any serious side effects.

Conclusion: Studies show that curcumin may be an effective and safe therapy in maintaining remission in ulcerative colitis (UC) when administered with standard treatment. . However, it cannot be stated for CD due to the lack of low bias risk studies. Further studies with a larger sample are needed before curcumin can be recommended as complementary therapy in UC.

Keywords: Inflammatory Bowel Diseases, Proctocolitis, Turmeric, Curcumin, Complementary Therapies.

1. INTRODUÇÃO

As doenças inflamatórias intestinais (DIIs) são afecções crônicas, que acometem o trato gastrointestinal (TGI), de caráter recidivante, cursando com períodos de exacerbação e remissão.^(1,2) Suas principais formas de apresentação são a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC). Acredita-se que a sua etiopatogenia seja decorrente da perda de tolerância à microbiota intestinal, associada à resposta imunológica acentuada e a fatores ambientais em indivíduos geneticamente susceptíveis.⁽³⁾

Apesar da etiologia desconhecida, a resposta imune inadequada e persistente contra a microbiota intestinal comensal desempenha papel central na patogênese das DIIs. Há maior resposta das células-T ao conteúdo luminal intestinal acompanhado pelo influxo excessivo de neutrófilos na mucosa colônica, levando a inflamação persistente e destruição tecidual. O papel das citocinas pró-inflamatórias interleucina (IL)-1, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-12 e interferon gama (IFN- γ) ao iniciar e sustentar a inflamação da mucosa há muito foi estabelecido.⁽⁴⁾ O fator nuclear *kappa* B (NF- κ B) está fortemente ativado na RCU e na DC, sugerindo importante função na patogênese de ambas as doenças.⁽⁵⁾

A abordagem convencional das DIIs tem por objetivo induzir e manter a remissão clínica, livre de corticosteroides, minimizando assim o impacto na qualidade de vida.⁽⁶⁾ Atualmente, 5-aminosalicilatos (5-ASA), corticosteroides, sulfassalazina (SZ), mesalazina e imunomoduladores são opções de tratamento para pacientes com DIIs. No entanto, vale mencionar que o tratamento convencional, além de trazer custos que variaram de 2.425 a 9.622 dólares per capita anuais, também causam inúmeros efeitos colaterais devido à acentuada supressão da resposta imune que impactam negativamente a qualidade de vida desses indivíduos.^(7,8) Estudos apontam que uma parcela substancial de pacientes não responde totalmente ao tratamento convencional para as DIIs ou apresenta perda da eficácia ao longo do tempo.⁽⁹⁾ As taxas de resistência/refratariedade à corticoterapia variam de 8,9 a 25% em indivíduos com DII.^(10,11,12,13)

A identificação de agentes terapêuticos seguros e eficazes, como terapia complementar, continua a ser uma necessidade não atendida para esses pacientes. A *Curcuma longa* é uma planta oriunda da cultura asiática, pertencente à família *zingiberaceae*, nativa da Índia e do sudeste da Ásia. Há muito utilizada na medicina ayurvédica para o tratamento de doenças inflamatórias, é conhecida popularmente como: açafrão da terra, cúrcuma, turmérico, ou açafrão-da-índia. Apresenta-se com uma cor amarelo-alaranjado vibrante, sendo utilizada

principalmente como especiaria em preparações culinárias. No entanto, obteve destaque nos estudos científicos devido aos seus compostos, denominados pigmentos curcuminoides, polifenóis com propriedades medicinais importantes.^(14,15)

A curcumina é o principal curcuminóide com ação farmacológica que age modulando várias vias de sinalização celular, produzindo efeitos anti-inflamatórios, antitumorais, antioxidante e imunomoduladores.⁽¹⁶⁾ Os principais componentes da cúrcuma comercial são curcumina I (77%), curcumina II (~17%) e curcumina III (~3%), sendo que apenas 2% a 5% do tempero em pó é composto por Curcumina.⁽¹⁷⁾ O mecanismo postulado como mais relevante sobre sua ação anti-inflamatória é a inibição de NF- κ B por meio do bloqueio do I κ B kinase (IKK) que cessa a fosforilação mediada por citocinas e a degradação de I κ B, que é inibidor de NF- κ B, consequentemente inibindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, e TNF).⁽¹⁸⁾

Também atua inibindo a atividade de proteínas pró-inflamatórias como: proteína ativada-1 (AP-1), receptores ativados por proliferadores de peroxissomas-gama (PPAR- γ), tradutoras de sinal e ativadoras de transcrição (STAT), expressão de b-catenina, ciclooxigenase2 (COX-2), 5-lipoxigenase (LOX) e isoforma indutível da óxido nítrico sintase (iNOS) que desempenham papel chave na inflamação.⁽¹⁹⁾ Além disso, age bloqueando a ligação entre o TNF- α e o seu receptor, evitando a perpetuação da inflamação causada por essa citocina.⁽²⁰⁾

O excelente perfil anti-inflamatório da curcumina a coloca como agente terapêutico promissor no tratamento das DIIs. Mediante ao exposto, justifica-se a necessidade de uma revisão sistemática com o objetivo de analisar os estudos publicados até o momento, revisar os efeitos positivos ou negativos e determinar se o uso da curcumina é eficaz e seguro como terapia complementar no manejo das DIIs, visando à diminuição de efeitos colaterais da terapia convencional.

2. MÉTODOS

2.2 Protocolo e Registro

Para facilitar a condução do estudo, foi utilizado como referência o *checklist* PRISMA, composto por vinte e sete itens.⁽²¹⁾ O protocolo de estudo foi registrado no banco de dados PROSPERO, sob o número de registro CRD42019104827.

2.3 Fontes de Informação e Estratégias de busca

Uma revisão da literatura foi realizada por dois autores independentes nas seguintes bases de dados: *MEDLINE* (PubMed), *Scopus*, *Web of Science*, *Cochrane Library*, *LILACS* (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Food Science and Technology Abstracts* (FSTA) e *Science Direct*. Utilizou-se também o metabuscador *Trip Data Base* que permite pesquisar em vários buscadores simultaneamente, tornando a busca mais abrangente, por ampliar o número de fontes buscadas. Os metabuscadores são muito eficientes na busca por termos muito específicos ou escassos e contemplam tanto a literatura formal, quanto a literatura cinza. Serão incluídos estudos publicados até março de 2019. Todas as bases serão periodicamente acompanhadas até a conclusão do estudo. Divergência entre os investigadores na obtenção dos dados foram resolvidas por consenso.

O vocabulário controlado e as palavras-chave na estratégia de busca foram definidos com base na pergunta PICOS:⁽²²⁾

1. **População:** indivíduos com DIIs (RCU ou DC), de ambos os sexos e em qualquer faixa etária.
2. **Intervenção:** suplementação de curcumina na forma de tempero, cápsula ou enema.
3. **Comparação:** placebo ou terapia medicamentosa convencional isolada.
4. **Desfechos** (do inglês, *Outcome*): atividade de doença, atividade inflamatória clínica ou endoscópica.
5. **Tipo de estudo** (do inglês, *Study design*): ensaios clínicos randomizados (ECR).

As estratégias de busca foram elaboradas seguindo as orientações de um bibliotecário especialista e desenhadas de acordo com a especificidade de cada base de dados, sempre que possível, utilizando o vocabulário controlado de descritores do assunto (Mesh/Medline e DeCs/BVS). Os termos utilizados na pesquisa seguiram a seguinte representação de assunto e termos livres: “curcumin”, “curcuma”, “inflammatory bowel disease”, “proctocolitis”, “crohn disease”, “inflammation”. A busca foi combinada com os operadores booleanos “OR” para adição e “AND” para relação dos termos dando origem aos protocolos representados na Tabela 1.

Nenhuma restrição foi colocada quanto à data ou idioma de publicação. A literatura cinzenta (produzida em todos os níveis de governo, acadêmicos, negócios e indústria em formato impresso e eletrônico, mas que não é controlada por canais de publicação comerciais

ou acadêmicos) foi explorada usando o banco de dados Sistema de Informação sobre Literatura Cinza na Europa (SIGLE).

Para identificação de estudos adicionais foram realizadas buscas entre as referências citadas nos estudos primários, resumos e comentários de artigos relacionados, bem como, termos livres pesquisados nas principais revistas com a finalidade de aumentar a sensibilidade da busca.

Tabela 1: Bases de dados eletrônicas e respectiva estratégia de busca.

Pubmed	
#1 (Inflammatory Bowel Disease[Mesh] or Inflammatory Bowel Disease[Tiab] or Crohn Disease[Mesh] or Crohn Disease[Tiab] or Proctocolitis[Mesh] or Proctocolitis[Tiab])	#2 (Curcuma[Mesh] or Curcuma[Tiab] or Curcumin[Mesh] or Curcumin*[Tiab])
#1 AND #2	
Scopus	
#1 (TITLE-ABS-KEY (("Inflammatory Bowel Disease" OR "Crohn Disease" OR proctocolitis)))	#2 (TITLE-ABS-KEY ((curcuma OR curcumin*)))
#1 AND #2	
Web of Science	
#1 ("Inflammatory Bowel Disease" OR "Crohn Disease" OR Proctocolitis)	#2 (Curcuma or Curcumin*)
#1 AND #2	
LILACS	
#1 tw:(tw:((mh: "inflammatory bowel diseases" OR "doenças inflamatórias intestinais" OR mh: "crohn disease" OR "doença de crohn" OR mh: proctocolitis OR "retocolite ulcerativa"))))	#2 (tw:(tw: ((mh: curcumin OR curcumina OR curcuma))))
#1 AND #2	
FSTA	
#1 ("Inflammatory Bowel Disease" OR "Crohn Disease" OR Proctocolitis)	#2 (Curcuma or Curcumin*)
#1 AND #2	
Science Direct	

#1 ("Inflammatory Bowel Disease" OR "Crohn Disease" OR Proctocolitis)	# (curcumin OR curcumina OR curcuma)
#1 AND #2	
Cochrane Library:	
#1 MeSH descriptor: [Inflammatory Bowel Diseases] explode all trees	#8 Proctocolitis
#2 "Inflammatory Bowel Disease"	#9 #7 or #8
#3 #1 or #2	#10 #3 or #6 or #9
#4 MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees	#11 MeSH descriptor: [Curcuma] explode all trees
#5 "Crohn Disease"	#12 (Curcuma or Curcumin or Curcumin*)
#6 #4 or #5	#13 #11 or #12
#7 MeSH descriptor: [Proctocolitis] explode all trees	#14 #10 and #13

Para localizar ensaios inéditos e em andamento foi realizada busca no site de registros de ensaios clínicos internacionais (Clinical Trials.gov) (www.clinicaltrials.gov).

2.4 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos no estudo ECR que utilizaram curcumina para manutenção ou remissão das DIIs em pacientes de ambos os sexos, em qualquer faixa etária, que estivessem em remissão, atividade leve ou moderada no momento do recrutamento e que avaliaram os efeitos na curcumina na atividade inflamatória, publicados em qualquer idioma. Nenhum período mínimo de acompanhamento foi estabelecido.

Foram excluídos artigos de revisão, estudos com animais, cartas editoriais, estudos *in vitro*, estudos observacionais e descritivos, como relatos de casos e séries de casos. Além disso, estudos que não descreveram a dose de curcumina utilizada ou não atenderam a pontuação mínima estabelecida na avaliação do risco de viés também foram excluídos.

2.5 Seleção de estudos e processo de coleta de dados

Artigos que apareceram em mais de um banco de dados foram considerados apenas uma vez, utilizou-se o software gerenciador de bibliografias “EndNote” para exclusão de

artigos duplicados. Inicialmente, os artigos foram selecionados por título e resumo. A leitura do artigo completo foi realizada quando não havia informações suficientes no título e no resumo para a tomada de decisão clara quanto a incluir ou excluir o estudo de acordo com os critérios de elegibilidade. Os detalhes da pesquisa foram extraídos de forma personalizada:

- Detalhes do estudo, incluindo o ano de publicação e autor.
- Detalhes dos métodos, incluindo desenho e definição do estudo.
- Detalhes dos participantes, incluindo idade, sexo e classificação da doença.
- Detalhes da intervenção, incluindo formulação farmacêutica utilizada, dose e tempo de utilização.
- Detalhes dos resultados, incluindo tolerabilidade, tempo até remissão clínica e/ou endoscópica e número de recidivas.

2.6 Avaliação do risco de viés

O risco de viés foi avaliado segundo recomendação da Cochrane Handbook.⁽²³⁾ Os seguintes critérios fizeram parte da análise: geração de sequência, ocultação da alocação, cegamento dos voluntários e participantes, cegamento dos avaliadores dos desfechos, dados incompletos dos desfechos, descrição seletiva dos desfechos, outros riscos de vieses. O risco potencial de viés para cada critério foi considerado como baixo, incerto ou alto, conforme descrito no Manual para Revisões Sistemáticas de Intervenções da Cochrane 5.1.0 (<http://handbook.cochrane.org>). Os estudos que apresentaram três ou mais itens com alto risco de viés foram excluídos da revisão sistemática.

Além disso, o sistema de pontuação de qualidade de Oxford, a Escala de Jadad⁽²⁴⁾ foi usada para avaliar a qualidade dos estudos. Essa escala fornece uma pontuação para cada estudo individualmente que varia entre 0 e 5 pontos, sendo 5 a pontuação de mais alta qualidade. Aos estudos foi dado um ponto, se descrito como randomizado, um ponto, se descrito como duplo-cego e um ponto, se fornecida uma descrição de retiradas e desistências do estudo. Um ponto adicional foi atribuído se o método de aleatorização estivesse descrito e considerado apropriado e outro ponto se o método de cegamento estivesse descrito e também fosse considerado apropriado. Se algum dos métodos de aleatorização ou de cegamento fosse considerado inadequado, um ponto era deduzido da soma para cada item.

O julgamento para cada critério envolvia a resposta “sim” indicando baixo risco de viés, “não” indicando alto risco de viés e “não descrito” indicando falta de informação ou

incerteza sobre o potencial de viés. Estudos com pontuação < 3 foram considerados com alto risco de viés e excluídos do estudo, enquanto pontuações ≥ 3 foram relacionadas a estudos considerados com baixo risco de viés e permaneceram na análise.⁽²⁴⁾

3. RESULTADOS

3.1 Resultados da pesquisa

Após a triagem do banco de dados e remoção de duplicatas, foram identificados 947 estudos até março de 2019. A figura 1 mostra o fluxograma de seleção dos artigos. Após a análise do título foram excluídos 910 artigos e após a leitura dos resumos mais 26 artigos foram excluídos, pois não atenderam aos critérios de elegibilidade. Onze artigos remanescentes foram lidos na íntegra e, destes, um era relato de caso e não atendeu aos critérios de elegibilidade. Dez estudos foram incluídos na análise do risco de viés e destes, apenas cinco foram incluídos nesta revisão sistemática.

3.2 Avaliação do risco de viés e ensaios clínicos excluídos

Após avaliação do risco de viés dois estudos^(25,26) foram excluídos por apresentarem três itens com alto risco de viés conforme recomendação da Cochrane Handbook⁽²³⁾ e não atingirem a pontuação mínima da Escala de Jadad.⁽²⁴⁾ Outros três estudos^(27,28,29) também não atingiram pontuação mínima na Escala de Jadad⁽²⁴⁾ e apresentaram quatro ou mais itens classificados como incertos pela Cochrane Handbook⁽²³⁾ por não apresentarem informações suficientes para análise, sendo considerados com alto risco de viés e excluídos da revisão sistemática.

O detalhamento do risco de viés aplicado, enfatizando o julgamento dos autores sobre cada critério de viés está apresentado na figura 2. A maioria dos artigos descreve claramente o método de randomização utilizado no estudo,^(24,25,26,27,28,29) bem como cegamento.^(28,29,30,31,32,33,34) Alguns estudos^(27,28,29) relataram dados incompletos dos desfechos e outros^(22,24,27,28) apresentaram de maneira seletiva os desfechos, o que caracteriza viés de descrição. Com relação ao sigilo de alocação, dois estudos^(27,29) não descreveram e outros dois^(25,26) descreveram como não realizado.

Todos os estudos incluídos na revisão sistemática apresentaram os elementos Reconhecidos como principais para minimizar o risco de viés segundo a Cochrane

Handbook⁽²³⁾: randomização, cegamento e relato de desistências/retiradas. Além disso, os cinco estudos atingiram no mínimo quatro do total de cinco pontos na Escala de Jadad.⁽²⁴⁾

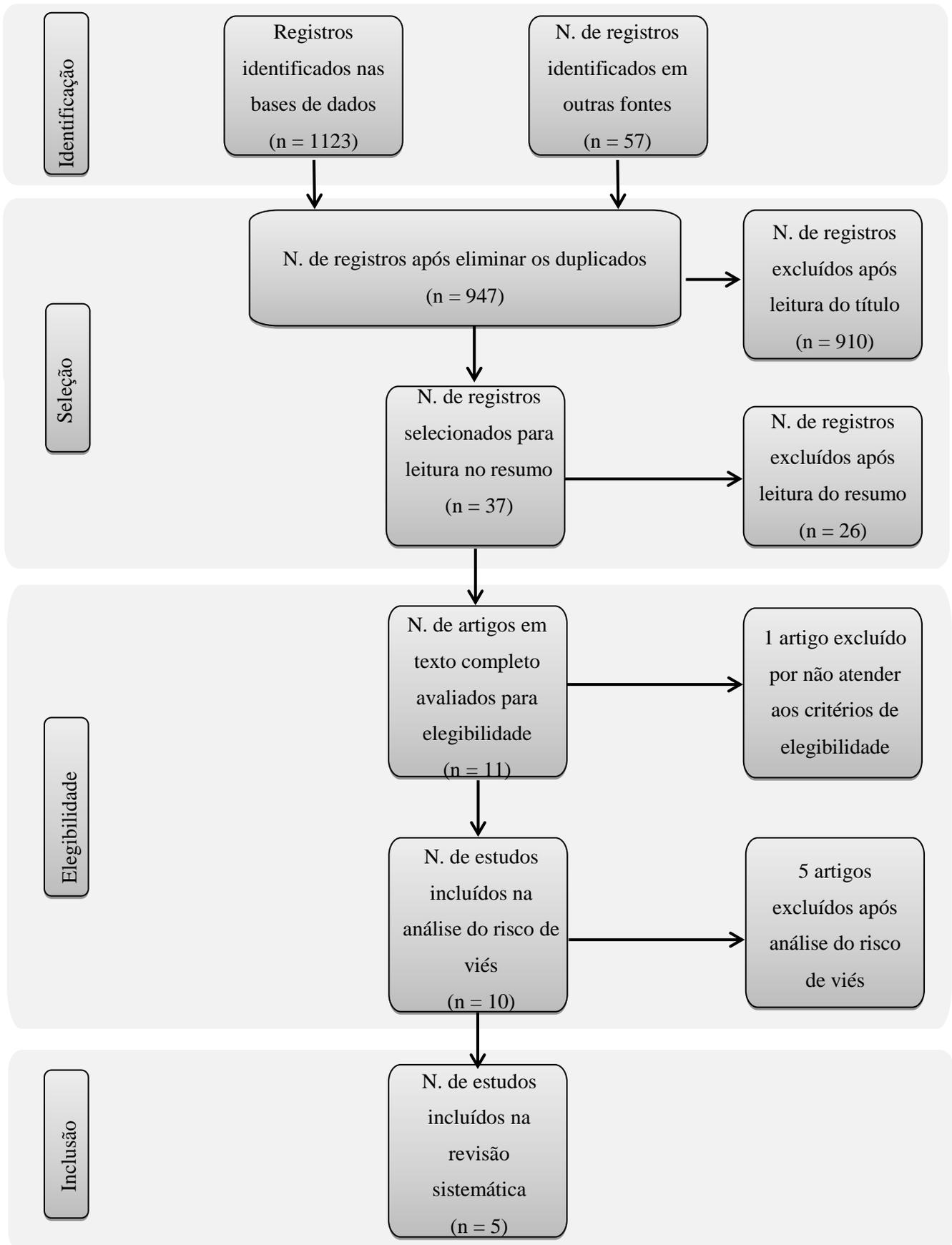


Figura 1: Fluxo das diferentes fases da revisão sistemática.

3.3 Características dos estudos incluídos

Todos os cinco estudos incluídos na Revisão Sistemática são ensaios clínicos randomizados (ECR) placebo-controlados realizados em indivíduos com RCU, nenhum estudo com DC atendeu a todos os critérios de elegibilidade, sendo excluídos após a avaliação do risco de viés por não apresentarem informações suficientes para atingir a pontuação mínima esperada ou por apresentarem itens como randomização, cegamento e sigilo de alocação com alto risco de viés. Os estudos incluídos foram realizados entre 2006 e 2018. A Tabela 3 detalha as características e os resultados de cada estudo incluído. Todos os estudos foram realizados em ambientes ambulatoriais, incluindo 302 indivíduos no total, com intervalo de idade entre 23 e 61 anos. Não houve diferenças significativas em relação ao número de pacientes do sexo masculino e feminino que participaram dos ensaios incluídos.

Estes estudos compararam o uso da curcumina como terapia complementar administrada em combinação a mesalazina (5-ASA), medicamento convencional usado regularmente em pacientes com RCU, com placebos também somados a 5-ASA. Na maioria dos estudos a curcumina utilizada foi descrita apenas como cápsula, sem especificar a concentração do composto presente em cada cápsula.^(30,32,34) A dosagem de curcumina oral em cápsula variou de 450mg a 3g/dia. Um estudo relatou utilizar NCB-02, um extrato padronizado com 72% de curcumina, 18,08% de demethoxicurcumina e 9,42% de bisdemetoxicurcumina) na forma de enema na dosagem de 140mg/dia.⁽³¹⁾ O estudo mais recente utilizou cápsulas de uma formulação com curcumina nanomicelar (SinaCurcumin®) com doses de 240mg/dia.⁽³³⁾ A duração das intervenções variou de 2 semanas até 12 meses.

Diferentes métodos foram utilizados para avaliação da atividade clínica da doença, mas de maneira geral os parâmetros avaliados pelos diferentes escores incluíam: número de evacuações, urgência fecal, sangue nas fezes, bem estar geral auto-relatado, dor abdominal e manifestações extra intestinais. O Índice Clínico Simples de Atividade da Colite (SCCAI)⁽³⁵⁾ e o Índice de Atividade de Doença da Colite Ulcerativa (UCDAI)⁽³⁶⁾ foram utilizados em dois estudos cada um. Já o Índice de Atividade Clínica (CAI)⁽³⁷⁾, que inclui dados laboratoriais como: Velocidade de Hemossedimentação (VHS) e Hemoglobina, além das variáveis clínicas foi utilizado em apenas um estudo. Os escores endoscópicos utilizados Mayo⁽³⁸⁾ utilizado em dois estudos, Baron⁽³⁹⁾ e EI⁽³⁷⁾ utilizados em um estudo cada, avaliam os seguintes

parâmetros: padrão vascular, presença de eritema, friabilidade, erosões, sangramento espontâneo e presença de ulcerações.

	Randomização (viés de seleção)	Sigilo de Alocação (viés de seleção)	Cegamento dos voluntários e participantes (viés de condução)	Cegamento dos avaliadores dos desfechos (viés de detecção)	Dados incompletos dos desfechos (viés de atrito)	Descrição seletiva dos desfechos (viés de descrição)	Outras fontes de viés	Pontuação da Escala de Jadad
Atkinson et al., 2003	?	?	+	?	?	-	?	2
Banerjee et al., 2017	+	+	?	?	?	+	?	2
Hanai et al., 2006	+	+	+	?	+	+	+	5
Kedia et al., 2017	+	+	+	?	+	+	+	5
Lang et al., 2015	+	+	+	+	+	-	?	4
Masoodi et al., 2018	+	+	+	?	+	-	+	4
Santos et al., 2017	?	?	+	?	?	-	-	1
Shapira et al., 2018	-	-	-	?	+	?	-	-1
Singla et al., 2014	+	+	+	+	+	+	+	5
Suskind et al., 2014	-	-	-	?	+	+	-	-1

LEGENDA	
Baixo risco de viés	+
Risco incerto de viés	?
Alto risco de viés	-

Figura 2: Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta da Cochrane Handbook e o sistema de pontuação de qualidade de Oxford, a Escala de Jadad.

3.4 Desfechos após intervenção

Na maioria dos estudos foram apresentados desfechos positivos após as intervenções. Hanai et al. (2006) relataram menor número de recidivas em relação ao grupo controle, enquanto outros estudos demonstraram maior proporção de remissão no grupo intervenção.^(31,32) Resposta clínica significativa mensurada através dos índices de atividade de doença e melhora da atividade endoscópica também foram relatadas em 4 dos 5 estudos, com exceção do Kedia et al.⁽³⁴⁾ que não apresentou diferença significativa entre as taxas de remissão clínica e endoscópica do grupo intervenção e do placebo.

O estudo de Masoodi⁽³³⁾ além de relatar redução significativa do SCCAI nos pacientes do grupo intervenção apresentou melhora do bem estar geral auto-relatado e redução da urgência fecal em comparação ao grupo placebo após 4 semanas. A curcumina foi bem tolerada em todos os ECR e não esteve associada a qualquer efeito colateral grave. No estudo de Hanai et al.⁽³⁰⁾ foram relatados alguns efeitos adversos leves como: sensação de distensão abdominal, náuseas, e aumento transitório do número de evacuações.

Tabela 2: Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autor, ano	Desenho do estudo	Caracterização da população	Intervenção	Variáveis analisadas	Resultados
Hanaïet al., 2006 ³⁰	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	RCU em remissão N = 89 pacientes (49♂/30♀) 25-61 anos	Curcumina (cápsula) 2 g/dia + 5ASA (n=45) ou placebo + 5ASA /SZ (n=44) por 6 meses	CAI e EI avaliados no início e a cada 2 meses até 12 meses	<ul style="list-style-type: none"> - 7 participantes não concluíram o protocolo. - Dos 43 participantes que receberam curcumina, 2 recidivaram em 6 meses (4,65%) e 8 de 39 participantes do grupo placebo (20,51%). - A curcumina melhorou significativamente o CAI e EI. - A curcumina foi bem tolerada e não foi associada a qualquer efeito colateral grave.
Singla et al., 2014 ³¹	Estudo piloto, duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	RCU em atividade leve/moderada N = 45 pacientes (22♂/23♀) 23-49 anos	140mg de NCB-02 (extrato padronizado com 72% de curcumina, 18,08% de demethoxicurcumina e 9,42% de bisdemetoxicurcumina) enema/dia + 5ASA oral (n=28) ou placebo enema (n=22) por 8 semanas	UCDAI e atividade endoscópica pelo escore de aparência da mucosa no início e após 8 semanas	<ul style="list-style-type: none"> - 9 participantes do grupo NCB-02 e 6 do grupo placebo não concluíram o protocolo. - Ao final de 8 semanas, 13/14 pacientes (92,9%) tiveram resposta ao tratamento com NCB-02 vs. 50% no grupo placebo. - A proporção de participantes que atingiram remissão clínica foi maior no grupo NCB-02 do que no grupo placebo (71.4% vs. 31.3%). - Melhora na atividade endoscópica da doença: 85,7% no grupo NCB-02 vs. 50% no grupo placebo. - Nenhum efeito colateral grave foi relatado.

Lang et al., 2015 ³²	Multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado	RCU em atividade leve/moderada N = 50 pacientes (17♂/33♀) 27 a 55 anos	Curcumina (cápsula) 95% pura - 3g/dia + 5ASA (n=26) ou placebo + 5ASA (n=24) por 4 semanas	SCCAI e score endoscópico de Mayo avaliados no início e após 4 semanas	- 2 participantes não completaram o protocolo. - Dos participantes que receberam curcumina, 54% alcançaram remissão clínica (SCCAI) vs. nenhum do grupo placebo. - Resposta clínica foi observada em 65,3% dos pacientes que usaram curcumina e em 12,5% do grupo placebo. - Remissão endoscópica (Mayo) foi alcançada em 38% do grupo curcumina vs. nenhum do grupo placebo.
Kedia et al., 2017 ³⁴	Duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	RCU em atividade leve/moderada N = 62 pacientes (41♂/21♀) 24 a 48 anos	Curcumina (cápsula) 150mg 3x/dia = 450mg/dia + 2,4g 5-ASA (n=29) ou placebo + 2,4g 5-ASA (n=33) por 8 semanas	UCDAI e avaliação endoscópica pelo score de Baron avaliados no início, com 4 e 8 semanas	- 21 participantes não completaram o estudo. - Não houve diferença significativa entre as taxas de remissão clínica e de remissão endoscópica do grupo intervenção e do placebo (UCDAI).
Masoodi et al., 2018 ³³	Duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	RCU em atividade leve/moderada N = 56 (28♂/28♀) 25 a 54 anos	Curcumina nanomicelar (cápsula) 80mg 3x/dia = 240mg/dia + 5ASA (3g/dia) ou placebo + 5ASA (3g/dia) por 4 semanas	SCCAI avaliado no início, com 2 e 4 semanas.	- 2 participantes não completaram o protocolo. - Redução significativa da urgência fecal em comparação com o grupo placebo após 4 semanas de intervenção. - Melhora do bem estar geral após 4 semanas de intervenção. - Redução significativa do escore SCCAI nos pacientes do grupo intervenção em comparação grupo placebo após 4 semanas.

LEGENDA: 5ASA - mesalazina; RCU - retocolite ulcerativa; CAI - índice de atividade clínica; EI - índice endoscópico; SCCAI - Índice clínico simples de atividade da colite; SZ - sulfasalazina; UCDAI - índice de atividade de doença da colite ulcerativa.

Após a realização busca nas bases de dados formais e na literatura cinza, também foram pesquisados registros internacionais de ensaios clínicos através do link <http://clinicaltrials.gov>. Com essa busca foram identificados três estudos que estão em andamento e atendem aos critérios de inclusão para esta revisão e estes estão detalhados a seguir.

Tabela 3: Características dos estudos em andamento.

ID, país	Desenho do estudo	População	Intervenção	Variáveis analisadas	Data de início/ data estimada para conclusão
NCT03122613, China	Duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	RCU em remissão ≥ 18 anos ambos os sexos	Curcumina (cápsula) 3 g/dia vs. placebo/12 meses	Taxa de recaída, eventos adversos, remissão endoscópica, índice de atividade de doença, calprotectina fecal e qualidade de vida aos 12 meses	Junho, 2017/ Abril, 2020
NCT02277223, Israel	Duplo-cego, randomizado, placebo-controlado	RCU pediátrica 6 a 18 anos ambos os sexos	Curcumina (cápsula) peso <20kg: 1g 2x/dia, 20-30 kg: 1,5g 2x/dia, peso > 30kg: 2g 2x/dia + terapia convencional vs. placebo + terapia convencional/6 meses	Taxa de recaída e eventos adversos aos 6 meses. Índice de atividade de doença pediátrico e remissão clínica sustentada com 2 semana e aos 6 meses.	Julho, 2018/ Julho, 2020
NCT03500653, Israel	Randomizado, placebo-controlado	DII em atividade ≥18 anos ambos os sexos	Curcumina (cápsula) 4g/dia por 12 meses + 300mg de vedolizumab por infusão	Índice de atividade de doença, remissão clínica, calprotectina fecal e proteína C reativa aos 12 meses	Julho, 2018/ Dezembro, 2020

4. DISCUSSÃO

4.1 Qualidade dos estudos e potencial viés no processo de revisão.

A correta randomização garante que a chance de ser alocado em um grupo de teste ou controle é o mesmo para todos os pacientes. A vantagem mais importante da randomização adequada é que ela equilibra fatores prognósticos conhecidos e desconhecidos na atribuição de tratamentos. Além da randomização, a ocultação da alocação é igualmente importante, pois protege o processo de randomização, de modo que o tratamento a ser ofertado não é conhecido, isso evita que pesquisadores (inconscientemente ou por outro motivo) influenciem quais participantes serão selecionados em um determinado grupo de intervenção. O manejo adequado desses dois domínios minimiza o viés de seleção e por essa razão nós incluímos na síntese qualitativa apenas estudos classificados com 'baixo' risco de viés, em relação à randomização e sigilo de alocação, além de pontuação ≥ 3 na escala de Jadad.⁽²⁴⁾

Outro aspecto relevante na avaliação da qualidade dos estudos incluídos é o cegamento. Preferencialmente, os participantes e os pesquisadores devem ser cegos em relação ao tratamento, a fim de evitar viés de desempenho. Em relação ao uso da Curcumina como terapia complementar o cegamento dos participantes é ainda mais importante, visto que os desfechos relacionados à atividade clínica da doença não são apenas mensurados pelos pesquisadores, mas relatados pelos participantes.⁽²³⁾

O processo sistemático de revisão da literatura deste estudo foi abrangente e a qualidade dos estudos incluídos foi satisfatória. Não identificamos nenhum possível viés no processo de revisão. A busca foi orientada por um bibliotecário especialista e estudos elegíveis foram identificados por dois autores independentes. Restringimos os estudos incluídos a ECR, uma vez que fornecem o nível de evidência mais forte disponível.

No entanto, reconhecemos que esta revisão tem limitações e, portanto, os resultados devem ser interpretados com cautela. Primeiramente por ter sido baseado em apenas cinco ECR, todos com um tamanho de amostra relativamente pequeno, e em segundo lugar, porque, embora os estudos incluídos tenham sido bem desenhados, randomizados, controlados por placebo e avaliados com alta pontuação na Escala de Jadad⁽²⁴⁾ e na análise de viés da Cochrane Handbook⁽²³⁾, diferentes doses, formulações de curcumina e vias de administração foram utilizadas e isso pode adicionar viés aos resultados do nosso estudo.

4.2 Problematização dos resultados e a aplicabilidade das evidências

Demonstrou-se em quatro estudos^(30,31,32,33) que a curcumina foi capaz de reduzir os sintomas da doença, alcançar a remissão clínica e/ou prevenir recidivas quando usada como terapia complementar a mesalazina. Destacam-se os resultados do estudo de Lang et al.⁽³²⁾ no qual dos participantes que receberam curcumina, 54% alcançaram remissão clínica (SCCAI) em comparação a nenhum participante do grupo placebo, a resposta clínica foi observada em 65,3% dos participantes que receberam curcumina e em 12,5% do grupo placebo e a remissão endoscópica (Mayo) foi alcançada em 38% do grupo curcumina contra nenhum indivíduo no grupo placebo.

Enfatiza-se que este estudo foi o único que utilizou curcumina em cápsula por via oral e descreveu a composição da cápsula, sendo descrita como extrato padronizado com curcumina 95% pura.⁽³²⁾ A comparação deste estudo com outros que não descrevem a composição da cápsula torna-se difícil na medida que não se tem conhecimento exato do que foi oferecido ao grupo intervenção nos demais estudos. O efeito benéfico da curcumina também foi relatado por um estudo piloto feito por Holt et al.⁽⁴⁰⁾ no qual cinco pacientes com proctite apresentaram melhora clínica com o uso de 550 mg de curcumina, descrita como 99,5% pura, 2x/dia durante 1 mês e apresentaram redução nas doses de medicamentos convencionais.

O estudo de Kedia et al.⁽³⁴⁾ que utilizou doses baixas de curcumina em cápsula por via oral em comparação a outros estudos^(30,32) que usaram 2.000mg/dia e 3.000mg/dia, respectivamente, foi o único a não apresentar diferença significativa entre as taxas de remissão clínica e de remissão endoscópica do grupo intervenção e do placebo (UCDAI). Entende-se que doses muito baixas de curcumina podem não atingir os efeitos desejados a não ser que sejam administradas por via de administração local, como enema no estudo de Singla et al.⁽³¹⁾ ou que sejam nanoformulações com maior biodisponibilidade como a SinaCurcumin[®] utilizada no estudo de Masoodi et al.⁽³³⁾

A nanomicela possui uma porção lipofílica que contém curcuminoides e uma porção hidrofílica que aumenta a solubilidade da curcumina em água. A cápsula gelatinosa de curcuminoides é dissolvida no ambiente ácido do estômago e a nanomicela é liberada, essa é estável por até 6 horas e ao entrarem no intestino são absorvidas.⁽⁴¹⁾ Destaca-se que a administração oral de curcumina pode ser inferior em comparação com a administração de

enema, no que diz respeito às DIIs, devido à entrega direta no local de ação. Dessa forma, os ECR também devem explorar a administração de curcumina via enema, a fim de definir a via de administração mais eficaz, uma vez que apenas um ECR⁽³¹⁾ avaliou essa via até o momento.

A maioria dos estudos não descreve o grau de pureza da curcumina utilizada, o estudo de Singla et al.⁽³¹⁾ descreveu apenas o percentual de curcumina existente no extrato utilizado e Lang et al.⁽³²⁾ relataram ter utilizado Cur-Cure[®] (uma preparação com curcumina 95% pura), os outros estudos não descrevem nada a respeito e isso pode ter relação com os desfechos encontrados. Uma ressalva importante é que curcumina em cápsulas encontrada em prateleiras de lojas de produtos farmacêuticos e nutricionais geralmente contém numerosos aditivos químicos, assim como a cúrcuma em pó comercializada como tempero no mercado.

A curcumina foi considerada um composto "geralmente reconhecido como seguro" pela Food and Drug Administration (FDA) e não foi indicado qualquer efeito tóxico. De acordo com o JECFA (Comitê Conjunto de Especialistas sobre Aditivos Alimentares da FAO/OMS) e EFSA (Autoridade europeia em segurança dos alimentos), o valor da IDA (ingestão diária adequada) de curcumina é de 0-3mg/kg/dia.^(42,43) Lao et al.⁽⁴⁴⁾ administraram 500-12000 mg de curcumina (extrato padronizado em 95% de curcuminoides) em indivíduos saudáveis a fim de examinar a dose máxima de tolerância e segurança da curcumina. Como resultado, a ingestão de até 12 g/dia de curcumina demonstrou não ter efeitos nocivos nesses indivíduos. Com base nessa recomendação um indivíduo saudável de 70 kg poderia consumir 4-10g de cúrcuma em pó, equivalente a 2 colheres de sopa/dia, o que está bem acima do consumo habitual nos países ocidentais.

A ingestão oral de curcumina não formulada apresenta baixa biodisponibilidade, limitando significativamente os efeitos terapêuticos desse componente quando em estado natural. Doses elevadas de curcumina (2 - 4g) normalmente são necessárias para melhorar a biodisponibilidade devido à sua natureza hidrofóbica, mas recentemente, além das nanoformulações, tem sido estudado o Sistema de Distribuição de Fármacos Emulsionados Self-Micro (SMEDDS) da curcumina, que cria gotículas hidrofílicas do fármaco que podem se difundir facilmente na corrente sanguínea, atingindo concentrações intrainestinais mais elevadas em comparação a curcumina convencional.⁽²⁸⁾ Embora o SMEDDS tenha sido usado com sucesso no estudo, as evidências atuais sobre sua utilidade ainda são prematuras.

Ao que tudo indica a nanotecnologia pode ajudar muito na melhora da biodisponibilidade do fármaco. A micelização consiste em fracionar os nutrientes em

partículas mil vezes menores que o tamanho de uma célula que misturados em líquidos são encapsulados pelas moléculas de água, permitindo rápida absorção de 99% dos nutrientes pelo corpo. Em um estudo cruzado simples-cego em homens e mulheres adultos saudáveis, a biodisponibilidade da Curcumina NovaSol® (uma formulação micelar de curcumina) foi 185 vezes mais alta que a da mesma dose de curcumina não formulada.⁽⁴⁵⁾ Apesar dos resultados promissores da micelização da curcumina o estudo foi realizado com indivíduos saudáveis, ainda não existem estudos em indivíduos com DIIs.

No estudo experimental de Ohno et al.⁽⁴⁶⁾ nanopartículas de curcumina (Theracurcumin™ 27 vezes mais biodisponível que a curcumina não formulada) foram usadas para suprimir o desenvolvimento de colite induzida por dextran sulfato de sódio (DSS) em camundongos. O tratamento diminuiu notavelmente o índice de atividade da doença, a produção do fator nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) nas células epiteliais do cólon e a secreção de TNF- α após 8 dias de administração, demonstrando sucesso na entrega colônica de curcumina. O composto foi encapsulado em nanopartículas poliméricas sensíveis ao pH para obter uma entrega seletiva e específica para a mucosa inflamada. Esse sistema de administração de fármacos de tamanho nanométrico representa uma estratégia eficaz no tratamento das DIIs.^(47,48)

Em uma revisão sistemática recente, Jamwal⁽⁴⁹⁾ comparou o efeito farmacocinético de diferentes formulações de curcumina em indivíduos saudáveis, as formulações que exibiram melhor biodisponibilidade em relação à curcumina não formulada foram: NovaSol® (185), CurcuWin® (136) e LongVida® (100) vezes maior. Os estudos citados relatam resultados preliminares promissores obtidos em ensaios experimentais in vitro e in vivo, através do desenvolvimento de sistemas específicos de administração da curcumina, protegendo contra a rápida degradação e visando o cólon inflamado. Porém com relação às DIIs ainda não se sabe qual seria a melhor opção dentre as formulações mais biodisponíveis.

Outra estratégia para melhora da biodisponibilidade, o uso da piperina (componente da pimenta preta - *Piper nigrum* e pimenta longa - *Piper longum*) como adjuvante a Curcumina, já foi descrito há bastante tempo. Shoba et al.⁽⁵⁰⁾ demonstraram que 20 mg de piperina administrada concomitantemente a 2 g de curcumina aumenta a biodisponibilidade da curcumina 20 vezes em humanos. Foi encontrado na literatura apenas um estudo experimental realizado por Li et al.⁽⁵¹⁾ que utilizou CUR-PIP-SMEDDS (uma formulação de curcumina e piperina emulsionadas) relatou que a administração dessa formulação através de enema em ratos apresentou efeito similar a 5-ASA na manutenção da remissão na colite induzida por

sulfato de sódio dextrano (SSD). Por ser considerada uma substância inibidora do metabolismo de diversos compostos ativos, a piperina pode provocar toxicidade quando associada a alguns fármacos o que pode limitar a sua utilização.⁽⁵²⁾

Sugere-se que o receio gerado pelo uso da piperina em indivíduos com DIIs, devido ao seu potencial efeito irritativo na mucosa e consequente estímulo da motilidade intestinal, faz com que essa estratégia não tenha sido utilizada em ensaios clínicos com essa população. Há registro de que o tempo de trânsito gastrointestinal foi significativamente reduzido pelo consumo de 20mg de piperina em ratos. Essa redução está correlacionada com a influência positiva na produção de enzimas digestivas e na secreção biliar, porém em indivíduos com DII, que muitas vezes possuem trânsito intestinal mais acelerado, esse efeito pode não ser benéfico.⁽⁵³⁾

Destaca-se que os fitoquímicos não são distribuídos uniformemente nas partes das plantas, há variação significativa do conteúdo de curcumina entre rizomas mãe e rizomas primários e secundários. O conteúdo de curcumina diminui de rizomas mãe para rizomas primários e secundários em rizomas frescos e após secos.⁽⁵⁴⁾ Sazonalidade, altitude, temperatura, incidência solar, disponibilidade hídrica e quantidade de nutrientes no solo também podem alterar a presença ou concentração de fitoquímicos.⁽⁵⁵⁾ O processamento pós-colheita para produção do pó seco resulta na redução do teor de curcumina da mão e dos dedos. Durante o processamento pós-colheita para secar o pó houve a fácil degradação de produtos químicos voláteis, bem como a decomposição da capacidade de extração de curcumina. A curcumina é facilmente decomposta quando exposta a luz e sensível a altas temperaturas ($> 60^{\circ}\text{C}$).⁽⁵⁶⁾

Além do processamento pós-colheita e métodos de extração de fitoquímicos, o manejo pré-colheita, especificamente as práticas de cultivo também desempenham um papel significativo na melhoria da quantidade, bem como a qualidade dos fitoquímicos na cúrcuma. No estudo de Choudhury et al.⁽⁵⁶⁾ a aplicação de fertilizantes inorgânicos-NPK resultou em um aumento de 31-43% no conteúdo de curcumina do rizoma mãe em comparação com a não aplicação de fertilizantes NPK (Nitrogênio (N), Fósforo (P) e Potássio (K)). Da mesma forma, a aplicação de adubos orgânicos (esterco de porcos e aves) também aumentou o conteúdo de curcumina de rizomas mãe em 18-36%. Todos os fatores citados podem ter influenciado no conteúdo da curcumina utilizada nos estudos e consequentemente nos resultados obtidos.

Ressalta-se que a intervenção com curcumina é considerada de baixo custo em comparação ao tratamento convencional e não está associada a eventos adversos sérios,

quando administrada em um período de até seis meses, corroborando com os achados evidenciados na revisão sistemática que analisou diferentes formulações de curcumina em indivíduos saudáveis.⁽⁴⁹⁾ Porém, o uso de tecnologias para melhorar a biodisponibilidade da curcumina pode torná-la um produto de alto custo e inacessível para a maioria da população. O acesso se refere à capacidade das pessoas de obter e usar tecnologias de saúde de boa qualidade quando elas são necessárias, muitas pessoas nos países em desenvolvimento não têm acesso a tecnologias de saúde. O avanço tecnológico é essencial, porém é importante estar atento à contrapartida de que quanto maior a tecnologia, mais elevado é o custo e maior o distanciamento de acesso para a maioria da população em países pobres.

5. Conclusão

Com base nos achados, a curcumina pode ser uma terapia eficaz e segura na manutenção ou indução da remissão na RCU quando administrada com o tratamento padrão, o mesmo não se pode afirmar para DC em função da ausência de ECR considerados com baixo risco de viés com essa população. No entanto, a determinação da dose terapêutica e do tempo de tratamento depende da identificação da formulação farmacêutica ideal, o que ainda não foi possível determinar para essa população.

Esforços estão sendo feitos atualmente por diferentes grupos de pesquisa para melhorar a biodisponibilidade da curcumina e ainda mais esforços serão necessários para responder aos questionamentos relacionados à terapêutica com curcumina nas DIIs. Novos ECR bem delineados, em longo prazo, com tamanho de amostra suficiente para demonstrar efeitos clinicamente significativos e para determinar a eficácia das novas formulações farmacêuticas são necessários.

6. REFERÊNCIAS

(1) Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *Journal of Crohn's and Colitis* 2017;11(6):649-70.

- (2) Stapley SA, Rubin GP, Alsina D, et al. Clinical features of bowel disease in patients aged <50 years in primary care: a large case-control study. *Br J Gen Pract* 2017;67(658):e336–e44.
- (3) Ihara S, Hirata Y, Koike K. TGF- β in inflammatory bowel disease: a key regulator of immune cells, epithelium and the intestinal microbiota. *J Gastroenterol* 2017;52:777-87.
- (4) Rogler G, Andus T. Cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Surg* 1998;22:382.
- (5) Davies JM, Abreu MT. The innate immune system and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015;50(1):24-33.
- (6) D'haens GR, Sartor RB, Silverberg MS, et al. Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohns Colitis* 2014;8(8):726-34.
- (7) Kawalec P, Malinowski KP. Indirect health costs in ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 2015;15(2):253-66.
- (8) Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis* 2017;11(7):769-84.
- (9) Ben-Horin S, Mao R., Chen M. Optimizing biologic treatment in IBD: objective measures, but when, how and how often? *BMC Gastroenterol* 2015;15:178.
- (10) Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35(3):360-2.
- (11) Faubion WA, Loftus EV, Harmsen WS, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001;121(2):255-60.

- (12) Ho, GT, Chiam P, Drummond H, et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(2):319-30.
- (13) Li J, Wang F, Zhang HJ, et al. Corticosteroid therapy in ulcerative colitis: Clinical response and predictors. *World Journal of Gastroenterology* 2015;21(10):3005-15.
- (14) Zhou H, Beevers SC, Huang S. Targets of curcumin. *Current Cancer Drug Targets* 2012;12(3):332–47.
- (15) Kocaadam B, Sanlier N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 2017;57(13):2889-95.
- (16) Gupta SC, Patchva S, Koh W, et al. Discovery of curcumin, a component of the golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012;39(3):283-99.
- (17) Gupta SC, Prasad S, Kim HJ, et al. Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. *Natural Product Reports* 2011;2011(28):1937-55.
- (18) Baliga MS, Joseph N, Venkataranganna MV, et al. Curcumin, an active component of turmeric in the prevention and treatment of ulcerative colitis: preclinical and clinical observations. *Food Funct* 2012;3(11):1109-17.
- (19) Taylor RA, Leonard MC. Curcumin for inflammatory bowel disease: A review of human studies. *Altern Med Rev* 2011;16:152–56.
- (20) Khalaf H, Jass J, Olsson EP. Differential cytokine regulation by NF- κ B and AP-1 in Jurkat T-cells. *BMC Immunology* 2010;11:26.

- (21) Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. *Ann Internal Med* 2015;162(11):777-84.
- (22) O'Connor D, Green S, Higgins PTJ. Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins, J. P. T.; Green, S. *Cochrane handbook for systematic reviewa of interventions version 5.0*. The Cochrane Collaboration, 2008. Disponivel em: <https://training.cochrane.org/handbook>. Acesso em 20 nov. 2017.
- (23) Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0*. Updated. The Cochrane Collaboration, 2011. Disponivel em: <http://www.cochranehandbook.org>. Acesso em: 15 nov, 2017.
- (24) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Contr Clin Trial* 1996;17:1-12.
- (25) Shapira S, Leshno A, Katz D, et al. Of mice and men: a novel dietary supplement for the treatment of ulcerative colitis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 2018;11:1-10.
- (26) Suskind DL, Wahbeh G, Burpee T, et al. Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced dose titration study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2013;56(3):277.
- (27) Atkinson RJ, Hunter JO. Double blind, placebo controlled randomised trial of Curcuma extract in the treatment of steroid dependent inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003;124(4):A205.
- (28) Banerjee R, Penmets A, Medaboina K, et al. Novel bio-enhanced curcumin with mesalamine for induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2017;152:S587.

- (29) Santos LR. Perfil inflamatório de pacientes com colite ulcerativa em uso de cúrcuma longa. Dissertação (graduação em nutrição). UFG - Faculdade de Nutrição. Goiânia, p. 34. 2017.
- (30) Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4(12):1502-06.
- (31) Singla V, Pratap MV, Garg SK, et al. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis—a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8(3):208-14.
- (32) 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. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2015;13(8):1444-49.
- (33) 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;119:9552-559.
- (34) Kedia S, Bhatia V, Thareja S, et al. Low dose oral curcumin is not effective in induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis: Results from a randomized double blind placebo controlled trial. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2017;8(2):147-154.
- (35) Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, et al. A simple clinical colitis activity index. *Gut* 1998;43:29-32.
- (36) Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology* 1987;92:1894-8.
- (37) Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomised trial. *BMJ* 1989;298:82-6.

- (38) Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Eng. J Med* 1987;317:1625-9.
- (39) Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE. Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. *BMJ* 1964;i:89–92.
- (40) Holt PR. Curcumin for Inflammatory Bowel Disease: A Caution *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2016;14(1):168.
- (41) Yallapu MM, Jaggi M, Chauhan SC. Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer. *Drug Discov Today* 2012;17:71-80.
- (42) EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Refined exposure assessment for curcumin (E 100). *EFSA Journal* 2014;12(10):3876.
- (43) JECFA. Curcumin. (Prepared by Ivan Stankovic). *Chemical and Technical Assessment Compendium Addendum 11/Fnp 52 Add.11/29; Monographs.* 2014;1:417.
- (44) Lao CD, Ruffin MT, Normolle D, et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement Altern Med* 2006; 6:10.
- (45) Schiborr C, Kocher A, Behnam D, et al. The oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles is significantly increased in healthy humans and differs between sexes. *Molecular nutrition & food research* 2014;58(3):516-27.
- (46) Ohno M, Nishida A, Sugitani Y, et al. Nanoparticle curcumin ameliorates experimental colitis via modulation of gut microbiota and induction of regulatory T cells. *PLoS One* 2017;12(10):e0185999.
- (47) Beloqui A, Coco R, Memvanga PB, et al. pH-sensitive nanoparticles for colonic delivery of curcumin in inflammatory bowel disease. *Int. J. Pharm* 2014;473:203-12.

- (48) Gugulothu D, Kulkarni A, Patravale V, et al. pH-sensitive nanoparticles of curcumin-celecoxib combination: evaluating drug synergy in ulcerative colitis model. *J. Pharm Sci* 2014;103:687-96.
- (49) Jamwal R. Bioavailable curcumin formulations: a review of pharmacokinetic studies in healthy volunteers. *Journal of Integrative Medicine* 2018;16(6):367-374.
- (50) Shoba G, Joy D, Joseph T, et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med* 1998;64(4):353-56.
- (51) Li Q, Zhai W, Jiang Q, et al. Curcumin-piperine mixtures in self-microemulsifying drug delivery system for ulcerative colitis therapy. *Int J Pharm* 2015;490:22–31.
- (52) Kumar G, Mittal S, Sak K, et al. Molecular mechanisms underlying chemopreventive potential of curcumin: Current challenges and future perspectives. *Life Sciences Journal*. 2016;148:313-28.
- (53) Platel K, Srinivasan, K. Studies on the influence of dietary spices on food transit time in experimental rats. *Nutr Res* 2001;21:1309–14.
- (54) Tanko H, Carrier D J, Duan L, et al. Pre-and post-harvest processing of medicinal plants. *Plant Genetic Resource* 2005;3(2):304-13.
- (55) Figueiredo AC, Barroso JG, Pedro LG, et al. Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils. *Flavour and Fragrance Journal* 2008;23(4):213-26.
- (56) Choudhury BU, Nath A, Hazarika S, et al. Effects of pre-harvest soil management practices and post-harvest processing on phytochemical qualities of turmeric (*Curcuma longa*). *Indian Journal of Agricultural Sciences* 2017;87(8):1002-7.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por se tratar de uma doença crônica, complexa, de caráter recidivante, que pode se manifestar de forma agressiva as DIIs são conhecidas por afetar dimensões físicas, psicológicas, familiares e sociais na vida dos indivíduos que a possuem. Muitas vezes os sintomas incapacitantes persistem, apesar do tratamento médico.

Os fármacos utilizados na terapia convencional estão comprovadamente associados a efeitos colaterais que aumentam as complicações da doença. Devido a esse fato, nos últimos anos, houve aumento da utilização da MCA entre os pacientes com DIIs, tendo em vista o baixo risco apresentado e a presença de pouco ou nenhum efeito adverso. Dessa forma, é de extrema importância, que os profissionais que atuam no cuidado destes pacientes estejam atentos as possíveis terapêuticas complementares existentes na literatura científica.

A curcumina demonstrou reduzir o desenvolvimento da colite experimental crônica e aliviar a resposta inflamatória. Até o momento, não há conhecimento preciso da dose efetiva e do mecanismo de ação para o uso da curcumina no tratamento das DIIs, mas existem evidências abundantes provando seus efeitos na via NF-kB e p38 MAPK na mucosa intestinal. Diversos estudos demonstraram o papel promissor deste composto como uma nova terapia para adultos com DIIs, os dados obtidos dos ECR incluídos neste estudo são encorajadores.

Os resultados do presente estudo estimulam a discussão sobre a utilização de novos tratamentos a base de curcumina como terapia complementar nas DIIs, favorecendo a possibilidade de escolha para os indivíduos que convivem com efeitos adversos da terapia convencional. É de extrema importância que equipe de saúde que acompanha esses pacientes esteja informada sobre a MCA e de como ela pode melhorar a adesão do paciente ao tratamento convencional, reduzindo seus efeitos adversos e auxiliando na melhora da resposta clínica. A utilização de terapias complementares seguras e com evidências científicas positivas, como a Curcumina, tende a aumentar em todo mundo, por isso é fundamental o estudo destas práticas e de como elas podem auxiliar no cuidado integral aos indivíduos com DIIs.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, B. B.; HARIKUMAR, K. B. Potential therapeutic effects of curcumin, the antiinflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **The International Journal of Biochemistry and Cell Biology**, v. 41, n. 1, p. 40–59, 2009.

ALI, T.; SHAKIR, F.; MORTON, J. Curcumin and inflammatory bowel disease: biological mechanisms and clinical implication. **Digestion**, v. 85, p. 249–255, 2012.

ALLEN, P. B. et al. Preventing disability in inflammatory bowel disease. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 10, n. 11, p. 865–876, 2017.

ANANTHAKRISHNAN, A. N. Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: a review. **Dig Dis Sci**, v. 60, p. 290-298, 2015.

BARILE J. P. et al. Patterns of chronic conditions and their associations with behaviors and quality of life, 2010. **Prev Chronic Dis**, v. 12, p. 150-179, 2015.

BARROS, P. A. C.; SILVA, A. M. R.; LINS NETO, M. A. D. F. The epidemiological profile of inflammatory bowel disease patients on biologic therapy at a public hospital in Alagoas. **Journal of Coloproctology**, Rio de Janeiro, v. 34, n. 3, p 131-135, 2014.

BASTIDA, G.; BELTRÁN, B. Ulcerative colitis in smokers, non-smokers and ex-smokers. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, p. 2740-2747, 2011.

BAUMGART, D. C; SANDBORN, W. J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. **Lancet**, v. 369, p. 1641–1657, 2007.

BECKER, H. M. et al. Living with inflammatory bowel disease: A crohn's and colitis Canada survey. **Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology**, v. 29, n. 2, p.77–84, 2015.

BELOQUI, A. et al. pH-sensitive nanoparticles for colonic delivery of curcumin in inflammatory bowel disease. **Int. J. Pharm**, v. 473, p. 203–212, 2014.

BEN-HORIN, S.; MAO, R.; CHEN, M. Optimizing biologic treatment in IBD: objective measures, but when, how and how often? **BMC Gastroenterol**, v.15, p. 178, 2015.

BHARADWAJ, R. K. et al. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4. **J Pharma and Expt. Therapeutics**, v. 302, p. 645-650, 2002.

BOEHM, F. et al. Deletion of Foxp3⁺ regulatory T cells in genetically targeted mice supports development of intestinal inflammation. **BMC Gastroenterol**, v. 12, p. 97-99, 2012.

BOLAND, C. R. Chronic inflammation, colorectal cancer and gene polymorphisms. **Digestive Diseases**, v. 28, n. 4-5, p. 590–595, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 190 p.

BUCHNER, A. M.; BLONSKI, W.; LICHTENSTEIN, G. R. Update on the management of Crohn's disease. **Current Gastroenterology Reports**, v. 13, n. 5, p. 465, 2011.

BURISCH, J.; MUNKHOLM, P. Inflammatory bowel disease epidemiology. **Curr Opin Gastroenterol**, v. 29, n. 4, p. 357-362, 2013.

CABRÉ, E.; DOMÈNECH, E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol**, v. 18, p. 3814-3822, 2012.

CAMACHO-BARQUERO L. et al. Curcumin, a Curcuma longa constituent, acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis. **Int Immunopharmacol**, v. 7, p. 333-342, 2007.

CHAPMAN-KIDDELL C. A. et al. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 16, n. 1, p. 137-151, 2010.

CLEYNEN, I. et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. **Gut**, v. 62, n. 11, p. 1556-1565, 2013.

CONNOR, V. Anti-TNF therapies: a comprehensive analysis of adverse effects associated with immunosuppression. **Rheumatol Int**, v. 31, n. 3, p. 327-337, 2011.

CUNHA NETO, F. et al. Curcuminoids from Curcuma Longa: New adjuvants for the treatment of crohn's disease and ulcerative colitis? **Critical reviews in food science and nutrition**, p. 1-8, 2018.

CUOMO, J. et al. Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. **J Nat Prod**, v. 74, p. 664-669, 2011.

DAVIES, J. M.; ABREU, M. T. The innate immune system and inflammatory bowel disease. **Scand J Gastroenterol**, v. 50, n. 1, p. 24-33, 2015.

D'HAENS, G. R. et al. Future directions in inflammatory bowel disease management. **J Crohns Colitis**, v. 8, n. 8, p. 726-734, 2014.

DIGNASS, A. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. **J Crohns Colitis**, v. 6, n. 10, p. 965-990, 2012.

DI PAOLO, M. C. et al. Sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid in long-term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side-effects. **Dig Liver Dis**, v. 33, p. 563-569, 2001.

DIXON, L. J. et al. Combinatorial effects of diet and genetics on inflammatory bowel disease pathogenesis. **Inflamm Bowel Dis**, v. 21, n. 4, p. 912-22, 2015.

DOROFEEV, A. E.; SHVETS, O. V. Epidemiology and risk factors of inflammatory bowel diseases. **Lik Sprava**, n. 11, p. 22-29, 2014.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY (EFSA). Refined exposure assessment for curcumin (E 100). **EFSA Journal**, v. 12, n. 10, p. 3876, 2014.

FAUBION, W. A. et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. **Gastroenterology**, v.121, n. 2, p. 255-260, 2001.

FIDDER, H. et al. Long-term safety of infliximab for the treatment of inflammatory bowel disease: a single-centre cohort study. **Gut**, v. 58, p. 501-508, 2009.

FORBES, A. et al. ESPEN guideline: clinical nutrition in inflammatory bowel disease. **Clinical Nutrition**, v. 36, n. 2, p. 321-347, 2017.

FRIES, W. et al. OC. 10.5 Early diagnosis in inflammatory bowel disease (IBD)—A Pilot Study. **Digestive and Liver Disease**, v. 50, n. 2, p. 93-94, 2018.

GARG, S. K. et al. Curcumin for maintenance of remission in ulcerative colitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 10, n. CD008424, 2012.

GASPARINI, R. G. Incidência e prevalência de doenças inflamatórias intestinais no estado de São Paulo-Brasil. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Campus de Botucatu. São Paulo, 91p. 2018.

GEEM D. et al. Harnessing regulatory T cells for the treatment of inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 21, p. 1409-1418, 2015.

GERSEMANN, M, et al. Innate immune dysfunction in inflammatory bowel disease. **J Intern Med**, v. 271, p. 421-428, 2012.

GHALANDARLAKI, N. ; ALIZADEH, A. M.; ASHKANI-ESFAHANI, S. Nanotechnology-applied curcumin for different diseases therapy. **BioMed Res. Int**, v.2014, 2014.

GHOSH, S.; MITCHELL, R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. **Journal of Crohn's and Colitis**, n. 1, v.1, p. 10-20, 2007.

GOMOLLÓN, F. et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. **J Crohns Colitis**, v. 11, n. 1, p. 3-25, 2017.

GOMOLLÓN, F. et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease. **Gastroenterol Hepato**, v. 38, p. 24-30, 2015.

GUGULOTHU, D. et al. pH-sensitive nanoparticles of curcumin-celecoxib combination: evaluating drug synergy in ulcerative colitis model. **J Pharm Sci**, v. 103, p. 687–696, 2014.

GUPTA, S. C. et al. Discovery of curcumin, a component of the golden spice, and its miraculous biological activities. **Clin Exp Pharmacol Physiol**, v. 39, n. 3, p. 283–299, 2012.

GUPTA S. C. et al. Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. **Natural Product Reports**, v. 2011, n. 28, p. 1937-1955, 2011.

GUPTA, S. C.; KISMALI, G.; AGGARWAL, B. B. Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy. **Biofactors**, v. 39, p. 2–13, 2013.

HANAUER, S. B. Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. **Inflamm Bowel Dis**, v. 12 n. 1, p. S3-9, 2006.

HARBORD, M. et al. The First European evidence-based consensus on extra-intestinal manifestations in inflammatory bowel disease. **J Crohns Colitis**, v. 10, n. 3, p. 239-254, 2016.

HARBORD, M. et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. **J Crohns Colitis**, v. 11, n. 7, p. 769-784, 2017.

HASKEY, N.; GIBSON, D. L. An examination of diet for the maintenance of remission in inflammatory bowel disease. **Nutrients**, v. 9, n. 3, p. 259, 2017.

HILL C. et al. Expert consensus document. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 8, p. 506-514, 2014.

HIGGINS, J. P. T.; GREEN, S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0.Updated. **The Cochrane Collaboration**, 2011. Disponível em: <http://www.cochranehandbook.org>. Acesso em: 15 nov, 2017.

HO, G. T. et al. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. **Aliment Pharmacol Ther**, v.24, n. 2, p. 319-330, 2006.

HOEHLE, S. I.; PFEIFFER, E.; METZLER, M. Glucuronidation of curcuminoids by human microsomal and recombinant UDP-glucuronosyltransferases. **Mol. Nutr. Food Res**, v. 51, p. 932-938, 2007.

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

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

HUTTON, B. et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations. **Annals of Internal Medicine**, v. 162, n. 11, p. 777-784, 2015.

ILHARA, S.; HIRATA, Y.; KOIKE, K. TGF- β in inflammatory bowel disease: a key regulator of immune cells, epithelium, and the intestinal microbiota. **J Gastroenterol**, v. 52, p. 777-787, 2017.

ISENE, R. et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. **Scand J Gastroenterol**, v. 50, n. 3, p. 300-5, 2015.

JADAD, A. R. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Contr Clin Trial**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

JAGETIA, G. C.; AGGARWAL, B. B. "Spicing up" of the immune system by curcumin. **J Clin Immunol**, v. 27, p. 19–35, 2007.

JECFA.Curcumin. (Prepared by Ivan Stankovic). Chemical and Technical Assessment Compendium Addendum 11/Fnp 52 Add.11/29; **Monographs**, v. 1, p. 417, 2004.

JESS, T. et al. Increased risk of Inflammatory Bowel Disease in women with endometriosis: a nationwide danish cohort study. **Gut**, v. 61, n. 9, p. 1279- 1283, 2012.

JORGENSEN, S. P. et al. Clinical trial: vitamin D3 treatment in Crohn's disease - a randomized double-blind placebo-controlled study. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 32, n. 3, p. 377-378, 2010.

JOSTINS, L. et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. **Nature**, v. 491, n. 7422, p. 119-124, 2012.

JURENKA, J. S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma Longa: a preclinical and clinical research. **Altern Med Rev**, v. 14, n. 2, p 141-153, 2009.

KARMIRIS, K. et al. Prevalence and characteristics of extra-intestinal manifestations in a large cohort of greek patients with inflammatory bowel disease. **J Crohns Colitis**, v. 10, n. 4, p. 429-436, 2016.

KEANE, J. et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 15, p. 1098-1104, 2001.

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

KHALILI, H. et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. **Gut**, v. 62, n. 8, p. 1153-1159, 2013.

KHALILI, H. Risk of inflammatory bowel disease with oral contraceptives and menopausal hormone therapy: current evidence and future directions. **Drug safety**, v. 39, n. 3, p. 193-197, 2016.

KHANNA, R.; MARSHALL J.K. Sulfasalazine and 5-aminosalicylates for ulcerative colitis. In: Baumgart D. (eds) **Crohn's Disease and Ulcerative Colitis**. Springer, Cham, cap. 38, p. 389-397, 2017.

KIM, Y. G.; JANG, B. I. The role of colonoscopy in inflammatory bowel disease. **Clin Endosc**, v. 46, n. 4, p. 317-20, 2013.

KLEINUBING JUNIOR, H. et al. Perfil dos pacientes ambulatoriais com doenças inflamatórias intestinais. **ABCD, Arq Bras Cir Dig**, v. 24, n. 3, p. 200-203, 2011.

KNOWLES, S. R. et al. Quality of life in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analyses—Part I. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 24, n. 4, p. 742-751, 2018.

KOCAAADAM, B.; SANLIER, N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 13, p.2889-2895, 2017.

KRONMAN, M. P. et al. Antibiotic exposure and inflammatory bowel disease development among children: a population-based cohort study. **Pediatrics**, v. 130, n. 4, p. e794-803, 2012.

KUNNUMAKKARA, A. B. et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1325-1348, 2017.

LAASS, M. W.; ROGGENBUCK, D.; CONRAD, K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. **Autoimmun Rev**, v. 13, n. 4-5, p. 467-471, 2014

LAHIFF, C.; MOSS, A. C. Curcumin for clinical and endoscopic remission in ulcerative colitis. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 17, n. 7, p. E66, 2011.

LAMBDIN, J.; ROWE, A.; BORUM, M. Physical activity and inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 1, p. 1, p. 880, 2018.

LARMONIER, C. B. et al. Modulation of neutrophil motility by curcumin: implications for inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 17, p. 503–515, 2011.

LAO, C. D. et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. **BMCComplement Altern Med**, v. 6, p. 10, 2006.

LEE, K.H. Discovery and development of natural product-derived chemotherapeutic agents based on a medicinal chemistry approach. **J. Nat. Prod**, v. 73, p. 500–516, 2010.

LEE, S. H.; CHO, M. L. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. **Intestinal Research**, v. 16, n. 1, p. 26-42, 2018.

LEGAKI, E.; GAZOULI, M. Influence of environmental factors in the development of inflammatory bowel diseases. **World J Gastrointest Pharmacol Ther**, v. 7, n. 1, p. 112-25, 2016.

LEONE, V.; CHANG, E. B.; DEVKOTA, S. Diet, microbes, and host genetics: the perfect storm in inflammatory bowel diseases. **J Gastroenterol**, v. 48, n. 3, p. 315-321, 2013.

LI, J. et al. Corticosteroid therapy in ulcerative colitis: clinical response and predictors. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 10, p. 3005-3015, 2015.

LICHTENSTEIN, G. R. et al. Serious infection and mortality in patients with Crohn's disease: more than 5 years of follow-up in the TREAT registry. **Am J Gastroenterol**, v. 107, p. 1409-1422, 2012.

LIMKETKAI, B. N. et al. Nutritional interventions in the patient with inflammatory bowel disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 47, n. 1, p. 155-177, 2018.

LIMKETKAI, B. N. et al. Role of vitamin D in inflammatory bowel disease. **Nutr Clin Pract**, v. 32, n. 3, p. 337-345, 2017.

LIMKETKAI, B. N. et al. Vitamin D for the treatment of inflammatory bowel disease. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 7, 2015.

LIU, L. et al. Curcumin ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis by blocking STAT3 signaling pathway. **International Immunopharmacology**, v. 17, n. 2, p.314-320, 2013.

LODDO, I.; ROMANO, C. Inflammatory bowel disease: genetics, epigenetics, and pathogenesis. **Front Immunol**, v. 6, p. 551, 2015.

LYKOURAS, D.; KARKOULIAS, K.; TRIANTOS, C. Physical exercise in patients with inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 11, n. 8, p. 1024-1024, 2017.

MAGRO, F. et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 11, n. 6, p. 649-670, 2017.

MARANHÃO, D. D. A; VIEIRA, A.; CAMPOS, T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. **J Bras Med**, v. 103, n. 1, p. 9–15, 2015.

MARMITT, D. J. et al. Plantas medicinais da RENISUS com potencial anti-inflamatório: revisão sistemática em três bases de dados científicas. **Revista Fitos**, v. 9, n. 2, p. 129-144, 2015.

MARTINS, Kamila Rosa. Doenças inflamatórias intestinais na região Sudeste do Brasil: um estudo retrospectivo. 2017. 70f. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2017.

MASAKAZU, N; YASUHIRO, N; MAMORU, W. Pathogenesis of inflammatory bowel diseases. **Intest Res**, v. 8, n. 1, p. 9-17, 2010.

MATRICON, J.; BARNICH, N.; ARDID, D. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. **Self Nonsell**, v. 1, n. 4, p. 299-309, 2010.

MATSUOKA, K.; KANAI, T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. **Semin Immunopathol**, v. 37, n. 1, p. 47-55, 2015.

MAYNARD, C. L. et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system, **Nature**, v. 489, p. 231-241, 2012.

MCCANN, M. J. et al. The effect of turmeric (*Curcuma longa*) extract on the functionality of the solute carrier protein 22 A4 (SLC22A4) and interleukin-10 (IL-10) variants associated with inflammatory bowel disease. **Nutrients**, v. 6, n. 10, p. 4178-4190, 2014.

MIKOCKA-WALUS, A. et al. Controversies revisited: a systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases. **Inflamm Bowel Dis**, n. 22, p. 752–762, 2016.

MISZPUTEN, S.J. Doenças inflamatórias intestinais. In: Guia de gastroenterologia. 2.ed. São Paulo: Nestor Schor, v. 397, n. 1, p. 217-231, 2002.

MOGHADAM, A. R. et al. Protective effect of turmeric extract on ethotrexate-induced intestinal damage and oxidative stress. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 11, n. 5, p. 477-483, 2013.

MOLLAZADEH, H. et al. Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, p 1-13, 2017.

MOLODECKY, N. A. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. **Gastroenterology**, v. 142, n. 42, p. 46-54, 2015.

MOORE, K. W. et al. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor, **Ann Rev Immunol**, v.19, p.683-765, 2001.

MORGAN, X. C. et al. Dysfunction of the intestinal microbiome in inflammatory bowel disease and treatment. **Genome Biol**, v. 13, n. 9, p. R79, 2012.

MOWAT, C. et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. **Gut**, v. 60, n. 5, p. 571-607, 2011.

MUNKHOLM, P. et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. **Gut**, v. 35, n. 3, p. 360-362, 1994.

MURDOCH, T. et al. Biomarkers as potential treatment targets in inflammatory bowel disease: a systematic review. **Can J Gastroenterol Hepatol**, v. 29, n. 4, p. 203-208, 2015.

NAHON, S. et al. Risk factors of anxiety and depression in inflammatory bowel disease. **Inflamm Bowel Dis**, v. 18, p. 2086–2091, 2012.

NAHON, S. et al. Socioeconomic and psychological factors associated with non-adherence to treatment in inflammatory bowel disease patients: results of the ISSEO survey. **Inflamm Bowel Dis**, v. 17, p. 1270–1276, 2011.

NAKSURIYA, O. et al. Curcumin nanoformulations: a review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment. **Biomaterials**, v. 35, p. 3365-3383, 2014.

NATIONAL HEALTH INTERVIEW SURVEY. **Centers for Disease Control and Prevention**. Disponível em: www.cdc.gov/nchs/nhis.htm. Acesso em jan. 2017.

NEUMAN, M. G.; NANAUR. M. Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style: translational research. **The Journal of Laboratory and Clinical Medicine**, n. 160, p. 29-44, 2012.

NG, S. C. et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. **The Lancet**, v. 390, n. 10114, p. 2769-2778, 2017.

NUGROHO, A. E. et al. Effects of benzylidenecyclopentanone analogues of curcumin on histamine release from mast cells. **Biol Pharm Bull**, v. 32, p. 842-849, 2009.

NUNES, T., et al. Does smoking influence Crohn's disease in the biologic era? The TABACROHN study. **Inflamm Bowel Dis**, v. 19, p. 23-29, 2013.

NUNES, T., et al. Impact of Smoking Cessation on the Clinical Course of Crohn's Disease Under Current Therapeutic Algorithms: A Multicenter Prospective Study. **Am J Gastroenterol**, v. 111, p. 411-419, 2016.

O'CONNOR, D et al. Chapter 5: Defining the review question and developing criteria for including studies. In: Higgins, J. P. T.; Green, S. Cochrane handbook for systematic review of interventions version 5.0. The Cochrane Collaboration, 2008. Disponível em: <https://training.cochrane.org/handbook>. Acesso em 20 nov. 2017.

OLIVEIRA, F. M. et al. Aspectos epidemiológicos das doenças intestinais inflamatórias na macrorregião de saúde leste do Estado de Minas Gerais. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v.15, n.1, p. 1031-1037, 2010.

OPHEIM, R. et al. The use of complementary and alternative medicine among patients with inflammatory bowel disease is associated with reduced health-related quality of life. **Gastroenterology Research and Practice**, v. 2016, p. 645-657, 2016.

ORDAS, I. et al. Ulcerative colitis. **Lancet**, v. 380, n. 9853, p. 1606-1619, 2012.

PARENTE, J. M. L. et al. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n.4, p. 1197-1206, 2015.

PARKES, G. C.; WHELAN, K.; LINDSAY, J. O. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the etiology of its effect. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 8, p. 717-725, 2014.

PARIAN, A. M. et al. Nutraceutical supplements for inflammatory bowel disease. **Nutrition in clinical practice**, v. 30, n. 4, p. 551-558, 2015.

PRASAD, S.; TYAGI, A.K.; AGGARWAL, B. B. Recent Developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. **Cancer Res Treat**, v. 46, n. 1, p. 2-18, 2014.

PRICEWATERHOUSECOOPERS(PwC). Improving inflammatory bowel disease care across Australia. Melbourne: Crohn's & Colitis Australia, 2013.

RAJASEKARAN, S. A. Therapeutic potential of curcumin in gastrointestinal diseases. **World J. Gastrointest. Pathophysiol**, v. 15, p. 1-14, 2011.

RENNA, S.; COTTONE, M.; ORLANDO, A. Optimization of the treatment with immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 29, p. 9675-9690, 2014.

ROGLER, G.; ANDUS, T. Cytokines in Inflammatory Bowel Disease. **World J. Surg**, v. 22, p. 382, 1998.

REZAIE, A., et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 6, Art. N°.: CD000296, 2015.

SAHEBKAR, Amirhossein et al. Curcumin downregulates human tumor necrosis factor- α levels: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Pharmacological research**, v. 107, p. 234-242, 2016.

SALES-CAMPOS, H. et al. Classical and recent advances in the treatment of inflammatory bowel diseases. **Braz J Med Biol Res**, v. 48, n. 2, p. 96-107, 2015.

SANTOS, L. R. Perfil inflamatório de pacientes com colite ulcerativa em uso de cúrcuma longa. Dissertação (graduação em nutrição). UFG - Faculdade de Nutrição. Goiânia, p. 34. 2017.

SARTOR, R. B. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. **Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol**, v. 3, n. 7, 2006.

SASAKI, H. et al. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. **Biol Pharm Bull**, v. 34, p. 660–665, 2011.

SCHOON, E. J., et al. Bone mineral density in relation to efficacy and side effects of budesonide and prednisolone in Crohn's disease. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 3, p. 113-121, 2005.

SEHGAL, P.; COLOMBEL, J. F.; NARULA N. Adverse events during anti-TNF α therapies in IBD: when to stop, continue, or switch therapies. **Inflamm Bowel Dis**, v. 22, p. 1239-1245, 2016.

SHAW, S. Y.; BLANCHARD, J. F.; BERNSTEIN, C. N. Association between the use of antibiotics and new diagnoses of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. **Am J Gastroenterol**, v. 106, n. 12, p. 2133-2142, 2011.

SHEN, J.; ZUO, Z. X.; MAO, A. P. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: metaanalysis of randomized controlled trials. **Inflamm Bowel Dis**, v. 20, n. 1, p. 21–35, 2014.

SHISHODIA, S.; SINGH, T.; CHATURVEDI, M. M.; (2007) MODULATION OF TRANSCRIPTION FACTORS BY CURCUMIN. In: AGGARWAL, B. B.; SURH, Y. J.; SHISHODIA, S. (eds) The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease. **ADVANCES IN EXPERIMENTAL MEDICINE AND BIOLOGY**, v. 595, p. 127-48.

SHOBA, G. et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. **Planta Med**, v. 64, n. 4, p. 353-356, 1998.

SIEGMUND, B.; ZEITZ, M. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. **World J Gastroenterol**, v. 17, n. 3, p. 178-83, 2011.

SILVA, B. C. da et al. Epidemiology, demographic characteristics and prognostic predictors of ulcerative colitis. **World J Gastroenterol**, v. 20, n. 28, p. 9458-9467, 2014.

SILVA, B. C. da et al. The demographic and clinical characteristics of ulcerative colitis in a northeast brazilian population. **BioMed ResearchInternational**, v. 2015, n. 1, p. 1-8, 2015.

SIROIS, F. M. Health-related self-perceptions over time and providerbased complementary and alternative medicine (CAM) use in people with inflammatory bowel disease or arthritis. **Complement Ther Med**, v. 22, n. 4, p. 701–709, 2014.

SIVIERO, A. et al. Curcumin, a golden spice with a low bioavailability. **Journal of Herbal Medicine**, v. 5, n. 2, p. 57-70, 2015.

SOFIA, M. A. et al. Clinical presentation and disease course of inflammatory bowel disease differs by race in a large tertiary care hospital. **Dig Dis Sci**, v. 59, n. 9, p. 2228-2235, 2014.

SOOD, A. et al. The probiotic preparation, VSL#3 induces remission in patients with mild-to-moderately active ulcerative colitis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n. 11, p. 1202-1209, 2009.

SREEDHAR, R. et al. Curcumin as a therapeutic agent in the chemoprevention of inflammatory bowel disease. **Drug discovery today**, v. 21, n. 5, p. 843-849, 2016.

STALLMACH, A.; HAGEL, S.; BRUNS, T. Adverse effects of biologics used for treating IBD. **Best Practice & Research Clinical Gastroenterology**, v. 24, n. 2, p. 167-182, 2010.

STAPLEY, S. A. et al. Clinical features of bowel disease in patients aged <50 years in primary care: a large case-control study. **The British Journal of General Practice**, v. 67, n. 658, p. 336-344, 2017.

SUTHERLAND, L. R. et al. Effect of cigarette smoking on recurrence of Crohn's disease. **Gastroenterology**, v. 98, n. 5, p. 1123-1128, 1990.

TAYLOR, R.A.; LEONARD, M.C. Curcumin for inflammatory bowel disease: A review of human studies. **Altern Med Re**, v. 16, p. 152–156, 2011.

TO, N.; FORD, A. C.; GRACIE, D. J. Systematic review with meta-analysis: the effect of tobacco smoking on the natural history of ulcerative colitis. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 44, n. 2, p. 117-126, 2016.

TOPCU-TARLADACALISIR, Y. et al. Effects of curcumin on apoptosis and oxidoinflammatory regulation in a rat model of acetic acid-induced colitis: the roles of c-jun n-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase. **Journal of Medicinal Food**, v. 16, n. 4, p.296-305, 2013.

UNGARO R. et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's Disease but not Ulcerative Colitis: a meta-analysis. **Am J Gastroenterol**, v. 109, n. 11, p. 1728-1738, 2014.

URANGA, J. A. et al. Food, nutrients and nutraceuticals affecting the course of inflammatory bowel disease. **Pharmacol Rep**, v. 68, n. 4, p. 816-826, 2016.

VAN ASSCHE, G. et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. **J Crohns Colitis**, v. 4, n. 1, p. 7-27, 2010.

VECCHI BRUMATTI, L. et al. Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments. **Molecules**, v. 19, n. 12, p. 21127-21153, 2014.

VICTORIA, C. R.; SASSAK, L. Y.; NUNES, H. R. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. **Arq Gastroenterol**, v. 46, n. 1, p. 20-5, 2009.

YADAV, V. R. et al. Effect of cyclodextrin complexation of curcumin on its solubility and antiangiogenic and anti-inflammatory activity in rat colitis model. **AAPS PharmSciTech**, v.10, p. 752-762, 2009.

YANAI, H.; SALOMON, N.; LAHAT, A. Complementary therapies in inflammatory bowel diseases. **Current gastroenterology reports**, v. 18, n. 12, p. 62, 2016.

YE, B. D.; MCGOVERN, D. P. B. Genetic variation in IBD: progress, clues to pathogenesis and possible clinical utility. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 12, n. 10, p. 1091-1107, 2016.

YUAN, X. et al. Synthesis of novel curcumin analogues for inhibition of 11 β -hydroxysteroiddehydrogenase type 1 with anti-diabetic properties. **Eur J Med Chem**, n. 77, p. 223-230, 2014.

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

ZHONGFA, L. et al. Enhancement of curcumin oral absorption and pharmacokinetics of curcuminoids and curcumin metabolites in mice. **Cancer Chemother. Pharmacol**, v. 69, p. 679–689, 2012.