



**DANIELLA FERES FREITAS**

**EFEITOS NEFROPROTETORES DE *Curcuma longa* NA  
DOENÇA RENAL CRÔNICA**

**LAVRAS – MG  
2020**

**DANIELLA FERES FREITAS**

**EFEITOS NEFROPROTETORES DE *Curcuma longa* NA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Alterações Metabólicas, para obtenção do título de mestre.

Profa. Dra. Silvana Marcussi  
Orientadora

Profa. Dra. Ana Paula Peconick  
Co-Orientadora

**LAVRAS – MG**

**2020**

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca  
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

Freitas, Daniella Feres.

Efeitos nefroprotetores de *Curcuma longa* na Doença Renal  
Crônica / Daniella Feres Freitas. - 2020.

50 p. : il.

Orientador(a): Silvana Marcussi.

Coorientador(a): Ana Paula Peconick.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de  
Lavras, 2020.

Bibliografia.

1. Curcuma longa. 2. Doença renal crônica. 3. Nutrientes  
funcionais. I. Marcussi, Silvana. II. Peconick, Ana Paula. III. Título.

**DANIELLA FERES FREITAS**

**EFEITOS NEFROPROTETORES DE *Curcuma longa* NA DOENÇA RENAL CRÔNICA**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, área de concentração Alterações Metabólicas, para obtenção do título de mestre.

APROVADA em 26 de junho de 2020.  
Dra. Silvana Marcussi UFLA  
Dra. Ana Paula Peconick UFLA  
Dr. Norival Alves Santos Filho UNESP  
Dr. Filippe Elias de Freitas Soares UFLA

Profa. Dra. Silvana Marcussi  
Orientadora

Profa. Dra. Ana Paula Peconick  
Co-Orientadora

**LAVRAS – MG**

**2020**

*Dedico esta dissertação às pessoas mais importantes e  
companheiras em minha vida:*

*Minha mãe, por sempre acreditar e apoiar meus sonhos e projetos.*

*Meu pai, por sempre cuidar e providenciar o que fosse necessário  
para o alcance de minhas conquistas.*

*Meu irmão, que sempre se apressou em me apoiar, defender,  
ensinar e acompanhar. Minha eterna gratidão a você!*

*Meu marido, Paulo, por sempre amparar, apoiar e acreditar em  
meus projetos e sonhos.*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente e sempre, agradeço a Deus: o centro e a base de todas as minhas decisões e graças alcançadas. Dele, foi que emanou toda a sabedoria e ciência, necessárias para a execução do presente trabalho e, a Ele sou grata por todas as pessoas que me incentivaram e participaram deste projeto, por meio de apoio físico e psicológico ou através de apoio científico. Também à Nossa Senhora, em seus mais variados títulos porém, em especial, a Nossa Senhora Aparecida d'onde sem dúvidas, proveio muita intercessão e força para prosseguir neste projeto ao longo de dois anos e meio!

Aos meus pais que desde a inscrição no processo seletivo até a conclusão do curso, me apoiaram e motivaram a prosseguir. Que com muito amor, fortaleza e sabedoria, me deram a melhor educação, ensinando valores e princípios que contribuíram para que eu chegasse até aqui. Vocês, literalmente, sempre colocaram a mão na massa e me sustentaram a prosseguir firme, rumo ao meu objetivo de me tornar mestre.

Ao meu irmão, sempre expressivamente presente em minha vida acadêmica. A você dedico toda minha carreira profissional, pois foi você quem, secretamente, me inscreveu no curso de nutrição e acreditou que eu seria capaz de enfrentar e vencer todos os desafios, provenientes dessa "nova vida" que se iniciara há 9 anos atrás. Obrigada, por acreditar e me incentivar SEMPRE! Pela sua iniciativa, hoje está sendo concluída mais uma etapa nesta profissão da qual sou tão orgulhosa e grata!

Ao meu querido esposo que ao início do projeto era ainda meu noivo, mas que só fez aumentar seu apoio, no decorrer destes dois anos e meio. Agradeço a paciência, que em diversas vezes te fez compreender minha ausência ou agitação, devido a compromissos provenientes da jornada de me tornar mestre. Incentivou-me desde o início e me ajudou a ser paciente e confiante ao longo deste período, para que a desistência não fizesse parte dos meus planos.

Muito carinhosamente, agradeço a minha orientadora Silvana Marcussi. Você, Silvana, é um ser humano daqueles que nos faz sentir prazer e orgulho em conhecer! Seu humanismo, paciência, compreensão e apoio científico e pessoal, foram imprescindíveis para a conclusão desta jornada! Sou grata a Deus por ter te colocado na condição de minha orientadora, pois sem dúvidas, tudo teria sido bem diferente se você não estivesse ao meu lado. Nos momentos de doença, agravos familiares, na agitação do processo de casamento... Em tudo, você se fez presente e compreensiva, de uma forma que tornava tudo mais leve e possível! Você foi um presente, uma dádiva! Acredito em providência, em propósitos e, tenho plena convicção de que

quando Deus me direcionou a você, Ele já tinha o conhecimento do quão importante você seria para que tudo fosse possível! Gratidão eterna!

A minha co-orientadora, Ana Paula, que sempre solícita se fez presente em nossas decisões e ações. Obrigada pela paciência, apoio científico pela disposição em trilhar conosco este caminho, nos compartilhando de toda sua bagagem científica e humana.

Ao departamento de Ciências da Saúde e ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde por selecionar e dispor de tão bons profissionais, que no decorrer desta jornada, foram essenciais para minha construção enquanto profissional e pessoa. Agradeço a cada professor que participou de minha formação como mestre. Obrigada por tantos conhecimentos e conselhos, que sem dúvidas, me edificaram muito! Agradeço também as SEMPRE solícitas e prestativas secretárias: Luciana e Mylena. Tudo teria sido mais difícil, sem a ajuda de vocês!

Aos membros que compõem nossa banca, que tão prontamente aceitaram participar e colaborar com este trabalho de dissertação. Obrigada por tão carinhosamente, partilhar conosco seus conhecimentos e experiências!

"E consideremos uns aos outros para nos incentivarmos ao amor e às boas obras. Não deixemos de reunir-nos, mas procuremos encorajar-nos uns aos outros" (Hebreus 10: 24-25)

Gratidão, a cada membro desta minha equipe!

## RESUMO GERAL

Caracterizada pela perda progressiva da função renal, a doença renal crônica (DRC) diminui a capacidade do corpo em eliminar resíduos solúveis, resultando na acumulação de “toxinas urêmicas” no órgão alvo e demais partes do corpo do paciente. Atualmente, a ciência tem mostrado que além dos tratamentos convencionais já utilizados, outras modalidades de tratamento têm resultado no regresso da doença, como por exemplo, o uso de alimentos funcionais tais como cranberries (*Vaccinium macrocarpon*), alho (*Allium sativum*), azeite de oliva (*Olea europaea L.*) e açafrão (*Curcuma longa*). Muitos nutrientes funcionais apresentam ação anti-inflamatória, antioxidante e anti-microbiana seletiva (contra linhagens patogênicas aos seres humanos), além de atuarem no fortalecimento do sistema imunológico, podendo desempenhar importante função na prevenção de diversas doenças, assim como no tratamento, seja ele adjuvante ou substituinte. Nesse contexto, a *Curcuma longa*, popularmente denominado açafrão, se destaca pela ampla aplicação culinária e pela composição química rica em metabólitos secundários que apresentam principalmente, propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Logo, objetivou-se neste trabalho reunir conteúdos bibliográficos científicos que fundamentem o consumo e/ou suplementação de *C. longa*, como estratégia nutricional para reduzir o estresse oxidativo e a inflamação na DRC, com função adjuvante aos tratamentos convencionais, visando sua ação na remissão da doença e redução dos sintomas associados. Após análise dos resultados obtidos, foi possível identificar fortes evidências sobre a eficiência de *Curcuma longa*, em prevenir ou tratar doenças crônicas não transmissíveis, incluindo a doença renal crônica. Essas propriedades terapêuticas provém dos componentes da planta, que agem com mecanismos de restauração e combate a progressão da DRC.

**Palavras-chave:** Nutrientes funcionais. Curcuminoides. Estresse oxidativo. Ação anti-inflamatória. Reabilitação renal.



## ABSTRACT

Characterized by the progressive loss of kidney function, chronic kidney disease (CKD) decreases the body's ability to eliminate soluble waste, resulting in the accumulation of “uremic toxins” in the target organ and other parts of the patient's body. Currently, science has shown that in addition to the conventional treatments already used, other treatment modalities have resulted in the return of the disease, for example, the use of functional foods such as cranberries (*Vaccinium macrocarpon*), garlic (*Allium sativum*), olive oil (*Olea europaea L.*) and saffron (*Curcuma longa*). Many functional nutrients have selective anti-inflammatory, antioxidant and anti-microbial action (against human pathogenic strains), in addition to strengthening the immune system, and can play an important role in the prevention of various diseases, as well as in treatment, be it adjuvant or substituent. In this context, *Curcuma longa*, popularly called saffron, stands out for its wide culinary application and for its chemical composition rich in secondary metabolites that mainly have anti-inflammatory and anti-oxidant properties. Therefore, the objective of this work was to gather scientific bibliographic contents that support the consumption and / or supplementation of *Curcuma longa*, as a nutritional strategy to reduce oxidative stress and inflammation in CKD, with an adjunct function to conventional treatments, aiming at its action in remission disease and reduction of associated symptoms. After analyzing the results obtained, it was possible to identify strong evidence on the efficiency of *Curcuma longa* in preventing or treating chronic non-communicable diseases, including chronic kidney disease. This therapeutic property comes from the components of the plant, which act with mechanisms of restoration and fight the progression of CKD.

**Keywords:** Functional nutrients. Curcuminoids. Oxidative stress. Anti-inflammatory action. Renal rehabilitation.

**LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b> - Estrutura anatômica do rim. ....	15
<b>Figura 2</b> - Estágios Funcionais da Doença Renal Crônica, de acordo com a taxa de filtração glomerular. ....	17
<b>Figura3</b> - (a) <i>Curcuma longa</i> com inflorescência; (b) Rizomas frescos; (c); Cúrcuma/Tumérico: rizomas secos e moídos. ....	21

**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> - Estágios da Doença Renal Crônica, de acordo com a taxa de filtração glomerular.	17
<b>Tabela 2</b> - Componentes bioativos de <i>Curcuma longa</i> e suas respectivas propriedades funcionais. ....	22
<b>Tabela 3</b> - Benefícios dos curcuminóides em patologias diversas. ....	24

**LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

**C. longa:** *Curcuma Longa*

**CAM:** Medicina Alternativa e Complementar

**COX:** Cicloxigenases

**DCV:** Doenças Cardiovasculares

**DCNT:** Doenças Crônicas não Transmissíveis

**DRC:** Doença Renal Crônica

**ERO's:** Espécies Reativas de Oxigênio

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Peróxido de Hidrogênio

**IAA:** Ácido indol-3-acético

**IκBα:** Inibidor da transcrição do fator nuclear kappaB (NF-κB).

**IS:** Sulfato de Indoxil

**LOX:** Lipoxigenases

**MCP-1:** Proteína-1 quimioatrativa de monócitos

**miRNA:** Micro RNA

**NF-κB:** Fator Nuclear Kappa B

**Nrf2:** Fator Nuclear derivado de Eritróide2

**<sup>-</sup>O<sub>2</sub>:** Ânion Superóxido

**<sup>-</sup>OH:** Radicais Hidroxila

**p- CS:** Sulfato de p- cresil

**ROO<sup>-</sup>:** Radicais Peroxinitrito e Peroxil

**TFG:** Taxa de Filtração Glomerular

**TFGe:** Taxa de Filtração Glomerular estimada

**TMAO:** N-óxido de trimetilamina

**TNF-α:** Fator de Necrose Tumoral alfa

## SUMÁRIO

<b>PRIMEIRA PARTE - REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>14</b>
<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 MORFOLOGIA E FUNÇÃO RENAL .....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA .....</b>	<b>16</b>
<b>2.3 PRÁTICA CLÍNICA E ALIMENTOS FUNCIONAIS.....</b>	<b>20</b>
<b>3 CONCLUSÃO .....</b>	<b>28</b>
<b>4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>29</b>
<b>SEGUNDA PARTE – ARTIGO.....</b>	<b>35</b>
<i>Curcuma longa</i> e Doença Renal Crônica: Prevenção e Tratamento .....	35
Introdução.....	37
Doença Renal Crônica .....	38
Definição, Classificação e Etiologias.....	38
Impacto Epidemiológico e Social .....	39
Aspectos Fisiológicos e Moleculares da DRC .....	39
<i>Curcuma longa</i> .....	40
<i>Curcuma longa</i> como anti-inflamatório e antioxidante natural: aplicação clínica .....	41
<i>Curcuma longa</i> e DRC.....	44
Normatização e Toxicidade .....	47
Conclusão .....	47
Referências .....	48

## **PRIMEIRA PARTE - REFERENCIAL TEÓRICO**

### **1 INTRODUÇÃO**

Caracterizada pela perda progressiva da função renal, a doença renal crônica (DRC), diminui a capacidade do corpo em eliminar resíduos solúveis resultando na acumulação de “toxinas urêmicas” não somente nos rins, mas também em todo o organismo (HIMMELFARB, 2002). Em sua fase mais avançada, denominada fase terminal, os rins não conseguem mais manter a normalidade funcional do paciente, levando a diminuição da produção de urina, retenção de líquidos, e conseqüentemente, inchaço nas pernas, tornozelos ou pés, sonolência, inapetência, fadiga, confusão, náuseas e vômitos (JUNIOR, 2004; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2019).

Devido a complexidade da DRC, seus portadores são usualmente, acompanhados por diversas especialidades médicas e, por isso, podem necessitar de uma maior diversidade e carga medicamentosa. Logo, sua função renal pode ficar ainda mais debilitada, considerando que o mesmo pode atingir até 13 comprimidos por semana. Por consequência de todo esse contexto, atualmente observa-se que a taxa de mortalidade relacionada ao uso de tais drogas, é 40% maior em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)  $<60 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ , quando comparada com a TFGe de pacientes sem DRC (QUINTANA-BARCENÁ, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2019).

Pacientes com DRC também demonstram baixa aceitação ao tratamento exclusivamente farmacológico (QUINTANA-BARCENÁ, 2018). E, por isso, um grande número deles integram seus cuidados de saúde com a medicina complementar e alternativa (CAM), que tem sido usada há séculos e inclui 'medicamentos / remédios caseiros' e práticas médicas não convencionais (BAHALL, 2017).

Embora seja passível de prevenção, a DRC vem a cada ano, apresentando aumento significativo em suas taxas de incidência, prevalência e mortalidade. No ano de 2017, estimou-se que 120 mil brasileiros, estivessem em Terapia Renal Substitutiva. Atualmente, estima-se que 850 milhões de pessoas no mundo, sofram de DRC, proveniente de causas diversas, sendo que desse total de portadores, 2,4 milhões podem evoluir a óbito (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2019). Segundo dados do Ministério da Saúde, a DRC simboliza um significativo destaque entre os gastos referentes a saúde dos brasileiros, totalizando 2,69 bilhões de reais destinados a tratamentos dialíticos em várias localidades do país (2018). No ano de 2010, o investimento foi de aproximadamente 1,8 bilhão de reais e, assim como para o valor estimado em 2018, não estão contabilizados os gastos

com medidas de prevenção e medicamentos, sendo contabilizados apenas os custos com tratamento renal substitutivo, ou seja, diálises e transplantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

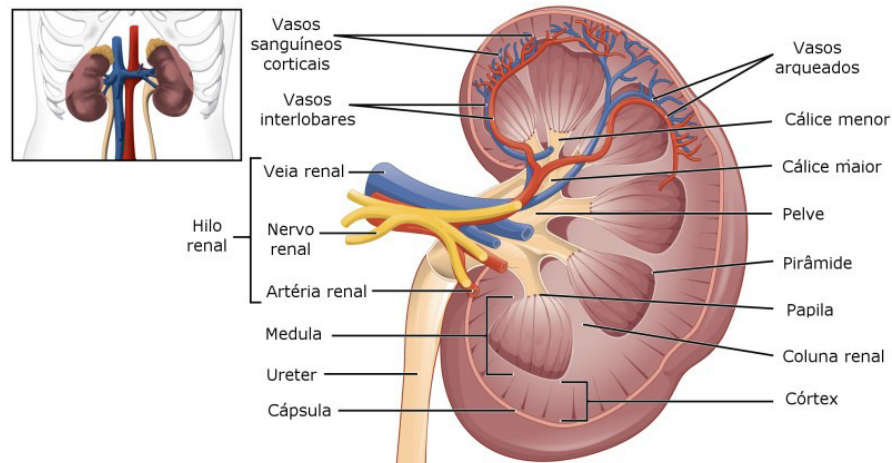
A sociedade moderna tem despertado grande interesse pela utilização de alimentos que possam promover a saúde, ao prevenir e/ou reduzir o risco de algumas doenças crônicas não transmissíveis e degenerativas, tais como o câncer, o diabetes, DRC, doenças ósseas e cardiovasculares e outras. Possuindo diversas funções benéficas e preventivas, *Curcuma longa* vem se destacando pela sua capacidade de modular enzimas, citocinas, fatores de transcrição, fatores de crescimento, receptores celulares, micro RNA (miRNA), moléculas sinalizadoras e espécies reativas de oxigênio, afetando positivamente a inflamação e o estresse oxidativo, e conseqüentemente, podendo auxiliar no controle e remissão de doenças de caráter inflamatório e degenerativo, como a DRC (SIDDHARTHA, 2014).

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1 MORFOLOGIA E FUNÇÃO RENAL**

Os rins são órgãos pares - raras exceções, denominados órgãos retroperitoneais por estarem localizados na cavidade abdominal. Externamente, são constituídos de duas faces (anterior e posterior), duas bordas (medial e lateral) e duas extremidades (superior - glândula suprarrenal e inferior). Em seu interior, o órgão é constituído pelo córtex renal e medula renal. O córtex e as denominadas pirâmides renais, localizadas na parte da medula, caracterizam a parte funcional do rim, conhecida como parênquima renal onde encontram-se as unidades funcionais do rim, estruturas microscópicas chamadas de néfrons que formam a urina (SHINOHARA, 2008). Ele é o principal órgão que compõe o sistema excretor e osmorregulador, os quais são responsáveis por filtrarem metabólitos presentes no sangue e excretá-los juntamente com a urina. Macroscopicamente, este órgão humano mede entre 11 a 13 cm de comprimento, com 5 a 7,5 cm de largura e 2,5 a 3 cm de espessura, pesando cerca de 125 a 170 gramas no homem e 115 a 155 gramas na mulher (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2004).

**Figura 1** Estrutura anatômica do rim.



(FONTE: OpenStax College)

Os rins exercem funções diversificadas que se estendem desde filtração, reabsorção, homeostase à funções endócrinas e metabólicas como produção dos hormônios eritropoetina, cininas e prostaglandinas, bem como conversão da vitamina D para sua forma ativada. Contudo, a função primordial dos rins é a manutenção da homeostasia, que consiste na regulação do meio interno por meio da reabsorção de substâncias e íons e excreção de outras substâncias, consideradas tóxicas para o corpo humano. A cada minuto, os rins recebem cerca de 1.200 a 1.500 ml de sangue - que são filtrados pelos glomérulos, e geram 180 ml/minuto de um fluido praticamente livre de células e proteínas. As funções de reabsorção e secreção de íons e demais substâncias, são exercidas pelos túbulos proximal e distal, alça de Henle e pelo ducto coletor, garantindo o equilíbrio homeostático (SODRÉ et al., 2007).

## 2.2 DOENÇA RENAL CRÔNICA

### 2.2.1 Definição, Classificação e Etiologias

A composição do meio interno corporal é mantida entre outros mecanismos, principalmente pelos rins. Tais órgãos exercem funções que atuam no equilíbrio hidrossalino, eletrolítico e ácido-básico do corpo. Qualquer disfunção persistente que ocorrer nesse sistema, como por exemplo, a acidose metabólica, pode levar ao déficit progressivo na funcionalidade dos rins e, dessa forma, resultar na chamada Doença Renal Crônica (DRC) (PRESSURO et al., 2019).

A DRC se caracteriza como uma síndrome clínica, definida pela redução significativa, lenta, gradual, progressiva e irreversível, das funções renais: excretoras, endócrinas e metabólicas (SIQUEIRA, BARBOSA e SALOMON, 2013). A DRC é definida a partir de uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 90 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>, por mais de três meses

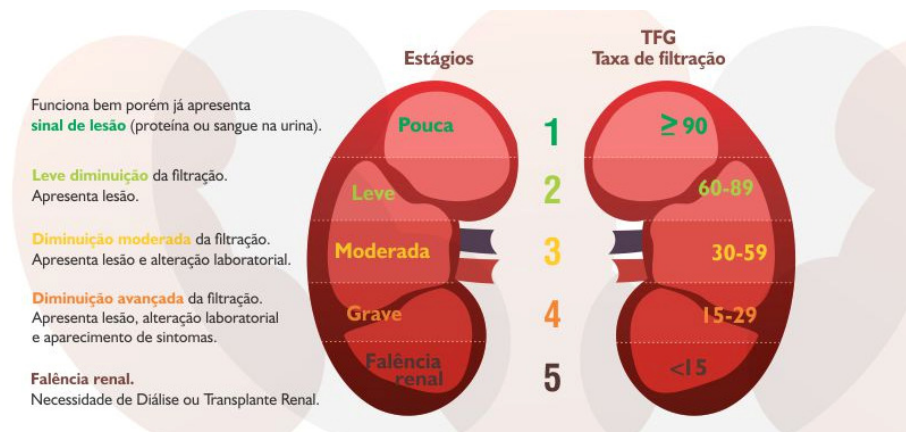


e se classifica de acordo com o grau de redução da TFG, em cinco estágios (Tabela 1 e Figura 1). Na fase mais avançada, onde os rins não têm mais a capacidade de filtrar resíduos, sais e líquidos do sangue, acumulando concentrações perigosas dos mesmos, afetando a composição química do sangue, não podendo mais manter o equilíbrio do meio interno, a doença passa a ser denominada como Insuficiência Renal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2019).

**Tabela 1** Estágios da Doença Renal Crônica, de acordo com a taxa de filtração glomerular.

Estágios da DRC	TFG mL/min/1,73m <sup>2</sup>
1	≥90
2	60-89
3A	45-59
3B	30-44
4	15-29
5	<15

**Figura 2** Estágios Funcionais da Doença Renal Crônica, de acordo com a taxa de filtração glomerular.



(FONTE: Fundação Pró-Renal).

Entre as etiologias da DRC, destacam-se: diabetes mellitus, hipertensão arterial, maus hábitos alimentares e fatores genéticos. A chance de desenvolvimento de distúrbios renais em diabéticos tipo 1 é de 30% e nos diabéticos tipo 2 de 20%. No Brasil, dentre 2.467.812 pacientes com hipertensão e/ou diabetes cadastrados no programa HiperDia do Ministério da Saúde, a frequência de doenças renais foi de 175.227 casos, ou seja: 6,63% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004; PRESSURO et al., 2019). Outros fatores como obesidade e circunferência da cintura elevada, também têm sido alvos de estudos sobre associação a risco aumentado para o desenvolvimento da DRC (PEREIRA et al., 2016). Pesquisas mais recentes apontam que, além dos agravantes descritos anteriormente, outros fatores também são determinantes da diminuição

da TFG, tais como: proteinúria nefrótica, hipoalbuminemia, dislipidemia, sexo masculino e anemia (BELANGERO et al., 2019).

### **2.2.2 Impacto Epidemiológico e Social**

As Doenças Crônicas Não Transmissíveis, também denominadas doenças não infecciosas ou doenças crônicas degenerativas, compõem um conjunto de patologias que se caracterizam por apresentar, na grande maioria das vezes: longo período de latência (assintomático), tempo de evolução lento e progressivo, etiologia não totalmente esclarecida, danos irreversíveis e complicações que levam a variados graus de incapacidade, até mesmo ao óbito (BRASIL, 2005; BRASIL, 2006). Tais doenças, são responsáveis por aproximadamente 70% de todas as mortes no mundo, estimando-se 38 milhões de mortes anuais, sendo 16 milhões ocorridas prematuramente (antes dos 70 anos de idade) e quase 28 milhões, ocorridas em países de baixa e média renda (MALTA et al., 2017).

Não destoando de seu padrão enquanto DCNT, a doença renal crônica (DRC) constitui importante problema de saúde pública mundial. No estudo retrospectivo desenvolvido por de Souza Júnior et al. (2019), entre os anos de 2013 - 2017, foi relatado que nesse período, o gasto público hospitalar referente apenas aos transplantes renais, gerou para o Sistema Único de Saúde Brasileiro, o impacto financeiro superior a R\$ 588,3 milhões, correspondentes a 19.823 transplantes renais. O Censo, realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, assinala um crescente número de pacientes em tratamento dialítico, chegando a 40.307 novos indivíduos no ano de 2017. A prevalência da DRC varia de 8 a 16%, podendo, porém, atingir 50% da população, quando essa se tratar de população de risco (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2018; CECCONELLO et al., 2018).

Esta doença, não apresenta apenas uma grande taxa de morbimortalidade, mas também, considerável impacto social e pessoal, uma vez que está associada a uma série de alterações à vida da pessoa, iniciada com os danos físicos que, automaticamente, levam a prejuízos psicológicos também relacionados, em parte, às modificações abruptas no cotidiano. Todas estas alterações prejudiciais aos portadores de DRC comprometem de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes e, ainda vale ressaltar, que tudo isso, é fortemente agravado no estágio terminal da doença, onde o paciente passa a necessitar de tratamentos substitutivos envolvendo algum tipo de diálise (PINHO, SILVA e PIERIN, 2015; BRAUN et al., 2012; SANTOS e SARDINHA, 2018; CAMPOS et al., 2015).

### 2.2.3 Aspectos Fisiológicos e Moleculares da DRC

Sabe-se que o estresse oxidativo e a inflamação sistêmica, são fatores de risco estabelecidos para o aumento da mortalidade na DRC e que as vias de sinalização sensíveis ao redox estão envolvidas na inflamação urêmica persistente (KOOMAN et al., 2014; MASSY, STENVINKEL E DRUEKE, 2009). Contudo, já desde os estágios iniciais da DRC, o desequilíbrio redox sistêmico pode ser detectado e avança ao longo da progressão da doença. Porém, sob tal condição de progressão, a capacidade antioxidante do corpo não acompanha o aumento do estresse oxidativo, resultando em um desequilíbrio do status redox (ALVARENGA et al., 2018).

Em pacientes com DRC, o fator nuclear derivado de eritróide 2 (Nrf2) é regulado de forma negativa e paralela a uma regulação positiva da expressão de NF-κB. O fator nuclear derivado de eritróide 2 (Nrf2) é um importante ativador transcricional de genes antioxidantes, que gera efeitos anti-inflamatórios a partir da modulação do fator nuclear kappa B (NF-κB), que por sua vez, regula a transcrição de genes codificadores de citocinas pró-inflamatórias. O sistema Nrf2 e NF-κB comprometido contribui para o aumento do estresse oxidativo e da inflamação sistêmica na DRC. Devido ao comprometimento na regulação de Nrf2, o desequilíbrio entre a produção de ERO's e a defesa antioxidante endógena aumenta, levando a maior comprometimento da saúde do portador da doença. Essa condição é considerada recorrente e crítica na progressão da DRC e complicações relacionadas, principalmente o aumento do risco de desenvolver Doenças Cardiovasculares (DCV), se classificam como principais causas de morte nesses pacientes (ESGALHADO, STENVINKEL e MAFRA, 2017).

Outras notáveis condições fisiológicas de agravo aos portadores de DRC, que se associam a desfechos da DRC, como uremia, restrições alimentares e terapias farmacológicas, são a disbiose intestinal e aumento da permeabilidade da barreira intestinal (LAU e VAZIRI, 2017).

Considera-se que a disbiose intestinal na DRC contribua para a ocorrência das DCV visto que toxinas urêmicas produzidas pela alteração na microbiota intestinal, como sulfato de indoxil (IS), sulfato de p-cresil (p-CS), N-óxido de trimetilamina (TMAO) e ácido indol-3-acético (IAA), se acumulam em pacientes com doença renal crônica e desempenham papel negativo no estresse oxidativo e na inflamação. Em adição, tais toxinas também levam ao aumento da produção de ERO's, ativam a NADPH oxidase e induzem um aumento de citocinas inflamatórias, que por sua vez, estimulam a progressão da doença e, conseqüentemente, prejudicam a saúde de seu portador (MAFRA et al., 2014; SIMOES-SILVA et al., 2018).

## 2.3 PRÁTICA CLÍNICA E ALIMENTOS FUNCIONAIS

Desde os primeiros relatos de vida humana, as plantas medicinais representam um fator expressivo na prevenção e tratamento das doenças não transmissíveis. Sabe-se que a interação entre dieta e fitoterápicos é capaz de modificar a expressão genética do indivíduo, estimulando seu desenvolvimento físico e mental, promovendo bem estar e reduzindo as doenças crônicas de maior prevalência (CARVALHO et al., 2007).

A expressão "alimento funcional", proveniente do uso de plantas para o tratamento e prevenção de doenças, foi inicialmente utilizada no Japão em meados dos anos 80, partindo de uma associação entre a ingestão de alimentos e a longevidade da população. Também designados *designer foods*, os alimentos terapêuticos ou ainda suplementos alimentares, os alimentos funcionais são definidos como alimentos processados ou não, utilizados paralelamente a dieta tradicional, porém com benefícios característicos, capazes de proporcionar melhor estado de saúde e maior expectativa de vida (CARVALHO et al., 2007; PRADO et al., 2010).

Também na década de 80, observou - se o crescimento das chamadas “medicinas alternativas”, entre elas a Fitoterapia (PRADO et al., 2010). E, embora a civilização humana já utilizasse plantas medicinais como terapias e veículos de cura por séculos, foi somente a partir do século XX que análises, identificação e separação dos princípios ativos destas plantas se tornaram permitidos (CARVALHO et al., 2007).

A prática da fitoterapia parte do equilíbrio nutricional junto a biodisponibilidade dos alimentos necessários na manutenção ou restabelecimento da saúde e bem estar de cada indivíduo, considerando seu diagnóstico detalhado e sua individualidade. É definido pela legislação brasileira, que fitoterápicos são produtos obtidos a partir, exclusivamente, de matérias primas vegetais, caracterizados pelo conhecimento da eficácia e dos riscos de seu uso, bem como sua constância e qualidade (BRASIL, 2006).

Contudo, para bons resultados a partir do uso de fitoterápicos, é necessário que se equilibre e respeite a dose de ingestão, visto que super dosagens podem provocar disfunções e distúrbios crônicos. Devido a tal importância, a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), em 1999 acompanhou todo o processo de regulamentação dos chamados fitoterápicos, a fim de que o equilíbrio e as dosagens seguras, fossem estabelecidos (BRASIL, 2005).

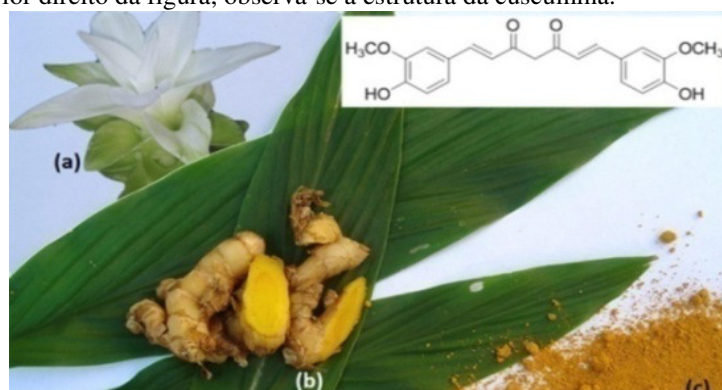
## 2.4 *Curcuma longa*

### 2.4.1 Descrição e Classificação Botânica

Conhecida também como uma preciosa especiaria, a cúrcuma ou açafrão desperta grande interesse dos pesquisadores, devido a seu potencial terapêutico. Caracteriza-se, morfológicamente, como uma erva aromática, composta por um principal rizoma (caule), que vai se ramificando em porções menores de até 10cm que, quando cortadas, apresentam em seu interior, uma coloração vermelho-alaranjada, sabor picante e cheiro forte e agradável. Originária da planta *Curcuma longa* Linn, uma herbácea da família Zingiberaceae, é conhecida por ser uma das mais antigas especiarias usadas nas partes ocidental e sul da Índia. Destaca-se como importante aliada da "medicina ayurvédica", ou seja, a medicina que se pauta em um sistema alternativo - milenar, nascido na Índia - caracterizado por unir bem-estar e saúde. Descoberto inicialmente na Índia, o açafrão chegou à China em 700dC, na África Oriental em 800dC e na África Ocidental em 1200dC, começando assim, a se tornar popular em todo o mundo. E devido a seu histórico, é declarado como pertencente à Índia de forma autóctone (SILVA FILHO, et al, 2009; KRUP, PRAKASH e HARINI, 2013).

Também conhecido como turmérico, raiz-de-sol, açafrão-da-índia, açafroa e gengibre amarelo (varia de acordo com a localização), o açafrão-da-terra (Figura 2) desenvolveu relação com a expansão civil, sendo hoje encontrado, apenas em regiões de cultivo humano. Ou seja, há atualmente, ausência de relatos sobre o crescimento de espécimes em locais selvagens. A parte do vegetal, mais amplamente utilizada, é o rizoma/caule/raiz que pode ser consumido fresco ou seco. No entanto, para fins de conservação, esse rizoma é desidratado e moído, gerando um pó de coloração dourada denominado turmérico ou cúrcuma. A utilização desse pó, possui aplicação histórica na culinária, medicina e religião (SUETH-SANTIAGO, 2015).

**Figura 3** (a) *Curcuma longa* com inflorescência; (b) Rizomas frescos; (c); Cúrcuma/Turmérico: rizomas secos e moídos. No canto superior direito da figura, observa-se a estrutura da cuscumina.



(FONTE: Neide Rigo)

Sobre a composição química da cúrcuma, pode-se dizer que é bastante variada e funcional (Tabela 2), sendo suas principais classes de compostos: os terpenos voláteis, presentes

no óleo essencial da planta; seguidos pelos curcuminoides, que compõem a maior parte da fração não-volátil do pó. Esses últimos ocorrem majoritariamente nos rizomas da planta, com destaque para curcumina (diferuloilmetano), desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina. A curcumina é o componente de maior concentração nos rizomas da *C. longa*, correspondendo a cerca de 2% do peso seco dos mesmos (SUETH-SANTIAGO et al, 2015). Uma importante característica da substância, é a alta estabilidade em diferentes pH, principalmente em pH ácido, como do estômago (ALONSO, 2016).

**Tabela 2** Componentes bioativos de *Curcuma longa* e suas respectivas propriedades funcionais.

<i>Curcuma longa</i>			
Princípio ativo	Propriedades medicinais	Referências	
Sesquiterpenos oxigenados	ar-turmerone	Inseticida; antitumoral; anti-inflamatória, neuroprotetora; imunomoduladora; anti-plaquetária.	Lee et al., 2001; Lee, 2009; Mythri e Bharath, 2012; Park et al., 2012; Hucklenbroich et al., 2014; Yue et al., 2010; Lee, 2005.
	$\alpha$ -turmerone	Anti-proliferativa; antioxidante; antiinflamatória; antimicrobiana.	Yue et al., 2010; Rastogi et al., 2019; Hucklenbroich et al., 2014;
	$\beta$ -turmerone	Neuroproteção.	Matsumura et al., 2016; Murata et al., 2015.
	$\alpha$ -santalene	Antibacterianas, antioxidantes e antitumorais; anti-inflamatória.	Wang et al., 2018; Santha e Dwived, 2015;
	ar-curcumene	Larvicida; anti-inflamatória; antioxidante e antinociceptivas.	AlShebly et al., 2016; Podlogar e Verspohl, 2012; Jeena, Liju e Kuttan, 2013.
	ar-turmerol	Inibidora da acetilcolinesterase.	Fujiwara, Yagi e Miyazawa, 2010.
	Curlone	Antitripanossômica.	Le et al., 2019.
	Zingiberene	Pesticida; inseticidas, repelentes e inibidores da alimentação de insetos.	Fernandes et al., 2014; Freitas et al., 1998; Freitas et al., 1999; Antonious e Kochhar, 2003;
Curcumene	Inseticidas, repelentes e inibidores da alimentação de insetos.	Antonious e Kochhar, 2003;	

Curcuminóides (alcaloides)	Curcumina	Anticoagulante; antifúngica; antitumoral; antiviral; cicatrizante; hipolipemiante; neuroprotetora; imunomoduladora; antiinflamatória; antioxidante; nefroprotetora; hipoglicemiante; anti-aterosclerótica.	Shahet et al., 1999; Martins et al., 2009; Wilken et al., 2011; Xianchu et al., 2013; Thangapazham et al., 2013; Sahebkar et al., 2014; Wang et al., 2005; Agrawal et al., 2010; Decoté - Ricardo et al., 2009; Pakfetrat et al., 2015; Sharma et al., 1976; Ghosh et al., 2009; Correa et al., 2013; Tapia et al., 2013; Shemaldine et al., 2017; Alvarenga et al., 2018; Ghosh, Banerjee e Sil, 2015; Akran, 2010; Carneiro, 2014; Chakraborty e Sengupta, 2012; Maniglia et al., 2014; Marchi, 2016; Bengmark, Mesa e Gil, 2009.
	Desmetoxi-curcumina	Antioxidante.	Camatari, 2017.
	Bisdesmetoxi-curcumina	Antimicrobiana; antioxidante.	Almeida et al., 2008; Camatari, 2017.

#### 2.4.2 *Curcuma longa* como anti-inflamatório e antioxidante natural: aplicação clínica

Inicialmente na medicina *ayurvédica*, e agora também em diversos seguimentos da medicina, a cúrcuma é empregada pelas suas ações digestiva, diurética, imunizante, antialérgica, antimicrobiana, anticonvulsivante, excitante, anti-inflamatória, cicatrizante, antioxidante, ou ainda pela sua atuação em doenças respiratórias e em outros transtornos, como anorexia, doenças hepáticas e sinusite. Além disso, também se relaciona a efeitos benéficos no Sistema Nervoso Central (combatendo a neurodegeneração), tosses e resfriados, doenças parasitárias, alguns tipos de cânceres, como pomada na cicatrização de feridas e antimicrobiano (AKRAN, 2010; CARNEIRO, 2014; CHAKRABORTY e SENGUPTA, 2012; MANIGLIA et al., 2014; MARCHI, 2016) (Tabela 3).

**Tabela 3** Benefícios dos curcuminóides em patologias diversas.

Patologias	Efeitos benéficos dos curcuminóides
Aterosclerose	↓ Oxidação de LDL; estabiliza membrana celular; ↑ concentrações de antioxidantes plasmáticos.
Câncer	Induz apoptose, inibindo metástases.
Diabetes	↓ Glicose sanguínea e hemoglobina glicada.
Gástricas	↓ Crescimento de <i>Helicobacter Pylori</i> ; ↓ NF-κB e resposta mitogênica; efeito antifúngico.
Hepáticas	↓ Acumulação lipídica; ↓ marcadores de danos hepáticos; ↓ gene de expressão de NF-κB; ↓ marcadores inflamatórios.
Pancreáticas	↓ Ativação de NF-κB e a expressão da proteína 1; ↓ marcadores inflamatórios; ↓ ativação de tripsina intra-pancreática.
Intestinais	↓ Peroxidação lipídica; ↓ ativação de NF-κB; ↓ óxido nítrico;
Neurodegenerativas	↓ Radicais livres; ↓ marcadores oxidativos; ↓ acúmulo de β-amilóide.
Respiratórias	↓ Fibrogênese; ↓ marcadores inflamatórios.
Processos inflamatórios e oxidantes	↓ Ativação de NF-κB; ↓ marcadores inflamatórios.

Adaptada de BENGMARK, MESA e GIL, 2009.

Embora *C. longa* apresente diversas propriedades medicinais, destacam-se atualmente, as ações antioxidante e anti-inflamatória, devido ao fato de tais condições proporcionarem prevenção e controle de diversas patologias crônicas, infecto-contagiosas e demais distúrbios metabólicos. Dentre os diferentes mecanismos de ação anti-inflamatória da erva, estão: inibição da ativação do fator de transcrição AP-1, atuação em etapas que precedem a fosforilação do IKB- $\alpha$ , bloqueio de NF- $\kappa$ B e inibição de diferentes moléculas envolvidas na inflamação, como fosfolipases A, LOX – lipoxigenases, COX-2 – cicloxigenases, leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas, TNF- $\alpha$ , MCP-1, óxido nítrico, colagenases, elastases e hialuronidases (GÓNGORA et al., 2002; MARCHI, 2016; ALONSO, 2016; BASTOS; ROGERO; ARÊAS, 2009; CHAINANI-WU, 2003; ROSA, 2009).

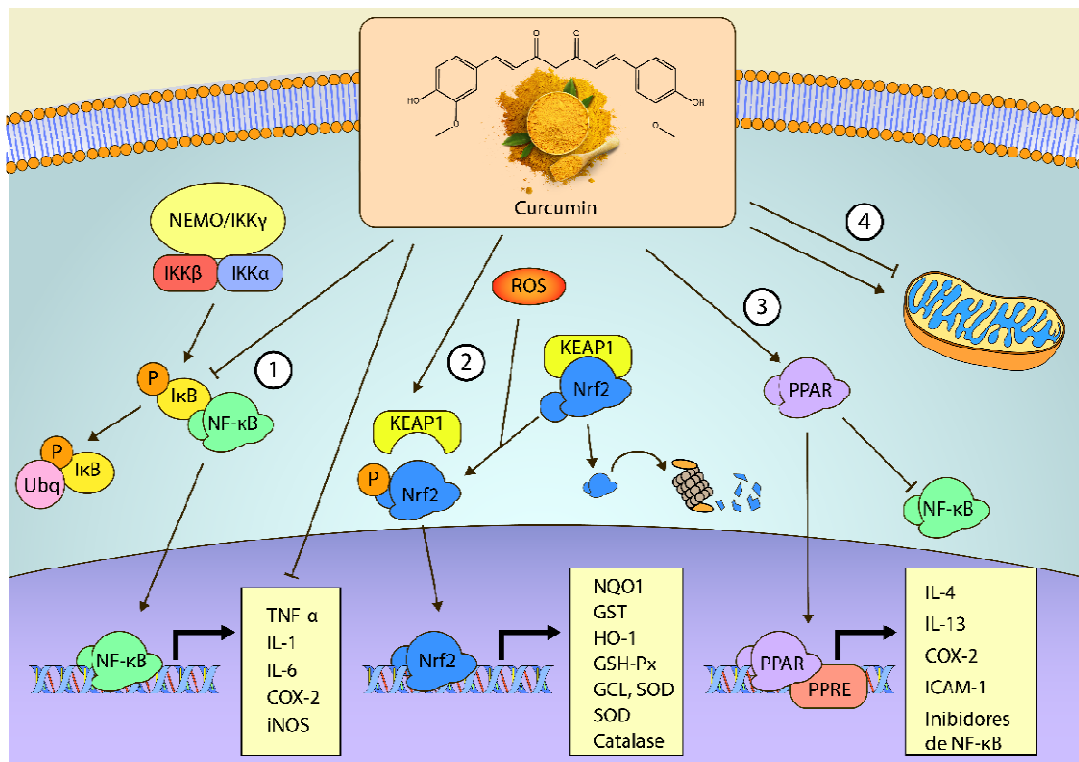
A cúrcuma, também apresenta alto potencial anti-oxidante, que está intimamente relacionado aos curcuminóides presentes na planta. Em tal função, a curcumina atua na redução da peroxidação lipídica e aumenta a atividade de enzimas antioxidantes, neutralizando radicais livres. Também atua “sequestrando” espécies reativas de oxigênio (ERO's), no estresse oxidativo celular (GÓNGORA et al., 2002; MANIKANDANA et al., 2009; ALCALDE e DEL POZO, 2008).



Atualmente, tem se estudado também o potencial antioxidante bidirecional da curcumina, onde ela apresenta tanto a capacidade de reagir diretamente com espécies reativas (Figura 3) - tais como o ânion superóxido ( $O_2^-$ ), radicais hidroxila ( $\cdot OH$ ), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), radicais peroxinitrito e peroxil ( $ROO\cdot$ ) - como também induzir uma "up-regulation" de várias proteínas citoprotetoras e antioxidantes, gerando indiretamente, o combate às espécies reativas de oxigênio (TRUJILLO et al., 2013). Além das ações descritas anteriormente, durante o processo de fosforilação oxidativa nas mitocôndrias, ocorre alto fluxo de elétrons, produzindo ERO's que, são em parte, removidos por enzimas antioxidantes localizadas na matriz mitocondrial. Porém muitas evidências têm mostrado que a disfunção mitocondrial, que se caracteriza pela deficiência do sistema antioxidante endógeno, juntamente com a alta produção de ERO's, correspondem a principal causa do desencadeamento de diferentes doenças não transmissíveis, incluindo a DRC (DE OLIVEIRA et al., 2016; ALVARENGA et al., 2018).

**Figura 3** Efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, mediados pela curcumina na DRC.

Os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes mediados pela curcumina, envolvendo Nrf2, NF- $\kappa$ B, PPAR- $\gamma$  e mitocôndrias. Abreviações:  $O_2^-$ : ânion superóxido,  $\cdot OH$ : radicais hidroxila,  $H_2O_2$ : peróxido de hidrogênio,  $^1O_2$ : Oxigênio singulares,  $ROO\cdot$ : peroxilradicais, Nrf2: fator nuclear derivado de eritróide 2; Keap1: proteína 1 associada à ECH semelhante a Kelch; ARE: elemento responsivo antioxidante. NQO1: quinona-oxido-redutase 1; GST: glutationa S-transferase, HO-1: hemeoxigenase-1; GSH-Px: glutationa peroxidase; GCL: glutamato cisteína ligase, SOD: superóxido dismutase. I $\kappa$ B: inibidor de cinases; NF- $\kappa$ B: fator nuclear - $\kappa$ B; PPAR-  $\gamma$ : receptor ativado por proliferador de peroxissoma-  $\gamma$ , PPRE: elementos responsivos ao PPAR; PIA: fosfatase alcalina intestinal; LPS: lipopolissacarídeos; IL: inter-leucina; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa.



Adaptado de ALVARENGA et al., 2018.

Corroborando os demais autores que descrevem os efeitos benéficos da planta, o esquema acima (figura 3) propõe quatro mecanismos possíveis para a ação protetora e preventiva do açafrão na DRC, são eles: 1 - A curcumina atua sobre a cascata do NF- $\kappa$ B inibindo a fosforilação do complexo I $\kappa$ B, que quando fosforilado libera o NF- $\kappa$ B que se transloca até o núcleo, promovendo a transcrição de citocinas pro-inflamatórias. 2 - A curcumina atua sobre o Nrf2. Em condições basais, o Nrf2 é sequestrado pelo Keap1, e conduzido para um processo de ubiquitinação, que culmina em sua degradação. Em condições de estresse oxidativo, o Nrf2 é liberado e translocado para o núcleo, onde se liga a uma região específica que resulta no aumento da expressão de citocinas reparadoras, inibição de sinais e cascatas pro-inflamatórias e transcrição de enzimas antioxidantes. A administração da curcumina ocasiona a ativação desta rota, independente de estímulo por radicais livres. 3 - PPARs compõe uma super família de receptores hormonais nucleares que são responsáveis pela transdução de sinais em resposta a fatores nutricionais, ambientais e inflamatórios. Os PPARs (PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  e PPAR $\beta/\delta$ ) estão implicados no processo de inativação da cascata do NF- $\kappa$ B e das citocinas pró-inflamatórias que este produz, além de atuar sobre células dendríticas, linfócitos T e B, e regular a forma como as respostas inflamatórias ocorrem. A curcumina promove liberação de agentes repressores dos PPARs por ligação direta. Assim, os PPARs atuam positivamente sobre a transcrição de enzimas e interleucinas anti-inflamatórias, e inibem a transcrição de substâncias da cascata do NF- $\kappa$ B. 4 - Por fim, a curcumina tem ação direta nas mitocôndrias atuando na regulação de seu metabolismo energético, na manutenção do potencial de sua membrana e na inativação dos sinais de morte celular, produzidos por elas.

Logo, conhecendo o efeito positivo de *C. longa*, combatendo o estresse oxidativo e agentes pró-inflamatórios, estudos têm sugerido o uso de tal planta, para controle da doença renal crônica (DRC), já que o estresse oxidativo e a inflamação se caracterizam como fatores importantes na morbimortalidade da mesma, principalmente, entre os pacientes terminais (PAKFETRAT et al., 2015; KHAJEHDEHI et al., 2011; ALVARENGA et al., 2018).

## **2.5 *Curcuma longa* e DRC**

Estudos *in vitro* já confirmam as propriedades anti-inflamatória, antioxidante e anti-fibrótica de *C. longa*, por via de um dos seus mais potentes constituintes, denominado curcumina (SINGH e SINGH, 2011). Singh e Singh (2011), relataram em seu trabalho, o potencial da curcumina em diminuir marcadores inflamatórios (IL-6 e IL-1  $\beta$ ) de células sanguíneas mononucleares periféricas, de maneira semelhante aos óleos de peixe utilizados com a mesma finalidade. Além disso, considerando a DCV como uma das principais comorbidades da DRC,

pesquisadores também já relataram a ação da curcumina em inibir ERO's nas células de músculo liso, devido a sua propriedade de antagonizar citocinas pró-inflamatórias (ROMÁN-GARCIA et al., 2011; GHOSH, BANERJEE e SIL, 2015). Liu et al. (2013), relataram em sua pesquisa experimental com ratos, a capacidade de *C. longa* em reduzir toxinas urêmicas, fazendo com que a toxicidade das mesmas seja suprimida, protegendo assim os túbulos renais e evitando a deterioração renal.

Corroborando os dados anteriormente apresentados, Hajinezhad et al. (2014), Weir et al. (2017) e Badreldin et al. (2017) também confirmaram em suas pesquisas, a ação nefroprotetora de *C. longa*, evidenciando seu potencial antioxidante e anti-inflamatório, que combatem as ações do acúmulo de toxinas urêmicas responsáveis em parte, pela degradação renal e progressão da DRC.

Estratégias alternativas, a base de curcumina, foram capazes de preservar as vias antioxidantes renais, como o Nrf2, ajudando assim, a retardar a progressão da DRC (BADRELDIN et al., 2017; TAPIA et al., 2016). Já é conhecido também que o tratamento com curcumina se associa a maior expressão da proteína Nrf2 e dos níveis de HO-1 em ratos urêmicos e, animais urêmicos não tratados apresentam maior concentração de malondialdeído (MDA) nos rins e menor atividade da glutathiona peroxidase, relacionada à regulação positiva de NF-kB p65, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , COX-2 e acúmulo de fibronectina no rim remanescente após nefrectomia unilateral (ALVARENGA et al., 2018).

Pakfetrat et al. (2015), em seu estudo clínico prospectivo, duplo-cego e randomizado, forneceu 3 cápsulas por dia (uma após cada refeição) compostas por 500 mg de açafrão (sendo 22,1 mg do ingrediente ativo curcumina) a 50 pacientes em hemodiálise. Passadas 8 semanas, ficou confirmado aumento no nível de enzimas antioxidantes, incluindo CAT, glutathiona peroxidase e glutathiona redutase.

Além dos mecanismos já citados anteriormente, *C. longa* também se associa à nefroproteção por meio do auxílio que promove no controle da pressão arterial, razão albumina/creatinina urinária, marcadores inflamatórios (IL-1  $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ), uréia e creatinina, indoxil sulfato, no dano morfológico e nos marcadores histopatológicos de inflamação, fibrose e apoptose marcantes na DRC induzida por adenina (BADRELDIN et al., 2017).

Por fim, conhecendo a estreita associação entre a DRC, DCV e controle da microbiota intestinal, estudos objetivando avaliar a influência do açafrão sobre as funções e o meio gastrointestinal, constataram que o mesmo, melhorou o meio bioquímico do trato intestinal e, assim, alterou positivamente a estrutura, composição e função microbiana, resultando na menor

secreção de toxinas inflamatórias, como oxalato e ácido úrico (GHOSH, BANERJEE e SIL 2015; ALVARENGA et al., 2018).

## 2.6 NORMATIZAÇÃO E TOXICIDADE

Além de já se tratar de um condimento largamente utilizado popularmente e estudado cientificamente, a cúrcuma integra, oficialmente, o Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira, 1ª edição (2018), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - (Anvisa), previsto na RDC N° 225, DE 11 DE ABRIL DE 2018, onde corroborando demais pesquisas, assegura os benefícios da planta para as funções acima já descritas: anti-inflamatória, antioxidante, digestiva, neuroprotetora, entre outras, alertando porém, que em quantidades excedentes, pode estar associada a diarreia, dor abdominal, náuseas, edemas localizados e queda de cabelo (ANVISA, 2018).

Pesquisas diversas apontam efeitos positivos em humanos, a partir de dosagens de 1500mg/dia de *C. longa*, divididos em 3 cápsulas/ doses. Porém, o Formulário certifica que a ingestão de até 2010 mg/dia do extrato seco do rizoma, divididos em três cápsulas de 670mg não apresenta efeitos nocivos à saúde, representando assim, a dose limítrofe de ingestão/dia. Mas, sugere também que algumas precauções devem ser tomadas quando se fizer o uso da cápsula, como evitar exposição solar excessiva e não ingerir junto a antiplaquetários e anticoagulantes (ANVISA, 2018).

## 3 CONCLUSÃO

De acordo com o exposto, a DRC se classifica como significativo distúrbio metabólico, compondo o grupo de DCNT associadas a altas taxas de morbimortalidade. Contudo, a partir da busca bibliográfica realizada nesse trabalho foi possível constatar que o uso de *Curcuma longa* como fator preventivo e combatente a DRC, mostra-se eficaz. Por via, principalmente, de suas ações antioxidante e anti-inflamatória, os componentes da planta são capazes de auxiliar na não progressão de doenças crônicas, incluindo a renal. Sabe-se que dentre os constituintes de *C. longa*, os mais ativos no combate a agentes inflamatórios e oxidantes são os curcuminóides, com ênfase na curcumina. Porém, esta pesquisa também aponta propriedades importantes e benéficas de componentes do óleo essencial desta planta, denominados sesquiterpenos oxigenados. Logo, a presente revisão elucida a ampla capacidade funcional de *Curcuma longa*, em sua variedade de compostos com atividade biológica e sugere que pesquisas, principalmente com prazos mais extensos como, por exemplo, estudos de Coorte, necessitam ser desenvolvidas para que as mais diversas propriedades funcionais da cúrcuma possam ser exploradas, bem como a definição de dosagens e tempo de uso que sejam seguros e eficazes a saúde.

#### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGGARWAL, B. B.; KUMAR, A.; BHARTI, A. C. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. **Anticancer Research**, v.23, n.1A, p.363-398, 2003.

AGGARWAL, M. L.; CHACKO, K.M.; KURUVILLA, B. T. Investigação sistemática e abrangente da toxicidade do complexo de óleo essencial de curcuminóide: Uma formulação de açafraão biodisponível. **Mol Med Rep**, v.13, n.1, p.592-604, 2016.

AKRAN, M. et al. *Curcuma longa* and curcumin: a review article. **Romanian Journal of Biology – Plant Biology**, v.55, p.65-70. 2010.

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

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

ALVARENGA, L. A. et al. Curcumin - A promising nutritional strategy for chronic kidney disease. **Journal of Functional Foods**, v.40, p.715-721, 2018.

BADRELDIN A. et al. La curcumina mejora la función renal y el estrés oxidativo en la enfermedad renal crónica experimental. **Revista de Farmacología Básica y Clínica y Toxicología**, v.122, n.2, 2017.

BAHALL, B. M. C. Use of complementary and alternative medicine by patients with end-stage renal disease on haemodialysis in Trinidad: A descriptive study. **Complementary and Alternative Medicine**, v.17, p.250, 2017.

BASTOS, D. H. M.; ROGERO, M. M.; AREAS, J. A. G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.53, n.5, p.646-656, 2009.

BELANGERO, V. M. S. et al. Coorte prospectiva que analisa os fatores de risco para progressão de doença renal crônica (DRC) em crianças. **Jornal de Pediatria**, v.94, n.5, p.525-531, 2018.

BENGMARK, S.; MESA, M. D.; GIL, A. Plant-derived health - the effects of turmeric and curcuminoids. **Nutricion Hosp**, v.24, n.3, p.273-281, 2009.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Alimentos, Comissões e grupos de Trabalho. Comissão Tecnocientífica de Assessoramento em Alimentos Funcionais e Novos Alimentos**. 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde. **A vigilância, o controle e a prevenção das Doenças Crônicas Não Transmissíveis**. Brasília: MS, 80p, 2005.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Prevenção clínica de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e renais**. Brasília: MS, 56p, 2006.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, **Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.** Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRAUN, L. et al. High burden and unmet patient needs in chronic kidney disease. **Internacional Journal Nephrology Renovasc**, v.5, p.151-163, 2015.

CAMPOS, C. et al. Representações sociais sobre o adoecimento de pessoas com doença renal crônica. **Revista Gaúcha Enfermagem**, v.36, n.2, p.106-112, 2015.

CARNEIRO, D. M.; *Ayurveda: saúde e longevidade na tradição milenar da Índia.* **Pensamento**, São Paulo, 2009.

CARVALHO, P. G. B. et al. Hortaliças como alimentos funcionais. **Horticultura Brasileira**, v.24, n.4, p.397-404, 2006.

CECCONELLO, L. et al. **Perfil Clínico e Epidemiológico dos Doentes Renais Crônicos em Tratamento Hemodialítico de dois Centros da Região Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul.** 2018. 2p.

CHAINANI-WU, N. Segurança e atividade anti-inflamatória da curcumina: um componente da curcuma (*Curcuma longa*). **O Jornal de Medicina Alternativa e Complementar**, v.9, p.161-168, 2003.

CHAKRABORTY, B.; SENGUPTA, M. Boosting of nonspecific host response by aromatic spices turmeric and ginger in immunocompromised mice. **Cell. Immun**, v.280, n.92, 2012.

CORREA, F. et al. Curcumin maintains cardiac and mitochondrial function in chronic kidney disease. **Free Radic Biol Med**, v.61, p.119-129, 2013.

DE OLIVEIRA, C. M. et al. A importância do médico de atenção primária no rastreamento e diagnóstico precoce da doença renal crônica. **Revista Ciências em Saúde**, v.9, n.2, 2019.

ESGALHADO, M., STENVINKEL, P., MAFRA, D. Nonpharmacologic strategies to modulate nuclear fator erythroid 2-related fator 2 pathway in chronic kidney disease. **J Ren Nutr**, v.27, n.4, p.282-291, 2017.

FONSECA, P. P. **Um questionário para avaliação do impacto de doenças crônicas: tradução validada e estudo de confiabilidade do IEQ**, 2001.

**Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira**, 1ª edição (2018). Agência Nacional de Vigilância Sanitária - (ANVISA).

GÓNGORA, L. et al. Effects of caffeoyl conjugates of isoprenyl-hydroquinone glucoside and quinicacido n leukocyte function. **Life Sci**, v.71, n.25, p.2995 – 3004, 2002.

GHOSH, S., BANERJEE, S., SIL, P. C. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. **Food and Chemical Toxicology**, v.83, p.111-124, 2015.

HAJINEZHAD K. et al. Investigando el efecto del suplemento de curcumina consumo de inflamación sistémica en pacientes de hemodiálisis. **Revista internacional de ciencias biológicas e investigación farmacéutica**, v.8, n.4, 2018.

HIMMELFARB, J. et al. O Estresse do Oxidante como Conceito Unificador de Doença Cardiovascular na Uremia. **Rim Int**, v.62, p.1524-1538, 2002.

JIMÉNEZ-OSORIO, A. S. et al. The effect of dietary supplementation with curcumin on redox status and Nrf2 activation in patients with non diabetic or diabetic proteinuric chronic kidney diseases: A pilot study. **Journal of Renal Nutrition**, v.26, n.4, p.237-244, 2016.

JUNIOR, J. E. R. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.26, n.3, 2004.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. Editora Guanabara Koogan S.A. (10<sup>o</sup> Ed), 2004.

KHAJEHDEHI, P. et al. Oral supplementation of turmeric attenuates proteinuria, transforming growth factor- $\beta$  and IL-8 levels in patients with overt type 2 diabetic nephropathy: A randomized, double-blind and placebo-controlled study Scandinavian. **Journal of Urology and Nephrology**, v.45, n.5, p.365-370, 2011.

KHAJEHDEHI, P. Turmeric: Reemerging of a neglected Asian traditional remedy. **Journal of Nephropathology**, v.1 n.1, p.17-22, 2012.

KOOMAN, J. P. et al. Chronic kidney disease and premature ageing. **Nat Rev Nephrology**, v.10, n.12, p.732-742, 2014.

KRUP, V.; PRAKASH, L. H., HARINI, A. Atividades Farmacológicas da Cúrcuma (*Curcuma longa linn*): Uma Revisão. **J HomeopAyurv Med**, v.2, n.133, 2013.

LAU, W. L.; VAZIRI, N. D. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. **Clin Sci**, v. 13, n.1, p.3-12.

LIU F. et al. La administración de curcumina protege los túbulos renales contra la isquemia renal-lesión por reperfusión (RIRI) mediante lavía de señalización de óxido nítrico modulante (NO). **Revista de Fisiología Celular y Bioquímica**, v.44, n.01, p.401-411, 2017.

MACHADO, J. D. C.; SILVESTRE, S. C. M.; MARCHINI, J. S. Manual de procedimentos em nutrição. **Guanabara**, v.1, 2009.

MAFRA D. et al. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. **Microbiologia do futuro**, v. 9, n. 3, 2014.

MALTA, D.C. et al. Doenças crônicas não transmissíveis e a utilização de serviços de saúde: análise da Pesquisa Nacional de Saúde no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v.51 Supl 1:4s, 2017.

MANIGLIA, B. C. et al. Development of bioactive edible film from turmeric dye solvent extraction residue. **LWT - Food Sci. Technol.** v.56, p.269, 2014.

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

MARCHI, J. P. et al. *Curcuma Longa*, o Açafrão da Terra, e seus Benefícios Medicinais. **Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR**, v.20, n.3, p.189-194, 2016.

MARTINS, R. J. **Perfil Clínico e Epidemiológico da Doença Renal Crônica**. 2017. 41p. Universidade Federal do Maranhão.

MASSY, Z. A., STENVINKEL, P., DRUEKE, T.B. The role of oxidative stress in chronic kidney disease. **Semin Dial**. v.22, n.4, p.405-408, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa HiperDia**. 2004. Disponível em: <<https://hiperdia.datasus.gov.br>>. Acesso em: 10/03/2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Saúde alerta para prevenção e diagnóstico precoce da Doença Renal Crônica**. 2019. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45291-ministerio-da-saude-alerta-para-prevencao-e-diagnostico-precoce-da-doenca-renal-cronica>>. Acesso em: 10/03/2019.

DE OLIVEIRA, L. F. et al. Functionalized silica nanoparticles as an alternative platform for targeted drug-delivery of water insoluble drugs. **Langmuir**, v.32, n.13, p.3217-3225, 2016.

PAKFETRAT, M. et al. Role of turmeric in oxidative modulation in end-stage renal disease patients. **Hemodialysis International**, v.19, p.124-131, 2015.

PEREIRA, E. R. S. et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos atendidos na Estratégia de Saúde da Família. **J Bras Nefrol**, v.38, n.1, p.22-30, 2016.

PINHO, N. A.; SILVA, G. V.; PIERIN, A. M. G. Prevalência e fatores associados à doença renal crônica em pacientes internados em um hospital universitário na cidade de São Paulo, SP, Brasil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.37, n.1, p.91-97, 2015.

PRADO, C. N. et. al. O uso de Fitoterápicos no tratamento da obesidade. **Rev. Bras. Obes. Nutr. Emagrec**, v.4, 2010.

PRESSURO, F. K. G. et al. Alimentação e Hábitos de Vida na Doença Renal Crônica. **Revista Cadernos de Medicina**, v.2, n.2, p.123-133, 2019.

QUINTANA-BÁRCENA, P. et al. Prevalence and Management of Drug-Related Problems in Chronic Kidney Disease Patients by Severity Level: A Subanalysis of a Cluster Randomized Controlled Trial in Community Pharmacies. **Journal of Managed Care&Specialty Pharmacy**, v.24, n.2, p.173-181, 2018.

ROMÁN-GARCÍA, P. et al. Vascular Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease: Types, Clinical Impact and Pathogenesis. **Med Princ Pract**, v.20, p.203-212, 2011.

ROSA, C. de O. B. **Avaliação do efeito de compostos naturais – curcumina e hesperidina – na hiperlipidemia induzida em coelho**. 98 f. Tese (Doutorado em Bioquímica Agrícola) - Universidade Federal de Viçosa, Vicoso, 2009.



SANTOS, R. S. S.; SARDINHA, A. H. L. Qualidade de Vida de Pacientes com Doença Renal Crônica. **Revista Oficial do Conselho Federal de Enfermagem**, v.9, n.2, p.61-66, 2018.

SCHULMAN, G. et al. Risk factors for progression of chronic kidney disease in the EPPIC trials and the effect of AST-120. **Clinical Exp Nephrology**, v.22, p.299–308, 2018.

SIDDHARTHA S.; TODD W. B.; SHOBHA G. Curcumin and Chronic Kidney Disease (CKD): Major Mode of Action through Stimulating Endogenous Intestinal Alkaline Phosphatase. **Molecules**, v.19, p.20139-20156, 2014.

SILVA FILHO, C. R. M. et al. Avaliação da bioatividade dos extratos de cúrcuma (*Curcuma longa L., Zingiberaceae*) em *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v.19, n.4, p.919-923, 2009.

SIMOES-SILVA, L. et al. O microbioma em pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise e diálise peritoneal. **Pharmacological Research**, v.130, p.143-151, 2018.

SINGH, M.; SINGH, N. Curcumin counteracts the proliferative effect of estradiol and induces apoptosis in cervical cancer cells, **Mol Cell Biochem**, v.347, p.1-11, 2011.

SIQUEIRA, A. C. S. C.; BARBOSA SALOMON A. L. R. Resposta Inflamatória de Pacientes com Doença Renal Crônica em Fase Pré-Dialítica e sua Relação com a Ingestão Protéica. **Com. Ciências Saúde**, v.22, n.4, p.111-125, 2013.

SOCIEDADE Brasileira de Nefrologia. **SBN Informa**. 2018. Disponível em: <<https://arquivos.sbn.org.br/uploads/sbninforma14-2.pdf>>. Acesso em: 22/02/2019.

SOCIEDADE Brasileira de Nefrologia. 2019. **Doença Renal Crônica**. Disponível em: <<https://sbn.org.br/publico/doencas-comuns/insuficiencia-renal-aguda/>>. Acesso em: 22/02/2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Insuficiência Renal**. 2019. Disponível em: <<https://sbn.org.br/publico/tratamentos/tratamento-conservador/>> Acesso em: 22/02/2019.

SODRÉ, L. et al. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.43, n.5, p.329-337 2007.

SOETIKNO, A. et al. Curcumin alleviates oxidative stress, inflammation, and renal fibrosis in remnant kidney through the Nrf2 –keap1 pathway. **Molecular Nutrition and Food Research**, v.57, n.9, p.1649-1659, 2013.

SOUZA JÚNIOR et al. Transplante Renal: Epidemiologia e Gastos Públicos Hospitalares. **Revista de Enfermagem UFPE**, v.13, p.1046-1051, 2019.

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

TAPIA, E. et al. Curcumin reverses glomerular hemodynamic alterations and oxidant stress in 5/6 nephrectomized rats. **Phytotherapy**, v.20, p. 359-366, 2013.

TRUJILLO, J. et al. Efeito renoprotetor da curcumina antioxidante: achados recentes. **Redox Biology**, v.1, n.1, p.448-456, 2013.

WEIR M. et al. Curcumina en micropartículas para el tratamiento de la enfermedad renal crónica. **Revista canadiense de salud y enfermedad renal**, v., n.1, 2018.

WHO Library Cataloguing in Publication Data The world health report 1998 – **Life in the 21st century: a vision for all**, 1998.

**SEGUNDA PARTE – ARTIGO*****Curcuma longa* e Doença Renal Crônica: Prevenção e Tratamento**

Daniella Feres Freitas<sup>1</sup>, Ana Paula Peconick<sup>1</sup>, Pedro Henrique Souza César<sup>2</sup>, Silvana Marcussi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras, Minas Gerais, 37200-900, Brasil.

<sup>2</sup>Departamento de Química, Laboratório de Bioquímica, Universidade Federal de Lavras (UFLA), Lavras, Minas Gerais, 37200-900, Brazil.

## Resumo

A doença renal crônica (DRC) diminui a capacidade do corpo em eliminar resíduos solúveis, resultando na acumulação de “toxinas urêmicas” no órgão alvo e demais partes do corpo do paciente. Atualmente, a ciência tem mostrado que além dos tratamentos convencionais já utilizados, outras modalidades de tratamento têm resultado no regresso da doença, como por exemplo, o uso de alimentos funcionais, uma vez que apresentam ação anti-inflamatória, antioxidante e anti-microbiana, além de atuarem no fortalecimento do sistema imunológico, podendo desempenhar importante função na prevenção de diversas doenças, assim como no tratamento, seja ele adjuvante ou substituinte. Nesse contexto, *Curcuma longa*, popularmente denominado açafrão, se destaca pela ampla aplicação culinária e pela composição química rica em metabólitos secundários que apresentam principalmente, propriedades anti-inflamatórias e anti-oxidante. Logo, objetivou-se neste trabalho reunir conteúdos bibliográficos científicos que fundamentem o consumo e/ou suplementação de *Curcuma longa*, como estratégia nutricional para reduzir o estresse oxidativo e a inflamação na DRC. Após análise dos resultados obtidos, foi possível identificar fortes evidências sobre a eficiência de *Curcuma longa*, em prevenir ou tratar doenças crônicas não transmissíveis, incluindo a doença renal crônica. Esta propriedade terapêutica provém dos componentes da planta, que por meio de mecanismos variados apresentam ações antioxidantes e anti-inflamatórias, atuando na restauração da funcionalidade dos rins e combate a progressão da DRC.

**Palavras-chave:** nutrientes funcionais, curcuminoides, estresse oxidativo, ação anti-inflamatória, reabilitação renal.

## Introdução

A doença renal crônica (DRC) se caracteriza pela perda progressiva da função renal, que diminui a capacidade do corpo em eliminar resíduos solúveis resultando na acumulação de “toxinas urêmicas” (HIMMELFARB, 2002). Em sua fase mais avançada, denominada fase terminal, os rins não conseguem mais manter a normalidade funcional do paciente, levando a diminuição da produção de urina, retenção de líquidos, e consequentemente, inchaço nas pernas, tornozelos ou pés, sonolência, inapetência, fadiga, confusão, náuseas e vômitos (JUNIOR, 2004; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2019).

Devido a complexidade da DRC, seus portadores são usualmente, acompanhados por diversas especialidades médicas e, por isso, podem necessitar de uma maior diversidade e carga medicamentosa. Logo, sua função renal pode ficar ainda mais debilitada, considerando que o mesmo pode atingir até 13 comprimidos por semana. Por consequência de todo esse contexto, atualmente, observa-se que a taxa de mortalidade relacionada ao uso de tais drogas, é 40% maior em pacientes com taxa de filtração glomerular estimada (TFGe)  $<60 \text{ mL} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$ , quando comparada com a TFGe de pacientes sem DRC (QUINTANA-BARCENÁ, 2018; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2019).

Embora seja passível de prevenção, a DRC vem a cada ano, apresentando aumento significativo em suas taxas de incidência, prevalência e mortalidade. No ano de 2017, estimou-se que 120 mil brasileiros, estivessem em Terapia Renal Substitutiva e atualmente, estima-se que 850 milhões de pessoas no mundo, sofram de DRC proveniente de causas diversas, sendo que desse total de portadores, 2,4 milhões podem evoluir a óbito (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2017; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2019).

A curcumina - composto presente em *Curcuma longa*, pode modular enzimas, citocinas, fatores de transcrição, fatores de crescimento, receptores celulares, micro RNA (miRNA), moléculas sinalizadoras e espécies reativas de oxigênio, afetando positivamente a inflamação e o estresse oxidativo, e consequentemente, podendo auxiliar no controle e remissão de doenças de caráter inflamatório e degenerativo, como a DRC. Entre os componentes da planta, os óleos essenciais e os curcuminóides são determinados como principais compostos bioativos, responsáveis por potencializar seus efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, que por sua vez, favorecem o organismo no combate as Doenças Crônicas não Transmissíveis (DCNT) (SIDDHARTHA, 2014).

Considerando o conexto apresentado, a presente revisão tem como objetivo descrever o panorama da doença renal crônica e uma prospecção da ação de *Curcuma longa*, no contexto

preventivo e curativo, analisando seu uso como estratégia nutricional para a redução do estresse oxidativo e inflamação na DRC.

## **Doença Renal Crônica**

### **Definição, Classificação e Etiologias**

A composição do meio interno corporal é mantida entre outros mecanismos, principalmente pelos rins. Tais órgãos exercem funções que atuam no equilíbrio hidrossalino, eletrolítico e ácido-básico do corpo. Qualquer disfunção persistente que ocorrer nesse sistema, como por exemplo, a acidose metabólica, pode levar ao déficit progressivo na funcionalidade dos rins e, dessa forma, resultar na chamada Doença Renal Crônica (DRC) (PRESSURO et al., 2019).

A DRC se caracteriza como uma síndrome clínica, definida pela redução significativa, lenta, gradual, progressiva e irreversível, das funções renais: excretoras, endócrinas e metabólicas (SIQUEIRA, BARBOSA e SALOMON, 2013). A DRC é definida a partir de uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 90 mL / min / 1,73 m<sup>2</sup>, por mais de três meses e se classifica de acordo com o grau de redução da TFG, em seis estágios (1- TGF  $\geq$ 90 mL/min/1,73m<sup>2</sup>; 2- TGF entre 60 e 89; 3A- TGF entre 45 e 59; 3B- TGF entre 30 e 44; 4- TGF entre 15 e 29; e 5- TGF <15). Na fase mais avançada, onde os rins não têm mais a capacidade de filtrar resíduos, sais e líquidos do sangue, acumulando concentrações perigosas dos mesmos, afetando a composição química do sangue, não podendo mais manter o equilíbrio do meio interno, a doença passa a ser denominada como Insuficiência Renal (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2019).

Entre as etiologias da DRC, destacam-se: diabetes mellitus, hipertensão arterial e fatores genéticos. A chance de desenvolvimento de distúrbios renais em diabéticos tipo 1 é de 30% e nos diabéticos tipo 2 de 20%. No Brasil, dentre 2.467.812 pacientes com hipertensão e/ou diabetes cadastrados no programa HiperDia do Ministério da Saúde, a frequência de doenças renais foi de 175.227 casos, ou seja: 6,63% (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004; PRESSURO et al., 2019). Outros fatores como obesidade e circunferência da cintura elevada, também têm sido alvos de estudos sobre associação a risco aumentado para o desenvolvimento da DRC (PEREIRA et al., 2016). Pesquisas mais recentes apontam que, além dos agravantes descritos anteriormente, outros fatores também são determinantes da diminuição da TFG, tais como: proteinúria nefrótica, hipoalbuminemia, dislipidemia, sexo masculino e anemia (BELANGERO et al., 2019).

## **Impacto Epidemiológico e Social**

A doença renal crônica (DRC) constitui importante problema de saúde pública mundial. No estudo retrospectivo desenvolvido por Souza Júnior e colaboradores (2019), entre os anos de 2013 - 2017, foi observado que nesse período, o gasto público hospitalar referente apenas aos transplantes renais, gerou para o Sistema Único de Saúde Brasileiro, um impacto financeiro superior a R\$ 588,3 milhões, correspondentes a 19.823 transplantes renais. O Censo, realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia, assinala um crescente número de pacientes em tratamento dialítico, chegando a 40.307 novos indivíduos no ano de 2017. A prevalência da DRC, varia de 8 a 16%, podendo, porém, atingir 50% da população, quando essa se tratar de população de risco (SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2018; CECCONELLO et al., 2018).

Esta doença, não apresenta apenas uma grande taxa de morbimortalidade, mas também, considerável impacto social e pessoal, uma vez que está associada a uma série de alterações à vida da pessoa, iniciada com os danos físicos que, automaticamente, levam a prejuízos psicológicos também relacionados, em parte, às modificações abruptas no cotidiano. Todas estas alterações prejudiciais aos portadores de DRC, comprometem de forma significativa a qualidade de vida, dos pacientes e ainda, vale ressaltar, que tudo isso, é fortemente agravado, no estágio terminal da doença, onde o paciente passa a necessitar de tratamentos substitutivos envolvendo algum tipo de diálise (PINHO, SILVA e PIERIN, 2015; BRAUN et al., 2012; SANTOS e SARDINHA, 2018; CAMPOS et al., 2015).

## **Aspectos Fisiológicos e Moleculares da DRC**

Sabe-se que o estresse oxidativo e a inflamação sistêmica, são fatores de risco estabelecidos para o aumento da mortalidade na DRC e que as vias de sinalização sensíveis ao redox estão envolvidas na inflamação urêmica persistente (KOOMAN, KOTANKO e SCHOLS, 2014; MASSY, STENVINKEL E DRUEKE, 2009). Contudo, desde os estágios iniciais da DRC, o desequilíbrio redox sistêmico pode ser detectado e avança ao longo da progressão da doença. Porém, sob tal condição de progressão, a capacidade antioxidante do corpo não acompanha o aumento do estresse oxidativo, resultando em um desequilíbrio do status redox (ALVARENGA et al., 2018).

Em pacientes com DRC, o fator nuclear derivado de eritróide2 (Nrf2) é regulado de forma negativa e paralela a uma regulação positiva da expressão de NF-κB. O fator nuclear derivado de eritróide2 (Nrf2), é um importante ativador transcricional de genes antioxidantes, que gera efeitos anti-inflamatórios a partir da modulação do fator nuclear kappa B (NF-κB), que por sua vez, regula a transcrição de genes codificadores de citocinas pró-inflamatórias. O sistema

Nrf2 e NF-κB comprometido contribui para o aumento do estresse oxidativo e da inflamação sistêmica na DRC. Devido ao comprometimento na regulação de Nrf2, o desequilíbrio entre a produção de ERO's e a defesa antioxidante endógena aumenta, levando a maior comprometimento da saúde do portador da doença. Essa condição, é considerada recorrente e crítica, na progressão da DRC e complicações relacionadas, principalmente o aumento do risco de desenvolver Doenças Cardiovasculares (DCV), caracterizando as principais causas de morte nesses pacientes (ESGALHADO, STENVINKEL e MAFRA, 2017).

Outras notáveis condições fisiológicas de agravo aos portadores de DRC, que se associam a desfechos da DRC, como uremia, restrições alimentares e terapias farmacológicas, são a disbiose intestinal e aumento da permeabilidade da barreira intestinal (LAU e VAZIRI, 2017).

Considera-se que a disbiose intestinal na DRC, contribua para a ocorrência das DCV visto que toxinas urêmicas produzidas pela alteração na microbiota intestinal, como sulfato de indoxil (IS), sulfato de p- cresil (p- CS), N-óxido de trimetilamina (TMAO) e ácido indol-3-acético (IAA), se acumulam em pacientes com doença renal crônica, desempenhando um papel negativo no estresse oxidativo e na inflamação. Além dos efeitos negativos mencionados, tais toxinas também levam ao aumento da produção de ERO's, ativam a NADPH oxidase e induzem um aumento de citocinas inflamatórias, que por sua vez, estimulam a progressão da doença e, conseqüentemente, prejudicam a saúde de seu portador (MAFRA et al., 2014; SIMOES-SILVA et al., 2018).

Neste contexto, compostos presentes no açafrão, tais como a curcumina, têm sido associados à nefroproteção e proteção contra DCV devido à sua capacidade de interagir com várias vias de sinalização e exercer efeitos anti-inflamatórios e anti-oxidantes (ALVARENGA et al., 2018).

### ***Curcuma longa***

Conhecida também, como uma preciosa especiaria, a cúrcuma ou açafrão desperta grande interesse dos pesquisadores, devido a seu potencial terapêutico. A espécie *Curcuma longa* Linn, herbácea da família Zingiberaceae, é conhecida por ser uma das mais antigas especiarias usadas nas partes ocidental e sul da Índia, destacando-se como importante aliada da "medicina ayurvédica".

A parte do vegetal, mais amplamente utilizada, é o rizoma/caule/raiz, que pode ser consumido fresco ou seco. No entanto, para fins de conservação, esse rizoma é desidratado e moído, gerando um pó de coloração dourada denominado turmerico ou cúrcuma. A utilização desse pó, tem aplicação histórica na culinária, medicina e religião (SUETH-SANTIAGO, 2015).



Sobre a composição química da cúrcuma, podemos destacar os terpenos voláteis, presentes no óleo essencial da planta; seguidos pelos curcuminoides, que compõem a maior parte da fração não-volátil do pó. Estes últimos ocorrem majoritariamente nos rizomas da planta, com destaque para curcumina (diferuloilmetano), desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina, e curcuminoides minoritários. A curcumina, é o componente de maior concentração nos rizomas de *C. longa*, correspondendo a cerca de 2% do peso seco dos mesmos (SUETH-SANTIAGO et al., 2015; GOEL, KUNNUMAKKARA e AGGARWAL, 2008). Uma importante característica dessa substância, é a alta estabilidade em diferentes pH, principalmente em pH ácido, como do estômago (ALONSO, 2016).

### ***Curcuma longa* como anti-inflamatório e antioxidante natural: aplicação clínica**

A curcumina é empregada pelas suas ações digestiva, diurética, imunizante, antialérgica, antimicrobiana, anticonvulsivante, excitante, anti-inflamatória, cicatrizante, antioxidante, ou ainda pela sua atuação em doenças respiratórias e em outros transtornos, como anorexia, doenças hepáticas e sinusite. Além disso, também se relaciona a efeitos benéficos no Sistema Nervoso Central (combatendo a neurodegeneração), tosses e resfriados, doenças parasitárias, alguns tipos de cânceres e como pomada na cicatrização de feridas e antimicrobiano (AKRAN, 2010; CARNEIRO, 2014; CHAKRABORTY E SENGUPTA, 2012; MANIGLIA et al., 2014).

Embora a *C. longa*, apresente diversas propriedades medicinais, destacam-se atualmente, as ações antioxidante e anti-inflamatória (Tabela 2), devido ao fato de tais condições proporcionarem prevenção e controle de diversas patologias crônicas, infecto-contagiosas e demais distúrbios metabólicos. Em meio aos diferentes mecanismos de ação anti-inflamatória da erva, sabe-se que uma das principais vias, é sobre a cascata do ácido araquidônico, onde a curcumina inibe diferentes moléculas envolvidas na inflamação: fosfolipases A, LOX – lipoxigenases, COX-2 – cicloxigenases, leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas, TNF- $\alpha$ , MCP-1, óxido nítrico, colagenases, elastases e hialuronidases (ALONSO, 2016; BASTOS; ROGERO; ARÊAS, 2009; CHAINANI-WU, 2003). Em adição, os efeitos anti-inflamatórios da cúrcuma, também se relacionam ao fato da mesma inibir a ativação do fator de transcrição AP-1, atuar em etapas que precedem a fosforilação do IKB- $\alpha$ , e bloquear NF- $\kappa$ B (GÓNGORA et al., 2002; MARCHI, 2016).

A cúrcuma também apresenta alto potencial antioxidante (Tabela 2), que está intimamente relacionado aos curcuminoides presentes na planta. Em tal função, a curcumina atua na redução da peroxidação lipídica, e aumenta a atividade de enzimas antioxidantes, neutralizando radicais livres. Também atua “sequestrando” espécies reativas de oxigênio

(ERO's), no estresse oxidativo celular (GÓNGORA et al., 2002; MANIKANDANA et al., 2009; ALCALDE e DEL POZO, 2008).

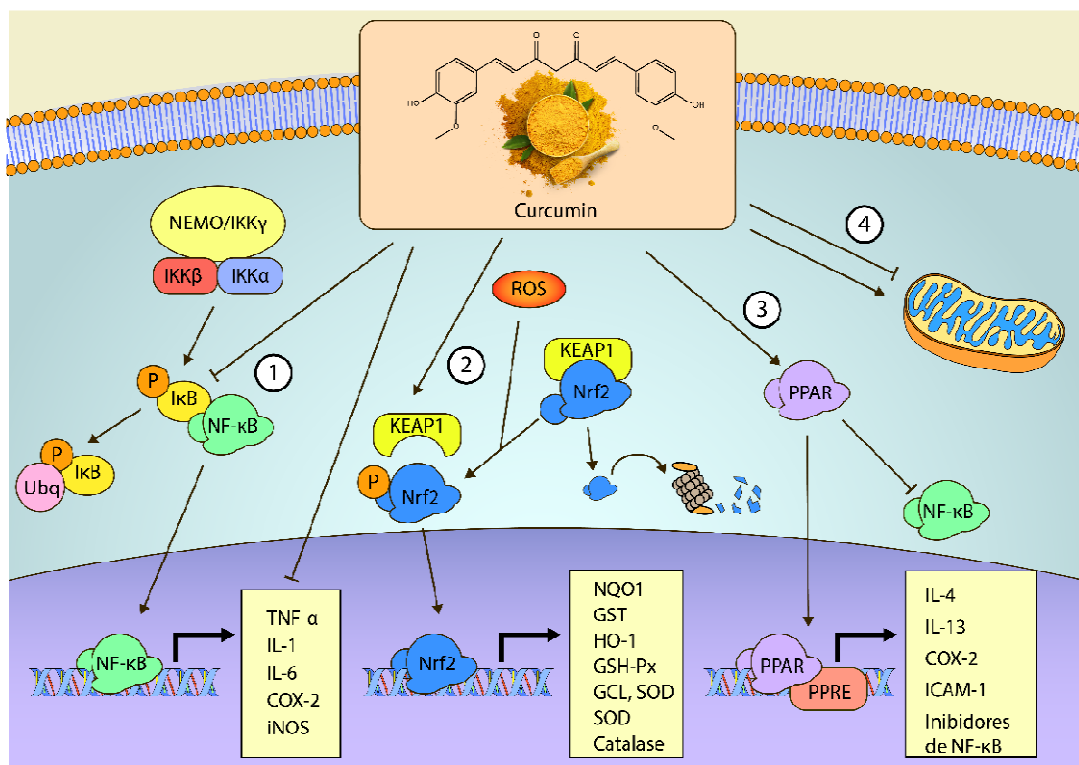
**Tabela 2** Constituintes bioativos de *Curcuma longa* e suas respectivas funções relacionadas a prevenção e combate a DRC.

<i>Curcuma longa</i>		
Princípio ativo	Propriedades medicinais	Referências
Sesquiterpenos oxigenados	ar-turmerone	antitumoral; anti-inflamatória, neuroprotetora; imunomoduladora; antiplaquetária. Lee, 2009; Mythri e Bharath, 2012; Park et al., 2012; Hucklenbroich et al., 2014; Yue et al., 2010; Lee, 2005.
	$\alpha$ -turmerone	Anti-proliferativa; antioxidante; antiinflamatória; antimicrobiana. Yue et al., 2010; Rastogi et al., 2019; Hucklenbroich et al., 2014;
	$\beta$ -turmerone	Neuroproteção. Matsumura et al., 2016; Murata et al., 2015.
	$\alpha$ -santalene	Antibacterianas, antioxidantes e antitumorais; anti-inflamatória; Wang et al., 2018; Santha e Dwived, 2015;
	ar-curcumene	Anti-inflamatória; antioxidante e antinociceptivas. Podlogar e Verspohl, 2012; Jeena, Liju e Kuttan, 2013.
	ar-turmerol	Inibidora da acetilcolinesterase. Fujiwara, Yagi e Miyazawa, 2010.
Curcuminóide (alcaloides)	Curcumina	Anticoagulante; antifúngica; antitumoral; antiviral; cicatrizante; hipolipemiante; neuroprotetora; imunomoduladora; antiinflamatória; antioxidante; nefroprotetora; hipoglicemiante; antiaterosclerótica. Shahet et al., 1999; Martins et al., 2009; Wilken et al., 2011; Xianchu et al., 2013; Thangapazham et al., 2013; Sahebkar et al., 2014; Wang et al., 2005; Agrawal et al., 2010; Decoté - Ricardo et al., 2009; Pakfetrat et al., 2015; Sharma et al., 1976; Ghosh et al., 2009; Correa et al., 2013; Tapia et al., 2013; Shemaldine et al., 2017; Alvarenga et al., 2018; Ghosh, Banerjee e Sil, 2015; Akran, 2010; Carneiro, 2014; Chakraborty e Sengupta, 2012; Maniglia et al., 2014; Marchi, 2016; Bengmark, Mesa e Gil, 2009.
	Desmetoxicurcumina	Antioxidante. Camatari, 2017.
	Bisdesmetoxicurcumina	Antimicrobiana; antioxidante. Almeida et al., 2008; Camatari, 2017.

Atualmente, tem se estudado também o potencial antioxidante bidirecional da curcumina, onde ela apresenta tanto a capacidade de reagir diretamente com espécies reativas (Figura 1) - tais como o ânion superóxido ( $O_2^-$ ), radicais hidroxila ( $\cdot OH$ ), peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ), radicais peroxinitrito e peroxil ( $ROO\cdot$ ) - como também induzir uma "up-regulation" de várias proteínas citoprotetoras e antioxidantes, gerando indiretamente, o combate às espécies reativas de oxigênio (TRUJILLO et al., 2013). Além das ações descritas anteriormente, durante o processo de fosforilação oxidativa nas mitocôndrias, ocorre alto fluxo de elétrons, produzindo ERO's que, geralmente, são em parte, removidas por enzimas antioxidantes localizadas na matriz mitocondrial. Porém, muitas evidências têm mostrado que a disfunção mitocondrial, que se caracteriza pela deficiência do sistema antioxidante endógeno, juntamente com a alta produção de ERO's, correspondem a principal causa do desencadeamento de diferentes doenças não transmissíveis, incluindo a DRC (OLIVEIRA et al., 2016; ALVARENGA et al., 2018).

**Figura 3** Efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, mediados pela curcumina na DRC.

Os efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes mediados pela curcumina, envolvendo Nrf2, NF- $\kappa$ B, PPAR- $\gamma$  e mitocôndrias. Abreviações:  $O_2^-$ : ânion superóxido,  $\cdot OH$ : radicais hidroxila,  $H_2O_2$ : peróxido de hidrogênio,  $^1O_2$ : Oxigênio singulares,  $ROO\cdot$ : peroxilradicais, Nrf2: fator nuclear derivado de eritróide 2; Keap1: proteína 1 associada à ECH semelhante a Kelch; ARE: elemento responsivo antioxidante. NQO1: quinona-oxido-redutase 1; GST: glutathiona S-transferase, HO-1: hemeoxigenase-1; GSH-Px: glutathiona peroxidase; GCL: glutamato cisteína ligase, SOD: superóxido dismutase. I $\kappa$ B: inibidor de cinases; NF- $\kappa$ B: fator nuclear - $\kappa$ B; PPAR-  $\gamma$ : receptor ativado por proliferador de peroxissoma-  $\gamma$ , PPRE: elementos responsivos ao PPAR; PIA: fosfatase alcalina intestinal; LPS: lipopolissacarídeos; IL: inter-leucina; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa.



Adaptado de ALVARENGA et al., 2018.

Corroborando os demais autores que descrevem os efeitos benéficos da planta, o esquema acima (figura 3) propõe quatro mecanismos possíveis para a ação protetora e preventiva do açafrão na DRC, são eles: 1 - A curcumina atua sobre a cascata do NF- $\kappa$ B inibindo a fosforilação do complexo I $\kappa$ B, que quando fosforilado libera o NF- $\kappa$ B que se transloca até o núcleo, promovendo a transcrição de citocinas pro-inflamatórias. 2 - A curcumina atua sobre o Nrf2. Em condições basais, o Nrf2 é sequestrado pelo Keap1, e conduzido para um processo de ubiquitinação, que culmina em sua degradação. Em condições de estresse oxidativo, o Nrf2 é liberado e translocado para o núcleo, onde se liga a uma região específica que resulta no aumento da expressão de citocinas reparadoras, inibição de sinais e cascatas pro-inflamatórias e transcrição de enzimas antioxidantes. A administração da curcumina ocasiona a ativação desta rota, independente de estímulo por radicais livres. 3 - PPARs compõem uma super família de receptores hormonais nucleares que são responsáveis pela transdução de sinais em resposta a fatores nutricionais, ambientais e inflamatórios. Os PPARs (PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$  e PPAR $\beta/\delta$ ) estão implicados no processo de inativação da cascata do NF- $\kappa$ B e das citocinas pró-inflamatórias que este produz, além de atuar sobre células dendríticas, linfócitos T e B, e regular a forma como as respostas inflamatórias ocorrem. A curcumina promove liberação de agentes repressores dos PPARs por ligação direta. Assim, os PPARs atuam positivamente sobre a transcrição de enzimas e interleucinas anti-inflamatórias, e inibem a transcrição de substâncias da cascata do NF- $\kappa$ B. 4 - Por fim, a curcumina tem ação direta nas mitocôndrias atuando na regulação de seu metabolismo energético, na manutenção do potencial de sua membrana e na inativação dos sinais de morte celular, produzidos por elas.

Logo, conhecendo o efeito positivo de *C. longa*, combatendo o estresse oxidativo e agentes pró-inflamatórios, estudos têm sugerido o uso de tal planta, para controle da doença renal crônica (DRC), já que o estresse oxidativo e a inflamação se caracterizam como fatores importantes na morbimortalidade da mesma, principalmente, entre os pacientes terminais (PAKFETRAT et al., 2015; KHAJEHDEHI et al., 2011; ALVARENGA et al., 2018).

### ***Curcuma longa* e DRC**

Estudos *in vitro* e *in vivo*, já confirmam (Tabela 2) as propriedades anti-inflamatória, antioxidante e anti-fibrótica de *C. longa*, associadas principalmente a curcumina (AGGARWAL, KUMAR e BHARTI, 2003; SINGH et al., 2011). Singh e Singh (2011), relataram em seu trabalho, o potencial da curcumina em diminuir marcadores inflamatórios (IL-6 e IL-1  $\beta$ ) de células sanguíneas mononucleares periféricas, de maneira semelhante aos óleos de peixe utilizados com a mesma finalidade. Além disso, considerando as DCV como as principais

comorbidades da DRC, pesquisadores também já relataram a ação da curcumina, em inibir ERO's em células de músculo liso, devido a sua propriedade de antagonizar citocinas pró-inflamatórias (ROMÁN-GARCÍA et al., 2011; GHOSH, BANERJEE e SIL, 2015).

**Tabela 3** Estudos e seus respectivos resultados, sobre utilização de *C. longa* como fitoterápico na Doença Renal Crônica. Abreviações:  $\beta$ 2-MG ( $\beta$ 2-microglobulina); NO (óxido nítrico); cGMP (guanosinamono-fosfato cíclico); NOS (óxido nítrico sintase); eNOS (óxido nítrico sintase endotelial); iNOS (óxido nítrico sintase induzível); GST (glutathione S-transferase); CAT (catalase); ERO's (espécies reativas de oxigênio); Nrf2 (fator nuclear derivado de eritróide2).

Referência	Amostra	Intervenção	Resultados
Liu et al., 2017	36 ratos	Dosagem e período, não informados.	↓ $\beta$ 2-MG; ↓ albumina urinária; ↓ NO e iNOS; ↓ eNOS; ↓ cGMP
Badreldin et al., 2017	48 ratos	Administração oral de curcumina: 37,5; 75 e 150mg/kg/dia; 35 dias.	↓ creatinina; ↓ uréia; ↓ ácido úrico
Correa et al., 2013	ratos	Administração oral de curcumina: 120 mg/kg/dia; 60 dias.	↓ produção de ERO's; ↑ expressão de Nrf2; ↑ CAT, GST
Tapia et al., 2013	ratos	Administração oral de curcumina: 120 mg/kg/dia; 60 dias.	↓ proteinúria; ↓ hipertensão glomerular
Soetikno et al., 2013	Ratos	Administração oral de curcumina: 75 mg/kg/dia; 60 dias.	↓ fibrose renal; ↑ expressão Nrf2
Khajehdehi et al., 2011	40 humanos, não dialíticos	Administração oral de 1500mg/dia de <i>C. longa</i> (3 doses de 500mg); 60 dias.	↓ níveis séricos de IL-8; ↓ proteinúria
Jimenez-Osorio et al., 2016	101 humanos, não dialíticos	320mg/dia, de curcumina; 60 dias.	↑ CAT e glutathione redutase
Pakfetrat et al., 2015	50 humanos, dialíticos	Administração oral de 1500mg/dia de <i>C. longa</i> (3 doses de 500mg); 60 dias.	↑ CAT, glutathione peroxidase e glutathione redutase

Liu et al. (2017), relataram em sua pesquisa experimental com ratos, a capacidade da *C. longa* em reduzir toxinas urêmicas, fazendo com que a toxicidade das mesmas seja suprimida, protegendo assim os túbulos renais e evitando a deterioração renal.

Corroborando os dados anteriormente apresentados, Hajinezhad et al. (2018), Weir et al. (2018), Badreldin et al. (2017) e Khajehdehi et al., (2011), também confirmaram em suas pesquisas, a ação nefroprotetora de *C. longa*, evidenciando seu potencial antioxidante e anti-inflamatório, que combatem as ações do acúmulo de toxinas urêmicas responsáveis em parte, pela degradação renal e progressão da DRC.

Estratégias alternativas, a base de curcumina, foram capazes de preservar as vias antioxidantes renais, como o Nrf2, ajudando assim, a retardar a progressão da DRC (CORREA et al., 2013; TAPIA et al., 2013; SOETIKNO et al. 2013). Já é conhecido também, que o tratamento com curcumina se associa a maior expressão da proteína Nrf2 e dos níveis de HO-1 em ratos urêmicos e, animais urêmicos não tratados apresentam maior concentração de malondialdeído (MDA) nos rins e menor atividade da glutathiona peroxidase, relacionada à regulação positiva de NF-kB p65, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , COX-2 e acúmulo de fibronectina no rim remanescente após nefrectomia unilateral (ALVARENGA et al., 2018).

Pakfetrat et al. (2015) em seu estudo clínico prospectivo, duplo-cego e randomizado, forneceu 3 cápsulas por dia (uma após cada refeição) compostas por 500 mg de açafrão (sendo 22,1 mg do ingrediente ativo curcumina) a 50 pacientes em hemodiálise. Passadas 8 semanas, ficou confirmado aumento no nível de enzimas antioxidantes, incluindo CAT, glutathiona peroxidase e glutathiona redutase.

Além dos mecanismos já citados anteriormente, *C. longa* também se associa à nefroproteção, devido a seus efeitos no controle da pressão arterial, razão albumina/ creatinina urinária, marcadores inflamatórios (IL-1  $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ ), uréia e creatinina, indoxil sulfato, no dano morfológico e nos marcadores histopatológicos de inflamação, fibrose e apoptose; marcantes na DRC induzida por adenina (BADRELDIN et al., 2017).

Por fim, conhecendo a estreita associação entre a DRC, DCV e controle da microbiota intestinal, estudos objetivando avaliar a influência do açafrão sobre as funções e o meio gastrointestinal, constataram que o mesmo, melhorou o meio bioquímico do trato intestinal e, assim, alterou positivamente a estrutura, composição e função microbiana, resultando na menor secreção de toxinas inflamatórias, como oxalato e ácido úrico (GHOSH, BANERJEE, e SIL, 2015; ALVARENGA et al., 2018).

## **Normatização e Toxicidade**

Além de já se tratar de um condimento largamente utilizado popularmente e estudado cientificamente, a cúrcuma integra, oficialmente, o Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira, 1ª edição (2018), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - (Anvisa), previsto na RDC N° 225, DE 11 DE ABRIL DE 2018, onde corroborando demais pesquisas, assegura os benefícios da planta para as funções acima já descritas: anti-inflamatória, antioxidante, digestiva, neuroprotetora, entre outras, alertando porém, que em quantidades excedentes, pode estar associada a diarreia, dor abdominal, náuseas, edemas localizados e queda de cabelo (ANVISA, 2018).

Pesquisas diversas apontam efeitos positivos em humanos, a partir de dosagens de 1500mg/dia de *C. longa*, divididos em 3 cápsulas/ doses. Porém, o Formulário certifica que a ingestão de até 2010 mg/dia do extrato seco do rizoma, divididos em três cápsulas de 670mg não apresenta efeitos nocivos à saúde, representando assim, a dose limítrofe de ingestão diária. Mas, sugere também que algumas precauções devem ser tomadas quando se fizer o uso do extrato de cúrcuma, como evitar exposição solar excessiva e não ingerir junto a antiplaquetários e anticoagulantes (ANVISA, 2018).

## **Conclusão**

A literatura científica pesquisada, comprova o alto potencial preventivo e curativo associado aos compostos produzidos por *Curcuma longa*, no contexto da DRC. Os diversos mecanismos de ação no organismo humano, descritos para os curcuminóides e sesquiterpenos oxigenados, culminam principalmente em propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, previamente associadas a patologias como câncer, diabetes, doenças neurodegenerativas, e mais recentemente, a doença renal. Extratos padronizados de *Curcuma longa*, normatizados pela ANVISA, já são comercializados como suplementos nutracêuticos, o que amplia as perspectivas de aplicação destes para a prevenção e/ou tratamento de DRC, observando características e necessidades individuais para a definição de dosagem e tempo de uso. A presente revisão conclui que, embora os benefícios de *C. longa* sejam confirmados, mais pesquisas, principalmente com prazos mais extensos como estudos de Coorte, necessitam ser desenvolvidas para que as mais diversas propriedades funcionais da cúrcuma possam ser exploradas, bem como a definição de dosagens e tempo de uso que sejam seguros e eficazes a saúde humana.

## Referências

HIMMELFARB, J. et al. O Elefante em Uremia: O Estresse do Oxidante como Conceito Unificador de Doença Cardiovascular na Uremia. **Rim Int**, v.62, p.1524-1538, 2002.

JUNIOR, J.E.R. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.26, n.3, 2004.

SOCIEDADE Brasileira de Nefrologia. 2019. **Doença Renal Crônica**. Disponível em: <<https://sbn.org.br/publico/doencas-comuns/insuficiencia-renal-aguda/>>. Acesso em: 22/02/2019.

QUINTANA-BÁRCENA, P. et al. Prevalence and Management of Drug-Related Problems in Chronic Kidney Disease Patients by Severity Level: A Subanalysis of a Cluster Randomized Controlled Trial in Community Pharmacies. **Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy**, v.24, n.2, p.173-181, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. **Insuficiência Renal**. 2019. Disponível em: <<https://sbn.org.br/publico/tratamentos/tratamento-conservador/>> Acesso em: 22/02/2019.

SOCIEDADE Brasileira de Nefrologia. **SBN Informa**. 2018. Disponível em: <<https://arquivos.sbn.org.br/uploads/sbninforma14-2.pdf>>. Acesso em: 22/02/2019.

SIDDHARTHA S.; TODD W. B.; SHOBHA G. Curcumin and Chronic Kidney Disease (CKD): Major Mode of Action through Stimulating Endogenous Intestinal Alkaline Phosphatase. **Molecules**, v.19, p.20139-20156, 2014.

PRESSURO, F. K. G. et al. Alimentação e Hábitos de Vida na Doença Renal Crônica. **Revista Cadernos de Medicina**, v.2, n.2, p.123-133, 2019.

SIQUEIRA, A.C.S. C.; BARBOSA SALOMON A.L.R. Resposta Inflamatória De Pacientes Com Doença Renal Crônica Em Fase Pré-Dialítica E Sua Relação Com A Ingestão Protéica. **Com. Ciências Saúde**, v.22, n.4, p.111-125, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Programa Hiper Dia**. 2004. Disponível em: <<https://hiperdia.datasus.gov.br>>. Acesso em: 10/03/2019.

PEREIRA, E.R.S. et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos atendidos na Estratégia de Saúde da Família. **J Bras Nefrol**, v.38, n.1, p.22-30, 2016.

BELANGERO, V. M. S. et al. Coorte prospectiva que analisa os fatores de risco para progressão de doença renal crônica (DRC) em crianças. **Jornal de Pediatria**, v.94, n.5, p.525-531, 2018.



CECCONELLO, L. et al. **Perfil Clínico e Epidemiológico dos Doentes Renais Crônicos em Tratamento Hemodialítico de dois Centros da Região Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul.** 2018. 2p.

PINHO, N. A.; SILVA, G. V.; PIERIN, A. M. G. Prevalência e fatores associados à doença renal crônica em pacientes internados em um hospital universitário na cidade de São Paulo, SP, Brasil. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v.37, n.1, p.91-97, 2015.

BRAUN, L. et al. High burden and unmet patient needs in chronic kidney disease. **Internacional Journal Nephrology Renovasc**, v.5, p.151-163, 2015.

SANTOS, R. S. S.; SARDINHA, A. H. L. Qualidade de Vida de Pacientes com Doença Renal Crônica. **Revista Oficial do Conselho Federal de Enfermagem**, v.9, n.2, p.61-66, 2018.

CAMPOS, C. et al. Representações sociais sobre o adoecimento de pessoas com doença renal crônica. **Revista Gaúcha Enfermagem**, v.36, n.2, p.106-112, 2015.

KOOMAN, J. P. et al. Chronic kidney disease and premature ageing. **Nat Rev Nephrology**, v.10, n.12, p.732-742, 2014.

MASSY, Z. A., STENVINKEL, P., DRUEKE, T.B. The role of oxidative stress in chronic kidney disease. **Semin Dial**. v.22, n.4, p.405-408, 2009.

ALVARENGA, L. A. et al. Curcumin - A promising nutritional strategy for chronic kidney disease. **Journal of Functional Foods**, v.40, p.715-721, 2018.

ESGALHADO, M., STENVINKEL, P., MAFRA, D. Nonpharmacologic strategies to modulate nuclear fator erythroid 2-related fator 2 pathway in chronic kidney disease. **J Ren Nutr**, v.27, n.4, p.282-291, 2017.

LAU, W. L.; VAZIRI, N. D. Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back. **Clin Sci**, v. 13, n.1, p.3-12, 2017.

MAFRA, D. et al. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. **Microbiologia do futuro**, v. 9, n. 3, 2014.

SIMOES-SILVA, L. et al. O microbioma em pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise e diálise peritoneal. **Pharmacological Research**, v.130, p.143-151, 2018.

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

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

AKRAN, M. et al. *Curcuma longa* and curcumin: a review article. **Romanian Journal of Biology – Plant Biology, Bucuresti**, v.55, p.65-70, 2010.

CARNEIRO, D. M.; *Ayurveda: saúde e longevidade na tradição milenar da Índia*. **Pensamento**, São Paulo, 2009.

CHAKRABORTY, B.; SENGUPTA, M. Boosting of nonspecific host response by aromatic spices turmeric and ginger in immunocompromised mice. **Cell.Immun**, v.280, n.92, 2012.

MANIGLIA, B. C. et al. Development of bioactive edible film from turmeric dye solvent extraction residue. **LWT - Food Sci. Technol.** v.56, p.269, 2014.

BASTOS, D. H. M.; ROGERO, M. M.; AREAS, J. A. G. Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v.53, n.5, p.646-656, 2009.

GÓNGORA, L. et al. Effects of caffeoyl conjugates of isoprenyl-hydroquinone glucoside and quinicacido n leukocyte function. **Life Sci**, v.71, n.25, p.2995 – 3004, 2002.

MARCHI, J. P. et al. *Curcuma Longa*, o Açafrão da Terra, e seus Benefícios Medicinais. **Arq. Ciênc. Saúde UNIPAR**, v.20, n.3, p.189-194, 2016.

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

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

TRUJILLO, J. et al. Efeito renoprotetor da curcumina antioxidante: achados recentes. **Redox Biology**, v.1, n.1, p.448-456, 2013.

DE OLIVEIRA, C. M. et al. A importância do médico de atenção primária no rastreamento e diagnóstico precoce da doença renal crônica. **Revista Ciências em Saúde**, v.9, n.2, 2019.

PAKFETRAT, M. et al. Role of turmeric in oxidative modulation in end-stage renal disease patients. **HemodialysisInternational**, v.19, p.124-131, 2015.

KHAJEHDEHI, P. et al. Oral supplementation of turmeric attenuates proteinuria, transforming growth factor-b and IL-8 levels in patients with overt type 2 diabetic nephropathy: A randomized, double-blind and placebo-controlled study Scandinavian. **JournalofUrologyandNephrology**, v.45, n.5, p.365-370, 2011.

AGGARWAL, M. L.; CHACKO, K.M.; KURUVILLA, B. T. Investigação sistemática e abrangente da toxicidade do complexo de óleo essencial de curcuminóide: Uma formulação de açafrão biodisponível. **Mol Med Rep**, v.13, n.1, p.592-604, 2016.

SINGH, M.; SINGH, N. Curcumin counteracts the proliferative effect of estradiol and induces apoptosis in cervical cancer cells, **Mol Cell Biochem**, v.347, p.1-11, 2011.

ROMÁN-GARCÍA, P. et al. Vascular Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease: Types, Clinical Impact and Pathogenesis. **MedPrincPract**, v.20, p.203-212, 2011.

GHOSH, S., BANERJEE, S., SIL, P. C. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. **Food and Chemical Toxicology**, v.83, p.111-124, 2015.

LIU F. et al. La administración de curcumina protege los túbulos renales contra la isquemia renal-lesión por reperfusión (RIRI) mediante lavía de señalización de óxido nítrico modulante (NO). **Revista de Fisiología Celular y Bioquímica**, v.44, n.01, p.401-411, 2017.

HAJINEZHAD K. et al. Investigando elefectodel suplemento de curcumina consumo de inflamación sistemática en pacientes de hemodiálisis. **Revista internacional de ciencias biológicas e investigaciónfarmacéutica**, v.8, n.4, 2018.

WEIR M. et al. Curcumina en micropartículas para eltratamiento de laenfermedad renal crónica. **Revistacanadiense de salud y enfermedad renal**, v., n.1, 2018.

BADRELDIN A. et al. La curcumina mejora la función renal y el estrés oxidativo em la enfermedad renal crónica experimental. **Revista de Farmacología Básica y Clínica y Toxicología**, v.122, n.2, 2017.

KHAJEHDEHI, P. Turmeric: Reemerging of a neglected Asian traditional remedy. **Journal of Nephropathology**, v.1 n.1, p.17-22, 2012.

CORREA, F. et al. Curcumin maintains cardiac and mitochondrial function in chronic kidney disease. **Free Radic Biol Med**, v.61, p.119-129, 2013.

TAPIA, E. et al. Curcumin reverses glomerular homodynamic alterations and oxidant stress in 5/6 nephrectomized rats. **Phytochemistry**, v.20, p. 359-366, 2013.

SOETIKNO, A. et al. Curcumin alleviates oxidative stress, inflammation, and renal fibrosis in remnant kidney through the Nrf2 –keap1 pathway. **Molecular Nutrition and Food Research**, v.57, n.9, p.1649-1659, 2013.

BRASIL, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Alimentos, Comissões e grupos de Trabalho. Comissão Tecnocientífica de Assessoramento em Alimentos Funcionais e Novos Alimentos**. 2005.