



RAFAELA SANTANA SOUZA

**(CURCUMA LONGA): UMA REVISÃO DOS SEUS EFEITOS FARMACOLÓGICOS
NO TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES MACRO VASCULARES ASSOCIADAS AO
DIABETES**

Ji-Paraná

2019

RAFAELA SANTANA SOUZA

**(CURCUMA LONGA): UMA REVISÃO DOS SEUS EFEITOS FARMACOLÓGICOS
NO TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES MACRO VASCULARES ASSOCIADAS AO
DIABETES**

Artigo apresentado no Curso de Farmácia,
no Centro Universitário São Lucas 2019,
como requisito parcial para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Esp. Rita Cristina Martins.

Ji-Paraná

2019

S729c

Souza, Rafaela Santana

(Curcuma Longa): uma revisão dos seus efeitos farmacológicos no tratamento das complicações macro vasculares associadas ao diabetes / Rafaela Santana Souza. Ji-Paraná: Centro Universitário São Lucas, 2019

17 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) - Centro Universitário São Lucas, Curso Bacharelado em Farmácia, Ji-Paraná, 2019.

Orientador: Prof^a. Esp. Rita Cristina Martins

1. Hiperglicemia. 2. Fitoterápicos. 3. Curcumina. 4. Açafrão.

I. Martins, Rita Cristina. II. (Curcuma Longa): uma revisão dos seus efeitos farmacológicos no tratamento das complicações macro vasculares associadas ao diabetes.

CDU 616.379-008.64

Ficha catalográfica elaborada pelo bibliotecário José Fernando S Magalhães
CRB 11/1091

RAFAELA SANTANA SOUZA

**(CURCUMA LONGA): UMA REVISÃO DOS SEUS EFEITOS
FARMACOLÓGICOS NO TRATAMENTO DAS COMPLICAÇÕES MACRO
VASCULARES ASSOCIADAS AO DIABETES**

Artigo apresentado à Banca Examinadora do Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná, como requisito de aprovação para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profª Esp. Rita Cristina Martins.

Ji-Paraná, 19 de junho de 2019.

Resultado: Aprovado (9,8).

BANCA EXAMINADORA



Esp. Rita Cristina Martins

Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná



Esp. Antelmo de Souza Ferreira

Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná



Esp. Magda Fardim Dalcin

Centro Universitário São Lucas Ji-Paraná

SUMÁRIO

RESUMO	5
ABSTRACT	5
1. INTRODUÇÃO	5
2. MATERIAL E MÉTODOS	6
3. DESENVOLVIMENTO	7
4. DISCUSSÃO	8
5. CONCLUSÃO	8
6. AGRADECIMENTOS	8
7. REFERÊNCIAS.....	8
ANEXOS.....	11
ANEXO A - ESCORPO EDITORIAL	12
ANEXO B - RELATÓRIO ANTI-PLÁGIO.....	17

(CURCUMA LONGA): UMA REVISÃO DOS SEUS EFEITOS FARMACOLÓGICOS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS VASCULARES ASSOCIADAS AO DIABETES

CROCUS OF LAND (CURCUMA LONGA): A BRIEF REVIEW OF ITS PHARMACOLOGICAL EFFECTS IN THE TREATMENT OF VASCULAR DISEASES ASSOCIATED WITH DIABETES

RAFAELA SANTANA SOUZA¹, RITA CRISTINA MARTINS^{2*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso farmácia do Centro Universitário São Lucas (UniSL) ; 2. Professor Especialista, docente da disciplina de Atenção Farmacêutica do curso Farmácia do Centro Universitário São Lucas (UniSL).

*Rua Martinho Lutero, 53, Jardim Aurélio Bernardi, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. CEP: 76907. rafaelasantanasouza_15@hotmail.com

RESUMO

A Cada dia que passa a medicina esta buscando formas diferentes de tratar doenças conhecidas e suas complicações, uma destas formas são medicamentos fitoterápicos. As plantas medicinais como o açafrão (*Curcuma longa* L.) pertencente à família das Zingiberaceae possui uma substância chamada curcumina a qual possui inúmeros efeitos terapêuticos como anti-inflamatórios, anti-hiperglicemiantes e antioxidantes, sendo de grande valia para pacientes diabéticos com complicações vasculares. Mesmo sendo uma substância com baixa biodisponibilidade a curcumina mostra-se eficaz, pois, inibe os mediadores pró-inflamatórios e impede a formação de radicais livres o qual em excesso causa estresse oxidativo, a curcumina também estimula a vitamina C a qual protege a células endoteliais dos efeitos oxidativos. Tais efeitos melhoram casos de doenças macro vasculares como coronarianas, cerebrovascular, arterial periférica e micro vasculares como retinopatia, nefropatia e neuropatia. Objetiva-se com este trabalho é revisar a literatura recente sobre os efeitos da curcumina como potencial agente farmacológico para os tratamentos de complicações macro vasculares associadas ao diabetes.

PALAVRAS-CHAVE: Hiperglicemia; Fitoterápicos; Curcumina; Açafrão.

ABSTRACT

Every day that passes the medicine is seeking different ways to treat known diseases and their complications, one of these forms are herbal medicines. Medicinal plants such as turmeric (*Curcuma longa* L.) belonging to the Zingiberaceae family have a substance called curcumin, which has many therapeutic effects, such as anti-inflammatory, antihyperglycaemic and antioxidants, and is of great value for diabetic patients with vascular complications. Even though it is a substance with low bioavailability, curcumin is effective because it inhibits pro-inflammatory mediators and prevents the formation of free radicals,

which in excess causes oxidative stress. Curcumin also stimulates vitamin C, which protects endothelial cells oxidative effects. Such effects improve cases of macrovascular diseases such as coronary, cerebrovascular, peripheral artery and microvascular diseases such as retinopathy, nephropathy and neuropathy. The objective of this work is to review the recent literature on the effects of curcumin as a potential pharmacological agent for the treatment of macrovascular complications associated with diabetes.

KEYWORDS: Hyperglycemia; Herbal Medicines; Curcumin; Saffron.

1. INTRODUÇÃO

A diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crônica de caráter progressivo^{1,8}. Pacientes diabéticos possuem um estado de hiperglicemia persistente, resultante da deficiência parcial ou total, na secreção e/ou absorção periférica do hormônio insulina¹. Esse hormônio, quando secretado, possui atividade antagonista ao glucagon atuando na absorção de glicose, especialmente na musculatura esquelética.

No ano de 2012 as estimativas eram de que no Brasil até o ano de 2025 aproximadamente 11 milhões de pessoas seriam diabéticas². No entanto, dados oficiais da Federação Internacional de Diabetes (IDF) mostraram que em 2017, 12,5 milhões de pessoas já eram acometidas por esta doença no país, a alta taxa de incidência do diabetes no Brasil acompanha uma tendência mundial onde de acordo com a IDF, mais de 400 milhões de pessoas são diabéticas. Ademais considerando que o diabetes é uma doença sub diagnosticada, somente no ano de 2017 mais de 16 milhões de brasileiros desenvolveram o estágio inicial desta doença, mas apenas 1/3 destes pacientes foram diagnosticados³.

Considerando que o número total de pessoas acometidas pelo diabetes no Brasil cresceu mais de

60% nos últimos 10 anos⁴, que a diabetes causa em torno de 14,5% em relação as mortes globais e que as doenças vasculares são os maiores causadores de mortalidade e morbidade em pacientes diabéticos é de extrema importância o entendimento dos mecanismos patofisiológicos associados a esta condição^{5,6}.

As complicações do diabetes são classificadas como distúrbios microvasculares (retinopatia, nefropatia, neuropatia) e macro vasculares (doença coronariana, doença cerebrovascular e doença arterial periférica)⁶. As causas das complicações vasculares são multifatoriais e incluem atividade excessiva da proteína quinase C, e o aumento do estresse oxidativo, o último é o fator principal atuando nos mecanismos que levam as complicações diabéticas vasculares^{7,8}.

A produção de radicais livres é utilizada para cumprir com suas funções biológicas relevantes, além de ser um processo fisiológico contínuo. Através de vários processos e vias metabólicas é realizada a produção de radicais livres, que por sua vez agem como mediadores na sinalização extra e intracelular, mas em excesso esses radicais podem causar danos oxidativos. O estresse oxidativo é composto pelo excesso intracelular de compostos reativos de oxigênio (EROs) e nitrogênio (ERN), causando um desequilíbrio no sistema redox dentro das células, motivado pelo excesso de espécies reativas, sendo os EROs o principal, e pela perda de antioxidantes (AOX) ou ambos^{9,10}. O estresse oxidativo persistente induz inflamação, perturba o fluxo sanguíneo e remodela a parede arterial, levando a doença cardiovascular (DCV)¹¹. Vários estudos demonstraram que a inflamação e as reações reativas espécies de oxigênio (EROs) desempenham papéis importantes na progressão de DCVs^{11,12}.

Sob condições fisiológicas, a vasta defesa do sistema antioxidante e um sistema composto por mecanismos enzimáticos (superóxidos dismutase, catalase e glutathione peroxidase) e químicos (moléculas com propriedades antioxidantes consumidas na dieta) que protegem o organismo de radicais livres e seus efeitos adversos, por sua vez, no DM, tais mecanismos de defesa encontram-se alterados, causando a formação de produtos finais de glicilação avançados (AGEs) devido o excesso de radicais livres, fazendo com que os AGEs por tanto fornecem mais radicais livres¹³. Sendo assim os radicais livres e AGEs estão relacionados no desenvolvimento e desencadeamento das complicações crônicas vasculares no DM¹³.

A produção excessiva de superóxido ativa a proteína quinase C (PKC), que induz a síntese da enzima NADPH oxidase, que também produz superóxido⁷. A hiperglicemia crônica estimula a hiperatividade da PKC que por sua vez incentiva o aumento nos fatores de crescimento, como agregação plaquetária e vasoconstrição⁷.

No diabetes existem inúmeras complicações e estudos recentes procuram tratar cada uma delas de forma específica com medicamentos sintéticos e fitoterápicos. Alguns destes estudos apontaram a

curcumina substância encontrada no açafrão da terra (*Curcuma longa* L.), como uma promissora alternativa terapêutica devida os seus efeitos antioxidantes^{14,15}.

A *C. longa* é uma planta pertencente à família das Zingiberaceae^{16,17}. Popularmente conhecida como açafrão da Índia, cúrcuma, turmerico, raiz-de-sol, açafrão e gengibre amarelo^{18,16,19}, suas propriedades etnomedicinais incluem atividade anti-inflamatória, hipoglicemiante, antiagregante e antioxidante²⁰, o que explica o crescente interesse da comunidade científica nessa planta para o tratamento do diabetes e potencialmente das complicações vasculares associadas a esta condição.

A curcumina é um composto bioativo, um polifenol hidrofóbico, sendo a substância majoritária no rizoma da *C. longa*. Essa substância é responsável por cerca de 2% do peso seco do rizoma. Em 1815 foi efetuado o isolamento da curcumina por Vogel²¹, e em 1910 sua estrutura foi definida por Milobedzka e Lampe^{22,23}. A curcumina é obtida comercialmente como uma mistura de três componentes: curcumina (CUR, 77%); desmetoxicurcumina (DMC, 17%); e bisdesmetoxicurcumina (BDMC, 3%)²⁴. Atualmente, não há relatos em estudos realizados em animais ou humanos sobre a toxicidade no uso da curcumina, mesmo em doses de até 12 g total ao dia. Mas, certos efeitos adversos foram relatados sendo atribuídos à curcumina, como supressão da agregação plaquetária, surgimento de dermatites de contato e urticária²⁵.

A curcumina atua sequestrando espécies reativas de oxigênio em situações de estresse oxidativo celular, sendo assim é uma substância promissora. O objetivo deste estudo é revisar a literatura recente sobre os efeitos da curcumina como potencial agente farmacológico para os tratamentos de complicações macro vasculares associadas ao diabetes.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Uma revisão sistemática foi realizada de acordo com o *PRISMA Statement*. Como critério de elegibilidade foram considerados trabalhos científicos (artigos científicos, monografias, dissertações e teses) disponíveis online nos idiomas português e inglês e publicado preferencialmente nos últimos dez anos.

A base de dados utilizada foi o *Google Scholar* e a estratégia de busca e seleção das informações ocorreu por meio da combinação das seguintes palavras-chave. “*Cúrcuma longa* e complicações vasculares diabéticas”, “*Cúrcuma longa* e diabetes e estresse oxidativo” e “*Cúrcuma longa* e diabetes e marcadores inflamatórios”.

Depois da análise dos títulos e leitura dos resumos, como critério de inclusão foi considerada a relevância da temática abordada para definição dos termos, bem como, os achados clínicos que apresentaram o aspecto farmacológico da curcumina em complicações macro vasculares associadas ao diabetes.

3. DESENVOLVIMENTO

Estudos recentes mostram que curcuminóides, como a curcumina, isolados a partir dos rizomas de *C. longa*, causam redução significativa dos níveis circulantes de glicose plasmática. Portanto, esse tratamento alternativo possui o potencial de amenizar o stress oxidativo, o qual conduz a melhorias no nível das complicações cardiovasculares associadas ao diabetes²⁶.

O tratamento do estresse oxidativo com curcumina promoveu redução na concentração de malondialdeído (MDA) no fígado e no plasma de 42% e 39%, respectivamente, sendo a concentração de MDA semelhante ao observado no grupo de ratos diabéticos tratados com insulina²⁷. Segundo Manikandana e colaboradores²⁸ a curcumina atua na redução da peroxidação lipídica, elevando a atividade de enzimas antioxidantes e a neutralização de radicais livres.

Um estudo realizado com ratos diabéticos tratados com curcumina em iogurte demonstraram uma melhora nos parâmetros avaliados, precavendo a diminuição nas defesas antioxidantes quanto à elevação nos biomarcadores de lesão oxidativa e glico-oxidativa, em comparação aos animais. Estudos anteriores com animais diabéticos demonstram que tais resultados ressaltam a capacidade da curcumina em reduzir os efeitos do estresse oxidativo. Independente da cronicidade do DM em animais, a curcumina em iogurte preserva os sistemas antioxidantes, (fígado e plasma), também previne a lipoperoxidação e reduz as modificações oxidativa de proteínas hepáticas. Tais resultados sugerem que a curcumina incorporada em iogurte reduz modificações causadas pelo glico-oxidativo²⁹.

Recentemente, tem sido relatado que a curcumina (300 mg / kg) poderia aumentar o efeito da ácido ascórbico (vitamina C) na proteção endotelial celular, através de um efeito anti-oxidante. Ratos tratados com altas doses de curcumina tiveram diminuição nos níveis de glicose plasmática e hemoglobina glicosilada⁷.

Utilizando modelo in vitro (células) e in vivo (camundongos) Zeng e colaboradores³⁰ observaram que, após estresse incentivado por palmitato e dieta hiperlipídica, o tratamento com curcumina melhorou expressivamente a hipertrofia cardíaca, apoptose e fibrose associada à lesão induzida pelos agentes agressores⁹.

Curcumina também estabiliza as membranas lisossomais que provoca o desacoplamento da fosforilação oxidativa. Possui também uma forte atividade de eliminação de radicais de oxigênio, o que confere propriedades anti-inflamatórias³¹.

Em vários estudos realizados com animais, doses de curcumina entre 100-200 mg por quilograma de peso corporal produziram atividade anti-inflamatória. A mesma dose não teve efeitos adversos óbvios sobre os sistemas humanos³¹.

A curcumina é um potente inibidor do fator de transcrição fator nuclear kappa B (NF- κ B), por tanto possui atividade anti-inflamatória, além disso, ela inibe outros mediadores pró-inflamatórios como COX-2, lipoxigenase (LOX) e a óxido nítrico-sintase induzível (iNOS)^{32,33}. Dependente de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), além da ativação induzida por forbol-12-acetato-13- miristato (PMA) e por peróxido de hidrogênio. Todos esses três indutores estimulam a produção de espécies reativas de oxigênio, que são potentes ativadoras do NF- κ B³⁴. A curcumina é capaz de inibir a fosforilação e a degradação do I κ B-KB induzida pelo TNF- α , o que indica que esse composto bioativo também atua em etapas que antecedem a fosforilação do I κ B- α . Além disso, é capaz de inibir a ativação do fator de transcrição AP-1, frequentemente associado à resposta inflamatória³⁴.

A propriedade anti-inflamatória da curcumina tem sido relacionada a inibição das citocinas, recrutamento tecidual de neutrófilos e ativação do fator de necrose- κ B^{35,36,37}.

O tratamento da inflamação com 90mg de curcumina/kg peso corporal (DC90) também foi capaz de promover redução na glicemia de animais diabéticos como observado no 10º dia de tratamento em relação ao grupo de ratos diabéticos tratados com curcumina, chegando à redução de 50% ao final do experimento³⁸.

Um estudo foi realizado no intuito de investigar os efeitos da curcumina em modelo in vivo de hipertensão renovascular, tal estudo levou a conclusão que o tratamento com curcumina atenuou a disfunção endotelial e houve uma melhora no remodelamento vascular além de diminuir o aumento da pressão arterial sistólica. Tais benefícios foram perceptíveis através da melhoria do estado hemodinâmico, além de reduzir a expressão da enzima conversora de angiotensina (ECA) e dos níveis de MMPs 2 e 9, sendo assim acabou levando a diminuição na alteração estrutural vascular e reduziu o acúmulo de colágeno e elastina, causando também redução do estresse oxidativo reduzindo a formação de superóxido, que por sua vez esta ligado a menor subunidade p47phox do complexo enzimático NADPH oxidase, e atenuando a expressão dos biomarcadores de estresse (malondialdeído e proteínas carboniladas)³⁹Nota-se também um aumento na biodisponibilidade de óxido nítrico através de uma elevação na expressão de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), contribuindo para maior relaxamento vascular⁹.

Estudos realizados em animais e humanos constatou que a curcumina mesmo em doses elevadas possui baixa biodisponibilidade, pois mesmo após a ingestão sua concentração sanguínea e muito baixa (na faixa de Nmol/l). Testes em animais e humanos demonstraram que cerca de 40% a 75% da curcumina ingerida é eliminada nas fezes. A presença de enzimas de conjugação no fígado, rim e mucosa intestinal as glucoroniltransferase e sulfotransferase fazem com que a curcumina ingerida por via oral circule no sangue após a absorção e extensa metabolização para a forma

de gluronídeos e sulfatos, sendo rápido metabolismo e eliminação, apesar de grande parte ser eliminada a curcumina mostra-se eficaz em seus efeitos terapêuticos (BASTOS, 2009)³⁴.

4. DISCUSSÃO

Estudos realizados in vivo e in vitro mostraram que a curcumina causa a elevação dos efeitos antioxidantes, neutralizando os radicais livres além de seus efeitos na redução da glicose, sendo que a mesma também protege o sistema antioxidante, assim como estimula o efeito do ácido ascórbico na proteção endotelial das células. Tais efeitos causaram regressões em casos de hipertrofia cardíaca, apoptose e fibrose associada à lesão induzida por agentes agressores. A curcumina também possui efeitos anti-inflamatórios, pois ela bloqueia a transcrição e os mediadores pró-inflamatórios, além de impedir a degradação de agentes bioativo, sendo assim há diminuição na formação de EROs, atenuando a resposta inflamatória.

Além disto, tratamentos anti-inflamatórios com curcumina causam diminuição dos níveis de glicose. Além de contribuir para melhora na pressão arterial e remodelação endotelial vascular, a curcumina demonstra inúmeros efeitos benéficos e não há relatos de efeitos adversos. Mas, no entanto a curcumina é um composto com baixa biodisponibilidade fazendo com seja necessário grandes doses para se ter efeito. Alguns estudos relataram efeitos com doses de 90 a 300mg/Kg de curcumina onde grande parte não é absorvida.

5. CONCLUSÃO

Embora a curcumina possua baixa biodisponibilidade seus efeitos são surpreendentes quando relacionados a doenças vasculares em pacientes diabéticos, além de ser uma substância com diversos usos terapêuticos a curcumina revela ser uma molécula promissora devendo haver mais estudos relacionados ao seu uso terapêutico e sua biodisponibilidade a qual demonstra ser um pequeno empecilho para estudos in vivo.

6. AGRADECIMENTOS

Agradeço à Amanda Almeida de Oliveira pela disponibilidade de compartilhar seus conhecimentos sobre área de forma tão acessível e atenciosa.

7. REFERÊNCIAS

- [1] Direção Nacional de Saúde. Manual de controlo e seguimento da Diabetes mellitus. [S. l.: s. n.], 2015. Disponível em:

- <<https://www.minsaude.gov.cv/index.php/documentosite/328-manual-de-controlo-e-seguimento-de-diabetes-mellitus/file>> Acesso em: 31 mar. 2019.
- [2] Bertoldi AD, Kanavos P, França GVA, Carraro A, Tejada CA, Hallal PC, Ferrario A, Schmidt MI. Epidemiology, management, complications and costs associated with type 2 diabetes in Brazil: a comprehensive literature review. *Global Health*. 2013;9:62.
- [3] International Diabetes Federation. Diabetes and Obesity: Urgent Action Needed. . Disponível em: http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/files-diabetesvoice-filesattachments-2009_3_ES.pdf. Acesso em: 18 ago. 2018.
- [4] Brasil Distrito Federal. Governo do Brasil. (Org.). Número de brasileiros com diabetes cresceu 61,8% em 10 anos. 2018. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2017/11/numero-de-brasileiros-com-diabetes-cresceu-61-8-em-10-anos>>. Acesso em: 03 set. 2018.
- [5] Diretrizes sociedade brasileira de diabetes 2017-2018. sociedade brasileira de diabetes. São Paulo: clannad; 2017.
- [6] Silva Marcos José Inácio. Diabetes mellitus: Terapêutica convencional versus Fitoterapia [tese]. [S. l.: s. n.]; 2016.
- [7] Rungseesantivanon Sirada, Thenchaisri Naris, Ruangvejvorachai Preecha, Patumraj Suthiluk. Curcumin supplementation could improve diabetes-induced endothelial dysfunction associated with decreased vascular superoxide production and PKC inhibition. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2010.
- [8] Marchi, J. P.; Tedesco, L.; Melo, A. da C.; Frasson, A. C.; França, V. F.; sato, S. W.; Lovato, E. C. W. *Curcuma longa* L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR, Umuarama*, 2016, 20,(3); 189-194.
- [9] Resende Mariana Ferrara de, Oliveira Renata Barbosa de, Labanca Renata Adriana. Curcumina e análogos sintéticos: possíveis suplementos alimentares para atuação em alterações oxidativas de diabéticos. *Faz Ciência*, 2017: 19(29):61-80.
- [10] Soares Elaine dos R., Monteiro Elisa B., Silva Renata C., Batista Aline, Sobreira Flavia, Mattos

- Thaísa, et al. Compostos bioativos em alimentos, estresse oxidativo e inflamação: uma visão molecular da nutrição. Revista HUPE. 2015;14(3):64-72.
- [11] Bianchi, M.L.P.; Antunes, M.G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta. Ver Nutr Campinas, 1999;12,(2):123-130.
- [12] He, Z.-X., Zhou, Z.-W., Yang, Y., Yang, T., Pan, S.-Y., Qiu, J.-X. e Zhou, S.-F. (2015). Overview of clinically approved oral antidiabetic agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*, 42(2), 125–38.
- [13] Velloso José Carlos Rebuglio, Parabocz Gisele Chibinski, Manente Francine Alessandra, Ribas Josilaine Tonin, Lima Liliane Werle. Alterações metabólicas e inflamatórias em condições de estresse oxidativo. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2013;34(3):305-312.
- [14] Yu Byung Pal. Cellular Defenses Against Damage From Reactive Oxygen Species. *Physiological Reviews*. 1994;74(1):139-155, .
- [15] Marmitt Diorge Jônatas, Rempel Claudete, Goettert Márcia Inês, Silva Amanda do Couto e. Revisão sistemática sobre a produção científica de plantas medicinais da renisus voltadas ao diabetes mellitus. *Caderno pedagógico*. 2015;12(1):87-99.
- [16] Grandi, T. S. M. Tratado das plantas medicinais: Mineiras, Nativas e Cultivadas. Belo Horizonte: Adaequatio Estúdio, 2014. 1076-1077.
- [17] Barnes, J.; Anderson, L. A.; Phillipson, J. D. Fitoterápicos. 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012. p. 720.
- [18] Orsolin, P. C.; Nepomuceno, J. C. Potencial carcinogênico do açafrão (*Curcuma longa* L.) identificado por meio de teste para detecção de clones de tumor em *Drosophila melanogaster*. *Revista do Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa e Extensão do UNIPAM*. Patos de Minas: UNIPAM, 6, 55-69. 2009.
- [19] Alonso, J. *Curcuma*. In: Alonso, J. Tratado de Fitofarmacos e Nutracêuticos. São Paulo: A C Farmacêutica, 2016. p. 364 – 373.
- [20] Marchi, J. P.; Tedesco, L.; Melo, A. da C.; Frasson, A. C.; França, V. F.; Sato, S. W.; Lovato, E. C. W. *Curcuma longa* L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. [S.l.], [S.e.], 2016, 20(3):189-194.
- [21] Vogel, A.; Pelletier; *Journal de Pharmacie* 1815, 1:289.
- [22] Milobedeska, J.; Kostanecki, V.; Lampe, V; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1910, 43, 2163;
- [23] Lampe, V.; Milobedeska, J; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1913, 46, 2235.
- [24] Oharomari Leandro Kansuke. Efeito da suplementação de curcumina e do exercício físico aeróbio sobre o desenvolvimento do diabetes mellitus tipo 1 em camundongos diabéticos não obesos (NOD) [dissertação]. SÃO PAULO: [S.E.]; 2016.
- [25] Sueth-Santiago Vitor, Mendes-Silva Gustavo Peron, Decoté-Ricardo Débora, Lima Marco Edilson Freire de. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. *Quim. Nova*. 2015;38(4):538-552.
- [26] Soetikno, V.; Sari F.R.; Sukumaran V.; Lakshmanan A.P; Mito S.; Harima M. Curcumin prevents diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats: Possible involvement of PKC-MAPK signaling pathway. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2012, 47, 604-614.
- [27] Huang, J., Huang, K., Lan, T., Xie, X., Shen, X., Liu, P. e Huang, H. (2013). Curcumin ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting the activation of the SphK1-S1P signaling pathway. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 365(2), 231–240.
- [28] Bastos, D.H.M.; Rogero, M.M.; Arêas, J.A.G. Mecanismo de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade. *Arq Bas Endocrinol metab*, 2009;53(5):646-656.
- [29] Arcaro Filho Carlos Alberto. Atividade antidiabética, em modelo in vivo, da curcumina administrada em suspensão de iogurte na ausência e na presença de piperina [dissertação]. SÃO PAULO: [S.E.]; 2014.
- [30] 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*, 2009, 181; 2002-2009.

- [31] Paula Monalisa Freitas de. Comportamento temporal dos biomarcadores de lesão oxidativa e de atividade antioxidante em ratos diabéticos tratados com insulina ou curcumina em iogurte [dissertação]. SÃO PAULO: [S.E.]; 2017.
- [32] Zeng C, Zhong P, Zhao Y, et al. Curcumin protects hearts from FFA-induced injury by activating Nrf2 and inactivating NF-Kb both in vitro and in vivo. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2014;79:1-12.
- [33] Susana Marta Caldeira. Curcumina: propriedades biológicas e aplicações terapêuticas [dissertação]. Lisboa: [S.E.]; 2017.
- [34] Bengmark S.; Mesa M.D.; Gil A. Plant-derived health- the effects of turmeric and curcuminoids. *Nutr Hosp.*, 2009, 24(3); 273-281.
- [35] Almeida Mariana Corrêa de. Efeitos de processamento por raiação em espécies da família das zingiberaceae: Açafrão (*Curcuma longa* L.), Gegibre (*Zingiber officinale* Roscoe) e Zendoária (*Curcuma zendoaria* (Christm.) Roscoe) [dissertação]. SÃO PAULO: [S.E.]; 2012.
- [36] Kim, W. e Egan, J. M. (2009). The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment. *Pharmacological Reviews*, 60(4), 470–512.
- [37] Ilbey Y. O. Protective effect of curcumina in cisplatin-induced oxidative injury in rat testis: mitogen-activated protein kinase and nuclear fator-kappa B signaling pathways. *Human Reproduction*. 2010, 24; 1717-1725.
- [38] Schlemmer Josiane Bizzi. Atividade das ectoenzimas em plaquetas de ratos com hipercolesterolemia induzida tratada com curcumina e submetidos ao exercício físico [dissertação]. Santa Catarina: [S.E.]; 2012.
- [39] Boonla O, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, et al. Curcumin improves endothelial dysfunction and vascular remodeling in 2K-1C hypertensive rats by raising nitric oxide availability and reducing oxidative stress. *Nitric Oxide*. 2014;42:44-53.

ANEXOS

ANEXO A - ESCOPO EDITORIAL

O escopo editorial do periódico **BJSCR** permite que sejam submetidos manuscritos originais (experimental clássico), de relatos de casos e atualizações da literatura.

As instruções aos autores baseiam-se nos “*Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biological Journals*” (“Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos”), utilizando o estilo **Vancouver**, de acordo com o *International Committee of Medical Journal Editors*.

Para submissão de manuscritos, selecione no menu o item "**Submissão de artigos**"

ESTRUTURA DO MANUSCRITO

- **Artigos originais (experimental clássico):** incluem estudos controlados e randomizados, estudos observacionais, bem como pesquisa básica com animais de experimentação. Os artigos originais deverão conter: identificação do(s) autor(es) e autor de correspondência, resumo, palavras-chave, abstract, keywords, introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusões, agradecimentos (se houver), financiamento (se houver) e referências.

- **Relatos de Casos Clínicos:** descrições de condições clínicas ou cirúrgicas singulares, doenças especialmente raras ou nunca descritas, assim como formas inovadoras de diagnóstico ou tratamento, com foco no caso relatado e não no método (para enfocar o método, prefira o estilo "Relato de Técnica"). Os artigos de Relatos de Casos Clínicos deverão conter: identificação do(s) autor(es) e autor de correspondência, resumo, palavras-chave, abstract, keywords, introdução (breve), descrição do caso clínico, discussão (contemporizando o caso apresentado com a literatura científica especializada), conclusões, agradecimentos (se houver), financiamento (se houver) e referências.

- **Artigos de atualização:** avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a um certo tema de importância clínica. Profissionais de reconhecida experiência são periodicamente convidados a escrever revisões ou atualizações. Contudo, autores que julgarem poder contribuir com análises/estudos sobre temas específicos poderão encaminhar seus manuscritos para nossa análise editorial. Os artigos de revisão ou atualização deverão conter: identificação do(s) autor(es) e autor de correspondência, resumo, palavras-chave, abstract, keywords, introdução, material e métodos (descrevendo os parâmetros utilizados para a seleção das referências bem como de outros parâmetros utilizados), discussão - exclusivamente textual ou ilustrada com elementos gráficos como figuras e tabelas, para melhor visualização dos dados em análise, conclusões, agradecimentos (se houver), financiamento (se houver) e referências.

PREPARANDO O MANUSCRITO SEGUNDO AS NORMAS EDITORIAIS DO BJSCR

1- TEXTO: deve ser redigido em no máximo 12 páginas, em formato eletrônico, utilizando como editor de texto o Microsoft Word, com espaçamento simples, sem espaços ociosos entre os parágrafos e fonte Times New Roman de tamanho 10. As margens devem ter 3 cm à esquerda e à direita e 2 cm acima e abaixo. O texto deverá estar justificado à página. Para a redação, utilize-se da terceira pessoa do singular e do verbo na voz ativa.

2- TÍTULO: em português, deverá estar em negrito e centralizado no topo da primeira página, utilizando-se fonte de tamanho 18, em caixa alta (letras maiúsculas). O título em inglês, logo

abaixo, deverá ser redigido em caixa alta, com fonte de tamanho 12.
3- IDENTIFICAÇÃO DO(S) AUTOR(ES): o(s) autor(es) deverá(ão) se identificar logo abaixo do título em inglês, com o nome digitado em caixa alta e justificado à página. Depois do nome do(s) autor(es), deve constar respectivamente a titulação e a instituição a que pertence/representa.

Exemplos:

FULANO DE TAL. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade Nonono.
SICLANA DE TAL. Cirurgiã-Dentista, Doutora pela Faculdade de Odontologia da Universidade Nonono, Docente do Curso de Graduação em Odontologia da Universidade Momomo.

4 ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: abaixo da identificação do(s) autor(es), deve constar os dados do autor responsável pela correspondência: rua, bairro, cidade, estado, país, CEP e e-mail. Preferencialmente, o orientador do estudo deverá ser designado para os diálogos com o Corpo Editorial do periódico **BJSCR**, fornecendo preferencialmente seus contatos profissionais.

5- RESUMO/ ABSTRACT: logo abaixo do endereço para correspondência, deverá ser digitada a palavra RESUMO, alinhado à esquerda, em negrito e em caixa alta. Na linha seguinte, deverá ser apresentado um breve resumo do manuscrito, com no máximo 200 palavras, seguido de 3 a 5 PALAVRAS-CHAVE*. O resumo deve ressaltar o fator motivador para a redação do trabalho, sendo composto por frases simplificadas (concisas), afirmativas, sem apresentação de itens enumerados com tópicos. Deverá ser redigido em parágrafo único. Símbolos que não sejam comumente utilizados, fórmulas, equações, diagramas, entre outros, devem ser evitados. O ABSTRACT, de mesmo teor do resumo deverá ser apresentado abaixo do resumo e seguido pelas KEYWORDS*, com significado equivalente às palavras-chave.

* Para utilizar palavras-chave/ keywords, utilize os “Descritores em Ciências da Saúde” DeCS/BIREME, disponível em <http://decs.bvs.br>. Caso não sejam encontrados os descritores disponíveis para cobrir a temática do manuscrito, poderão ser indicados termos ou expressões de uso conhecido.

6- INTRODUÇÃO: abaixo do Abstract, escreva a palavra INTRODUÇÃO, centralizada em caixa alta e em negrito. Neste item, deve ser abordado o referencial teórico pesquisado para a elaboração do artigo. Se necessário, o texto poderá ser subdividido por subtítulo(s) sugestivo(s), grafados com alinhamento à esquerda e em negrito. A introdução deverá ser finalizada com a hipótese e o(s) objetivo(s) do estudo realizado, sem a necessidade de evidenciá-los em subtítulos.

7- MATERIAL E MÉTODOS: depois da introdução, deverá constar o item MATERIAL E MÉTODOS, centralizado em caixa alta e em negrito. Neste item, os autores devem detalhar os recursos materiais e metodológicos utilizados para realização do trabalho.
Abreviaturas: para unidades de medida, utilize somente as unidades do Sistema Internacional de Unidades (SI). Utilize apenas abreviaturas e símbolos já padronizados, evitando incluí-las no título do manuscrito e no resumo. O termo completo deve preceder a abreviatura quando ela for empregada pela primeira vez, salvo no caso de unidades comuns de medida.

8 – RESULTADOS: a seguir, constar o item RESULTADOS, centralizado em caixa alta e em negrito nos manuscritos chamados de originais (experimentação clássica), com resultados inéditos. Revisões da Literatura ficam dispensadas deste item de formatação. Figuras e Tabelas (se houver) deverão ser inseridas pelos autores no corpo do texto em local onde sua visualização facilite a compreensão do estudo apresentado. No Relato de Caso Clínico e no Relato de Técnica os resultados fazem parte da discussão, não sendo especificados separadamente.

- Se houver Figuras, recomenda-se que sejam coloridas, com numeração arábica progressiva. O título da figura deverá aparecer abaixo desta, seguido pela sua respectiva legenda, em fonte de tamanho 10. As figuras devem possuir pelo menos 300 dpi, no formato .JPG. Não serão aceitas imagens fora de foco;

- Se apresentar Tabelas, o título desta deverá ser inserido sobre (acima) a tabela, com numeração arábica progressiva, indicando, logo abaixo, a fonte da pesquisa (se houver), ou algum item de observação relevante para interpretação de seu conteúdo. Os resultados apresentados em tabelas não devem ser repetidos em gráficos, e vice-versa; No texto, a referência às Tabelas ou Figuras deverá ser feita por algarismos arábicos. Note que não deverá ser feita inserção os elementos denominando-os como: esquema, diagrama, gráfico etc. Os elementos gráficos do artigo necessariamente deverão ser chamados de Figura ou de Tabela. Recomenda-se que o total de Figuras e Tabelas não seja superior a oito.

9- DISCUSSÃO: após a apresentação dos resultados, deve constar o item DISCUSSÃO, centralizado em caixa alta e em negrito. Os autores deverão comentar sobre seus achados experimentais, contextualizando-os com os registros prévios na literatura científica especializada.

10- CONCLUSÕES: após a discussão, deve constar o item CONCLUSÕES, centralizado em caixa alta e em negrito. O(s) autor(es) deverá(ão) responder de modo afirmativo ou negativo sobre a hipótese que motivou a realização do estudo, por meio do alcance dos objetivos propostos. No último parágrafo, o(s) autor(es) poderá(ão) expressar sua contribuição reflexiva (de cunho pessoal), e/ou versar sobre as perspectivas acerca do estudo realizado.

11- FINANCIAMENTO: o(s) autor(es) deve(m) indicar a(s) fonte(s) de financiamento da pesquisa (agências de fomento, empresas, etc.).

12- REFERÊNCIAS: é o último item de formatação do manuscrito, sendo identificada pela palavra REFERÊNCIAS, centralizada em caixa alta e em negrito. As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem mencionadas pela primeira vez no texto e normalizadas no estilo Vancouver. Os títulos de periódicos devem ser abreviados de acordo com o *Index Medicus (List of Journals Indexed in Index Medicus)*, disponível em <http://www.nlm.nih.gov>. Utilize fonte Times New Roman de tamanho 9. Listar todos os autores quando até seis; quando forem sete ou mais, listar os seis primeiros, seguidos de et al. As referências são de responsabilidade dos autores e devem estar de acordo com os originais.

Exemplos de referências:

LIVROS:

1. Vellini-Ferreira F. Ortodontia: diagnóstico e planejamento clínico. 3ª ed. São Paulo: Artes Médicas. 1999.
2. Kane AB, Kumar V. Patologia ambiental e nutricional. In: Cotran RS. Robbins: patologia estrutural e funcional. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2000.

PERIÓDICOS CIENTÍFICOS:

3. Ong JL, Hoppe CA, Cardenas HL, Cavin R, Carnes DL, Sogal A, et al. Osteoblast precursor cell activity on HA surfaces of different treatments. J Biomed Mater Res 1998. 39(2):176-83.

WEBSITES:

4. World Health Organization. Oral health survey: basic methods. 4th ed. Geneve: ORH EPID: 1997. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Imunoterapia. [acesso 11 mar. 2012]

Disponível

em:

<http://inca.gov.br/tratamento/imunoterapia.html>

MONOGRAFIAS, DISSERTAÇÕES E TESES:

5. Mutarelli OS. Estudo in vitro da deformação e fadiga de grampos circunferenciais de prótese parcial removível, fundidos em liga de cobalto-cromo e em titânio comercialmente puro. [tese] São Paulo: Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. 2000.

ANAIS DE EVENTOS OU ENCONTROS CIENTÍFICOS:

6. Ribeiro A, Thylstrup A, Souza IP, Vianna R. Biofilme e atividade de cárie: sua correlação em crianças HIV+. In: 16ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Pesquisa Odontológica. 1999; set 8; Águas de São Pedro. São Paulo: SBPqO. 1999.

IMPORTANTE

A **Master Editora** permite a reprodução do conteúdo de qualquer das edições do **BJSCR**, no todo ou em parte, desde que sejam mencionados o nome do autor e a origem, em conformidade com a legislação sobre Direitos Autorais. O artigo será publicado eletronicamente e estará disponível no site do periódico **BJSCR**, podendo estar vinculado à outros portais ou bases de periódicos científicas. As datas de recebimento e aceitação do manuscrito serão registradas no artigo publicado. As provas do artigo serão enviadas ao autor de correspondência via e-mail, para o autor de correspondência, ou para o autor que iniciou o processo de submissão, preferencialmente, devendo ser conferida e devolvida no prazo máximo de uma semana.

Lista de arquivos a ser encaminhados para submissão pelo site:

() Documento formato Microsoft Word do manuscrito (autor.doc)
() Carta de solicitação de análise editorial do manuscrito, devidamente preenchida e assinada por todos os autores, transferindo todos os direitos autorais, caso o manuscrito venha a ser publicado sob a forma de artigo científico, no formato PDF (autor-direitos.doc).
() Documento comprobatório de aprovação do estudo em Comitê de Ética, para estudos experimentais com seres humanos ou com animais. Relato de caso clínico de paciente que não tenha sofrido intervenção experimental dispensa esta formalidade.

() Indicação de até 4 pareceristas *ad hoc* com titulação de doutor, e vinculado à Instituição de Ensino Superior ou Instituto de Pesquisa no Brasil ou no exterior, com expressividade na área de conhecimento do manuscrito a ser publicado, em caso de aceite, e sem conflito de interesse com a obra ou seus autores, caso seja solicitado. Esta solicitação poderá ser realizada no caso do assunto ou área do conhecimento da obra submetida não ser de domínio técnico-científico dos atuais membros do Conselho Editorial do periódico BJSCR, ou a critério do Editor-Chefe do periódico BJSCR.

Normas gerais e procedimentos editoriais após a submissão do manuscrito

Os manuscritos submetidos para publicação no periódico **BJSCR** devem ser originais e não divulgados previamente. Serão aceitos para submissão: manuscritos originais, relatos de casos e revisão/ atualização da literatura.

A critério do Editor-Chefe do periódico BJSCR ou nos casos onde o assunto ou área do conhecimento da obra submetida não sejam de domínio técnico-científico dos atuais membros do Conselho Editorial do periódico BJSCR, o autor de correspondência poderá ser solicitado a indicar

até 4 pareceristas *ad hoc* com titulação de doutor, vinculado à Instituição de Ensino Superior ou Instituto de Pesquisa no Brasil ou no exterior, com expressividade na área de conhecimento do manuscrito a ser publicado, em caso de aceite, e sem conflito de interesse com a obra ou seus autores.

O manuscrito será submetido inicialmente ao Editor-Chefe do periódico **BJSCR** para uma análise preliminar de mérito, relevância e contribuição para expansão da fronteira do conhecimento científico, podendo ainda o manuscrito ser aprovado por *ad referendum* do Editor-Chefe do BJSC. Autores de manuscritos também poderão publicar suas obras no periódico sob convite especial do Editor-Chefe do **BJSCR**.

Com o parecer preliminar favorável do Editor-Chefe, o manuscrito seguirá para análise *ad hoc*. Com parecer desfavorável para a publicação ocorrerá a recusa automática do periódico **BJSCR** em publicar o manuscrito sob a forma de artigo científico, sendo as considerações motivadoras da decisão editorial devolvidas ao(s) autor(es). Quando e se necessário, serão solicitadas alterações e revisões aos autores. Ao Conselho Editorial do **BJSCR** reserva-se o direito de aceitar, sugerir alterações ou recusar os trabalhos encaminhados para publicação. Ao periódico **BJSCR** se reserva ainda o direito de realizar alterações textuais de caráter formal, ortográfico ou gramatical antes de encaminhá-lo para publicação.

Uma vez que o manuscrito submetido seja aceito para publicação, a **Master Editora** e o periódico **BJSCR** passam a deter os direitos autorais exclusivos sobre o seu conteúdo, para fins de publicação, podendo autorizar ou desautorizar a sua veiculação, total ou parcial, em qualquer outro meio de comunicação, resguardando-se a divulgação de sua autoria original. Para tanto, deverá ser encaminhado junto com o manuscrito uma “Carta de Transferência de Direitos Autorais” (encaminhada ao autor de correspondência, via e-mail, quando do comunicado de aceitação da submissão do manuscrito), contendo a assinatura de cada um dos autores.

Manuscrito de pesquisa com seres humanos deverá ser submetido junto com uma cópia de autorização pelo Comitê de Ética da instituição onde o trabalho foi realizado, ou do Comitê de Ética mais próximo da instituição onde o estudo foi realizado. O mesmo procedimento deverá ser adotado, caso a experimentação científica tenha utilizado animais.

Frisa-se que os conceitos emitidos nos textos são de responsabilidade exclusiva dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião do Corpo Editorial do periódico **BJSCR**. Finalmente, a **Editora Master** e o periódico **BJSCR**, ao receber os manuscritos, não assumem tacitamente o compromisso de publicá-los.

ANEXO B – RELATÓRIO ANTI-PLÁGIO



Urkund Analysis Result

Analysed Document:	TCC+04+06+19.doc (D53442156)
Submitted:	6/4/2019 10:55:00 PM
Submitted By:	4418.2201510919@submitters.urkund.com
Significance:	0 %

Sources included in the report:

Instances where selected sources appear:

0