

Faculdade de Farmácia



Universidade de Coimbra

**O Açafrão das Índias e as suas propriedades
antitumorais**

Coimbra

Setembro 2014

Tese para obtenção de grau de Mestre

Paula Isabel Cardoso Corte-Real Costa

Orientador: Dr^a Maria da Graça Campos

Agradecimentos

Desde há uns anos que a decisão de realizar este Mestrado era uma realidade. As razões para tal são diversas e diferentes. Em especial gostaria de citar o meu lema de vida - Aprender sempre e ser capaz de pôr em prática o que se aprendeu, em benefício da evolução, é para mim sinónimo de felicidade. Espero, ser capaz de, manter este lema vivo, até ao fim dos meus dias.

Gostaria de agradecer ao meu pai, que nestes últimos anos tem estado presente, felizmente, sempre que necessário, e tem mostrado, do seu modo particular, o muito que me ama.

Durante a realização deste trabalho, as minhas filhas foram a minha âncora, pelo carinho, paciência e apoio que sempre me mostraram. Devo-lhes muitas horas de companhia, bastantes mimos dos quais foram “privadas”, e algumas desculpas da falta de atenção prestada e da “pouca” paciência por vezes.

Ao meu antigo aluno Bernardo, pela sua paciência, ajuda, cuidado e atenção. Ele ajudou até na “determinação”. Foi um Amigo sempre.

Ao Albano e “colaboradores”, que resolveram os problemas técnicos que surgiram nos últimos dias, de acordo com a lei de Murphy.

À minha “egrégora” do Método DeRose, que todos os dias “me aquecem o coração”, e me mostram que a vida vale a pena ser vivida. É realizador estar rodeado, e pertencer a um grupo de gente bonita, por dentro e por fora. É bom dedicarmo-nos a construir a melhor versão de nós próprios e unir forças para chegar mais longe.

Por último, quero agradecer à minha orientadora pela sua presença, paciência, apoio, ajuda e à revisão científica necessária que realizou. A sua prestação fez-me evoluir e aprender.

A vários amigos cuja “força”, carinho e apoio foi essencial, para que este trabalho se tornasse uma realidade.

A todos, os meus mais sinceros agradecimentos.

“The sea wants to kiss, the golden shore.
The sunlight warms your skin.
All the beauty that’s been lost before,
wants to find us again.
I can’t fight you anymore,
it’s you I’m fighting for.
The sea throws rocks together
but time ... leaves us polished stones.
We can’t fall any further
if we can’t feel ordinary Love,
and we cannot reach any higher,
if we can’t deal with ordinary Love.”

Letra de uma música dos U2 em homenagem a Nelson Mandela

Índice geral

Agradecimentos	pág. i
Índice geral	pág. iii
Índice de figuras	pág. v
Índice de tabelas	pág. v
Lista de abreviaturas	pág. vi
Sumário	pág. I
Abstract	pág. 3
1 – Introdução	pág. 5
1.1 – Características botânicas e designações	pág. 5
1.2 – Utilizações	pág. 5
1.3 – Composição química	pág. 7
1.4 – O uso da curcumina	pág. 8
2 – Objetivo	pág. 11
3 – Metodologia	pág. 12
4 – Resultados	pág. 14
4.1 – Estudos realizados em linhagens celulares	pág. 14
4.2 – Análise geral dos resultados de acordo com a neoplasia	pág. 36
4.2.1 – Neoplasia da bexiga	pág. 36
4.2.2 – Neoplasia da cavidade oral	pág. 36
4.2.3 – Neoplasia colo-retal	pág. 36
4.2.4 – Neoplasia do esófago e do estômago	pág. 36
4.2.5 – Neoplasia de células da glia	pág. 36
4.2.6 – Neoplasia de células hematológicas	pág. 36
4.2.7 – Neoplasia do fígado	pág. 36
4.2.8 – Neoplasia da hipófise	pág. 36
4.2.9 – Neoplasia da laringe	pág. 37
4.2.10 – Linfoma de Burkitt	pág. 37
4.2.11 – Leucemia e Meduloblastoma	pág. 37
4.2.12 – Neoplasia da mama	pág. 37
4.2.13 – Melanoma	pág. 37

4.2.14 – Meningioma	pág. 37
4.2.15 – Neoplasia da nasofaringe	pág. 38
4.2.16 – Osteossarcoma	pág. 38
4.2.17 – Neoplasia dos ovários	pág. 38
4.2.18 – Neoplasia do pâncreas	pág. 38
4.2.19 – Neoplasia da próstata	pág. 38
4.2.20 – Neoplasia do pulmão	pág. 38
4.2.21 – Retiniblastoma	pág. 39
4.2.22 – Neoplasia do útero	pág. 39
4.3 – Formulações de curcumina	pág. 39
4.4 – Associações de fármacos com a curcumina	pág. 39
4.5 – Estudos realizados em humanos / ensaios clínicos	pág. 40
4.6 – Ensaios clínicos em ação	pág. 45
4.7 – Biodisponibilidade e metabolismo	pág. 53
4.8 – Diferenças relacionadas com o património genético do indivíduo	pág. 54
5 – Discussão e Conclusões	pág. 56
6.1 – Bibliografia	pág. 59
6.2 – Bibliografia websites	pág. 65

Índice de figuras

- figura 1 – Fotografia da raiz, da pasta obtida por moagem da raiz e do pó obtido a partir da raiz seca e moída de *Curcuma longa* pág. 5
- figura 2 – Fotografia da planta, em flor, de *Curcuma longa* pág. 5
- figura 3 – Processos de divisão / crescimento celular - nos processos de formação de tumores (Imagem retirada do site do NCI <http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>; acedido no dia 6/09/2014) pág. 8
- figura 4 – Mapa geográfico com o número de ensaios clínicos a decorrer, nos vários locais do mundo, sobre a aplicação de compostos de turmérico ou curcumina, em patologias diversas, incluindo as tumorais pág. 46
- figura 5 – Metabolismo da curcumina. Retirado, com permissão do autor, do artigo (1) pág. 54

Índice de tabelas

- Tabela 1 – Compilação de ensaios realizados em linhagens celulares neoplásicas com compostos de curcumina/turmérico. pág. 15
- Tabela 2 – Associações de diversos fármacos/substâncias com a curcumina/turmérico pág. 40
- Tabela 3 – Compilação dos resultados dos ensaios clínicos, já realizados, e analisados neste estudo pág. 41
- Tabela 4 – Resumo dos ensaios clínicos, a decorrer atualmente, com compostos associados à curcumina ou ao turmérico. Fonte – website – “clinicaltrials.gov”. pág. 46

Lista de Abreviaturas

ACTH – Corticotrofina

ADP – Adenosina difosfato

ALDH1A1 – Aldeído desidrogenase I

Akt – Proteínaquinase B

Akt/mTOR – Mecanismo intracelular importante na apoptose

AP-1 – Fator de transcrição ativador de proteína I

ATM – ATR – Mecanismos de sinalização de proteínas quinase associadas ao dano de DNA

Bax – Bcl2 – Proteína reguladora da apoptose celular

BCG – Bacilo de Calmette-Guérin

BCRP – Proteína de resistência da neoplasia da mama

bDMC – Bisdemetoxicurcumina

CAM – Células corioalantóicas de embrião de galinha

CD30 – Formulação de complexo de inclusão de curcumina

CD44 – Molécula de adesão à superfície celular

Cdc27 – Complexo proteico promotor da anafase, subunidade 3

CDC – Complexo curcumina-ciclodextrina

CDK1 – Cdc2 – *Cyclin-Dependent Kinase 1*

Ciclina D1 – Proteína associada à neoplasia da mama

c-myc – Oncogene

COX-2 – Enzima Cicloxigenase-2

CpG islands – Regiões do DNA ricas em ligações CG (citosina – guanina)

Cur-K30 – Dispersão sólida de curcumina

CurNP – Nanopartícula de curcumina

CYP3A4 – Enzima envolvida na metabolização de fármacos

DAC – Diacetilcurcumina

DAPK1 – *Death Associated Protein Kinase 1*

DDR – Mecanismo de resposta ao dano do DNA

DMC – Demetoxicurcumina

DMSO – Dimetilsulfóxido

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DR 4 e DR 5 – Recetores de morte celular

DSR – Reparação de dupla hélice do DNA

EGFR – Recetor do fator de crescimento epidérmico

EMA – *European Medicines Agency*

ERCC1 – *Excision Repair Cross-Complementary 1*

EZH2 – marcador agressivo da neoplasia da mama

FDA – *Food and Drug Administration*

GADD45 – *Growth Arrest and DNA damage – inducible 45 proteins*

GADD153 – *Growth Arrest and DNA damage – inducible 153 proteins*

GGTP – γ -Glutamiltanspeptidase

GH – Somatotrofina

GSK-3 β – *Glycogen Synthase Kinase 3 β*

HIF 1 α – Fator induzível de hipoxia 1alfa

HPV – Vírus do Papiloma Humano

IDPm – Isocitrato desidrogenase mitocondrial dependente do NADP⁺

IF2A – Fator eucariótico de iniciação

IF4A3 – Fator de iniciação recombinante eucariótico

IKK – Proteínas quinase inibidoras do NF-κB

iNOS – Enzima NO sintetase indutível

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada

JNK/ERK/API – Mecanismo apoptótico dependente da mitocôndria

Ki-67 – Proteína associada à proliferação celular

Ki-67mRNA – Gene do RNA que codifica a proteína Ki-67

MDRI – Glicoproteína p

MKK1/2 – ERK1/2 – MAPKs – p38 – *Mitogen Activates Protein Kinases*

MMC – Mitomicina C

MMPs – Metaloproteinases

MRP2 – Proteína de multirresistência a fármacos

MTC – Medicina Tradicional Chinesa

NADP⁺ – Fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina

NanoCur – Nanopartícula de curcumina

NBFR-03 – Formulação sólida de extrato de curcumina em cápsulas

NCI – *National Cancer Institute*

NF-κB – Complexo proteico que atua como fator de transcrição e está associado ao processo inflamatório

NIH – *National Institutes Health*

NO – Monóxido de Azoto

NSCLC – Células não pequenas de carcinoma do pulmão

OTCs – Over-The-Counter – Fármacos de venda livre

p13-quinase – Fosfatidilinositol-3-quinase

p21 – Proteína reguladora da fase G1 para a fase S

p38 – Mitogen-activated protein-kinases

p53 – Gene supressor tumoral

p57 – Inibidor da quinase 1C ciclino-dependente (CDKN1C)

P450 – Família de isoenzimas responsável pela metabolização de fármacos

PARP – *Poli ADP ribose polimerase*

PBMC – Células mononucleares de sangue periférico

PKC α – Proteína quinase α

PPAR- γ – Recetores ativados por proliferação de peroxissomas

PRL – Prolactina

PTHrP – Fator proteico relacionado com a hormona da paratiroide

PVP – Polivinilpirrolidona

Rad9 – Gene codificador de proteína importante na reparação do DNA e ciclo celular

RECIST – Critérios para padronizar e simplificar a resposta tumoral à terapêutica

RNA – Ácido ribonucleico

ROS – Espécies reativas de oxigénio

siRNA – Pequenos fragmentos de RNA por vezes designados como genes silenciadores

SLCP – Formulação lipídica sólida de curcumina

Src/FAK – Complexo proteico importante na angiogenese tumoral

STAT-3 – *Signal Transducer and Activator of Transcription 3*

TIMP – Inibidor da metalopeptidase

TNF – Fator de necrose tumoral

TP – Timidina fosforilase

TPA – Ativador seletivo da proteína quinase C

TRAIL – Ligando relacionado com TNF e indutor da apoptose

TSH – Tirotrófina (Hormona estimulante da tiroide)

uPA – *Urokinase Plasminogen Activator*

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

VEGFA – Fator de crescimento endotelial vascular A

Sumário

Um número considerável de fármacos utilizados em terapias antineoplásicas tem origem em plantas. Os ensaios clínicos que avaliam a utilização terapêutica, de plantas e/ou de seus derivados, têm mostrado o interesse crescente, por produtos naturais ou similares que os mimetizam.

A curcumina é uma molécula pleiotrópica, obtida a partir do turmérico, que apresenta variadas potencialidades para poder ser utilizada, tanto isoladamente como em sinergia com outros fármacos, nas terapias antitumorais. De facto vários estudos têm evidenciado os seus efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos, os quais poderão ter utilidade terapêutica. Embora a sua reduzida biodisponibilidade constitua um problema, estão a ser estudadas formas de o superar, nomeadamente através da incorporação da molécula em sistemas de complexos, com lípidos, aminoácidos, matrizes poliméricas ou outras, em formulações diversificadas ou em nanopartículas.

O número de ensaios, clínicos e estudos em linhagens celulares e em animais, envolvendo a curcumina ou compostos associados, é considerável, mostrando o interesse nesta planta medicinal (*Curcuma longa*) e no seu constituinte ativo mais estudado. Estes estudos versaram mais de vinte e quatro tipos de neoplasias - de acordo com os resultados obtidos, este composto apresenta propriedades e ações dignas de uma maior exploração científica (tais como indução da apoptose, inibição de fatores angiogénicos e regulação do ciclo celular), sendo necessário proceder a estudos mais completos e mais precisos que permitam avanços nas terapias tumorais, com a sua inclusão, quer como agente auxiliador de ação quer como fármaco único. O número de regressões no estado de doença é significativo, justificando um maior aprofundamento das suas ações. Não foram observados efeitos adversos significativos, nem foi referida toxicidade.

Salienta-se que o número total de indivíduos envolvido nestes ensaios já pode ser considerado relevante e o facto de estarem a ser efetuadas avaliações de uso concomitante com antineoplásicos pode vir a trazer um efeito muito promissor no uso da interação que ocorre entre estes constituintes. Sendo a Curcumina inibidora das CYPs 1A2 e 2A6, poder-se-á reduzir-se a dose dos antineoplásicos que são metabolizados por estas isoenzimas como por exemplo, cisplatina e o docetaxel.

Não obstante, em termos práticos, convém tomar em consideração que, todo o composto utilizado como fármaco deve ter o adequado controlo de qualidade, uma vez que, sendo a curcumina uma molécula sensível à luz solar e às variações de pH, estes fatores vão modificar a sua quantidade efetiva e conseqüentemente a sua ação pretendida. Outro fator a ter em conta é que o seu metabolismo depende do património genético enzimático do indivíduo, facto relacionado com a etnia, hábitos alimentares e também estado de doença. Todos estes fatores devem ser ponderados com sabedoria e bom senso para que os resultados obtidos sejam os pretendidos.

Abstract

A considerable number of drugs, used in anticancer therapies, have their origin in plants. The clinic trials that test their therapeutic uses, of plants and / or their derivatives, have showed increasing interest for natural products or similar.

Curcumin is a pleiotropic molecule obtained from turmeric which presents itself with a variety of potential capabilities, as a single drug or synergistically with others, in anticancer therapies. In fact, several studies have demonstrated their antiproliferative and proapoptotic effects, which could have a therapeutic use. Although its reduced bioavailability can be a problem, there have been studies to overcome it, namely over the incorporation, of the molecule, in complex systems with lipids, aminoacids, polymeric matrix or others, in diversified formulations or in nanoparticles.

The number of trials, in cellular strains, animals and also clinical, with curcumin or associated compounds, its considerable, indicating the growing interest in the medicinal plant, *Curcuma longa*, and in its most studied active compound. These studies have been conducted in more than twenty four kinds of neoplasias - according with the results obtained in our work, this compound shows properties and actions worthwhile of a bigger scientific work (such as induction of apoptosis, inhibition of angiogenic factors and regulation of the cellular cycle), with more complete and precise studies that permit advances in tumor therapeutics, with its inclusion not only as an auxiliary drug but also as a single one. The number of positive regressions at the disease state it's significant, justifying a deeper dissertation of its action. There was no observation of significant adverse effects neither of its toxicity.

We can enhance that the total number of individuals involved in those trials can be considered relevant and the fact that evaluations are being done of the synergic role of curcumin with antineoplastic drugs can show a promising effect at the use of its interaction with other drugs. As curcumin inhibits the family of enzymes CYPs specially 1A2 and 2A6, we can reduce the doses of the antineoplastic drugs metabolized by those enzymes, like, for instance, cisplatin and docetaxel.

In spite of that, in practice, we should consider that every compound used as a drug should have the adequate quality control, as, being curcumin sensitive sunlight molecule that loses

its action at alkaline pH, we should know that these factors can induce quality alterations and quantity effectiveness, and by this, can modify its pretended actions. Another factor to bear in mind is that its metabolism depends on the genetic enzymatic inheritance in relation with ethnicity, food habits and also state of health. All this factors should be weighted with wisdom and good sense so that the intended results can be achieved.

I – Introdução

Um número considerável de fármacos utilizados em terapias antineoplásicas tem origens em plantas. Os ensaios clínicos que englobam a utilização terapêutica, de plantas e/ou de seus derivados, tem mostrado o interesse crescente, por produtos naturais ou similares que os mimetizam.

Uma das plantas, alvo de variados ensaios clínicos e em linhagens celulares, é a *Curcuma longa* (fig. 1 e fig. 2) cujos estudos visam em particular a sua ação antiproliferativa e apoptótica.



fig. 1 – Raiz e pó da raiz

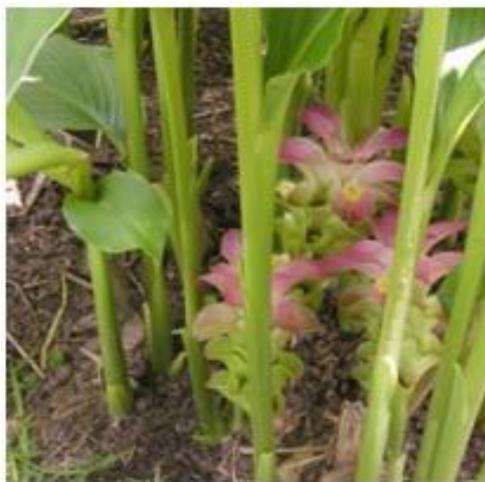


fig. 2 – Planta e flor

I.1 – Características botânicas e designações

A *Curcuma longa* é uma planta, herbácea e perene, pertencente à família das Zingiberaceae, nativa da Índia e Sudeste asiático (105,106) (2).

O pó de açafrão, vulgarmente conhecido como turmérico, é obtido a partir da raiz seca e moída da espécie *Curcuma longa* (106). É também conhecido como açafrão das Índias (nome mais comum em Portugal), açafrão da terra, gengibre amarelo e curcuma.

I.2 – Utilizações

O uso, do açafrão das Índias, é conhecido desde há séculos. Inicialmente julga-se ter sido usado como pigmento, para tingir tecidos, papel, utensílios e mesmo em cosmética. Posteriormente passou a ser utilizado na alimentação, como conservante e especiaria (2, 3).

No continente Asiático é usado regulamente, especialmente, mas não exclusivamente, nas especialidades conhecidas como “caril”. O seu uso está globalizado em todo o mundo mas a frequência da sua utilização só é considerável, e praticamente diária, no continente Asiático (2-4). Como especiaria foi introduzida na Europa no século XIII através de comerciantes árabes. Terá sido, eventualmente, o navegador/descobridor português, Vasco da Gama, a trazer essa planta medicinal desde a Índia e a divulgou para Oeste. Posteriormente, quando a Índia contava com a regência de Inglaterra, à qual se atribui também alguma influência, surge a combinação de especiarias conhecida hoje como “caril”. Atualmente, no ocidente, é muito utilizado como corante na indústria alimentar, por exemplo em mostardas, queijos, margarinas, confeitaria, bebidas; na indústria têxtil e em formulações de dermocosmética (5, 6). De acordo com a Farmacopeia Europeia *online*, (110 mais concretamente http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_m1126.html - acedido no dia 29/08/2014).

Na Medicina Tradicional Chinesa (MTC), a *Curcuma longa* é utilizada em diferentes desequilíbrios e sintomatologias, tais como problemas hepáticos variados, e patologia inflamatória, incluindo a nível das articulações do ombro e tornozelo (106,110). Para além disso, é usada como estomáquico, estimulante, antidepressivo, carminativo, expetorante, anti-helmíntico, e em variados problemas dermatológicos (106). Segundo a MTC é usado em estases de sangue e/ou de *qi* (bioenergia ou *prána*), para “mover o centro, o *qi* e o sangue”, consequentemente muito usado na dor (de acordo com a MTC – a dor resulta de estases/bloqueios de *qi*).

Existem algumas referências relativamente ao seu uso em medicina Ayurveda (109 <http://www.ayurveda.hu/api/API-Vol-I.pdf> - acedido no dia 29/08/2014). A *Curcuma longa* vem descrita no volume I parte I da Farmacopeia Ayurveda da Índia sob a designação de *Haridra*. Existem também referências à utilização de outra variedade de *Curcuma*, a *Curcuma amara* (109 <http://www.ayurveda.hu/api/API-Vol-I.pdf> - acedido no dia 29/08/2014).

Em medicina convencional são referidas várias utilizações mas sempre com a ressalva da insuficiência de fundamentação científica e falta de ensaios clínicos.

Segundo a *European Medicines Agency* (EMA) (107 <http://www.ema.europa.eu/ema/> mais concretamente http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/02/WC500070700.pdf - acedido a 29/08/2014) o turmérico é usado em medicina convencional em alguns países como a República Checa, a Alemanha, a Polónia, a Eslováquia e Espanha, e a sua utilização tem sido reportada em

perturbações digestivas e hepato-biliares várias, incluindo colelitíase, colecistite crónica, e disfunções hepáticas. Para além disso, tem sido usada em pacientes com diabetes, diarreia, e doenças de pele (107 <http://www.ema.europa.eu/ema/> mais concretamente http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/02/WC500070700.pdf - acedido a 29/08/2014).

O turmérico vem incluído na lista de especiarias e de compostos naturais considerados como compostos seguros, pela Food and Drug Administration (FDA), para os fins a que se destinam. (107 <http://www.ema.europa.eu/ema/> mais concretamente http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2010/02/WC500070700.pdf - acedido a 29/08/2014).

1.3 – Composição química

Os constituintes do turmérico, podem ser divididos em duas frações principais; componentes voláteis e componentes não voláteis. Os componentes voláteis estão presentes nos designados óleos essenciais. A estes óleos estão atribuídas propriedades anti-inflamatórias, neuroprotetoras, anti-virais, e antitumorais ((7, 8). De acordo com a Farmacopeia Europeia online, a percentagem aceitável de óleo essencial no rizoma deve ser superior ou igual a 1.5% (110 mais concretamente

http://www.uspbpep.com/usp32/pub/data/v32270/usp32nf27s0_m1126.html - acedido no dia 30/08/2014).

Por outro lado segundo a PubChem o turmérico é constituído por uma percentagem de 1.3 a 5.5% de óleo essencial com alguns dos seguintes componentes: monoterpenóides e sesquiterpenóides (como o germacrome, β -elemeno, furanodieno, furanodienona, curcumol, curcumenol, isocurcumenol); α -turmerona, β -turmerona e ar-turmerona (cerca de 60%); ácidos livres, cineol, borneol, gingerona, felandreno e curcumina (3 a 4%, este composto confere ao turmérico a cor amarela). A fração não volátil do turmérico é essencialmente constituída por três curcuminóides; curcumina (constituente principal), demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina (108

https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=11980944&loc=ec_rcs).

A curcumina apresenta variados nomes. O nome químico mais usado é diferuloilmetano mas o nome segundo a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) é (1E, 6E) – 1,7 – bis (4-hidroxi – 3 – metoxifenil) – 1,6 – heptanodieno – 3,5 – diona. A sua fórmula molecular é $C_{21}H_{20}O_6$, sendo-lhe atribuídas propriedades anti-inflamatórias com ação

analgésica e antipirética (mecanismo atribuído à inibição da síntese de prostaglandinas); e ação antitumoral (108

https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=11980944&loc=ec_rcs –
acedido no dia 30/08/2014).

1.4 – O uso de curcumina na terapia antitumoral

De acordo com o *National Cancer Institute* (NCI) (105), o cancro não é uma doença, mas uma definição usada para um grupo de patologias, nas quais, as células sofrem uma série de alterações (nomeadamente a nível do ciclo celular, com o aparecimento de sinais pró-proliferativos), com o sentido de se dividirem sem controlo, e adquirem capacidade invasiva para diferentes tecidos. As células tumorais usam o sistema circulatório, e o linfático, para se distribuírem pelo corpo.

Em todos os casos a doença inicia-se com a mutação de genes, que levam a um crescimento anormal, e à modificação do ciclo celular. No entanto, é na altura que se inicia a “invasão” de tecidos, de forma incontrollável, que se refere, que o estado patológico se estabeleceu. É também a partir dessa altura que, a patologia, deixa de ser controlável (fig.3).

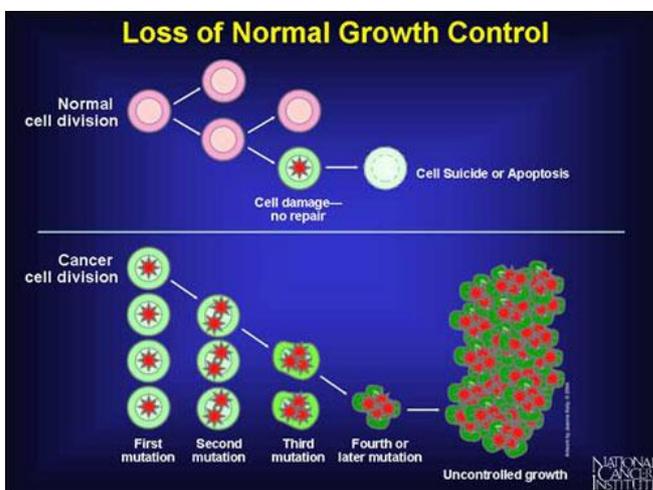


fig. 3 – Processos de divisão / crescimento celular

Existem dois pontos críticos, ou dois mecanismos, onde podemos atuar:

- 1 - Descobrir o que leva à ativação ou estimulação da divisão celular.
- 2 - Prevenir ou tentar evitar a invasão tecidual, isolando as células tumorais para posterior extração ou destruição.

Os genes associados às neoplasias podem ser divididos em três grupos, nomeadamente (i) oncogenes; (ii) genes supressores tumorais e (iii) genes envolvidos nos mecanismos de reparação do DNA. O aumento das capacidades proliferativa, de evicção da apoptose e de invasão (entre outras alterações das células neoplásicas), resultam da ativação de oncogenes, ou inativação de genes supressores de tumorais. A maioria destas alterações reflete, de igual modo, a menor capacidade de reparação de danos no DNA. Sendo assim, as células tumorais apresentam inicialmente, uma instabilidade genética, que aumenta a desregulação da homeostase celular. O estabelecimento do estado de doença pode demorar vários anos a desenvolver-se, uma vez que normalmente são necessárias diversas mutações, e alterações genéticas, para que seja atingido o estado tumoral.

Existem várias substâncias presentes em plantas com efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos. De facto, a utilização de plantas no desenvolvimento de novos medicamentos, para o tratamento de neoplasias, tem vindo a ser uma realidade crescente. Fármacos como: o paclitaxel, o docetaxel, a vimblastina, a vincristina, a vindesina, a vinorelbina e a podofilotoxina, são alguns dos casos, que se encontram, já em franca utilização, no tratamento dessas patologias (105).

A curcumina é uma molécula pleiotrópica, com variadas potencialidades para poder ser utilizada, tanto isoladamente como em sinergia com outros fármacos, nas terapias antitumorais. De facto, vários estudos têm evidenciado que esta substância desempenha efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos, os quais poderão ter utilidade terapêutica, visto que nas neoplasias regista-se aumento da proliferação e/ou resistência aos mecanismos apoptóticos. Embora a sua reduzida biodisponibilidade constitua um problema, estão a ser estudadas formas de o superar, nomeadamente através da incorporação da molécula em sistemas de complexos, com lípidos, aminoácidos, matrizes poliméricas ou outras, em formulações diversificadas ou em nanopartículas (9-12), (ver resultados e discussão). Estas novas formulações permitem uma libertação da molécula em determinado local alvo, mantendo as suas propriedades, aumentando a sua biodisponibilidade, e conseqüentemente, aumentando a sua ação, no local onde a pretendemos.

Nesta revisão, procurou-se sistematizar os resultados de estudos levados a cabo em linhagens celulares e em humanos (bem como em alguns estudos xenotrópicos associados aos anteriores) versando a avaliação de eventuais efeitos antitumorais da curcumina/turmérico. Acreditamos ser de suma importância uma análise dos vários ensaios

clínicos, já efetuados e em ação, que são já de número considerável, para um melhor entendimento, e posterior aproveitamento, das potencialidades desta planta medicinal.

2 – Objetivo

Com este trabalho pretendemos fazer uma revisão bibliográfica, sobre o Açafrão das Índias e o seu principal constituinte bioativo, a curcumina, dado o interesse crescente da comunidade científica nas suas propriedades antitumorais, o qual se reflete num amplo aumento da evidência publicada sobre o assunto.

Procura-se com este trabalho proceder a uma pesquisa, restrita a estudos levados a cabo, e publicados, nos últimos cinco anos, focando as propriedades já estudadas cientificamente, assim como as suas utilizações, ao longo do tempo.

Esta informação é relevante tanto para os profissionais de saúde, como para os próprios consumidores, realçando benefícios, e riscos do seu consumo, quer como planta medicinal, quer como condimento.

(Refere-se que, num trabalho prévio nosso de pesquisa, não publicado, sobre Plantas para tratamento de doenças tumorais em Medicina Tradicional Chinesa, a *Curcuma longa* era a planta mais citada)

3 – Metodologia:

Neste trabalho, procedeu-se à pesquisa de artigos da MEDLINE (PubMed) estudando os efeitos antitumorais da curcumina. A pesquisa foi efetuada em abril de 2014 e usou a *query* “curcuma AND cancer”, tendo sido selecionados artigos originais (experimentais, observacionais e ensaios clínicos) publicados na língua inglesa, nos últimos cinco anos e realizados, *in vivo* ou *in vitro*, e em Humanos.

Para a amostra em estudo obtiveram-se cento e oitenta e nove artigos.

De entre os vários estudos encontrados apenas, se consideraram os que usavam extratos ou consumo integral de açafrão das Índias ou curcumina (dado ser o seu constituinte ativo mais promissor; artigos que usaram como base outra espécie botânica diferente da *Curcuma longa* foram excluídos. Foram igualmente excluídos artigos que se centravam no estudo de outros componentes da raiz do açafrão das Índias que não a curcumina. Não foram incluídos artigos com estudos de análogos sintéticos estruturais da curcumina assim como artigos que se referiam a patologias diferentes das neoplásicas.

Os artigos selecionados foram analisados, tendo sido extraída informação respeitante a; (1) o composto ou extrato abordados e respetivas concentrações; (2) o organismo vivo e/ou linhagens celulares nos/nas quais foram realizados os ensaios, incluindo a neoplasia associada; (3) os objetivos (*endpoints*) desse mesmo estudo e (4) as conclusões dos autores que os realizaram.

Estas informações foram organizadas em tabelas, uma para as linhagens celulares (a qual for organizada por ordem alfabética da neoplasia em estudo), e outra com os ensaios clínicos, permitindo uma comparação das conclusões por neoplasia e por composto/extrato estudado.

Os ensaios clínicos ativos atualmente, foram pesquisados no *website* do NCI, com a *query* “curcumin”. Na pesquisa surgiram noventa e nove estudos, dos quais foram retirados seis por terem sido anulados. Foi elaborada uma tabela contendo como informações: (1) título do estudo; (2) estado em que o estudo se encontra; (3) tipo de estudo; (4) fármacos a testar e (5) local de realização do estudo.

Os ensaios clínicos, incluídos na pesquisa inicial, realizada na MEDLINE – PubMed, embora sendo apenas quatro, foram compilados numa tabela, semelhante à elaborada para as linhagens celulares. Esta tabela contém as seguintes informações: (1) neoplasia a que diz respeito; (2) indivíduos envolvidos no estudo e o seu género; (3) idade média e intervalo etário; (4) etnia; (5) tipo de estudo; (6) dose administrada e tempo de duração do tratamento; (7) objetivos e conclusões obtidas.

4 – Resultados

A pesquisa bibliográfica efetuada na MEDLINE permitiu obter cento e oitenta e nove artigos, dos quais noventa e seis cumpriam os critérios de inclusão definidos, tendo sido subsequentemente analisados. Desses noventa e seis, oitenta e nove correspondiam a estudos em linhagens celulares, três correspondiam a estudos realizados em proteínas alvo, enquanto quatro correspondiam a estudos em humanos. Os restantes artigos correspondiam a estudos de revisão, estudos que abordavam outras espécies de *Curcuma*, ou outros componentes que não a curcumina; tendo por isso sido excluídos.

Já no que concerne à pesquisa efetuada na base de dados de ensaios clínicos, foram obtidos noventa e nove registos, dos quais noventa e três foram incluídos mas apenas trinta e dois diziam respeito a ensaios relacionados com neoplasias (111).

4.1 – Estudos realizados em linhagens celulares

Foram obtidos dados relativamente a cento e onze linhagens celulares humanas; cinco linhagens celulares de rato; cinco linhagens celulares de ratinho e uma linhagem celular de cão, de vários tipos tumorais. Em termos de neoplasias, foram obtidos dados relativos a vinte e quatro neoplasias. Os principais *endpoints* referem a morte celular por apoptose e a capacidade de inibição da proliferação celular. Os dados relativos a estes estudos são apresentados na tabela I.

Tabela I – Compilação de ensaios realizados em linhagens celulares neoplásicas com compostos de curcumina/turmérico

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Curcumina					
Bexiga	HT-1376 RT4 (humana) MDCK células renais (cão)	$C_{cur}=0-40\mu M$ $t= 12 h$ $t= 24 h$	<ul style="list-style-type: none"> Estudar o mecanismo molecular utilizado pela curcumina na indução da paragem da divisão celular na fase G2/M. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina atua diretamente no fuso mitótico, ligando-se à proteína Cdc27 e induzindo preferencialmente morte celular em células com Cdc27 fosforilada. Sugere-se que essa fosforilação possa ser usada como biomarcador para identificar tumores sensíveis à curcumina. 	Lee e Langhans 2012 (13)
Associação de fármacos com a Curcumina					
Bexiga	MBT-2 (ratinho) 253J-BV (humana)	$C_{cur} = 0 - 25 \mu mol/L$	<ul style="list-style-type: none"> Verificar se a associação BCG+curcumina induz diminuição do volume tumoral. Verificar se a curcumina potencia o efeito apoptótico, do BCG- Bacilo de Calmette-Guérin, relativamente a células humanas de carcinoma da bexiga. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina potencia os efeitos apoptóticos e antiproliferativos do BCG em células humanas e em ratinhos C3H. A curcumina não modula a produção de TRAIL induzida pelo BCG, mas induz a expressão da proteína DR5, de modo dose dependente. A associação curcumina+BCG aumenta a expressão de DR5 no tecido tumora.l A curcumina regula, de modo dose dependente, a indução da ativação do NF-kB, pelo BCG. A curcumina inibe a proliferação de biomarcadores e a angiogénese no carcinoma da bexiga. A administração de curcumina e BCG, tanto isoladamente como em associação, resultou na diminuição da expressão de ciclina D1, COX-2 e VEGF, embora a administração conjunta tenha produzido efeitos de maior magnitude. 	Kamat <i>et al.</i> 2009 (14)
	253J-BV (humana) Ensaio in vivo Modelo xenográfico Ratinhos atímicos <i>nu/nu</i>	Tratamento (ratinhos): <ul style="list-style-type: none"> Curcumina 1g/kg 1x/dia Gemcitabina 25mg/kg 2x/semana Combinação de curcumina + gemcitabina	<ul style="list-style-type: none"> Analisar se a curcumina potencializa os efeitos antitumorais da gemcitabina <i>in vitro</i> e no modelo xenográfico ortotópico de ratinho. Delinear o mecanismo através do qual a curcumina medeia estes efeitos. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina potencia os efeitos antitumorais da gemcitabina, ocorrendo também diminuição da expressão de produtos genéticos como o Bcl-2, c-myc, ciclina D1, COX-2, VEGF e diminuição considerável de Ki-67. A gemcitabina ativa o NF-kB, de modo tempo dependente, enquanto a curcumina inibe a ativação desse fator de um modo dose dependente. 	Tharakan <i>et al.</i> 2010 (15)
	AY-27 (rato) T-24 (humana)	$C_{cur}=0-100\mu g/mL$	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar a eficácia da combinação da curcumina e de um siRNA anti- Ki-67 (Ki-67-7). 	<ul style="list-style-type: none"> O pré-tratamento de células com siRNA, direcionado para Ki-67mRNA, promove paragem do ciclo celular, e sensibiliza para a apoptose induzida pela curcumina. A ação combinada de baixa concentração de curcumina e de anti-Ki-67siRNA demonstrou efeitos anti-proliferativos. 	Pichu <i>et al.</i> 2012 (16)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Curcumina					
Cavidade oral	SCC-4 (humana)	$C_{cur} = 0-20 \mu\text{M}$ $t = 0-48\text{h}$	<ul style="list-style-type: none"> Investigar e caracterizar a resposta celular, após tratamento pela curcumina. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina induz diferentes respostas celulares em células SCC-4. Ocorreu paragem da divisão celular na fase G2/M seguida de apoptose. A curcumina induz apoptose através de mecanismos dependentes da mitocôndria e de stress do retículo endoplasmático. 	Ip <i>et al.</i> 2011 (17)
	YD10B OSCC (humana)	$C_{cur} = 0-40 \mu\text{M}$	<ul style="list-style-type: none"> Investigar os efeitos da curcumina em particular o seu contributo para a autofagia. 	<ul style="list-style-type: none"> Observou-se que a curcumina induz, de forma potente, a morte celular. Verificou-se que não há grande percentagem de morte por apoptose, sugerindo outro mecanismo de morte celular, compatível com autofagia. A curcumina induz a produção de ROS com a consequente ativação da autofagia. 	Kim <i>et al.</i> 2012 (18)
Adaptações moleculares da curcumina					
Cavidade oral	SCC-4 (humana)	$C_{cur} = 12\text{g/L}$ $C = 93\text{g/L}$ (hidroxipropil- γ -ciclodextrina) $\text{pH} = 6$	<ul style="list-style-type: none"> Preparar um complexo estável com a curcumina e ciclodextrina (CDC). Caracterizar a formulação obtida e estudá-la relativamente a várias respostas celulares incluindo a sua absorção. 	<ul style="list-style-type: none"> Verificou-se uma elevada estabilidade da curcumina, no complexo CDC, que se manteve durante 2 anos. Este complexo pode ser administrado de várias formas, tendo evidenciado melhor absorção, e efeitos tumorais mais potentes, do que a curcumina. 	Yadav <i>et al.</i> 2010 (19)
Curcumina					
Colo-retal	HCT-116 (humana)	$C_{cur} = 0-100 \mu\text{M}$ $t = 0-60\text{min}$	<ul style="list-style-type: none"> Verificar se a supressão da expressão enzimática, de desidrogenase isocitrato dependente-IDPm, sensibiliza células tumorais, à ação apoptótica da curcumina. 	<ul style="list-style-type: none"> A alteração da IDPm leva à sensibilização das células à ação da curcumina, e à consequente indução de morte celular por apoptose. A curcumina pode inibir a atividade enzimática de IDPm, o que poderá alterar o sistema de defesa celular antioxidante, sendo um potencial mecanismo para contribuir para os seus efeitos antitumorais. 	Jung e Park 2011 (20)
		$C_{cur} = 40 \mu\text{M}$ $t = 0-24\text{h}$	<ul style="list-style-type: none"> Testar o potencial quimiossensibilizador da curcumina, às células tumorais, e elucidar o seu mecanismo. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina sensibiliza as células tumorais a inibidores PARP, por estimulação da apoptose e mitose catastrófica, via inibição do mecanismo DNA <i>damage checkpoint</i>, e da reparação DSR. 	Ogiwara <i>et al.</i> 2013 (21)
	HCT-116 (humana)	$C_{cur} = 0-50 \mu\text{M}$ $t = 24\text{h}$	<ul style="list-style-type: none"> Investigar os mecanismos anti-proliferativos, e pró-apoptóticos da curcumina. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina promove a paragem da divisão celular, nas fases S e G2/M. As moléculas sinalizadoras ATM e ATR, responsáveis pelos danos no DNA, não parecem estar envolvidas. Verificou-se que a tubulina é um alvo importante da ação da curcumina, o que poderá explicar a paragem do ciclo celular. 	Lu <i>et al.</i> 2011 (22)
	NT2 (humana)	$C_{cur} = 0-40 \mu\text{M}$ $t = 12\text{h}$ $t = 24\text{h}$	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia da bexiga, pelos mesmos autores, vide pp.16		Lee e Langhans 2012 (13)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Curcumina					
Colo-retal	HCT-116 p53+/+ e p53-/- MCF7 U2OS (humana)	$C_{cur}= 0-40\mu M$	<ul style="list-style-type: none"> Investigar o efeito, a longo prazo, de baixas concentrações de curcumina, na indução da senescência celular, e a sua ligação com a autofagia. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina induz senescência celular, de forma dose dependente, mas independente da ação da p53. Observou-se que este processo era precedido e acompanhado de autofagia. 	Mosieniak et al. 2012 (23)
	HT-29 (humana)	$C_{cur}=0-10\mu M$	<ul style="list-style-type: none"> Investigar se a curcumina consegue: <ol style="list-style-type: none"> exercer efeito modulador (direto ou indireto) nas correntes dos canais de cloro. afetar a regulação do volume celular. modular a sobrevivência celular. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina altera a sobrevivência e o volume celular, de modo dose dependente. Para concentrações menores do que $5\mu M$, a curcumina ativa indiretamente as correntes dos canais de cloro, de modo dose dependente, o que poderá resultar em apoptose. Para concentrações maiores ou iguais a $5\mu M$, ocorre inibição das correntes dos canais de cloro, e paragem da divisão celular na fase G1, originando aumento do volume celular. 	Kössler et al. 2012 (24)
	LoVo (humana)	$C_{cur}= 0-30\mu g/mL$ $t=24h$	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar os efeitos da curcumina e elucidar o mecanismo de ação em células LoVo. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina inibe significativamente a viabilidade celular, e o crescimento de células LoVo, por paragem na fase S, e indução da apoptose. A curcumina induz apoptose, ao promover alterações estruturais e moleculares, tais como libertação de desidrogenase do lactato, de modo dose dependente, diminuição do potencial da membrana mitocondrial, e ativação das caspases-3 e 9, de modo dose e tempo dependente. A curcumina induz a libertação de citocromo-c, aumenta significativamente a expressão de Bax e p53, e diminui marcadamente a expressão de Bcl-2 e survivina . 	Guo et al. 2013 (25)
Associações de fármacos com a curcumina					
Colo-retal	HCT-15 HCT-116 (humana)	$C_{cur}=50\mu M$ $C_{catequina}=50\mu M$ $C_{cur}=50\mu M$ + $C_{catequina}=25\mu M$	<ul style="list-style-type: none"> Determinar <i>in vitro</i> o efeito sinérgico da atividade antitumoral da curcumina, e das catequinas existentes no chá verde. 	<ul style="list-style-type: none"> Demonstrou-se um efeito antitumoral, sinérgico, entre a curcumina e as catequinas. 	Manikandan et al. 2012 (26)
	HCT-116 (humana)	$C_{fármaco}=0-8mM$ $C_{cur}= 40\mu M$ $t=24h$	<ul style="list-style-type: none"> Analisar os efeitos de interação, de fármacos de uso comum ou over-the-counter - OTCs (ibuprofeno, ácido acetilsalicílico e acetaminofeno), na estabilidade química e propriedades citotóxicas da curcumina. 	<ul style="list-style-type: none"> A administração conjunta de fármacos OTCs com a curcumina, alteram a sua estabilidade química, em condições fisiológicas, e determinadas bioatividades podem ser modificadas, através dessas interações, nomeadamente a sua citotoxicidade (sendo esta aumentada). 	Choi et al. 2012 (27)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Extratos de <i>Curcuma longa</i>					
Colo-retal	HCT-116 (humana)	$C_{cur}=30 \mu\text{M} + 0.1 \mu\text{M}$ As(III) t= 72h $C_{cur}=50\mu\text{g/ml} + 0.1\mu\text{M}$ As(III) t= 72h	<ul style="list-style-type: none"> Verificar a ação de curcumina, e turmérico, a células expostas a pequenas concentrações de As(III). Verificar a ação da curcumina, e do turmérico, no modelo CAM (células corioalantóicas de embrião de galinha), com células previamente induzidas por As(III). 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina, e o turmérico, inibem a expressão de VEGF e a angiogénese, em células expostas a As(III), e no modelo CAM. 	Pantazis et al. 2010 (28)
	HCT-116 HT-29 (humana) B16F10 Melanoma (ratinho)	$C_{turmerico}=100\text{mg/mL}$	<ul style="list-style-type: none"> Analisar se o turmérico exibe atividade, <i>in vitro</i>, semelhante à investigada para a curcumina. Verificar se o turmérico modula os mecanismos, que envolvem o Nf-kB e STAT3. Investigar se o turmérico apresenta potencia, para modular fatores participantes em vias carcinogénicas. 	<ul style="list-style-type: none"> O turmérico: (1) inibe a atividade do NF-kB, inibindo ainda expressão de fatores envolvidos na sobrevivência celular, proliferação e metastização (tais como a ciclina D1 e a c-myc); (2) mostrou potencial para induzir a expressão da proteína proapoptótica Bax, sugerindo capacidade de indução da apoptose em células tumorais; (3) mostrou potencial para sensibilizar as células tumorais a agentes quimioterápicos (capecitabina e taxol). O turmérico mostrou maior atividade, comparativamente à curcumina, apresentando capacidade para suprimir mecanismos inflamatórios e a tumorigénese. 	Kim et al. 2012 (29)
	CaCo-2 (humana)	$C_{cur}= 0-100\mu\text{M}$ $C_{turmeronas}=C_{cur}$ $C_{cur}=40\mu\text{M}$ $C_{turmeronas}=50\mu\text{g/mL}$	<ul style="list-style-type: none"> Verificar se a presença de compostos lipofílicos - "turmeronas" - no extrato turmérico, altera a absorção e transporte da curcumina, nomeadamente por modificação da transcrição e atividade da P-glicoproteína-Pgp. 	<ul style="list-style-type: none"> Verificou-se um aumento do transporte da curcumina na presença de turmeronas. As duas principais turmeronas, α-turmerona e ar-turmerona, apresentam efeitos opostos na atividade da glicoproteína-P, modificando ainda a expressão de MDRI, MRP2 e BCRP. 	Yue et al. 2012 (30)
	LS180 (humana)	5 soluções de rizoma de <i>Curcuma longa</i> em etanol; m/m =30; 50; 70; 90 e 100. Soluções de curcumina; demetilcurcumina, bisdemetilcurcumina e mistura dos 3 curcuminóides + rifampicina.	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar a potencial interação de extratos de <i>Curcuma longa</i> com a proteína transportadora P-gp, produto do gene MDRI/ABCB1, e com o citocromo P450 3A4 (CYP3A4) 	<ul style="list-style-type: none"> Observaram-se alterações da regulação da expressão de MDRI. As soluções de extratos e mistura de curcuminóides levou ao aumento de MDRI, no entanto as soluções dos diferentes curcuminóides isolados levaram à sua diminuição. Não se verificaram modificações na expressão de CYP3A4. 	Graber-Maier et al. 2010 (31)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo	
Adaptações moleculares da curcumina						
Colo-retal	HCT-116 (humana)	$C_{cur}=10; 20 \text{ e } 30\mu\text{M}$ $C_{bDMC}=10, 20 \text{ e } 30\mu\text{M}$ $C_{DAC}=10, 20 \text{ e } 30\mu\text{M}$ bDMC – bisdemetoxicurcumina DAC - diacetilcurcumina	<ul style="list-style-type: none"> Investigação dos análogos bDMC e DAC, através de estudos moleculares e bioquímicos que visam identificar relações entre a estrutura e o seu modo de ação. Compreender os eventos moleculares que levam ao impedimento da proliferação celular, nomeadamente no que concerne à ação da p53 ou p21. Avaliar a estabilidade das moléculas em estudo em meio fisiológico. 	<ul style="list-style-type: none"> O bDMC e DAC são mais estáveis do que a curcumina em meio de cultura. A sua absorção é dose dependente em meio celular. Tratamento das células retarda a mitose, apresentando $IC_{50}(\text{curcumina})=10\mu\text{M}$, $IC_{50}(\text{DAC})=10\mu\text{M}$ e $IC_{50}(\text{bDMC})=30\mu\text{M}$. DAC e bDMC mostraram o mesmo efeito na organização do fuso de microtúbulos, mas apresentaram diferentes propriedades e atividades. Tratamento das células com DAC induz uma resposta semelhante, e comparável, à obtida com a curcumina, induzindo paragem da mitose. A exposição a bDMC resulta num bloqueio da fase G1/S. 	Basile <i>et al.</i> 2009 (32)	
	Ensaio in vivo (ratinho)	Os animais foram administrados com a dose de curcumina de 2.5mg/kg	<ul style="list-style-type: none"> Preparar e caracterizar nanopartículas de curcumina, utilizando vários métodos, com o propósito de aumentar a biodisponibilidade, sem perda de atividade biológica. Comparar (vs curcumina) a biodisponibilidade in vivo das nanopartículas, da sua indução de apoptose celular, da supressão da proliferação tumoral, da supressão da expressão do fator NF-kB assim como dos produtos genéticos por ele regulados. 	<ul style="list-style-type: none"> A formulação de nanopartícula, CurNP, apresentou maior absorção celular, mas semelhante metabolização, <i>in vitro</i> comparativamente à curcumina. Mostrou-se mais potente na indução da apoptose; inibiu, de modo dose dependente, o crescimento de células tumorais; mostrou maior atividade na supressão da ativação do fator NF-kB, e na supressão da expressão proteica de ciclina D1, MMP-9 e VEGF Em animais CurNP não apresentou toxicidade, mostrou maior biodisponibilidade, e maior tempo de semi-vida, comparativamente à curcumina. 	Anand <i>et al.</i> 2010 (10)	
	CaCo-2 (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia da cavidade oral, pelos mesmos autores, vide pp 17.				Yadav <i>et al.</i> 2010 (7)
	HCT-116 SW480 (humana)	$C_{\text{vários compostos}}=5 - 50\mu\text{M}$	<ul style="list-style-type: none"> Sintetizar mono e diacetato de curcumina, verificar a sua vantajosa utilização como pró-fármacos. Preparar conjugados de curcumina com aminoácidos e estudá-los relativamente à sua hidrossolubilidade e biodisponibilidade. 	<ul style="list-style-type: none"> Os acetatos de curcumina mostraram uma diminuição da actividade, não sendo hidrossolúveis. Alguns conjugados de aminoácidos demonstraram potentes efeitos antiproliferativos nas células LNCaP, atuando como pró-fármacos. 	Wan <i>et al.</i> 2010 (33)	

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Adaptações moleculares da curcumina					
Colo-retal	HCT-116 (humana) BI 6F10 Melanoma (ratinho) Ratinhos nu/nu (6 a 8 semanas)	$C_{cur}=0-180\mu M$ $C_{cur}=0-60\mu M$ $C_{cur}=0-400\mu M$ $C_{cur}=10mg/kg$ $C_{nanop}=10mg/kg$ $C_{nanop}=20mg/kg$ (20 dias)	<ul style="list-style-type: none"> • Descrever a tecnologia usada na preparação de nanopartículas com soro humano de albumina. • Apresentar resultados físico-químicos, características farmacêuticas, atividades biológicas e antitumorais, biodistribuição e transporte, <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>, das nanopartículas. 	<ul style="list-style-type: none"> • As nanopartículas apresentaram uma hidrossolubilidade superior em cerca de 300 x comparativamente à curcumina, apresentaram elevada estabilidade de formulação (a sua atividade antitumoral é atribuída a este aumento de hidrossolubilidade). • As nanopartículas apresentaram uma concentração intracelular, <i>in vivo</i>, cerca de 14 x superior à da curcumina, 1h após a injeção; não apresentaram toxicidade. • A atividade antitumoral apresentada pelas nanopartículas foi de 50-60% comparativamente com a inibição tumoral de 18% obtida para a curcumina, no modelo xenográfico. 	Kim <i>et al.</i> 2011 (9)
	SW480 (humana)	$C_{cur-K30}= 6.3 -50\mu g/ml$ $t= 48h$ $C_{cur-K30}= 50; 100 e 200 mg/(kg.dia)$ $t= 0-10 dias$	<ul style="list-style-type: none"> • Preparar uma dispersão sólida de curcumina - Cur-K30 -, com vista a aumentar a sua hidrossolubilidade e biodisponibilidade. • Avaliar, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>, a atividade antitumoral da Cur-K30. 	<ul style="list-style-type: none"> • A partícula Cur-K30 apresenta boa estabilidade, maior solubilidade, e capacidade de atingir maiores concentrações plasmáticas, comparativamente à curcumina. • Cur-K30 mostrou possuir uma potente eficácia, de supressão do crescimento, em todas as linhagens celulares usadas. Exibiu ainda significativa inibição, do crescimento, nos 3 modelos xenográficos usados. 	Chen <i>et al.</i> 2010 (11)
	HCT-116 (humana)	$C_{cur}=8.3mg/mL$ (etanol) na preparação da nanopartícula	<ul style="list-style-type: none"> • Desenvolver uma nanopartícula lipídica sólida, que permita uma boa utilização terapêutica, e avaliar a sua ação <i>in vitro</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> • A nanopartícula desenvolvida apresentou boa estabilidade, não permitindo manter concentrações citotóxicas, <i>in vitro</i>, para tempos superiores a 24h. O estudo mostra a necessidade de desenvolver transportadores, que permitam transportar maiores quantidades, para o meio intracelular, permitindo o tratamento de carcinomas, mostrando o menor grau possível, de toxicidade, em células normais. 	Chirio <i>et al.</i> 2011 (34)
	CPI-CP5 Fibroblastos HS-68 pele MRC-5 pulmão (humana)	$C_{curcuminóides}=0-3mg/1 mL$ (etanol)	<ul style="list-style-type: none"> • Estudar uma formulação para libertação localizada da curcumina, usando Poloxamer 407 como termogel e polímero mucoadesivo. 	<ul style="list-style-type: none"> • A fórmulação produzida, Poloxamer 407, mostrou-se mais efetiva para aumentar a biodisponibilidade retal de curcuminóides. • A curcumina pode induzir apoptose, de modo irreversível. 	Chen <i>et al.</i> 2012 (12)
Curcumina					
Esófago	TE-1 ^(a) TE-8 ^(a) KY-5 ^(a) KY-10 ^(a) YES-1 ^(a) YES-2 ^(a) (humana)	$C_{cur}=20-80\mu M$	<ul style="list-style-type: none"> • Avaliar o efeito da curcumina na viabilidade celular, com avaliação de marcadores importantes, ALDH1A1 e CD44; a toxicidade e a capacidade de formação de esferas tumorais nas células, e feita a comparação com as células de partida. 	<ul style="list-style-type: none"> • A viabilidade celular, das células pavimentosas, diminui de modo dose dependente. A % de células remanescente, após tratamento com 60μM de curcumina variou de 10.9 a 36.3%. Após tratamento a percentagem de células semelhantes a células estaminais era consideravelmente inferior. • Os dados suportam a utilização da curcumina em casos de tumores recorrentes 	Almana <i>et al.</i> 2012 (35)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Curcumina					
Estômago	BGC-823 MKN-45 SCG-7901 (humana)	$C_{cur}=0-30\mu M$ $t=24-48h$	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar a inibição da viabilidade celular e indução da apoptose, pela curcumina. Identificar as proteínas alvo da curcumina em células tumorais. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina apresenta ação antitumoral dose e tempo dependente. Verificou-se interação com várias proteínas sinalizadoras, tais como o EGFR, STAT3, NF-κB, p38 MAPK. Observou-se que pode ocorrer inibição de IF4A3 e IF2A. 	Cai <i>et al.</i> 2013 (36)
Adaptações moleculares da curcumina					
Esófago	SEG-1 (humana) Ensaio in vivo (ratinho)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp.20			Anand <i>et al.</i> 2010 (21)
Curcumina					
Células da Glia	U373 (humana) CC2565 Astrócitos (humana)	$C_{cur}=0-160\mu g/mL$ $t=48h$	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar os efeitos pró-apoptóticos das antocianinas e curcumina. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina diminui a viabilidade celular, de modo dose dependente; não apresentando toxicidade celular apreciável. A curcumina regula negativamente os níveis de RNA, MMPs e TIMP. 	Abdullah Thani <i>et al.</i> 2012 (37)
	GBM U251 (humana)	$C_{cur}=0-50\mu M$	<ul style="list-style-type: none"> Estudar o mecanismo antitumoral da curcumina, avaliando a ação das proteínas DAPK1, STAT3 e NF-κB. 	<ul style="list-style-type: none"> A DAPK1 constitui um mediador do efeito antiproliferativo e proapoptótico da curcumina, participando na regulação do STAT3 e NF-κB e na inibição da caspase-3. 	Wu <i>et al.</i> 2013 (38)
	U251 U87 (humana)	$C_{cur}=0-40\mu M$	<ul style="list-style-type: none"> Verificar se a curcumina reativa a expressão do gene RANK via desmetilação do promotor Investigar o papel de STAT3 na reativação epigenética do gene RANK, induzida pela curcumina. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina induz a supressão de STAT3 e desmetila os locais CpG na sequência do promotor RANK, regulando a sua expressão. A supressão de STAT3 é suficiente para a reativação da expressão de RANK. A elevada expressão de RANK pode contribuir para a apoptose induzida pela curcumina. 	Wu <i>et al.</i> 2013 (39)
Extratos de Curcuma longa					
Células da Glia	U-87 MG (humana)	$IC_{50cur}=37.33\mu g/mL$ $IC_{50fórmula}=30.75\mu g/mL$	<ul style="list-style-type: none"> Estudar o efeito potenciador da citotoxicidade do etoposídeo e temozolomida pela curcumina e por uma fórmula nutracêutica de turmerico. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina e a fórmula nutracêutica de turmerico aumentam a eficácia quimioterapêutica dos fármacos em estudo, por indução da apoptose. A fórmula de turmerico apresentou maior eficiência em ambas as linhagens celulares usadas. O mecanismo inclui a regulação negativa de p10, p53, mRNAs e aumento da proporção Bax/Bcl-2 mRNA. 	Ramachandran <i>et al.</i> 2012 (40)

O Açafão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Extratos de <i>Curcuma longa</i>					
Células hematológicas	PBMC (humana)	100-800 µg/mL de fração polar t= 72h	<ul style="list-style-type: none"> Isolar e caracterizar os componentes bioativos das frações polares dos extratos do turmérico. Avaliar as atividades imunomoduladoras desses componentes usando PBMCs (células mononucleares de sangue periférico) para avaliar a proliferação celular, a produção de citocinas e a distribuição de linfócitos T. 	<ul style="list-style-type: none"> Verificou-se que uma das frações mais polares do extrato apresenta efeitos citotóxicos devido a polissacarídeos ativos (H2). A fração H2 estimulou significativamente a proliferação de PBMCs e a produção de citocinas. 	Yue <i>et al.</i> 2010 (41)
Curcumina					
Fígado	J5 (humana)	C _{cur} = 0-60 µM t= 0-48h	<ul style="list-style-type: none"> Analisar a ação molecular da curcumina no ciclo celular a nível molecular. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina inibe a proliferação celular, de modo tempo e dose dependente, por indução de stress do reticulo endoplasmático e disfunção mitocondrial. A curcumina induz efeitos morfológicos e moleculares pró-apoptóticos, tais como aumento da expressão da caspase-3. A curcumina induz paragem do ciclo celular na fase G2/M por diminuição da expressão de Cdc2. 	Cheng <i>et al.</i> 2010 (42)
	KKU100 KKU-M156 KKU-M213 (humana) (Colangiocarcinoma)	C _{cur} =0-50µM t=24h	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar as vias moleculares subjacentes aos efeitos antiproliferativos e apoptóticos da curcumina. 	<ul style="list-style-type: none"> Os efeitos antiproliferativos e apoptóticos da curcumina resultam da ativação de múltiplos mecanismos de sinalização, que passam pela inibição de NF-kB, STAT-3 e várias proteínas antiapoptóticas, bem como pelo aumento da expressão, de PPAR-γ, DR4 e DR5. Observou-se que IKK-α e IKK-β mostraram maior sensibilidade o que resulta numa inibição de crescimento celular e da proliferação tumoral. 	Prakobwong <i>et al.</i> 2011 (43)
Associações de fármacos com a curcumina					
Fígado	HepG2 (humana) PC12 (rato) Células neuronais derivadas de feocromocitoma	C _{cur} =0-10µg/mL C _{cisplatina} =5 e 10 µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> Investigar se a curcumina altera a efetividade antitumoral da cisplatina. Investigar os potenciais benefícios neuroprotetores da curcumina, relativamente à neurotoxicidade, provocada pela cisplatina. Verificar a importância na modulação da expressão do gene p53, nos efeitos neuroprotetores da curcumina. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina apresenta efeitos protetores relativamente à neurotoxicidade induzida pela cisplatina, sem comprometer os seus efeitos terapêuticos. A curcumina nem suprime o fator de transcrição p53mRNA, nem atenua a acção antitumoral da cisplatina. De facto, estas duas substâncias exercem uma acção antitumoral sinérgica. 	Mendonça <i>et al.</i> 2012 (44)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Extratos de <i>Curcuma longa</i>					
Fígado	HepG2 (humana)	C _{extrato etanólico} = 100mg/mL	<ul style="list-style-type: none"> Investigar os efeitos antineoplásicos de extratos de plantas incluindo o turmerico. 	<ul style="list-style-type: none"> Dentro dos vários extratos analisados, os de <i>Curcuma longa</i> são os que apresentam maior capacidade na inibição de colónias. 	Meng <i>et al.</i> 2013(45)
	HepG2 PBMC Células humanas mononucleares de sangue periférico HS-68 Fibroblastos (humana)	C _{frações dos extratos} = 200 – 800 µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> Isolar e caracterizar os componentes bioativos do turmerico, em várias frações de extratos. Avaliar as propriedades antiproliferativas <i>in vitro</i>. Estudar as atividades imunomoduladoras, em PBMCs. 	<ul style="list-style-type: none"> Foram isolados e analisados, em extratos de turmerico, os seguintes compostos; α-turmerona, ar-turmerona, curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina. Destes componentes, a curcumina constituiu aquele que demonstrou maior atividade antitumoral. O mecanismo que leva à apoptose celular por ação da α-turmerona, envolve a ação das caspases, alteração na expressão da Bcl-2, e despolarização da membrana. 	Yue <i>et al.</i> 2010 (46)
Adaptações moleculares da curcumina					
Fígado	HepG2 Hep3B PLC/PRF/5 (humana)	Curcumina/PVP 1:6	<ul style="list-style-type: none"> Melhorar a solubilidade da curcumina em meio celular, mantendo as suas propriedades antioxidantes e anticancerígenas através do desenvolvimento de nanopartículas. 	<ul style="list-style-type: none"> Foi desenvolvida com sucesso uma nanopartícula com a curcumina (CURN), que manteve a sua ação antioxidante e anticancerígena, mostrando maior eficiência comparativamente à curcumina. 	Yen <i>et al.</i> 2010 (47)
	HepG2 (humana) H22 (ratinho) Hepatocarcinoma	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp.21			Chen <i>et al.</i> 2010 (24)

O Açafão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Curcumina					
Hipófise	Células de 25 pacientes com adenocarcinomas hipofisários (humana) GH3 (Rato) lactossomatotróficas MtT/S (rato) somatotróficas AtT20 (ratinho) corticotróficas	Ensaio <i>in vitro</i> – soluções de 0.5 – 30 μ M de curcumina em DMSO Ensaio <i>in vivo</i> – administração de 200 μ l de solução 0.5M de curcumina em NaHO-PBS, 2x/semana	<ul style="list-style-type: none"> Estudar as ações antitumorais da curcumina, em células de adenocarcinoma hipofisário, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina inibe a proliferação celular em roedores e em humanos, induz a apoptose <i>in vitro</i>, e retarda a progressão de tumores em modelos experimentais, <i>in vivo</i>. A curcumina diminuiu a produção hormonal. Os efeitos inibitórios observados ocorreram também, embora em menor extensão, em culturas de células primárias de adenomas da hipófise. Verificou-se um efeito supressor da secreção hormonal, em células GH3, e um efeito inibidor na libertação de hormona adrenocorticotrofina - ACTH, em células AtT20. Ocorre também diminuição da secreção de prolactina - PRL, somatotrofina - GH e hormona estimulante da tiróide - TSH em adenomas endócrinos ativos em cultura. Não se verificou indução de necrose em nenhuma concentração de curcumina usada, sugerindo que a curcumina não apresenta efeitos citotóxicos não-específicos. 	Schaaf <i>et al.</i> 2009 (48)
	AtT20 (rato) corticotróficas GH3 (rato) lactossomatotróficas NT10 NT18 NT22 ST3 LT2 CT4 (humana)	$C_{cur}=0-30\mu M$ $t=0-72h$	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar se a curcumina atua como supressor do fatores VEGFA e HIF1A (fator de indução da hipoxia). 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina demonstrou efeitos antiproliferativos, proapoptóticos e antiangiogénicos (estes últimos por redução, de modo dose dependente, da produção dos fatores HIF1A e VEGFA). 	Shan <i>et al.</i> 2012 (49)
Associações de fármacos com a curcumina					
Laringe	HEG2 (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp.18			Manikandan <i>et al.</i> 2012 (26)
Associações de fármacos com a curcumina					
Linfoma de Burkitt	3 linhagens celulares Raji; Ramos e Namalwa	$C_{cur}=20\mu M/L$ Radiação IR=5Gy $t=72h$	<ul style="list-style-type: none"> Investigar o papel da curcumina na modulação <i>in vitro</i>, da resposta à radiação ionizante, bem como o seu mecanismo. 	<ul style="list-style-type: none"> Verifica-se um efeito de radio-sensibilização da curcumina, na apoptose celular, mediado pela supressão da expressão de survivina e hexocinase II 	Qiao <i>et al.</i> 2012 (50)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Curcumina					
Leucemia	THP-1 Leucemia mielóide atípica (humana) CD34+	$C_{cur}=10^{-8} - 10 \mu\text{M}$	<ul style="list-style-type: none"> Investigar se a curcumina bloqueia os canais de K^+, $Kv11.1$ levando à inibição da proliferação celular. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina inibe a proliferação de células THP-1, por bloqueio dos canais $Kv11.1$, despolarizando, por consequência, o potencial da membrana celular. A curcumina apresenta efeitos importantes na atividade eletrofisiológica, em células THP-1, mas não em CD34+. 	Banderali et al. 2011 (51)
	THP-1 (humana)	$C_{cur}= 0-50 \mu\text{M}$	<ul style="list-style-type: none"> Estudar as vias subjacentes ao efeito antitumoral da curcumina. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina induz apoptose, através da ativação da via JNK/ERK/API. 	Yang et al. 2012 (52)
	Jurkat (humana) Células T (humana)	$C_{cur}=0-50\mu\text{M}$ $t= 24\text{h}$	<ul style="list-style-type: none"> Verificar se a curcumina induz danos no DNA, e se o mecanismo de resposta ao dano do DNA (DDR), que conduz à apoptose, ocorre em células T. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina induz apoptose, embora tal não pareça estar associado à indução de danos no DNA, ou ao mecanismo DDR, dependente da caspase-8. As células T mostraram resistência à apoptose. 	Korwek et al. 2013 (53)
	HL60 (humanas)	$C_{cur}=0-40\mu\text{M}$ $t= 24$ e 48h	<ul style="list-style-type: none"> Investigar os efeitos da curcumina na apoptose caspase-3 dependente. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina induz apoptose celular caspase-3-dependente, de modo dose dependente. 	Dikmen et al. 2010 (54)
Leucemia/Meuloblastoma	DAOY (humana) MDCK Células renais (cão)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia da bexiga, pelos mesmos autores, vide pp.16			Lee e Langhans 2012 (13)
Associações de fármacos com a curcumina					
Leucemia	K562 MDR K562/A02 multirresistente (humana)	$C_{cur} = 0-200 \mu\text{M}$ $C_{Cu^{2+}}=100 \mu\text{M}$ $t= 0-24\text{h}$	<ul style="list-style-type: none"> Analisar os efeitos de tratamentos curtos com a curcumina no DNA, na viabilidade celular, e na apoptose. Analisar os efeitos da associação de Cu^{2+} na viabilidade celular, e na apoptose. 	<ul style="list-style-type: none"> Verificou-se que tratamentos curtos com curcumina induzem danos efetivos no DNA, diminuição da viabilidade celular, e apoptose. A associação com Cu^{2+} estimulou a apoptose celular mediada pela curcumina. 	Lu et al. 2011 (55)
	RS4;1 I Reh Jurkat (humana)	$C_{cur}=0-80\mu\text{M}$ $C_{L\text{-asparaginase}}=0-0.025$ IU/mL	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar a citotoxicidade do tratamento combinado da curcumina + L-asparaginase. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina apresenta ação citotóxica e pró-apoptótica <i>in vitro</i>, sinérgica com a da L-asparaginase, via PI3-quinase/AKT. 	Wang et al. 2012 (56)
Extratos de Curcuma longa					
Leucemia	KBM-5 U266 (humana) RAW264.7 (ratinho)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp.19			Kim et al. 2012 (29)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo		
Extratos de <i>Curcuma longa</i>							
Leucemia/ Meduloblastoma	D283 (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia das células da glia, pelos mesmos autores, vide pp. 22			Ramachandran <i>et al.</i> 2012 (40)		
Adaptações moleculares da curcumina							
Leucemia	KBM-5; Jurkat Células T (humana) Ensaio in vivo Ratinho	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp. 20			Anand <i>et al.</i> 2010 (10)		
	KBM-5 (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia da cavidade oral, pelos mesmos autores, vide pp. 17			Yadav <i>et al.</i> 2010 (19)		
	K562; HL60 (humana) B16 (ratinho) melanoma	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp. 21			Chen <i>et al.</i> 2010 (11)		
Curcumina							
Mama	MDA-MB-231 (humanas) BT-483 (humana)	$C_{cur}=0 - 5 \mu\text{g/ml}$ $t= 48\text{h}$	<ul style="list-style-type: none"> Avaliação dos efeitos da curcumina em proteínas reguladoras do ciclo celular, em metaloproteinases de matriz (MMPs) e no fator NF-kB. 	<ul style="list-style-type: none"> Verificou-se inibição da proliferação celular. A atividade antitumoral da curcumina, é mediada pela regulação negativa da indução do gene NF-kB. Não foi verificado efeito inibitório significativo, na expressão de MMPs. 	Liu <i>et al.</i> 2009 (57)		
	TNBC triploresistentes MDA-MB-231 (humana)	$C_{cur}= 30\mu\text{mol/mL}$ $t= 48\text{h}$	<ul style="list-style-type: none"> Analisar os efeitos da curcumina na viabilidade celular, e o seu possível mecanismo de ação. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina diminui consideravelmente a proliferação celular, induz significativamente a apoptose através do mecanismo que envolve a expressão de EGFR. 	Sun <i>et al.</i> 2012 (58)		
	MCF-7 (humana)	$C_{cur}=0-100\mu\text{M}$	Identificar as proteínas envolvidas no mecanismo molecular de ação antitumoral, da curcumina.	Identificaram-se 12 proteínas envolvidas no mecanismo de ação antitumoral da curcumina. Nem todas as proteínas estudadas haviam sido previamente implicadas nessa ação. Considera-se que possam ainda estar envolvidas outras proteínas não consideradas.	Fang <i>et al.</i> 2011 (59)		
					Investigar os efeitos da curcumina, na adesão e invasão durante o processo metastático.	<ul style="list-style-type: none"> O efeito antimetastático poderá ser mediado pela diminuição da expressão de uPA. A curcumina suprime, de modo dose dependente, a ativação de NF-kB, sendo este efeito atribuído à diminuição dos níveis proteicos de uPA. 	Zong <i>et al.</i> 2011 (60)
					Investigar o efeito inibidor da curcumina na expressão da MMP-9, induzida por TPA, e o seu mecanismo molecular envolvido.	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina inibe a invasão induzida por TPA, por diminuição da ativação de MMP-9, principalmente através de mecanismos PKCα, MAPK e NF-kB/AP-1. 	Kim <i>et al.</i> 2012 (61)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Curcumina					
Mama	ZR-75-1 Células resistentes a degradação oxidativa (humana)	$C_{cur}=0 - 40 \mu\text{M}$ $t=24\text{h}$	<ul style="list-style-type: none"> Determinar o efeito antitumoral. Determinar a atividade da enzima GGTP associada a indução de morte celular. 	<ul style="list-style-type: none"> A utilização da curcumina diminuiu a viabilidade celular, envolvendo mecanismo de apoptose celular. Verificou-se a diminuição do marcador biológico, GGTP, responsável pela resposta citotóxica. 	Quiroga <i>et al.</i> 2010 (62)
Associações de fármacos com a curcumina					
Mama	MCF-7/LCC2 MCF-7/LCC9 (humana)	$C_{cur}=0-100\mu\text{g/mL}$ $t=96\text{h}$ $t=24\text{h}$	<ul style="list-style-type: none"> Investigar a eficácia da curcumina isolada e combinada com o tamoxifeno. Analisar os mecanismos de citotoxicidade e resistência endócrina reversa. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina medeia o efeito antiproliferativo, e de resistência, ao tamoxifeno através de: (1) regulação negativa de moléculas auxiliaadoras do crescimento e antiapoptóticas; (2) inibição das vias do NF-kB e Akt/mTOR; (3) supressão do complexo Src/FAK; (4) Regulação negativa de proteínas EZH2. 	Jiang <i>et al.</i> 2013 (63)
Extratos de Curcuma longa					
Mama	MCF-7 MDA-MB-231 PBMC Cel. mononucleares de sangue periférico HS-68 Fibroblastos (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do fígado, pelos mesmos autores, vide pp. 24			Yue <i>et al.</i> 2010 (46)
	MDA-MB-231 (humana) RAW264.7 Macrófagos (ratinho)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp. 19			Kim <i>et al.</i> 2012 (29)
	MDA-MB-231 (humana)	$C_{curcuminóides}=0 - 300 \mu\text{M}$ $C_{curcuminóides}=0-100 \mu\text{g/mL}$	<ul style="list-style-type: none"> Examinar os efeitos farmacodinâmicos dos curcuminóides dos extratos, relativamente ao crescimento celular, e na secreção de fatores osteolíticos (PTHrP), importante para as metastases ósseas. Comparar os efeitos farmacodinâmicos dos curcuminóides com os dos seus metabolitos ou outros compostos estruturalmente semelhantes que atuem nos mesmos alvos. 	<ul style="list-style-type: none"> Os curcuminóides são os compostos responsáveis pela atividade antitumoral dos extratos de Curcuma longa. A mistura dos 3 curcuminóides (curcumina, desmetilcurcumina e bisdesmetilcurcumina) é mais potente do que a ação isolada de cada curcuminóide na inibição do crescimento de células tumorais e na expressão osteolítica do fator PTHrP. Os metabolitos dos curcuminóides - vanilina, ácido ferrúlico e tetrahidrocurcuminóides - não apresentam capacidade de inibição do crescimento de celular, nem alteram a expressão osteolítica do fator PTHrP. 	Wright <i>et al.</i> 2013 (64)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Adaptações moleculares da curcumina					
Mama	MDA-MB-231 (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp. 20			Anand et al. 2010 (10)
	SKBr3 BT549 (humana)	$C_{cur}=0 - 100\mu M$	<ul style="list-style-type: none"> Sintetizar uma série de derivados/conjugados da curcumina, com o intuito de melhorar a sua hidrossolubilidade, mantendo a citotoxicidade, Analisar as propriedades e potencialidades terapêuticas dos conjugados em questão. 	<ul style="list-style-type: none"> O conjugado dendrímero-curcumina foi o que melhores características apresentou, relativamente à hidrossolubilidade e à citotoxicidade. Esse conjugado, comparativamente à curcumina, revelou-se mais eficaz na indução da apoptose, e na ativação da caspase-3, exercendo um potente efeito citotóxico. 	Debnath et al. 2013 (65)
	MDA-MB-231 MCF-7 (humana) NIH3T3 Linhagem celular contínua com alta inibição de contacto (humana)	$C_{cur}=0 - 60\mu M$ $C_{DMC}=0 - 60\mu M$ $C_{bDMC}=0 - 60\mu M$ DMC- demetoxicurcumina bDMC- bisdemetoxicurcumina	<ul style="list-style-type: none"> Comparar os efeitos terapêuticos da cur do DMC e do bDMC nas células. Estudar a modulação da atividade da MMP-3 e da sua secreção. 	<ul style="list-style-type: none"> Os curcuminóides diminuem a invasão e a migração celular, apresentando diferente atividade, sendo $bDMC \geq DMC \gg curcumina$ A inibição foi, em parte, regulada por uma diminuição da secreção de MMP-3 e MMP-9. 	Boonrao et al. 2010 (66)
Curcumina					
Melanoma	G361 quimiorresistente (humana)	$C_{cur}=0 - 5\mu M$	<ul style="list-style-type: none"> Verificar se a curcumina induz morte celular induzida por afastamento da matriz (<i>anoikis</i>) Verificar se este efeito é mediado por espécies reativas de oxigénio (ROS) e quais as espécies envolvidas Avaliar o potencial papel das proteínas Bcl-2 e Cav-1 nesse mecanismo. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina induz diminuição da expressão de Bcl-2, sensibilizando as células para o mecanismo <i>anoikis</i>. A curcumina não modifica a atividade, ou a expressão, da Cav-1. 	Pongrakhananon et al. 2010 (67)
Associação de fármacos com a curcumina					
Melanoma	A375 G361 quimiorresistente (humana) NHF normais (humana)	$C_{cur}= 5; 10\mu M$ $C_{tamoxifeno}=10\mu M$ $t=48h$	<ul style="list-style-type: none"> Verificar a ação do tratamento combinado curcumina + tamoxifeno em células tumorais e não-tumorais. 	<ul style="list-style-type: none"> Em doses reduzidas o tratamento combinado, de curcumina e tamoxifeno, induz um aumento sinérgico de morte celular por autofagia. Esta combinação sinérgica não mostrou toxicidade para células normais. 	Chatterjee e Pandey 2011 (68)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Curcumina					
Meningioma	Bem-Men M1-M2 I primário (humana)	$C_{cur}=0-20\mu M$ $t=24/48h$	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar o efeito da curcumina no crescimento e apoptose celular. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina apresentou efeitos antiproliferativos e proapoptóticos, de modo dose dependente, verificando-se paragem do ciclo celular na fase G2/M. 	Curic <i>et al.</i> 2013 (69)
Curcumina					
Nasofaringe	NPC – TW076 (humanas)	$C_{cur} = 0-50 \mu M$ $t= 0-48h$ expressão proteica $t=72h$	<ul style="list-style-type: none"> Investigar os efeitos da curcumina no ciclo celular e na apoptose. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina induz paragem do ciclo celular na fase G2/M, com diminuição da expressão proteica de CDK1 e ciclina B. A curcumina induz apoptose, através de um mecanismo mitocôndria dependente (via intrínseca), promovendo regulação positiva de Bax e regulação negativa de Bcl-2. 	Kuo <i>et al.</i> 2011 (70)
Curcumina					
Osteossarcoma	HOS (humana)	$C_{cur}=0 - 20 \mu g/ml$ $t=72 h$	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar os efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos da curcumina. Avaliar eventuais modificações nos níveis de proteínas reguladoras, nomeadamente ciclina D1 e o complexo Cdc2/ciclina B1. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina induz antiproliferação por paragem do ciclo celular, seguida de apoptose, através da ativação da caspase-3. A curcumina apresentou efeitos antiproliferativos dose dependente, com $IC50=4.0 \mu g/ml$. Verificou-se que a curcumina diminui, de forma tempo e dose dependente, a expressão de ciclina D1, levando a paragem da divisão celular e acumulação de células na fase G1. Verificou-se que a curcumina diminui, de forma tempo e dose dependente, a expressão do complexo cdc2/ciclina B1, levando a paragem da divisão celular e acumulação de células na fase G2. 	Lee <i>et al.</i> 2009 (71)
	U2OS SaOS-2 MG-63 (humana)	$C_{cur}=0-22.5\mu M$ $t=72h$	<ul style="list-style-type: none"> Investigar se a regulação negativa de Notch-1, contribui para a inibição da proliferação, e da invasão celular induzida pela curcumina. 	<ul style="list-style-type: none"> Sugere-se que a inativação do crescimento e invasão celular mediada pela curcumina esteja associada à inativação de Notch-1, e do seu gene alvo MMPs. 	Li <i>et al.</i> 2012 (72)
Osteossarcoma/Fibrossarcoma	U2OS HT1080 (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp. 17			Ogiwara <i>et al.</i> 2013 (21)
Curcumina					
Ovários	HEY OVCA429 OCCI SKOV3 (humana)	$C_{cur}=2.5 -160 \mu M$	<ul style="list-style-type: none"> Elucidar o mecanismo da citotoxicidade induzido pela curcumina, nomeadamente por avaliação da expressão de p53. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina apresentou efeitos citotóxicos, dose e tempo dependentes, parecendo ativar a via extrínseca e intrínseca da apoptose. A curcumina ativa a proteína p38 (MAPK), sem alterar a atividade das quinases 1e 2. A apoptose induzida é independente de p53, envolve a atividade da p38, originando supressão do sinal da PI3K/Akt e diminuindo a expressão de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2 e survivina). 	Watson <i>et al.</i> 2010 (73)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Curcumina					
Pâncreas	BxPC-3 MiaPaCa-2 (humana)	$C_{cur}=0-100\mu\text{M}$	<ul style="list-style-type: none"> Analisar a atividade antiproliferativa da curcumina, e o seu efeito modulador da expressão genética. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina inibe a proliferação celular e induz apoptose, em particular, por indução da via extrínseca. A curcumina induz paragem do crescimento dependente da expressão da COX-2. 	Youns e Fathy 2013 (74)
Extratos de Curcuma longa					
Pâncreas	Panc-28 RAW264.7 Macrófagos (ratinho)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp. 19			Kim <i>et al.</i> 2012 (29)
Adaptações moleculares da curcumina					
Pâncreas	Panc-28 (humanas)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia da cavidade oral, pelos mesmos autores, vide pp. 17			Yadav <i>et al.</i> 2010 (19)
	Mia-PaCa2 (humana) B16F10-Melanoma (ratinho)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp. 21			Kim <i>et al.</i> 2011 (9)
	HPAF-II Panc-I (humana) Ensaio in vivo Ratinhos atímicos nu/nu	$C_{cur}= 0-8 \mu\text{M}$ Modelo xenográfico $C_{cur}=20\mu\text{g}/100\mu\text{L}$ (40 dias)	<ul style="list-style-type: none"> Sintetizar e avaliar, <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>, os efeitos de uma formulação magnética em nanopartículas (modelo xenográfico de ratinho). 	<ul style="list-style-type: none"> A formulação desenvolvida foi eficientemente internalizada pelas células, de modo dose dependente, evidenciando atividade antitumoral superior à da curcumina; facto que pode ser um resultado de um aumento de 2.5 vezes da biodisponibilidade. Não se registaram sinais apreciáveis de hemotoxicidade. Verificou-se a eficácia antitumoral da formulação desenvolvida, nos estudos <i>in vitro</i>, e nos modelos <i>in vivo</i>, por inibição do crescimento, da proliferação, da formação de colónias, e aumentando a sobrevivência por retardar o crescimento do tumor. 	Yallapu <i>et al.</i> 2013 (75)
Associações da curcumina com modificações					
Pâncreas	Pa03C (humana) Ensaio in vivo Ratinhos atímicos nu/nu	(1)NanoCur dose eq a 25mg/kg 2x/dia (2)25mg/kg injeção intraperitoneal nos ratinhos nu/nu (3)gemcitabina 20mg/kg 2x/dia (4)[NanoCur 20mg/kg + de gemcitabina] 2x/dia	<ul style="list-style-type: none"> Estudar a biodisponibilidade, toxicidade e eficiência terapêutica, <i>in vivo</i>, por administração parentérica de uma formulação de nanopartículas NanoCur, tanto como agente isolado, como em conjunto com a gemcitabina, em modelos xenográficos Averiguar se a administração de NanoCur diminui, significativamente, o crescimento e metastização. 	<ul style="list-style-type: none"> A administração parentérica de NanoCur permitiu obter uma ótima biodisponibilidade sistémica, sem comprometimento da sua eficácia terapêutica. A administração isolada de NanoCur inibiu o crescimento de tumores xenográficos subcutâneos e ortotópicos. A NanoCur mostrou-se capaz de potenciar os efeitos da gemcitabina, por regressão histológica, e completa anulação de metástases de tumores ortotópicos. O encapsulamento da curcumina parece demonstrar efeitos terapêuticos tangíveis <i>in vivo</i>, tanto isoladamente como em associação com outros agentes terapêuticos convencionais. 	Bisht <i>et al.</i> 2010 (76)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Curcumina					
Próstata	LNCaP (humana)	$C_{cur} = 0-100\mu M$ $t=0-24h$	<ul style="list-style-type: none"> Procurar efeitos da curcumina, <i>in vitro</i>, na expressão da resistência androgénica. Investigar o mecanismo molecular pelo qual a curcumina inibe a Wnt/β-catequina em células andrógeno-dependentes. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina diminui, de um modo dose dependente e de forma considerável, a expressão da resistência androgénica. Verificou-se que a curcumina induz o aumento da β-catequina fosforilada, mas suprime a fosforilação de Akt e, consequentemente, diminui a expressão de GSK-3β. 	Choi <i>et al.</i> 2010 (77)
	PC3 (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp. 17			Jung e Park 2011(20)
	22Rv1 LNCaP androgénio sensitivas DUI45 PC3 androgénio independentes (humana)	$C_{cur} = 0-50\mu M$ $t = 24 h$	<ul style="list-style-type: none"> Identificar proteínas mediadoras da atividade antitumoral da curcumina. 	<ul style="list-style-type: none"> Foram identificadas 60 proteínas envolvidas na atividade antitumoral da curcumina, 32 nas células 22Rv1 e 47 nas células PC-3. 19 mostraram envolvimento nas duas linhagens celulares. A curcumina mostrou capacidade de atuar como agente quimiopreventivo, modulando a expressão proteica, e potencialmente contribuindo para o tratamento do carcinoma da próstata. 	Teiten <i>et al.</i> 2011 (78)
	22Rv1 LNCaP androgénio sensitivas DUI45 PC3 androgénio independentes (humana)	$C_{cur} = 0-100\mu M$	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar o efeito da curcumina na proliferação celular, estudando a expressão de proteínas envolvidas no ciclo celular. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina exerce efeitos pró-apoptóticos (por activação da via intrínseca e extrínseca) e anti-proliferativos, os quais são mediados pela via de sinalização Wnt em células andrógeno dependentes, mas não em células andrógeno independentes. Essa diferença não está relacionada com diferente localização intracelular da curcumina. 	Teiten <i>et al.</i> 2011 (79)
Associação de fármacos com a curcumina					
Próstata	LNCaP (humana)	$C_{cur} = 5\mu M$ $C_{5-Aza} = 25\mu M$ $C_{tricostatina} = 500nM$ $t = 7 dias$	<ul style="list-style-type: none"> Estudar o mecanismo de ação da curcumina, e a respetiva variação na expressão proteica de MBD2, MeCP2, DNMT1 e DNMT3a. Estudar as associações da curcumina com 5-Azadeoxitidina (5-Aza) e tricostatina (TSA), comparando com os efeitos anti-tumorais obtidos com a curcumina isolada. 	<ul style="list-style-type: none"> O tratamento com curcumina originou ligeiras alterações na expressão das proteínas MBD2, MeCP2, DNMT1 e DNMT3a, levando a uma diminuição considerável da percentagem de ligação do MeCP2 ao promotor de Neurog1. Isto resultou em desmetilação do promotor Neurog1, com subsequente aumento da sua expressão (note-se que a hipermetilação de regiões desse marcador foi associada a alterações epigenéticas em células humanas tumorais). 	Shu <i>et al.</i> 2011 (80)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Extratos de Curcuma longa					
Próstata	PC-3M (humana)	C = 0-6µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> Examinar o efeito antitumoral de vários extratos de Curcuma longa, por sucessivo fracionamento. Identificar a fração ativa, os seus componentes, e respetivos efeitos. 	<ul style="list-style-type: none"> A fração de etilacetato (composta, essencialmente, por três curcuminóides - curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina) revelou-se capaz de inibir a formação de colónias, bem como de regular a expressão dos genes p57 e Rad9, diminuindo a migração e a capacidade invasiva. 	Rao <i>et al.</i> 2012 (81)
		C _{extratos} = 0 - 10µg/mL	<ul style="list-style-type: none"> Investigar os efeitos antineoplásicos de extratos de plantas incluindo o tumericó. 	<ul style="list-style-type: none"> Dentro dos vários extratos analisados, os de Curcuma longa são os que apresentam maior capacidade de na inibição de colónias. Os efeitos combinados dos extratos de Zingiber officinale e Curcuma longa são superiores aos efeitos dos extratos individuais, sugerindo um sinergismo de ação. 	Kurapati <i>et al.</i> 2012 (82)
	PC-3 DUI45 LNCap(humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do fígado, pelos mesmos autores, vide pp. 24			Meng <i>et al.</i> 2013(45)
Adaptações moleculares da curcumina					
Próstata	DUI45 (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp. 20			Anand <i>et al.</i> 2010 (10)
	C4-2 DUI45 (humana)	Quantidades de curcumina de 5% (2mg)-CD5; 10% (4mg)-CD10; 20% (8mg)-CD20 e 30% (12mg)- CD30 para 40mg de β-ciclodextrina.	<ul style="list-style-type: none"> Preparar um transportador para a cur, contendo β-ciclodextrina Avaliar a absorção intracelular e a eficácia anti-cancerígena e anti-proliferativa celular da formulação da curcumina com o transportador. 	<ul style="list-style-type: none"> O complexo de inclusão mostrou grande estabilidade e eficácia e maior absorção intracelular. CD30 apresentou efeitos antiproliferativos, tanto mais eficazes quanto maior a concentração de curcumina. CD30 apresentou efeitos da cisão da prociclina - PARP que induz a célula a entrar em apoptose (verificou-se maior efeito apoptótico com CD30 do que com a curcumina em idêntica concentração. 	Yallapu <i>et al.</i> 2010 (83)
	PC-3 LNCaP (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp. 20			Wan <i>et al.</i> 2010 (33)
Curcumina					
Pulmão	H460 BEAS-2B (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular de melanoma, pelos mesmos autores, vide pp. 29			Pongrakha nanon <i>et al.</i> 2010 (67)
	A549 PC-9 (humana)	C _{cur} = 0-50µM t = 0-48h	<ul style="list-style-type: none"> Estudar o mecanismo antiproliferativo da curcumina 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina inibe o crescimento celular, através de mecanismos GADD45 e I53-dependentes mas p53-independentes. Observa-se bloqueio do ciclo celular nas fases G1 e S. 	Saha <i>et al.</i> 2010 (84)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Curcumina					
Pulmão	A549 (humana)	$C_{cur}=0-240\mu M$ $t = 0 - 96h$	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar o efeito citotóxico da curcumina, avaliando os efeitos moduladores da curcumina na expressão proteica de eIF2α, fosfo-eIF2α, eIF4E e fosfo-eIF4E. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina inibe a viabilidade celular, de modo tempo e dose dependente. Os seus efeitos anti-proliferativos, podem dever-se à diminuição da expressão proteica de eIF2α e de eIF4E, bem como a diminuição da fosforilação de 4E-BP1, e aumento da fosforilação de eIF4E e eIF2α. 	Chen <i>et al.</i> 2010 (85)
	A549/DDP Com resistência à cisplatina (humana)	$C_{cur}=0 - 40 \mu mol/L$	<ul style="list-style-type: none"> Estudar os efeitos pró-apoptóticos da curcumina. 	<ul style="list-style-type: none"> Verificou-se inibição do crescimento celular, de modo dose e tempo dependente. Verificou-se apoptose celular associada à regulação negativa de miR-180*. 	Zhang <i>et al.</i> 2010 (86)
	A549/DDP Com resistência à cisplatina (humana)	$C_{cur}= 0-20 \mu M$	<ul style="list-style-type: none"> Investigar o mecanismo da curcumina na sua ação como sensibilizador, em células sensíveis, e resistentes à cisplatina, examinando os seus efeitos em HIF-1α. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina despoleta a apoptose por mecanismos caspase-dependentes. A curcumina interrompe a expressão de HIF-1α, e promove a sua degradação, revertendo assim a resistência à cisplatina. 	Ye <i>et al.</i> 2012 (87)
Associação de fármacos com a curcumina					
Pulmão	H1975 A549 (humana)	$C_{cur} = 0-40 \mu M$ $C_{mitomicina} = 0-10 \mu M$	<ul style="list-style-type: none"> Analisar a hipótese da diminuição da expressão proteica de Rad51 pela curcumina, poder potenciar quimiossensibilidade à mitomicina C. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina diminui a expressão de Rad51, a qual é regulada positivamente pela mitomicina. Verificou-se que o fenómeno ocorre através da inativação de MKK1/2-ERK1/2 em NSCLC. 	Ko <i>et al.</i> 2011 (88)
	A549 PC-9 (humana)	$C_{cur} = 0 - 150 \mu mol/L$ (-)-epicatequina (EC) $C_{EC}=100 \mu mol/L$ e $C_{EC}=200 \mu mol/L$	<ul style="list-style-type: none"> Verificar os efeitos da associação curcumina + epicatequina, e comparar com os efeitos dos seus constituintes isolados. Estudar o mecanismo de acção subjacente, avaliando a expressão de GADD153, GADD45 e p21. 	<ul style="list-style-type: none"> Verificou-se que a associação induz efeitos pró-apoptóticos mais potentes, comparativamente à administração isolada de curcumina na mesma concentração. Tal parece dever-se a um aumento da expressão dos fatores GADD153 e GADD45, associados à indução da apoptose celular. 	Saha <i>et al.</i> 2010 (89)
	A549 H520 H1975 (humana)	$C_{cur} = 0-40 \mu M$ $C_{cisplatina}=10\mu g/ml$ $t=24h$	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar os efeitos da curcumina na expressão da timidina fosforilase (TP), e no agente de excisão de reparação complementar cruzada I do DNA (ERCC1), após indução pela cisplatina. 	<ul style="list-style-type: none"> A associação entre a curcumina e a cisplatina apresenta um sinergismo, que atua via regulação negativa da TP e ERCC1, o que poderá vir a ter implicações no controlo da resistência celular à cisplatina. 	Tsai <i>et al.</i> 2011 (90)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo
Curcumina					
Pulmão	A549 H1299 (humana)	C_{cur} = 5-10 μ M $C_{inibidor}$ =0.1-2.5 μ M Inibidores da EGFR (1)AGI478 (2)AGI024 (3)PD173074 (4)LY294002 (5)CAPE	<ul style="list-style-type: none"> Avaliar os efeitos do tratamento combinado da curcumina com inibidores da EGFR. 	<ul style="list-style-type: none"> O tratamento combinado reduziu consideravelmente a viabilidade celular. É possível conseguir essas concentrações séricas, de curcumina, via oral ou injetável, em pacientes. A549 apresentaram maior sensibilidade. 	Lin et al. 2012 (91)
	H1975 H1650 (humana)	C_{cur} = 0–50 μ M C_{mitomC} =5 μ M t = 48 h	<ul style="list-style-type: none"> Investigar se a curcumina estimula os efeitos mediados pela citotoxicidade induzida pela mitomicina-C através da diminuição da expressão de TP e ativação de ERK1/2. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina potencia a sensibilidade à mitomicina-C, o que se relaciona com a regulação negativa da expressão da proteína TP. 	Weng et al. 2012 (92)
	H1299 (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp. 17			Ogiwara et al. 2013 (21)
	A549 (humana)	C_{cur} =0-32mM $C_{docetaxel}$ =0-32nM t =48h Dose $_{cur}$ =15mg/kg Dose $_{docetaxel}$ =10mg/kg Dose(cur+docetaxel)= (15+10)mg/kg t =14 dias	<ul style="list-style-type: none"> Investigar se a curcumina pode aumentar a eficácia antitumoral do docetaxel <i>in vitro</i>, e num modelo xenográfico. 	<ul style="list-style-type: none"> Foi confirmado o potencial papel da curcumina, assim como o seu efeito sinérgico com o docetaxel. Os testes <i>in vivo</i> mostraram que a curcumina aumenta significativamente a eficácia do docetaxel, após 4 dias do início do tratamento. 	Yin et al. 2012 (93)
Curcumina					
Retinoblastoma	Y79RB (humana)	C_{cur} =0-20 μ M t =24h t =96h	<ul style="list-style-type: none"> Estudar o mecanismo molecular da curcumina em perfis de expressão genéticos, apoptose, supressão tumoral e outros. 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina modifica o ciclo celular desregulando, a expressão de genes envolvidos em várias funções celulares, que exercem um papel importante na apoptose, supressão tumoral, adesão celular, angiogénese, expressão de fatores de transcrição, ciclo celular e diferenciação celular. Assim, a curcumina diminui a viabilidade celular, de modo dose e tempo dependente. 	Sreenivasan et al. 2012 (94)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	Linhagem celular (espécie)	Concentrações	Objetivos	Conclusões	Artigo	
Curcumina						
Útero	SKN SKN-UT-1 (humana)	$C_{cur}=0-200\mu M$ $C_{rapamicina}=0-100\text{ nM}$	<ul style="list-style-type: none"> Investigar a relação da atividade antitumoral da curcumina com os seus efeitos na atividade da via mTOR 	<ul style="list-style-type: none"> A curcumina demonstrou efeitos anti-proliferativos, os quais podem estar associados à inibição da via AKT-mTOR. Por oposição à rapamicina, a curcumina apresentou potentes efeitos pró-apoptóticos. 	Wong et al. 2011 (95)	
	HeLa (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp. 17				Jung e Park 2011(20)
		Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do colo-retal, pelos mesmos autores, vide pp. 17				Ogiwara et al. 2013 (21)
	HeLa SiHa CaSki C33A HPV negativas (humana)	$C_{cur} = 0-50\mu M$ $t= 0-48h$	<ul style="list-style-type: none"> Testar o efeito da curcumina em células HPV positivas e HPV negativas, após pré-tratamento com estradiol 	<ul style="list-style-type: none"> O tratamento com a curcumina foi, em parte, capaz de ultrapassar o efeito proliferativo do pré-tratamento com estradiol, induzindo apoptose celular. As células HPV negativas, mostraram boa resposta à ação da curcumina, tendo sido induzida a sua apoptose. 	Singh e Singh 2011(96)	
Extratos de Curcuma longa						
Útero	CaCo-2 (humana)	Referido anteriormente na linhagem celular da neoplasia do fígado, pelos mesmos autores, vide pp. 24			Meng et al. 2013(45)	

(a) - Todas as células pertenciam a pacientes masculinos com idades entre os 50 e 81 anos

4.2 – Análise geral dos resultados de acordo com a neoplasia

4.2.1 – Neoplasia da bexiga. Foi realizado um estudo com o objetivo de analisar o mecanismo molecular, usado pela curcumina, para induzir a paragem da divisão celular na fase G2/M. Verificou-se a sua ligação à proteína Cdc27, facilitando a sua fosforilação e induzindo a morte de células que possuam esse biomarcador (proteína Cdc27 fosforilada) (13). Foram também efetuados estudos que avaliaram, e confirmaram, o efeito sinérgico da curcumina com a gemcitabina (15) e com um siRNA, Ki-67-7 (16), envolvido no controlo do ciclo celular.

4.2.2 – Neoplasia da cavidade oral. Estudaram-se os mecanismos de indução da morte celular, e as diferentes respostas, relativamente a mecanismos de apoptose, e autofagia. Observou-se que a curcumina potencia estes os dois mecanismos assim como a indução de mecanismos dependentes da mitocôndria e de *stress* do retículo endoplasmático (17). Observou-se que a ativação da autofagia encontrava-se dependente da indução da produção de ROS com a consequente ativação da autofagia (18).

4.2.3 – Neoplasia colo-retal. Vários estudos evidenciaram efeitos pró-aptóicos da curcumina (20, 21, 24); tendo ainda sido evidenciadas ações antiangiogénicas (28); efeitos moduladores da expressão genética enzimática (31); efeitos anti-inflamatórios (29), e ações antiproliferativas por modulação do ciclo celular (22, 25).

4.2.4 – Neoplasias do esófago e do estômago. Nestes estudos, verificou-se que a curcumina exerceu efeitos antiproliferativos (35), tendo um estudo demonstrado ação nos recetores de crescimento celular, e em proteínas sinalizadoras. Por outro lado, um outro estudo evidenciou controlo do processo inflamatório (36).

4.2.5 – Neoplasias de células da Glia. Os mecanismos de ação da curcumina mais citados são a diminuição da viabilidade/proliferação celular e ação na transcrição do DNA (37); bem como o efeito proapótico com controlo do processo inflamatório, e regulação de fatores importantes da via mitocondrial (38-40).

4.2.6 – Neoplasia das células hematológicas. Relativamente a este tipo de células, foi referido que uma das frações polares do extrato de turmérico, apresenta, efeitos proliferativos, estimulando também a produção de citocinas (41).

4.2.7 – Neoplasia do fígado. Um estudo (42) evidencia que a curcumina modula a disfunção mitocondrial, ciclo celular e *stress* do retículo endoplasmático. Vários estudos evidenciam efeitos antiproliferativos (42, 43, 45).

4.2.8 – Neoplasia da hipófise. Neste estudo (48), realizado com células de 25 pacientes, é feita referência à ação da curcumina em vários mecanismos relacionados com a modificação de fatores de crescimento e hormonais. As suas ações apoptótica, antiangiogénica e antiproliferativa são igualmente referidas.

4.2.9 – Neoplasia da laringe. O artigo (26) demonstra o efeito antitumoral sinérgico entre a curcumina e as catequinas.

4.2.10 – Linfoma de Burkitt. Neste estudo (50), verifica-se um efeito “auxiliador” que pode ser considerado sinérgico, entre a curcumina e a radiação ionizante usada na radioterapia.

4.2.11 – Leucemia e Meduloblastoma. Em todos os artigos que utilizam células deste tipo de neoplasias o mecanismo apoptótico vem referido (13, 29, 40, 51-56). No estudo realizado em (51) refere-se uma ação eletrofisiológica da curcumina, atuando no potencial da membrana celular.

4.2.12 – Neoplasia da Mama. Os artigos referentes a este tipo de neoplasia podem ser divididos em quatro grandes grupos, conforme os mecanismos de ação da curcumina enfatizados, nomeadamente; (i) – artigos que referem, preferencialmente, a via de ação apoptótica (29, 46, 62, 63); (ii) – artigos que dão mais ênfase à ação antiproliferativa (29, 46, 57, 58, 63, 66); (iii) – artigos que referem a ação de diminuição do poder invasivo, de migração e de adesão celular por ação da curcumina (61, 66) e (iv) – artigos que indicam uma ação da curcumina no processo inflamatório (29, 60).

4.2.13 – Melanoma. Nesta neoplasia é feita alusão a diferentes mecanismos de morte celular, nomeadamente anoikis (morte por deslocamento da matriz) (67) e autofagia (68).

4.2.14 – Meningioma. Foram evidenciados efeitos antiproliferativos, resultantes da paragem do ciclo celular na fase G2/M, bem como efeitos pró-apoptóticos (69).

4.2.15 – Nasofaringe. São referidos efeitos antiproliferativos, resultantes da paragem do ciclo celular na fase G2/M, e indução da apoptose por via intrínseca (dependente da mitocôndria) (70).

4.2.16 – Osteossarcoma. Relativamente a esta patologia os mecanismos mais referidos são novamente (i) efeitos antiproliferativos (71, 72) e (ii) pró-apoptóticos (21, 71).

4.2.17 – Neoplasia dos ovários. O artigo levado a cabo em linhagens celulares de neoplasia do ovário, refere a possibilidade de ativação das vias apoptóticas (intrínseca e extrínseca), com alteração da expressão de variadas proteínas importantes para o ciclo celular(73).

4.2.18 – Neoplasia do pâncreas. Nesta neoplasia, vários artigos evidenciaram efeitos antiproliferativos são (9, 29, 74-76), tendo ainda sido observados efeitos pró-apoptóticos (29) (74). Um artigo (29) refere também controlo do processo inflamatório; potenciação e sensibilização celular a agentes quimioterápicos e capacidade de suprimir a tumorigénese.

4.2.19 – Neoplasia da próstata. No que concerne a esta neoplasia vários estudos salientam os efeitos antiproliferativos da curcumina (10, 33, 45, 77, 79, 81-83). Para além disso, vários estudos evidenciaram os seus efeitos pró-apoptóticos (10, 20, 77, 83), tendo um artigo (79) demonstrado ativação das duas vias apoptóticas. Um artigo (20) refere também a alteração das vias oxidativas e processo inflamatório como um dos mecanismos de ação da curcumina. O artigo (80) estuda as alterações genéticas, provocadas pela curcumina, nas células tumorais, e as suas consequências. O artigo (81), para além de se focar nas modificações no ciclo celular, estuda as alterações nas capacidades migratórias e invasivas das células devido à ação da curcumina.

4.2.20 – Neoplasia do pulmão. Relativamente a este tipo de neoplasia, vários estudos (21, 84-87, 89, 91) demonstraram que a curcumina exerce efeitos anti-inflamatórios, pró-apoptóticos e antiproliferativos. No último artigo dá-se, também, particular importância a inibição de processos de reparação de DNA e à sensibilização de células tumorais a determinados fármacos inibidores enzimáticos. Um outro artigo, (67), evidencia a potenciação de anoikis, a inibição da geração de ROS e a ativação da via extrínseca da apoptose. Um outro artigo (85) refere a ação da curcumina como inibidor de fatores de expressão proteica e modificação da ação de enzimas fosforilases. O artigo (88) enfatiza a ação da curcumina no ciclo celular. Vários artigos (90, 92, 93) referem a ação sinérgica da curcumina com vários fármacos, nomeadamente, a cisplatina (90), a mitomicina-C (92) e o docetaxel (93). Nestes casos a curcumina sensibiliza as células tumorais à ação dos fármacos, potenciando-a e aumentando a eficácia do tratamento.

4.2.21 – Retinoblastoma. O artigo que estuda a ação da curcumina nesta neoplasia (94) foca a sua ação na modificação da expressão de fatores do ciclo celular. Para além disso, neste estudo, observaram-se ações pró-apoptóticas, supressoras tumorais, e antiangiogénicas, tendo ainda sido observada modulação da adesão celular e da expressão de fatores de transcrição e diferenciação celular.

4.2.22 – Neoplasia do útero. Nos estudos relativos a esta neoplasia, observou-se inibição da proliferação celular (45, 95, 96), e indução da apoptose (20, 21, 95, 96).

4.3 – Formulações de curcumina

As formulações de curcumina são efetuadas com o intuito de aumentar a biodisponibilidade desta substância e, conseqüentemente, a sua ação.

Quando apresentada nas diversas formulações, apresentadas em tabela em anexo, verifica-se um aumento considerável da concentração, da biodisponibilidade e da ação antitumoral. No entanto, há que referir que os acetatos de curcumina (33), não demonstraram melhorias na solubilidade nem na ação antitumoral. Em todas as restantes formulações sintetizadas e estudadas, os resultados foram satisfatórios no que concerne ao aumento da biodisponibilidade da formulação, com o conseqüente aumento de efeito antiproliferativo e apoptótico, ou outra das variadas ações antitumorais associadas à curcumina.

É apresentada, em anexo, uma tabela com a compilação das diversas formulações de curcumina/turmérico encontradas no nosso estudo, nos artigos analisados.

4.4 – Associações de fármacos com a curcumina

Foram estudados os efeitos da associação da curcumina/turmérico, com vários fármacos e substâncias, os quais se encontram listados na Tabela 2:

Tabela 2 – Associações de diversos fármacos / substâncias com a curcumina / turmérico

Fármaco	Ref.	Fármaco	Ref.
1 – gemcitabina	(15, 76)	8 – tamoxifeno	(63, 68)
2 – etoposido e temozolomida	(40)	9 – 5-azadeoxitidina e tricostatina	(80)
3 – cisplatina	(44, 87, 90)	10 – mitomicina-C	(88, 92)
4 – catequinas do chá verde	(26)	11 – (-)-epicatequina	(89)
5 – radiação ionizante	(50)	12 – vários inibidores da EGFR	(91)
6 – ião Cu ²⁺	(55)	13 – docetaxel	(93, 97)
7 – L-asparaginase	(56)	14 – imatinib	(98)

Verificamos que, em todas as associações descritas, são referidas ações sinérgicas, com resultados bastantes satisfatórios, no que concerne à indução da apoptose, ação antiproliferativa, controlo de reações oxidativas e da angiogénese, e controlo dos mecanismos de transdução e da expressão proteica.

Nesta tabela verifica-se que, com o intuito de melhorar as características da/o curcumina/turmérico e a sua ação, no organismo humano, foram feitas algumas modificações moleculares ou criada uma estrutura envolvente.

4.5 – Estudos realizados em humanos / ensaios clínicos

A tabela 3 sumaria o resultado de ensaios clínicos já publicados, enquanto a tabela 4 lista aqueles que se encontram atualmente em curso, tabela 4, evidenciando um interesse crescente nesta planta medicinal, e em alguns dos benefícios do seu uso regular.

Tabela 3 – Compilação dos resultados dos ensaios clínicos, já realizados, e analisados neste estudo

Neoplasia	População			Tipo de estudo	Dose administra da / tempo	Objetivos	Conclusões	Artigo
	N (%homens) (H e M)	Idade média (intervalo etário)	Etnia					
Associação de fármacos com a curcumina								
Foi utilizada uma associação de curcumina com docetaxel								
Mama	14 7.1% (1H e 13 M)	70 (52 – 82)		Ensaio clínico de fase I	Docetaxel = 1-h i.v. 100mg/m ² em 6 ciclos de 3 semanas no dia Curcumina Aumento diário progressivo das doses a partir do valor basal de 0.5g/dia até serem atingidas as doses tóxicas durante 7 dias consecutivos (dia -4 até ao dia +2 _(a)) durante 6 ciclos de 3 semanas 1 cápsula = 05g de curcumina	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar a dose tóxica média da combinação de dose escalonada de curcumina e dose convencional de docetaxel - <i>Endpoint</i> • Determinar a toxicidade, segurança da associação. • Avaliar a resposta tumoral da administração conjunta bem como os níveis plasmáticos de alguns marcadores tumorais tais como o VEGF 	<ul style="list-style-type: none"> • A dose tóxica máxima, para a curcumina, é de 8.0g/dia. Verificou-se que para além desse valor, o volume diário foi considerado inaceitável, por voluntários saudáveis. • Aquando da co-administração de docetaxel em dose convencional, a dose recomendada, para a curcumina, é de 6.0g/dia, Considera-se esse valor para utilização em estudos de fase II. • 4 pacientes não completaram o estudo (3 apresentaram intolerância ao tratamento, desistindo; 1 paciente morreu de embolia pulmonar - facto não relacionado com o tratamento). • A terapia combinada demonstrou melhorias na atividade antitumoral, tendo-se observado uma taxa de resposta parcial de 55.6% (vários estudos referem a taxa de resposta para o docetaxel de 40 a 68%); uma taxa de estabilização de doença de 33.4% e os restantes 11% correspondem a um paciente que apresentou lesões não avaliáveis (os resultados estão de acordo com os critérios RECIST). • A combinação diminui significativamente os níveis de VEGF, após 3 ciclos de tratamento. • A curcumina mostrou potencial para reverter o mecanismo de resistência celular do docetaxel, e aumenta a sua biodisponibilidade. • O estudo demonstra a segurança, a tolerabilidade e a possibilidade de utilização, do tratamento combinado. 	Bayet-Robert et al. 2010 (97)

O Açafrão das Índias e as suas propriedades antitumorais

Isabel Corte-Real

Neoplasia	População			Tipo de estudo	Dose administrada / tempo	Objetivos	Conclusões	Artigo
	N (%homens) (H e M)	Idade média (intervalo etário)	Etnia					
Adaptações moleculares da curcumina								
Utilizada uma formulação de partícula lipídica sólida de curcumina (SLCP) e um extrato de <i>Curcuma longa</i> com 95% de curcuminóides contendo >60% curcumina								
Osteossarcoma	11 casos (63.6%) (7H e 4M) 6H Voluntários saudáveis	Pacientes com osteossarcoma 18.3 (12 – 26) Voluntários saudáveis (18-40)	Asiática	Ensaio clínico de fase I	<p>Pacientes com osteossarcoma</p> <p>Dose= 2000mg; 3000mg e 4000mg</p> <p>3 grupos de (4 + 3 + 4) pacientes A dose foi tomada com 236 mL (8oz) de água num tempo máximo de 5 min.</p> <p>Voluntários saudáveis</p> <p>O ensaio foi de dose única, cruzado e duplamente cego. Os voluntários foram divididos em 2 grupos de 3 pacientes. 1 grupo recebeu 1 dose de SLCP e o outro recebeu 1 dose de extrato</p> <p>Dose_{SLCP}= 650mg Dose_{extrato}>390mg</p>	<ul style="list-style-type: none"> Quantificar os níveis plasmáticos de “curcumina livre”, após administração de dose única de SLCP vs extrato de <i>Curcuma longa</i>, em dois grupos de indivíduos: voluntários saudáveis, e pacientes com osteossarcoma metastático em último grau Determinar a tolerabilidade, a biodisponibilidade e a relação dose/concentração plasmática, nos diferentes grupos 	<ul style="list-style-type: none"> Observou-se boa tolerabilidade à formulação SLCP e ao extrato, não havendo referência a efeitos adversos. A utilização da formulação SLCP, tanto por voluntários saudáveis como pelos pacientes de osteossarcoma, mostrou resultados de concentrações plasmáticas apreciáveis, facto não verificado pelo uso do extrato. Estes resultados mostram uma melhor biodisponibilidade conferida pelo uso de SLCP. Verificou-se uma relação entre a dose e a concentração plasmática curcumina tanto nos voluntários como nos pacientes de osteossarcoma aquando a utilização da SCLP. A relação dose concentração apresentou uma correlação linear baixa, sugerindo uma cinética de ordem diferente da ordem I ou uma diferente absorção para indivíduos saudáveis e para os pacientes tumorais. O uso de doses de 4000mg de SLCP resultou numa diminuição considerável dos níveis de isoprostanos, TNF-α e β-amilóide (marcadores primários ligados à patologia neoplásica e/ou doença de Alzheimer). 	Gota et al. 2010 (99)

Neoplasia	População			Tipo de estudo	Dose administrada / tempo	Objetivos	Conclusões	Artigo
	N (%homens) (H e M)	Idade média (intervalo etário)	Etnia					
Associação de fármacos com a curcumina								
Terapia combinada com Imatinib e extrato de <i>Curcuma longa</i> (turmerico) vs Terapia com Imatinib								
Leucemia mieloide crónica (LMC)	50 (b)	53 (14-82)		Ensaio clínico de fase I	<p>Grupo A (25 pacientes) - Imatinib – 400mg 2x/dia – 6 semanas</p> <p>Grupo B (25 pacientes) - 400mg de Imatinib 2x/dia + (5g turmerico em 150mL de leite) 3x/dia – 6 semanas</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Determinar e comparar os níveis plasmáticos de NO em pacientes, antes e depois da terapia isolada (Imatinib) e terapia combinada (Imatinib + Turmerico) – endpoint. • Verificar e comparar a resposta hematológica, dos 2 grupos de pacientes, após as 6 semanas, assim como os efeitos secundários. 	<ul style="list-style-type: none"> • Verificou-se uma diferença significativa na diminuição dos níveis de NO após terapia. Essa diferença foi consideravelmente superior no grupo B (diferença dos valores=38,79 para o grupo B comparativamente com a diferença de 27,22 para o grupo A), sugerindo que a curcumina regula o gene iNOS. • No grupo A, observou-se resposta hematológica completa, em 73% dos pacientes, resposta incompleta em 20% e ausência de resposta em 6%. No grupo B, observou-se resposta completa em 94% e resposta incompleta em 6% dos pacientes. • O tratamento combinado é mais eficaz na indução da apoptose. • Os níveis de NO podem ser usados como indicadores de prognóstico. 	Ghalaut et al. 2011 (98)

Neoplasia	População			Tipo de estudo	Dose administrada / tempo	Objetivos	Conclusões	Artigo
	N (%homens) (H e M)	Idade média (intervalo etário)	Etnia					
Extratos de <i>Curcuma longa</i>								
Formulação que usa extrato de <i>Curcuma longa</i> – NBFR-03 (cada cápsula contém 0.2g de extrato padronizado supercrítico de rizoma de <i>Curcuma longa</i>)								
Neoplasia intra-epitelial de baixo grau do colo do útero	21 (0%) 6 voluntárias saudáveis (0%)	41 (25-65) (20-30)	Asiática	Ensaio clínico de fase I	1 cápsula de NBFR-03 2x/dia durante 12 semanas (c) As pacientes foram seguidas durante 36 semanas após o tratamento	<ul style="list-style-type: none"> Determinar se a formulação de <i>Curcuma longa</i> pode levar à regressão da neoplasia intraepitelial pavimentosa de baixo grau - <i>endpoint</i> 	<ul style="list-style-type: none"> Dos 21 casos inicialmente propostos para o estudo, 1 paciente desistiu antes do tratamento, e 1 paciente parou o tratamento devido a prurido. Apenas 19 pacientes avaliados. Dessa amostra, observou-se regressão de 16 casos (84.2%) e persistência de 3 (15.8%). Na observação a longo prazo verificou-se: 5 pacientes mantiveram regressão completa das lesões; 5 apresentaram padrão atípico inflamatório após regressão (26.3%); 3 persistências da neoplasia mas não mostrando progressão (26.3%); 2 pacientes mantiveram-se assintomáticas (10.5%); 2 mudaram de residência e perdeu-se o contacto (10.5%) e as outras 2 encontram-se em seguimento de observação (10.5%). O uso de NBFR-03 foi associado a regressão da neoplasia com diminuição dos níveis séricos de IL-6. O estudo mostrou segurança e ausência de toxicidade nas voluntárias saudáveis (devido a estudos anteriores efetuados pelos mesmos autores, este estudo teve apenas a duração de um mês). 	Joshi <i>et al.</i> 2011 (100)

(a) Tomando como referência o primeiro dia da administração de docetaxel

(b) Não se conhece a % de homens

(c) Desconhece-se se as pacientes seguiram outras terapias ao mesmo tempo

Da análise da tabela 3 podemos observar que dois dos artigos (99, 100) se referem ao uso da curcumina como fármaco único de ação antitumoral. Os outros dois artigos (97, 98) dizem respeito à co-administração de docetaxel ou imatinib com a curcumina, tendo sido evidenciado um efeito sinérgico. Nos casos das associações, verificamos que esta origina consideráveis melhorias nos resultados. É referida a diminuição da resistência celular ao docetaxel e aumento significativo da expressão do mecanismo que leva à morte celular.

Nos casos em que a curcumina é utilizada como fármaco único, foi estudada a tolerabilidade/toxicidade e boa biodisponibilidade (tendo-se verificado um aumento da biodisponibilidade no estudo que utilizou a formulação SLCP (99). De facto, procedeu-se ao estudo das concentrações plasmáticas obtidas pela sua administração, relacionando-as com a sua biodisponibilidade, com a sua ação e seus resultados. Observou-se um aumento de marcadores ligados à patologia de Alzheimer, facto que orienta mais estudos, na utilização deste fármaco, em ensaios clínicos nessa patologia.

Num dos casos, onde foram estudadas pacientes com neoplasia intra-epitelial de baixo grau do colo do útero, as ações antitumorais do turmérico revelaram-se particularmente evidentes. Neste estudo, foi usada uma formulação sólida, à base de extrato de turmérico, tendo o tratamento aplicado sido eficaz em 84.2% das pacientes. As pacientes em que foi possível uma continuação do seguimento permaneceram “negativas” ao fim de três anos.

4.6 – Ensaios clínicos em ação

Relativamente aos ensaios clínicos, de acordo com o (101), em julho de 2012 já haviam sido publicados sessenta e sete estudos clínicos e trinta e cinco encontravam-se em decurso.

Atualmente, de acordo com a base de dados norte-americana de ensaios clínicos, a partir dos dados obtidos em (111), de onde a figura 4 foi retirada, encontram-se a decorrer noventa e nove ensaios clínicos relacionados com os compostos de turmérico, na sua grande maioria com a curcumina. Desses estudos, seis foram retirados.

A listagem desses ensaios encontra-se na tabela 4, cujas linhas a cinza, dizem respeito a ensaios clínicos relacionados com neoplasias. Os países mais envolvidos são: os Estados Unidos; Israel; Califórnia - EUA; França; Alemanha; Canadá e Tailândia e a instituição o NCI.

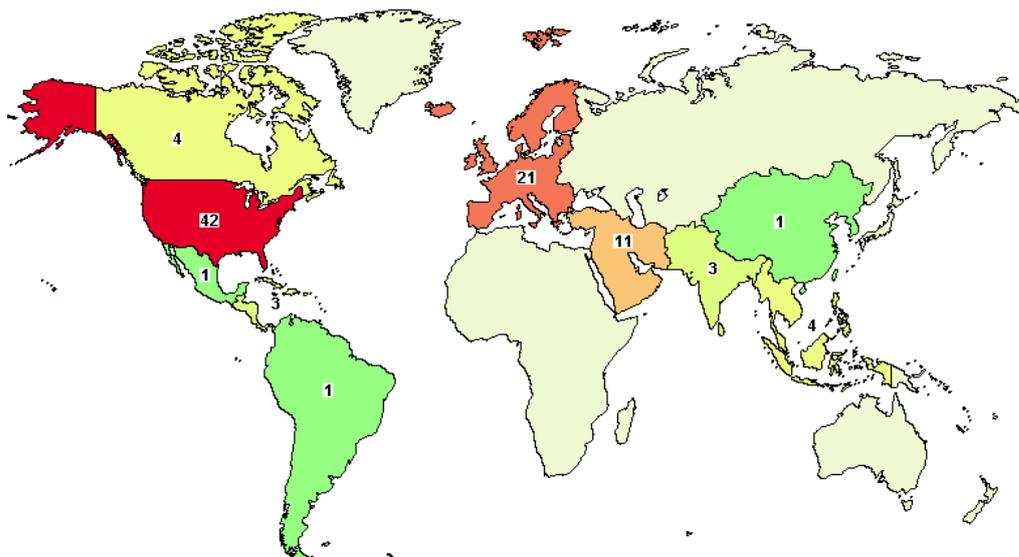


fig. 4 – Mapa com o número de ensaios clínicos a decorrer, nos vários locais do mundo, sobre a aplicação de compostos do turmérico, ou curcumina, em patologias diversas incluindo as neoplásicas

Tabela 4 – Resumo dos ensaios clínicos em ação, com a curcumina

Título	Estado	Tipo de estudo	Composto	País/nº processo
“18-month study of curcumin”	A recrutar	Fase 2	Curcumina	Califórnia-EUA NCT01383161
“Effects of curcumin on vascular reactivity”	Completo / sem resultados	Fase 1/Fase2	Curcumina	França NCT01543386
“Effect of supplemental oral curcumin in patients”	Completo / sem resultados	Intervencional	Curcumina	Califórnia-EUA NCT01179256
“Curcumin and Yoga therapy for those at risk for Alzheimer’s disease	A recrutar	Fase 2	Curcumina	Estados Unidos - EUA NCT0111381
“Study investigating the ability of plant exosomes to deliver curcumin to normal and colon cancer tissue”	A recrutar	Fase 1	Curcumina e curcumina conjugada com exosomas de plantas	EUA NCT01294072
“Improved oral bioavailability of curcumin incorporated into micelles”	Completo / sem resultados	Fase 0	Formulações de curcumina	Alemanha NCT01982734
“Oral bioavailability of curcumin from micronized powder and liquid micelles in healthy young women and men”	Completo / sem resultados	Fase 0	Formulações de curcumina	Alemanha NCT01925287
“Oral curcumin for radiation dermatitis”	Ativo, não a recrutar	Fase 2/ Fase3	Curcumina	EUA NCT01246973

Título	Estado	Tipo de estudo	Composto	País/nº processo
“Phase II a trial of curcumin among patients with prevalent subclinical neoplastic lesions (aberrant crypt foci)”	Completo / sem resultados	Fase 2	Curcumina	EUA NCT00365209
“Use of curcumin for treatment of intestinal adenomas in familial adenomatous polyposis (FAP)”	A recrutar	Intervencional	Curcumina (calcumin)	Porto Rico NCT00927485
“Pilot study of curcumin for women with obesity and high risk for breast cancer”	A recrutar	Intervencional	Curcumina	EUA NCT01975363
“Curcumin (diferuloylmethane derivative) with or without bioperine in patients with multiple myeloma”	Completo / tem resultados	Intervencional	Curcumina + Bioperina	EUA NCT00113841
“Curcumin treatment in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance”	A recrutar	Fase 4	Curcumina	Tailândia NCT01052025
“Open-label study of curcumin C-3 complex in schizophrenia	Completo / sem resultados	Fase 2/ Fase3	Formulação -Super-curcumina	Porto Rico NCT01875822
“Trial on safety and pharmacokinetics of intravaginal curcumin”	Completo / sem resultados	Fase I	Curcumina	EUA NCT01035580
“Curcumin (turmeric) in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized-controlled trial”	Completo / sem resultados	Fase 4	Curcumina	EUA NCT00779493
“Phase I study of surface-controlled water soluble curcumin (THERACURMIN CR-011L)	Completo / sem resultados	Fase I	Formulação hidrossolúvel de curcumina MTD	EUA NCT01201694
“Evaluation of liposomal curcumin in healthy volunteers”	Completo / sem resultados	Fase I	Formulação de Curcumina em lipossomas	Áustria NCT01403545
“Curcumin in treating patients with familial adenomatous polyposis”	A recrutar	Intervencional	Curcumina	EUA NCT00641147
“Efficacy and safety of curcumin formulation in Alzheimer’s disease”	A recrutar	Fase 2	Formulação de curcumina	EUA NCT1001637
“Curcumin as a novel treatment to improve cognitive dysfunction in schizophrenia”	A recrutar	Fase I /Fase 2	Curcumina	EUA NCT02104752
“Radiosensitizing and radioprotective effects of curcumin in prostate cancer”	A recrutar	Intervencional	Curcumina	República do Irão NCT01917890
“Pharmacokinetics of curcumin in healthy volunteers	Completo / sem resultados	Intervencional	Curcumina	EUA NCT00181662

Título	Estado	Tipo de estudo	Composto	País/nº processo
“Curcumin Biomarkers”	Completo / sem resultados	Fase I	Comprimidos de curcumina complexo C3®	EUA NCT01333917
“Curcumin pharmacokinetics”	Completo / sem resultados		Curcumina	EUA NCT01330810
“Adjuvant Curcumin to Assess Recurrence Free Survival in Patients Who Have Had a Radical Prostatectomy”	A recrutar	Fase 2	Curcumina	EUA NCT02064673
“The Effects of Oral Curcumin on Heme Oxygenase-I (HO-I) in Healthy Male Subjects (CUMAHS)”	Completo	Fase I	Curcumina	Austria NCT00895167
“Dietary Supplement of Curcumin in Subjects With Active Relapsing Multiple Sclerosis Treated With Subcutaneous Interferon Beta 1a (CONTAIN)”	A recrutar	Fase 2	Curcumina (BCM95) e IFN-β-1a	Itália NCT0151437
“Curcumin for the Prevention of Radiation-induced Dermatitis in Breast Cancer Patients”	Completo e com resultados	Fase 2	Complexo C3® de curcumina	EUA NCT01042938
“Curcumin for Type 2 Diabetic Patients”	Desconhecido	Fase 4	Curmina	Tailândia NCT01052597
“Micellar Curcumin and Metabolic Syndrome Biomarkers”	Ativo	Fase 2	Curcumina micelar	Alemanha NCT01925547
“A Prospective Evaluation of the Effect of Curcumin on Dose Limiting Toxicity and Pharmacokinetics of Irinotecan in Patients With Solid Tumors”	A recrutar	Fase 2	Irinotecano + Curcumina	EUA NCT01859858
“Curcumin and Cholecalciferol in Treating Patients With Previously Untreated Stage 0-II Chronic Lymphocytic Leukemia or Small Lymphocytic Lymphoma”	Ainda a não recrutar	Fase 2	Curcumina + Colecalciferol	EUA NCT02100423
“A Pilot Study of Curcumin and Ginkgo for Treating Alzheimer's Disease”	Completo	Fase 2	Extratos de curcumina e ginkgo	China NCT00164749
“Curcumin With Pre-operative Capecitabine and Radiation Therapy Followed by Surgery for Rectal Cancer”	Ainda a não recrutar	Fase 2	Curcumina + Radioterapia + Capecitabina	EUA NCT00745134
“Curcumin in Pediatric Inflammatory Bowel Disease”	Completo	Fase I	Curcumina	EUA NCT00889161

Título	Estado	Tipo de estudo	Composto	País/nº processo
“Effect of Curcumin on Lung Inflammation”	Completo	Intervencional Pré-clínico	Curcumina + Bioperina	EUA NCT01514266
“Oral Curcumin Supplementation in Middle-Aged and Older Adults Improves Vascular Function”	A recrutar	Intervencional	Curcumina em comprimidos	EUA NCT01968564
“Curcumin for Prevention of Oral Mucositis in Children Chemotherapy”	Completo	Fase 3	Curcumol	Israel NCT00475683
“Curcumin to Prevent Complications After Elective Abdominal Aortic Aneurysm (AAA) Repair”	A recrutar	Fase 2/ Fase 3	Curcumina	Canadá NCT01225094
“A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Curcumin in Leber’s Hereditary Optic Neuropathy (LHON)”	Completo	Fase 3	Curcumina	Tailândia NCT00528151
“Efficacy and Safety Curcumin in Depression”	Completo	Fase 4	Curcumina	Israel NCT01750359
“Curcumin Biomarker Trial in Head and Neck Cancer”	Ativo não a recrutar	Fase 0	Complexo C3 microgranular de curcumina ®	EUA NCT01160302
“Pilot Study of Curcumin Formulation and Ashwagandha Extract in Advanced Osteosarcoma (OSCAT)”	Desconhecido	Fase 1/ Fase 2	Curcumina em pó + Extrato de Ashwagandha	Índia NCT00689195
“Trial of Curcumin in Advanced Pancreatic Cancer”	Completo	Fase 2	Curcumina	EUA NCT00094445
“Early Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI) With Curcumin + Bioperine”	Terminado	Fase 2	Curcumina + bioperina	EUA NCT00595582
“Bio-availability of a New Liquid Turmeric Extract”	Desconhecido	Fase 1	Extrato líquido de turmerico/curcumina	Israel NCT00542711
“Curcumin in Rheumatoid Arthritis”	Desconhecido	Fase 0	Curcumina	Califórnia-EUA NCT00752154
“Curcumin + Aminosalicylic Acid (5ASA) Versus 5ASA Alone in the Treatment of Mild to Moderate Ulcerative Colitis”	Desconhecido	Fase 3	Curcumina + ácido-5-aminossalicílico	Israel NCT01320436
“Effect of Antioxidant Intake on Cardiovascular Risk”	Ativo a recrutar	Intervencional	Curcumina + resveratrol	Canadá NCT01964846
“Adjunctive Curcumin for Symptomatic Adolescents With Bipolar Disorder: Brain and Body Considerations”	Ativo a recrutar	Fase 2	Curcumina	Canadá NCT01928043
“Curcumin in Patients With Mild to Moderate Alzheimer’s Disease”	Completo	Fase 2	Complexo C3 de curcumina	Califórnia-EUA NCT00099710

Título	Estado	Tipo de estudo	Composto	País/nº processo
“Effect of Curcumin as Nutraceutical in Patients of Depression”	Completo	Intervencional	Curcumina + fluoxetina	Índia NCT01022632
“The Impact of Addition of Curcumin for 10 Days Triple Therapy, on the Eradication Rate of Helicobacter Pylori Infection (CurHP)”	Completo	Intervencional	Curcumina	Israel NCT02018328
“Effect of Curcumin on Iron Metabolism in Healthy Volunteer (CURHEP)”	Completo	Fase 2	<i>Curcuma longa</i>	França NCT01489592
“Exploratory Non Comparative Study to Evaluate the Efficacy of Highly Bioavailable Curcumin (Flexofytol) in Patients With Knee Osteoarthritis”	Completo	Fase 0	Flexofytol – curcumina bio-otimizada	Bélgica NCT01909037
“Gemcitabine With Curcumin for Pancreatic Cancer”	Completo	Fase 2	Curcumina + gemcitabina	Israel NCT00192842
“Physiological Effects of New Polyphenol-enriched Foods in Humans”	Completo	Intervencional	Curcumina + polifenóis de variadas fontes	Itália NCT0128859
“Phase III Trial of Gemcitabine, Curcumin and Celebrex in Patients With Metastatic Colon Cancer”	Desconhecido	Fase 3	Celecoxib + curcumina	Israel NCT00295035
“Curcumin Bioavailability in Glioblastoma Patients”	Completo	Fase 0	Curcumina	Alemanha NCT01712542
“The Effect of Coltect (Selenium, Curcumin and Green Tea) on Irritable Bowel Syndrome”	A recrutar	Fase 2	Coltect (curcumina + chá verde + selénio)	Israel NCT01167673
“Effect of Oral Supplementation With Curcumin (Turmeric) in Patients With Proteinuric Chronic Kidney Disease”	Completo	Fase 3	Curcumina	México NCT01831193
“Anthocyanin Extract and Phospholipid Curcumin in Colorectal Adenoma (MIRACOL)”	A recrutar	Fase 2	Mirtoselect ® + Meriva ®	Itália NCT01948661
“Multicenter Study Comparing Taxotere Plus Curcumin Versus Taxotere Plus Placebo Combination in First-line Treatment of Prostate Cancer Metastatic Castration Resistant (CURTAXEL)”	A recrutar	Fase 2	Curcumina + taxotere	França NCT02095717

Título	Estado	Tipo de estudo	Composto	País/nº processo
“Phase III Trial of Gemcitabine, Curcumin and Celebrex in Patients With Advance or Inoperable Pancreatic Cancer”	Desconhecido	Fase 3	Gemcitabina + curcumina + celebrex	Israel NCT00486460
“Curcumin for the Prevention of Colon Cancer”	Completo	Fase I	Curcumina	EUA NCT00027495
“A Nutritional Supplement Capsule Containing Curcumin, Green Tea Extract, Polygonum Cuspidatum Extract, and Soybean Extract in Healthy Participants”	Completo	Intervencional	Cápsulas de variados extratos	EUA NCT007768118
“Effect of Curcumin Addition to Standard Treatment on Tumour-induced Inflammation in Endometrial Carcinoma”	A recrutar	Fase 2	Meriva®	Bélgica NCT02017353
“A phase Ib dose escalation study of LIPOCURC in patients with cancer”	A recrutar	Fase I/ Fase 2	Curcumina lipossomial	Austria NCT02138955
“The Effects of Curcuminoids on Aberrant Crypt Foci in the Human Colon”	Completo	Intervencional	Sulindac + curcumina	EUA NCT00176618
“The Efficacy and Safety of Curcuma Domestica Extracts and Ibuprofen in Knee Osteoarthritis”	Completo	Fase 3	Extratos de <i>Curcuma domestica</i> + ibuprofeno	Tailândia NCT00792818
“Safety and Preliminary Efficacy of the Treatment of Kidney Allografts With Curcumin-containing Preservation Solution”	Desconhecido	Fase I	Solução CDC (complex ciclodextrina-curcumina)	Finlândia NCT01285357
“Turmeric Effect on Reduction of Serum Prolactin and Related Hormonal Change and Adenoma Size in Prolactinoma Patients”	Desconhecido	Fase I	Curcumina	República do Irão NCT01344291
“The Efficacy and Tolerability of Coltect as Add-on in Patients With Active Ulcerative Colitis - an Open Label”	Desconhecido	Intervencional	Coltect	Israel NCT00793130
“Sulindac and Plant Compounds in Preventing Colon Cancer”	Completo	Intervencional	Curcumina + rutina + quercetina + sulindac	EUA NCT00003365
“Curcumin for the Chemoprevention of Colorectal Cancer”	Desconhecido	Fase 2	Curcuminóides	EUA NCT00118989
“A Clinical Study of Curcuminoids in the Treatment of Oral Lichen Planus”	Completo	Fase 2	Complexo C3® de curcumina	Califórnia-EUA NCT00525421

Título	Estado	Tipo de estudo	Composto	País/nº processo
“Effects of Curcumin on Postprandial Blood Glucose, and Insulin in Healthy Subjects”	Completo	Observacional	Extratos de curcumina	Suécia NCT01029327
“The Effect of Diet on Chronic Inflammation and Related Disorders Following Spinal Cord Injury”	Ainda a não recrutar	Fase 3	InflaNox + suplemento de proteína vegetal + antioxidants + ómega3 + chlorella	Canadá NCT02099890
“Growth Hormone and Exclusion Diet Therapy in Juvenile Crohn's Disease”	Desconhecido	Fase 2	Hormona de crescimento + Suplemento de combinação nutracêutico +dieta exclusiva	EUA NCT01647412
“Curcuminoids for the Treatment of Chronic Psoriasis Vulgaris”	Completo	Fase 2	Complexo C3 ® de curcumina	EUA NCT00235625
“Short Term Efficacy and Safety of Perispinal Administration of Etanercept in Mild to Moderate Alzheimer's Disease”	A recrutar	Fase I	Etanercept + Super Bio-Curcumin	EUA NCT01716637
“Effect of PERMEAPROTECT on the Quality of Life of Patients With Fibromyalgia (L2009-03)”	A recrutar	Fase I	Etanercept + Super Bio-Curcumin ®	França NCT01469936
“Study of the Cardiovascular Vitamin, CardioLife”	A recrutar	Intervencional	CardioLife	EUA NCT02088307
“Safety Study of Orally Administered Curcuminoids in Adult Subjects With Cystic Fibrosis (SEER)”	Completo	Fase I	Extrato standartizado de turmerico	EUA NCT00219882
“Role of Turmeric on Oxidative Modulation in ESRD Patients”	Completo	Fase I/Fase 2	Turmerico	República do Irão NCT01906840
“Diabetes Visual Function Supplement Study (DiVFuSS)”	Desconhecido	Intervencional	Suplemento de cápsulas nutricionais multi-constituíntes	EUA NCT01646047
“Can Fish Oil and Phytochemical Supplements Mimic Anti-Aging Effects of Calorie Restriction?”	Completo	Intervencional	Suplemento dietético	EUA NCT01752868
“Effects of Nutraperf Consumption in Runners”	Completo	Intervencional	Bebida Nutraperf ®	França NCT00799630
“Combining curcumin with FOLFOX chemotherapy in patients with inoperable colorectal cancer”	Completo / sem resultados	Fase I/ Fase2	Complexo oral C3- curcumina	Reino Unido – NCT01490996

Título	Estado	Tipo de estudo	Composto	País/nº processo
“Curcumin in preventing colorectal cancer in patients undergoing colorectal endoscopy or colorectal surgery”	A recrutar	Fase I	Curcumina	Reino Unido NCT00973869
“Phase II Study of Curcumin vs Placebo for Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients Undergoing Radiotherapy”	Ainda a não recrutar	Fase 2	Curcumina	EUA NCT01740323
“Photodynamic Therapy (PDT) for Oral Disinfection”	Completo	Fase I	Curcumina + Luz de LED azul	Brasil NCT02152475

Informação obtida no *website* da base de dados norte-americana de ensaios clínicos, tal como disponível em - <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=curcumin>; acedido no dia 10/09/2014

4.7 – Biodisponibilidade e metabolismo

A biodisponibilidade e o metabolismo da curcumina são de particular importância na sua ação em patologias. De acordo com (1), o metabolismo pode ser resumido na figura 5.

A biodisponibilidade depende, em grande parte, da hidrossolubilidade da formulação, sendo que, tal facto tem vindo a ser explorado, aquando a estruturação e posterior síntese de variadas formulações. O artigo (1) apresenta, na tabela I, as várias formulações descritas já descritas em bibliografia, com as respetivas referências.

Quando um composto, que apresenta, um número considerável de referências demonstrando o seu interesse de utilização terapêutica, mostra fraca biodisponibilidade, são tomadas medidas com o propósito de contornar esse problema. Teoricamente o aumento da biodisponibilidade do composto acarreta uma aumento da sua ação. Desta forma são testadas, em vários tipos de modelos, e de diferentes formas, essas modificações, analisados e ponderados os resultados obtidos, de acordo com o método científico. Essas modificações podem ocorrer, na própria formulação, pela utilização de outro composto auxiliador, ou atuando, de alguma forma não invasiva, no metabolismo do paciente. Este facto coloca-nos perante outra situação, a diferença metabólica, de variados fármacos, devida a diferente património genético relacionado com a etnia do paciente, que de certo modo se relaciona com o património genético e com os hábitos alimentares.

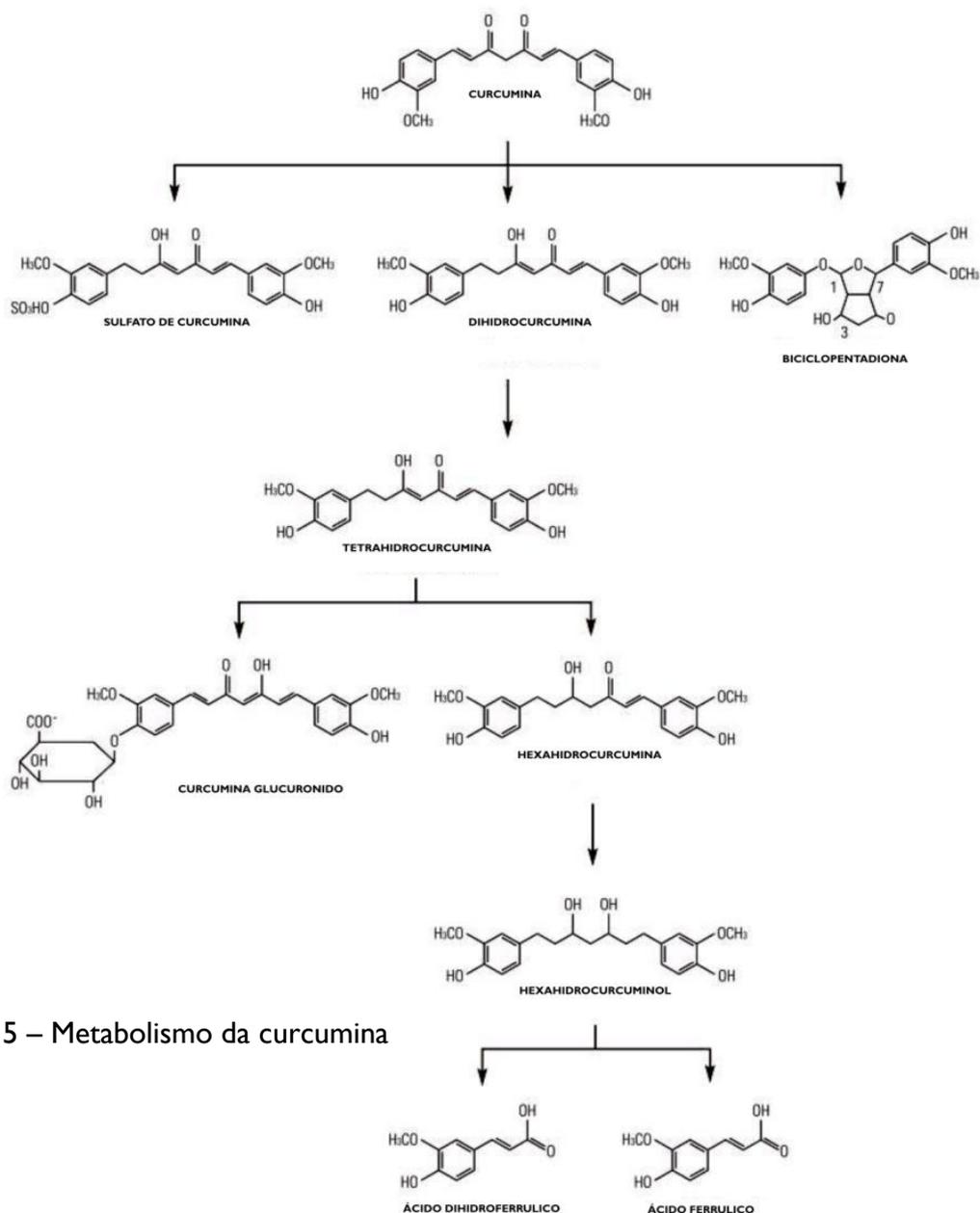


fig. 5 – Metabolismo da curcumina

4.8 – Diferenças relacionadas com o património genético do indivíduo

Nos artigos (102, 103) podemos verificar que, para diferentes etnias o património genético varia. Sendo que todos os fármacos que atuam no nosso organismo são alvo enzimático, quer para realizarem a sua ação, caso dos pró-fármacos, quer para se manterem, em concentração mensurável e ativa, evitando a sua metabolização e consequente inativação, o património enzimático do paciente tem, obviamente, um papel preponderante na ação do fármaco no seu organismo.

Será de todo interessante realizar um estudo comparativo da ação da curcumina, em diferentes etnias com variados hábitos alimentares. Essa comparação, julgamos, poderá trazer resultados importantes para compreensão, não só do seu mecanismo de ação como da importância do seu uso e disseminação na dieta alimentar.

5 – Discussão e Conclusões

O número de ensaios clínicos e estudos em células, com a curcumina ou compostos associados, é considerável, mostrando o interesse nesta planta medicinal e no seu constituinte ativo mais estudado. De facto, os estudos em células evidenciaram vários processos biológicos nos quais a curcumina parece atuar, nomeadamente (i) controlo dos mecanismos apoptóticos; (ii) regulação do ciclo celular com subsequente inibição da proliferação e viabilidade celular; (iii) controlo de processos inflamatórios, nomeadamente por modulação do balanço de oxidação/redução; (iv) alteração da expressão de fatores de crescimento; (v) controlo da angiogénese. Tal diversidade de efeitos parece resultar na ação de várias vias e alteração de fatores moleculares, tendo-se observado que a curcumina atua em alguns fatores-alvo (tais como o VEGF) nas novas terapias antineoplásicas (10, 14, 15, 49).

Contudo, embora consideremos os resultados obtidos, para as várias linhagens celulares, bastante promissores, devemos referir que a extrapolação para resultados em seres humanos não é linear, havendo variados fatores a considerar. Não obstante os resultados obtidos nos ensaios analisados sugerem que este composto apresenta propriedades e ações dignas de uma maior exploração científica, com estudos mais completos e mais precisos que permitam avanços nas terapias tumorais, com a sua inclusão, quer como agente auxiliador de ação, quer como fármaco único. O número de regressões no estado de doença revelou-se significativo, justificando um maior aprofundamento das suas ações (97, 98, 100). Não foram observados efeitos adversos significativos (97-100).

Salienta-se que o número total de indivíduos, envolvido nestes ensaios, já pode ser considerado relevante, e o facto de estarem a ser efetuadas avaliações de uso concomitante com antineoplásicos, pode vir a trazer resultados muito promissores, no uso da interação que ocorre entre estes constituintes. Sendo a curcumina inibidora das CYPs 1A2 e 2A6, poder-se-á reduzir a dose dos antineoplásicos que são metabolizados por estas isoenzimas, como por exemplo, a cisplatina e o docetaxel, conforme indicado na tabela 2 {Mendonca, 2013 #35}{Ye, 2012 #264}{Tsai, 2011 #109}{Yin, 2012 #282}.

Na verdade, o facto de a curcumina atuar em variadas enzimas e fatores celulares importantes – tais como as CYP1A 2 e CYP2A 6 e p-glicoproteína – potencia a ocorrência

de múltiplas interações medicamentosas (30, 31). Se, por um lado, estas se podem revelar benéficas para o paciente (*vide* exemplos da cisplatina e docetaxel mencionados *supra*), por outro lado, estas poderão potenciar os efeitos adversos de outros fármacos ou levar a uma redução da sua ação. Assim, deveremos ter em consideração a medicação que o paciente se encontra a realizar, se queremos adicionar a curcumina. Infelizmente, é difícil prever quantitativamente a influência da curcumina na metabolização dos fármacos com os quais esta é co-administrada, até porque, as enzimas da família do CYP450, são altamente polimórficas, apresentando elevada variabilidade inter-individual (102, 103).

Na sequência desta questão, é importante também salientar que, a grande maioria destes estudos, tem vindo a ser realizado, em indivíduos de etnia asiática, sendo que existem diferenças metabólicas em várias etnias, inclusive no que diz respeito às isoformas de CYP expressas (102, 103). Os estudos deverão incluir indivíduos de outras etnias, para possibilitar uma generalização dos resultados. Note-se que, para além da etnia, o património enzimático do indivíduo depende dos seus hábitos alimentares e também do estado de doença.

Uma outra condicionante farmacocinética, relativa ao uso de curcumina, prende-se com a sua baixa biodisponibilidade. Não obstante, estão a ser desenvolvidas (com sucesso) várias estratégias para aumentar a referida biodisponibilidade, as quais assentam em três mecanismos, nomeadamente (i) modificação da formulação ou forma de administração; (ii) bloqueio do metabolismo ou mecanismos metabólicos, pela administração conjunta de outros fármacos / substâncias; (iii) conjugação da molécula ou modificações estruturais desta.

Na maior parte do texto, tem sido referida a curcumina como composto ativo com propriedades antitumorais, antiproliferativas, inibidoras da angiogénese, de entre outras. Dos compostos presentes no açafrão das Índias, a curcumina é o composto mais estudado. Contudo, convém lembrar que o açafrão das Índias não é a curcumina e a percentagem deste constituinte ativo na especiaria, em si, é de cerca de 3 a 4%, conforme referido na introdução. Infelizmente, devido a falta de informação científica, e pela atual facilidade de obtenção de elevadas quantidades de informação, proveniente de fontes não fidedignas, assim como a sua rápida distribuição a nível do globo terrestre, muitos pacientes poderão acreditar que a simples ingestão de açafrão, confere todos os benefícios da curcumina, podendo inclusive, idealizar o mesmo, como uma espécie de “remédio milagroso”. Ora, a própria curcumina (da qual já existem variadas formulações disponíveis no mercado) tem ação dependente do pH do meio, apresentando características e propriedades bastante

diferentes em meio alcalino. É também um composto sensível à luz, ficando inativado por esta, devendo ser protegida em frascos escuros, em formulações sólidas opacas ou com revestimento.

Em suma, dados os seus interessantes múltiplos efeitos moleculares, a curcumina parece ser um composto promissor, para integração, na terapia de algumas neoplasias. A sua ação potenciadora da cisplatina e do docetaxel, poderá abrir caminho para que esta molécula passe a ser co-administrada com estes fármacos. Contudo, permanecem por resolver várias questões de índole farmacocinética, nomeadamente no que concerne à sua interação com enzimas, da família, CYP450 e à sua baixa biodisponibilidade. Tais questões deverão ser alvo de estudos. São ainda necessários novos ensaios clínicos, de fases mais avançadas, e envolvendo um número superior de participantes, de modo a testar a exequibilidade do seu uso na prática clínica.

6 – Bibliografia

1. Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer research and treatment : official journal of Korean Cancer Association*. 2014;46(1):2-18.
2. Bar-Sela G, Epelbaum R, Schaffer M. Curcumin as an anti-cancer agent: review of the gap between basic and clinical applications. *Current medicinal chemistry*. 2010;17(3):190-7.
3. Hutchins-Wolfbrandt A, Mistry AM. Dietary turmeric potentially reduces the risk of cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2011;12(12):3169-73.
4. Gupta SC, Kismali G, Aggarwal BB. Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy. *BioFactors (Oxford, England)*. 2013;39(1):2-13.
5. Cretu E, Trifan A, Vasincu A, Miron A. Plant-derived anticancer agents - curcumin in cancer prevention and treatment. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. 2012;116(4):1223-9.
6. Nguyen TA, Friedman AJ. Curcumin: a novel treatment for skin-related disorders. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2013;12(10):1131-7.
7. Dohare P, Garg P, Sharma U, Jagannathan NR, Ray M. Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil: in rat embolic stroke model. *BMC complementary and alternative medicine*. 2008;8:55.
8. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2009;14(2):141-53.
9. Kim TH, Jiang HH, Youn YS, Park CW, Tak KK, Lee S, et al. Preparation and characterization of water-soluble albumin-bound curcumin nanoparticles with improved antitumor activity. *International journal of pharmaceutics*. 2011;403(1-2):285-91.
10. Anand P, Nair HB, Sung B, Kunnumakkara AB, Yadav VR, Tekmal RR, et al. Design of curcumin-loaded PLGA nanoparticles formulation with enhanced cellular uptake, and increased bioactivity in vitro and superior bioavailability in vivo. *Biochemical pharmacology*. 2010;79(3):330-8.
11. Chen C, Huang X, Cai H, Xu J. Anti-proliferation and anti-angiogenesis of curcumin-K30 solid dispersion. *Zhong nan da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Central South University Medical sciences*. 2010;35(10):1029-36.
12. Chen MJ, Cheng YM, Lai PH, Wu JF, Hsu YC. In vitro biocompatibility of thermally gelling liquid mucoadhesive loaded curcuminoids in colorectal cancer chemoprevention. *International journal of colorectal disease*. 2012;27(7):869-78.
13. Lee SJ, Langhans SA. Anaphase-promoting complex/cyclosome protein Cdc27 is a target for curcumin-induced cell cycle arrest and apoptosis. *BMC cancer*. 2012;12:44.
14. Kamat AM, Tharakan ST, Sung B, Aggarwal BB. Curcumin potentiates the antitumor effects of Bacillus Calmette-Guerin against bladder cancer through the downregulation of NF-kappaB and upregulation of TRAIL receptors. *Cancer research*. 2009;69(23):8958-66.
15. Tharakan ST, Inamoto T, Sung B, Aggarwal BB, Kamat AM. Curcumin potentiates the antitumor effects of gemcitabine in an orthotopic model of human bladder cancer through suppression of proliferative and angiogenic biomarkers. *Biochemical pharmacology*. 2010;79(2):218-28.
16. Pichu S, Krishnamoorthy S, Shishkov A, Zhang B, McCue P, Ponnappa BC. Knockdown of Ki-67 by dicer-substrate small interfering RNA sensitizes bladder cancer cells to curcumin-induced tumor inhibition. *PloS one*. 2012;7(11):e48567.
17. Ip SW, Wu SY, Yu CC, Kuo CL, Yu CS, Yang JS, et al. Induction of apoptotic death by curcumin in human tongue squamous cell carcinoma SCC-4 cells is mediated through endoplasmic reticulum stress and mitochondria-dependent pathways. *Cell biochemistry and function*. 2011;29(8):641-50.

18. Kim JY, Cho TJ, Woo BH, Choi KU, Lee CH, Ryu MH, et al. Curcumin-induced autophagy contributes to the decreased survival of oral cancer cells. *Archives of oral biology*. 2012;57(8):1018-25.
19. Yadav VR, Prasad S, Kannappan R, Ravindran J, Chaturvedi MM, Vaahtera L, et al. Cyclodextrin-complexed curcumin exhibits anti-inflammatory and antiproliferative activities superior to those of curcumin through higher cellular uptake. *Biochemical pharmacology*. 2010;80(7):1021-32.
20. Jung KH, Park JW. Suppression of mitochondrial NADP(+)-dependent isocitrate dehydrogenase activity enhances curcumin-induced apoptosis in HCT116 cells. *Free radical research*. 2011;45(4):431-8.
21. Ogiwara H, Ui A, Shiotani B, Zou L, Yasui A, Kohno T. Curcumin suppresses multiple DNA damage response pathways and has potency as a sensitizer to PARP inhibitor. *Carcinogenesis*. 2013;34(11):2486-97.
22. Lu JJ, Cai YJ, Ding J. Curcumin induces DNA damage and caffeine-insensitive cell cycle arrest in colorectal carcinoma HCT116 cells. *Molecular and cellular biochemistry*. 2011;354(1-2):247-52.
23. Mosieniak G, Adamowicz M, Alster O, Jaskowiak H, Szczepankiewicz AA, Wilczynski GM, et al. Curcumin induces permanent growth arrest of human colon cancer cells: link between senescence and autophagy. *Mechanisms of ageing and development*. 2012;133(6):444-55.
24. Kossler S, Nofziger C, Jakab M, Dossena S, Paulmichl M. Curcumin affects cell survival and cell volume regulation in human renal and intestinal cells. *Toxicology*. 2012;292(2-3):123-35.
25. Guo LD, Chen XJ, Hu YH, Yu ZJ, Wang D, Liu JZ. Curcumin inhibits proliferation and induces apoptosis of human colorectal cancer cells by activating the mitochondria apoptotic pathway. *Phytotherapy research : PTR*. 2013;27(3):422-30.
26. Manikandan R, Beulaja M, Arulvasu C, Sellamuthu S, Dinesh D, Prabhu D, et al. Synergistic anticancer activity of curcumin and catechin: an in vitro study using human cancer cell lines. *Microscopy research and technique*. 2012;75(2):112-6.
27. Choi HA, Kim MR, Park KA, Hong J. Interaction of over-the-counter drugs with curcumin: influence on stability and bioactivities in intestinal cells. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2012;60(42):10578-84.
28. Pantazis P, Varman A, Simpson-Durand C, Thorpe J, Ramalingam S, Subramaniam D, et al. Curcumin and turmeric attenuate arsenic-induced angiogenesis in ovo. *Alternative therapies in health and medicine*. 2010;16(2):12-4.
29. Kim JH, Gupta SC, Park B, Yadav VR, Aggarwal BB. Turmeric (*Curcuma longa*) inhibits inflammatory nuclear factor (NF)-kappaB and NF-kappaB-regulated gene products and induces death receptors leading to suppressed proliferation, induced chemosensitization, and suppressed osteoclastogenesis. *Molecular nutrition & food research*. 2012;56(3):454-65.
30. Yue GG, Cheng SW, Yu H, Xu ZS, Lee JK, Hon PM, et al. The role of turmerones on curcumin transportation and P-glycoprotein activities in intestinal Caco-2 cells. *Journal of medicinal food*. 2012;15(3):242-52.
31. Graber-Maier A, Buter KB, Aeschlimann J, Bittel C, Kreuter M, Drewe J, et al. Effects of *Curcuma* extracts and curcuminoids on expression of P-glycoprotein and cytochrome P450 3A4 in the intestinal cell culture model LS180. *Planta medica*. 2010;76(16):1866-70.
32. Basile V, Ferrari E, Lazzari S, Belluti S, Pignedoli F, Imbriano C. Curcumin derivatives: molecular basis of their anti-cancer activity. *Biochemical pharmacology*. 2009;78(10):1305-15.
33. Wan SB, Yang H, Zhou Z, Cui QC, Chen D, Kanwar J, et al. Evaluation of curcumin acetates and amino acid conjugates as proteasome inhibitors. *International journal of molecular medicine*. 2010;26(4):447-55.
34. Chirio D, Gallarate M, Peira E, Battaglia L, Serpe L, Trotta M. Formulation of curcumin-loaded solid lipid nanoparticles produced by fatty acids coacervation technique. *Journal of microencapsulation*. 2011;28(6):537-48.
35. Almanaa TN, Geusz ME, Jamasbi RJ. Effects of curcumin on stem-like cells in human esophageal squamous carcinoma cell lines. *BMC complementary and alternative medicine*. 2012;12:195.

36. Cai XZ, Huang WY, Qiao Y, Du SY, Chen Y, Chen D, et al. Inhibitory effects of curcumin on gastric cancer cells: a proteomic study of molecular targets. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2013;20(6):495-505.
37. Abdullah Thani NA, Sallis B, Nuttall R, Schubert FR, Ahsan M, Davies D, et al. Induction of apoptosis and reduction of MMP gene expression in the U373 cell line by polyphenolics in *Aronia melanocarpa* and by curcumin. *Oncology reports*. 2012;28(4):1435-42.
38. Wu B, Yao H, Wang S, Xu R. DAPK1 modulates a curcumin-induced G2/M arrest and apoptosis by regulating STAT3, NF-kappaB, and caspase-3 activation. *Biochemical and biophysical research communications*. 2013;434(1):75-80.
39. Wu B, Yao X, Nie X, Xu R. Epigenetic reactivation of RANK in glioblastoma cells by curcumin: involvement of STAT3 inhibition. *DNA and cell biology*. 2013;32(6):292-7.
40. Ramachandran C, Nair SM, Escalon E, Melnick SJ. Potentiation of etoposide and temozolomide cytotoxicity by curcumin and turmeric force in brain tumor cell lines. *Journal of complementary & integrative medicine*. 2012;9:Article 20.
41. Yue GG, Chan BC, Hon PM, Kennelly EJ, Yeung SK, Cassileth BR, et al. Immunostimulatory activities of polysaccharide extract isolated from *Curcuma longa*. *International journal of biological macromolecules*. 2010;47(3):342-7.
42. Cheng CY, Lin YH, Su CC. Curcumin inhibits the proliferation of human hepatocellular carcinoma J5 cells by inducing endoplasmic reticulum stress and mitochondrial dysfunction. *International journal of molecular medicine*. 2010;26(5):673-8.
43. Prakobwong S, Gupta SC, Kim JH, Sung B, Pinlaor P, Hiraku Y, et al. Curcumin suppresses proliferation and induces apoptosis in human biliary cancer cells through modulation of multiple cell signaling pathways. *Carcinogenesis*. 2011;32(9):1372-80.
44. Mendonca LM, da Silva Machado C, Teixeira CC, de Freitas LA, Bianchi Mde L, Antunes LM. Curcumin reduces cisplatin-induced neurotoxicity in NGF-differentiated PC12 cells. *Neurotoxicology*. 2013;34:205-11.
45. Meng QX, Roubin RH, Hanrahan JR. Ethnopharmacological and bioactivity guided investigation of five TCM anticancer herbs. *Journal of ethnopharmacology*. 2013;148(1):229-38.
46. Yue GG, Chan BC, Hon PM, Lee MY, Fung KP, Leung PC, et al. Evaluation of in vitro anti-proliferative and immunomodulatory activities of compounds isolated from *Curcuma longa*. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2010;48(8-9):2011-20.
47. Yen FL, Wu TH, Tzeng CW, Lin LT, Lin CC. Curcumin nanoparticles improve the physicochemical properties of curcumin and effectively enhance its antioxidant and antihepatoma activities. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010;58(12):7376-82.
48. Schaaf C, Shan B, Buchfelder M, Losa M, Kreutzer J, Rachinger W, et al. Curcumin acts as anti-tumorigenic and hormone-suppressive agent in murine and human pituitary tumour cells in vitro and in vivo. *Endocrine-related cancer*. 2009;16(4):1339-50.
49. Shan B, Schaaf C, Schmidt A, Lucia K, Buchfelder M, Losa M, et al. Curcumin suppresses HIF1A synthesis and VEGFA release in pituitary adenomas. *The Journal of endocrinology*. 2012;214(3):389-98.
50. Qiao Q, Jiang Y, Li G. Curcumin improves the antitumor effect of X-ray irradiation by blocking the NF-kappaB pathway: an in-vitro study of lymphoma. *Anti-cancer drugs*. 2012;23(6):597-605.
51. Banderali U, Belke D, Singh A, Jayanthan A, Giles WR, Narendran A. Curcumin blocks Kv11.1 (erg) potassium current and slows proliferation in the infant acute monocytic leukemia cell line THP-1. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2011;28(6):1169-80.
52. Yang CW, Chang CL, Lee HC, Chi CW, Pan JP, Yang WC. Curcumin induces the apoptosis of human monocytic leukemia THP-1 cells via the activation of JNK/ERK pathways. *BMC complementary and alternative medicine*. 2012;12:22.

53. Korwek Z, Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G, Alster O, Moreno-Villanueva M, Burkle A, et al. DNA damage-independent apoptosis induced by curcumin in normal resting human T cells and leukaemic Jurkat cells. *Mutagenesis*. 2013;28(4):411-6.
54. Dikmen M, Canturk Z, Ozturk Y, Tunalı Y. Investigation of the apoptotic effect of curcumin in human leukemia HL-60 cells by using flow cytometry. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*. 2010;25(6):749-55.
55. Lu JJ, Cai YJ, Ding J. The short-time treatment with curcumin sufficiently decreases cell viability, induces apoptosis and copper enhances these effects in multidrug-resistant K562/A02 cells. *Molecular and cellular biochemistry*. 2012;360(1-2):253-60.
56. Wang H, Geng QR, Wang L, Lu Y. Curcumin potentiates antitumor activity of L-asparaginase via inhibition of the AKT signaling pathway in acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia & lymphoma*. 2012;53(7):1376-82.
57. Liu Q, Loo WT, Sze SC, Tong Y. Curcumin inhibits cell proliferation of MDA-MB-231 and BT-483 breast cancer cells mediated by down-regulation of NFkappaB, cyclinD and MMP-1 transcription. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2009;16(10):916-22.
58. Sun XD, Liu XE, Huang DS. Curcumin induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells by inhibition of EGFR expression. *Molecular medicine reports*. 2012;6(6):1267-70.
59. Fang HY, Chen SB, Guo DJ, Pan SY, Yu ZL. Proteomic identification of differentially expressed proteins in curcumin-treated MCF-7 cells. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2011;18(8-9):697-703.
60. Zong H, Wang F, Fan QX, Wang LX. Curcumin inhibits metastatic progression of breast cancer cell through suppression of urokinase-type plasminogen activator by NF-kappa B signaling pathways. *Molecular biology reports*. 2012;39(4):4803-8.
61. Kim JM, Noh EM, Kwon KB, Kim JS, You YO, Hwang JK, et al. Curcumin suppresses the TPA-induced invasion through inhibition of PKCalpha-dependent MMP-expression in MCF-7 human breast cancer cells. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2012;19(12):1085-92.
62. Quiroga A, Quiroga PL, Martinez E, Soria EA, Valentich MA. Anti-breast cancer activity of curcumin on the human oxidation-resistant cells ZR-75-1 with gamma-glutamyltranspeptidase inhibition. *Journal of experimental therapeutics & oncology*. 2010;8(3):261-6.
63. Jiang M, Huang O, Zhang X, Xie Z, Shen A, Liu H, et al. Curcumin induces cell death and restores tamoxifen sensitivity in the antiestrogen-resistant breast cancer cell lines MCF-7/LCC2 and MCF-7/LCC9. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2013;18(1):701-20.
64. Wright LE, Frye JB, Gorti B, Timmermann BN, Funk JL. Bioactivity of turmeric-derived curcuminoids and related metabolites in breast cancer. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(34):6218-25.
65. Debnath S, Saloum D, Dolai S, Sun C, Averick S, Raja K, et al. Dendrimer-curcumin conjugate: a water soluble and effective cytotoxic agent against breast cancer cell lines. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. 2013;13(10):1531-9.
66. Boonrao M, Yodkeeree S, Ampasavate C, Anuchapreeda S, Limtrakul P. The inhibitory effect of turmeric curcuminoids on matrix metalloproteinase-3 secretion in human invasive breast carcinoma cells. *Archives of pharmacal research*. 2010;33(7):989-98.
67. Pongrakhananon V, Nimmannit U, Luanpitpong S, Rojanasakul Y, Chanvorachote P. Curcumin sensitizes non-small cell lung cancer cell anoikis through reactive oxygen species-mediated Bcl-2 downregulation. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*. 2010;15(5):574-85.
68. Chatterjee SJ, Pandey S. Chemo-resistant melanoma sensitized by tamoxifen to low dose curcumin treatment through induction of apoptosis and autophagy. *Cancer biology & therapy*. 2011;11(2):216-28.
69. Curic S, Wu Y, Shan B, Schaaf C, Utpadel D, Lange M, et al. Curcumin acts anti-proliferative and pro-apoptotic in human meningiomas. *Journal of neuro-oncology*. 2013;113(3):385-96.
70. Kuo CL, Wu SY, Ip SW, Wu PP, Yu CS, Yang JS, et al. Apoptotic death in curcumin-treated NPC-TW 076 human nasopharyngeal carcinoma cells is mediated through the ROS, mitochondrial

depolarization and caspase-3-dependent signaling responses. *International journal of oncology*. 2011;39(2):319-28.

71. Lee DS, Lee MK, Kim JH. Curcumin induces cell cycle arrest and apoptosis in human osteosarcoma (HOS) cells. *Anticancer research*. 2009;29(12):5039-44.

72. Li Y, Zhang J, Ma D, Zhang L, Si M, Yin H, et al. Curcumin inhibits proliferation and invasion of osteosarcoma cells through inactivation of Notch-1 signaling. *The FEBS journal*. 2012;279(12):2247-59.

73. Watson JL, Greenshields A, Hill R, Hilchie A, Lee PW, Giacomantonio CA, et al. Curcumin-induced apoptosis in ovarian carcinoma cells is p53-independent and involves p38 mitogen-activated protein kinase activation and downregulation of Bcl-2 and survivin expression and Akt signaling. *Molecular carcinogenesis*. 2010;49(1):13-24.

74. Youns M, Fathy GM. Upregulation of extrinsic apoptotic pathway in curcumin-mediated antiproliferative effect on human pancreatic carcinogenesis. *Journal of cellular biochemistry*. 2013;114(12):2654-65.

75. Yallapu MM, Ebeling MC, Khan S, Sundram V, Chauhan N, Gupta BK, et al. Novel curcumin-loaded magnetic nanoparticles for pancreatic cancer treatment. *Molecular cancer therapeutics*. 2013;12(8):1471-80.

76. Bisht S, Mizuma M, Feldmann G, Ottenhof NA, Hong SM, Pramanik D, et al. Systemic administration of polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin (NanoCurc) blocks tumor growth and metastases in preclinical models of pancreatic cancer. *Molecular cancer therapeutics*. 2010;9(8):2255-64.

77. Choi HY, Lim JE, Hong JH. Curcumin interrupts the interaction between the androgen receptor and Wnt/beta-catenin signaling pathway in LNCaP prostate cancer cells. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2010;13(4):343-9.

78. Teiten MH, Gaigneaux A, Chateauvieux S, Billing AM, Planchon S, Fack F, et al. Identification of differentially expressed proteins in curcumin-treated prostate cancer cell lines. *Omics : a journal of integrative biology*. 2012;16(6):289-300.

79. Teiten MH, Gaascht F, Cronauer M, Henry E, Dicato M, Diederich M. Anti-proliferative potential of curcumin in androgen-dependent prostate cancer cells occurs through modulation of the Wingless signaling pathway. *International journal of oncology*. 2011;38(3):603-11.

80. Shu L, Khor TO, Lee JH, Boyanapalli SS, Huang Y, Wu TY, et al. Epigenetic CpG demethylation of the promoter and reactivation of the expression of Neurog1 by curcumin in prostate LNCaP cells. *The AAPS journal*. 2011;13(4):606-14.

81. Rao KV, Samikkannu T, Dakshayani KB, Zhang X, Sathaye SS, Indap MA, et al. Chemopreventive potential of an ethyl acetate fraction from *Curcuma longa* is associated with upregulation of p57(kip2) and Rad9 in the PC-3M prostate cancer cell line. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2012;13(3):1031-8.

82. Kurapati KR, Samikkannu T, Kadiyala DB, Zainulabedin SM, Gandhi N, Sathaye SS, et al. Combinatorial cytotoxic effects of *Curcuma longa* and *Zingiber officinale* on the PC-3M prostate cancer cell line. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2012;23(4):139-46.

83. Yallapu MM, Jaggi M, Chauhan SC. beta-Cyclodextrin-curcumin self-assembly enhances curcumin delivery in prostate cancer cells. *Colloids and surfaces B, Biointerfaces*. 2010;79(1):113-25.

84. Saha A, Kuzuhara T, Echigo N, Fujii A, Suganuma M, Fujiki H. Apoptosis of human lung cancer cells by curcumin mediated through up-regulation of "growth arrest and DNA damage inducible genes 45 and 153". *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2010;33(8):1291-9.

85. Chen L, Tian G, Shao C, Cobos E, Gao W. Curcumin modulates eukaryotic initiation factors in human lung adenocarcinoma epithelial cells. *Molecular biology reports*. 2010;37(7):3105-10.

86. Zhang J, Zhang T, Ti X, Shi J, Wu C, Ren X, et al. Curcumin promotes apoptosis in A549/DDP multidrug-resistant human lung adenocarcinoma cells through an miRNA signaling pathway. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010;399(1):1-6.

87. Ye MX, Zhao YL, Li Y, Miao Q, Li ZK, Ren XL, et al. Curcumin reverses cis-platin resistance and promotes human lung adenocarcinoma A549/DDP cell apoptosis through HIF-1alpha and caspase-3

mechanisms. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2012;19(8-9):779-87.

88. Ko JC, Tsai MS, Weng SH, Kuo YH, Chiu YF, Lin YW. Curcumin enhances the mitomycin C-induced cytotoxicity via downregulation of MKK1/2-ERK1/2-mediated Rad51 expression in non-small cell lung cancer cells. *Toxicology and applied pharmacology*. 2011;255(3):327-38.

89. Saha A, Kuzuhara T, Echigo N, Suganuma M, Fujiki H. New role of (-)-epicatechin in enhancing the induction of growth inhibition and apoptosis in human lung cancer cells by curcumin. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2010;3(8):953-62.

90. Tsai MS, Weng SH, Kuo YH, Chiu YF, Lin YW. Synergistic effect of curcumin and cisplatin via down-regulation of thymidine phosphorylase and excision repair cross-complementary 1 (ERCC1). *Molecular pharmacology*. 2011;80(1):136-46.

91. Lin HP, Kuo LK, Chuu CP. Combined treatment of curcumin and small molecule inhibitors suppresses proliferation of A549 and H1299 human non-small-cell lung cancer cells. *Phytotherapy research : PTR*. 2012;26(1):122-6.

92. Weng SH, Tsai MS, Chiu YF, Kuo YH, Chen HJ, Lin YW. Enhancement of mitomycin C-induced cytotoxicity by curcumin results from down-regulation of MKK1/2-ERK1/2-mediated thymidine phosphorylase expression. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2012;110(3):298-306.

93. Yin H, Guo R, Xu Y, Zheng Y, Hou Z, Dai X, et al. Synergistic antitumor efficiency of docetaxel and curcumin against lung cancer. *Acta biochimica et biophysica Sinica*. 2012;44(2):147-53.

94. Sreenivasan S, Thirumalai K, Krishnakumar S. Expression profile of genes regulated by curcumin in Y79 retinoblastoma cells. *Nutrition and cancer*. 2012;64(4):607-16.

95. Wong TF, Takeda T, Li B, Tsuiji K, Kitamura M, Kondo A, et al. Curcumin disrupts uterine leiomyosarcoma cells through AKT-mTOR pathway inhibition. *Gynecologic oncology*. 2011;122(1):141-8.

96. Singh M, Singh N. Curcumin counteracts the proliferative effect of estradiol and induces apoptosis in cervical cancer cells. *Molecular and cellular biochemistry*. 2011;347(1-2):1-11.

97. Bayet-Robert M, Kwiatkowski F, Leheurteur M, Gachon F, Planchat E, Abrial C, et al. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer biology & therapy*. 2010;9(1):8-14.

98. Ghalaut VS, Sangwan L, Dahiya K, Ghalaut PS, Dhankhar R, Saharan R. Effect of imatinib therapy with and without turmeric powder on nitric oxide levels in chronic myeloid leukemia. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2012;18(2):186-90.

99. Gota VS, Maru GB, Soni TG, Gandhi TR, Kochar N, Agarwal MG. Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010;58(4):2095-9.

100. Joshi JV, Paradkar PH, Jagtap SS, Agashe SV, Soman G, Vaidya AB. Chemopreventive potential and safety profile of a Curcuma longa extract in women with cervical low-grade squamous intraepithelial neoplasia. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2011;12(12):3305-11.

101. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *The AAPS journal*. 2013;15(1):195-218.

102. Buch S, Kotekar A, Kawle D, Bhisey R. Polymorphisms at CYP and GST gene loci. Prevalence in the Indian population. *European journal of clinical pharmacology*. 2001;57(6-7):553-5.

103. Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2001;41:815-50.

104. Sertel S, Eichhorn T, Bauer J, Hock K, Plinkert PK, Efferth T. Pharmacogenomic determination of genes associated with sensitivity or resistance of tumor cells to curcumin and curcumin derivatives. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2012;23(8):875-84.

Bibliografia de websites

105 . NCI – *National Cancer Institute* - <http://www.cancer.gov/> - acedido em várias datas com início em 15/04/2014

106 . NIH – *National Institutes of Health* - <http://www.nih.gov/> - acedidos em várias datas com início em 18/04/2014

107 . EMA – *European Medicines Agency* - <http://www.ema.europa.eu/ema/> - acedido em várias datas com início em 31/07/2014

108 . PubChem - <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> - acedidos em várias datas com início em 28/04/2014

109 . *The Ayurvedic Pharmacopoeia of India* – vol.1 - <http://www.ayurveda.hu/api/API-Vol-1.pdf> - acedido em várias datas com início em 2/08/2014

110 . Pharmacopea online USP32 - <http://www.uspbpep.com/> - acedida em várias datas com início em 2/08/2014

111. *Website* oficial da base norte-americana de ensaios clínicos - www.clinicaltrials.gov - acedida várias vezes com início em 2/09/2014

Anexos

Tabela onde se representa as diferentes formulações de curcumina/turmérico, encontradas na amostra de estudos trabalhados

Formulação	Referência
complexo com a ciclodextrina	(19)
nanopartícula CurNP	(10)
acetatos de curcumina	(33)
nanopartículas com soro humano de albumina	(9)
dispersão sólida de curcumina Cur-K30	(11)
nanopartícula lipídica sólida	(34)
formulação de libertação localizada com Polaxamer 407	(12)
nanopartícula CURN	(47)
conjugado dendrímero-curcumina	(65)
formulação magnética em nanopartículas	(75)
nanopartícula NanoCur	(76)
transportador, um complexo de inclusão da curcumina com β -ciclodextrina, CD30	(83)
partícula lipídica sólida, SLCP	(99)
formulação à base de extrato de turmérico, NBFR-03	(100)