

UNIVERSIDADE DE MARÍLIA

RICARDO DE ALVARES GOULART

**DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: ASPECTOS GERAIS E PAPEL DA
*CURCUMA LONGA***

MARÍLIA

2020

RICARDO DE ALVARES GOULART

**DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: ASPECTOS GERAIS E PAPEL DA
*CURCUMA LONGA***

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Elen Landgraf Guiguer

Coorientadora: Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho

MARÍLIA

2020

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura: Ricardo de Alvares Goulart

Data: 23 / 10 / 2020

Goulart, Ricardo de Alvares

Doença inflamatória intestinal: aspectos gerais e papel da Curcuma Longa / Ricardo de Alvares Goulart. - Marília: UNIMAR, 2020.

58f.

Dissertação (Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – Arquitetura, Estrutura e suas Relações com a Reabilitação Funcional) – Universidade de Marília, Marília, 2020.

Orientação: Profa. Dra. Elen Landgraf Guiguer

1. Curcuma Longa 2. Curcumin 3. Doença Inflamatória Intestinal 4. Retocolite Ulcerativa I. Goulart, Ricardo de Alvares

CDD – 616.34

FOLHA DE APROVAÇÃO

RICARDO DE ALVARES GOULART

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: ASPECTOS GERAIS E PAPEL DA *CURCUMA LONGA*

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientador: Profa. Dra. Elen Landgraf Guiguer

Aprovado em: ____/____/____

Coordenação do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação

Considerações: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha esposa Sandra Maria Barbalho,

...que me fez sentir vontade de retornar ao estudo,

...que representa amor, paz e plenitude,

...que me fez mais forte, que me fez voar!

AGRADECIMENTOS

Há pessoas que são imprescindíveis em nossas vidas. Tanto para o convívio pessoal quanto para o bom andamento dos compromissos profissionais. A realização deste Mestrado não teria sido possível sem a imensa ajuda de muitas pessoas. Meus sinceros agradecimentos:

À minha orientadora Profa. Dra. Elen Landgraf Guiguer,

À minha coorientadora Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho,

Ao Prof. Dr. Adriano Cressoni Araújo,

Ao Prof. Dr. Claudio José Rubira,

Ao Prof. Dr. Rogério Leone Buchaim,

A Vinícius Marinho Lima, Júlia Novaes Matias e Gabriela Achete de Souza, alunos da Graduação do Curso de Medicina da UNIMAR,

Aos amigos da primeira turma de Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação - UNIMAR,

Aos professores do Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação - UNIMAR, em especial a Profa. Dra. Karina Rocha Pomini pelo auxílio na formatação da dissertação;

A tantos amigos que não nomearei por não cair no risco de esquecer de ninguém,

A UNIMAR, por vinte e um anos ligados a esta instituição, fazendo com que ela se tornasse a mais importante em minha vida.

...sem vocês esta conquista não teria sido alcançada!

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Agradeço imensamente:

Ao Dr. Márcio Mesquita Serva, Magnífico Reitor da Universidade de Marília;

A Profa. Regina Lúcia Ottaiano Losasso Serva, Magnífica Vice-reitora da Universidade de Marília;

A Profa. Dra. Fernanda Mesquita Serva, Digníssima Pró-reitora de Pesquisa, Pós-graduação e Ação Comunitária da Universidade de Marília;

Ao Sr. Marco Antônio Teixeira, Digníssimo Pró-reitor Administrativo da Universidade de Marília;

Ao Prof. José Roberto Marques de Castro, Digníssimo Pró-reitor de Graduação da Universidade de Marília;

A Dra. Márcia Mesquita Serva Reis, Diretora Superintendente do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao coordenador do programa de pós-graduação Prof. Dr. Rogério Leone Buchaim;

Aos docentes do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação;

Às secretárias da Pós-graduação Thaís Helena Camprubi Brunetti e Andréa dos Santos Infante Hermínio.

muito obrigado a todos!

DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL: ASPECTOS GERAIS E PAPEL DA *CURCUMA LONGA*

RESUMO: O desequilíbrio entre a microbiota intestinal e o hospedeiro está relacionado a diferentes doenças, dentre elas a doença inflamatória intestinal (DII). As principais formas de DII são Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU) que são tratadas normalmente com aminossalicilatos, corticoesteróides, imunobiológicos e imunossupressores. Porém, muitos pacientes são refratários a essas medicações e muitos apresentam inúmeros efeitos colaterais. Alguns estudos demonstram que as plantas podem ter efeitos positivos no tratamento da DII, principalmente devido à presença de compostos bioativos que apresentam ações antiinflamatórias e antioxidantes. Nesse contexto o açafrão (*Curcuma longa* Linnaeus) ou cúrcuma é uma planta que possui estas propriedades. Dentre os inúmeros compostos bioativos presentes na cúrcuma está o curcumin, que vem sendo extensivamente estudado em diferentes patologias. Em virtude do exposto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática seguida de meta-análise de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que investigaram a eficácia da *Curcuma longa* em pacientes com RCU (não foram encontrados ensaios clínicos com DC até o momento da realização da meta-análise). MEDLINE, EMBASE e COCHRANE foram as bases de dados utilizadas e os descritores utilizados foram *Curcuma longa* ou Curcuminoids ou Curcumin ou Turmeric e Doença Inflamatória Intestinal ou Retocolite Ulcerativa ou Doença de Crohn. Quatro ECRs preencheram os critérios de elegibilidade para a meta-análise. Para o desfecho de remissão clínica, a diferença de risco de MH apresentou significância para remissão clínica (diferença de risco de MH = 0,31, IC 95% = 0,02, 0,60; I² = 82%; Z = 2,10 (p = 0,04)), mas não foi significativo para melhora clínica (MH-diferença de risco = 0,24, IC 95% = -0,15, 0,63; I² = 90%; Z = 1,19 (p = 0,23)). Com base em nossos resultados, podemos afirmar que o uso de curcumin tem efeitos benéficos na remissão clínica em pacientes com RCU.

Palavras-chave: Doença Inflamatória Intestinal, Retocolite Ulcerativa, *Curcuma longa*, curcumin.

INFLAMMATORY INTESTINAL DISEASE: GENERAL ASPECTS AND ROLE OF *CURCUMA LONGA*

ABSTRACT: The imbalance between the intestinal microbiota and the host is related to different diseases, such as inflammatory bowel disease (IBD). The main forms of IBD are Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC), which are usually treated with corticosteroids, mesalazine, azathioprine, immunobiologicals and others. However, many patients are refractory to these medications and many have numerous side effects. Some studies show that plants can have positive effects in the treatment of IBD, mainly due to the presence of bioactive compounds that have anti-inflammatory and antioxidant actions. Saffron (*Curcuma longa* Linnaeus) or turmeric is a plant that has these properties. Among the numerous bioactive compounds present in turmeric is curcumin, which has been extensively studied in different pathologies. Some studies have shown that some plants may have positive effects in the treatment of IBD, mainly due to the presence of bioactive compounds that exhibit anti-inflammatory and antioxidant actions. Saffron (*Curcuma longa* Linnaeus) or turmeric is one of these plants with various medicinal properties, including anti-inflammatory effects. In view of the above, the aim of this study was to perform a systematic review of randomized clinical trials (RCTs) that investigated the efficacy of *Curcuma longa* in UC patients (no clinical trials with CD were found until the time of the meta-analysis). MEDLINE, EMBASE, and Cochrane Library were searched and the descriptors used were *Curcuma longa* or Curcuminoids or Curcumin or Turmeric and Inflammatory Bowel Disease or Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. Four RCTs met the eligibility criteria for the meta-analysis. For the clinical remission outcome, the M-H-Risk Difference presented significance for clinical remission (M-H-Risk Difference = 0.31, 95% CI = 0.02, 0.60; I² = 82%; Z = 2.10 (p = 0.04)), but no significant difference for clinical improvement (M-H-Risk Difference = 0.24, 95% CI = -0.15, 0.63; I² = 90%; Z = 1.19 (p = 0.23)). Based on our results, we can say that the use of curcumin has beneficial effects on clinical remission in patients with UC.

Key words: Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis, *Curcuma longa*, curcumin.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama da seleção dos artigos incluídos no estudo de acordo com as diretrizes do PRISMA	28
Figura 2. Gráfico Forest para a ocorrência de remissão e melhora clínica em pacientes tratados com curcumin ou placebo	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características dos quatro Ensaios Clínicos Randomizados incluídos.....	30
Tabela 2. Tabela descritiva dos vieses dos Estudos Clínicos Randomizados que foram incluídos.....	32
Tabela 3. Avaliação do poder de evidência de acordo com o GRADE.....	33

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVO	20
3. METODOLOGIA.....	24
3.1 Critérios elegíveis e seleção do estudo.....	24
3.2 Extração de dados.....	24
3.3 Critérios de exclusão	24
3.4 Análise Estatística.....	25
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
5. CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS	44

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) constituem um problema de saúde pública que pode atingir também a população jovem levando a um curso clínico prolongado e recidivante, afetando a educação, capacidade para o trabalho, produtividade e qualidade de vida. Podem se apresentar sob duas formas principais que são a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RCU). Estas duas formas são as principais manifestações fenotípicas clínicas da doença inflamatória e chega a atingir de dez a vinte casos a cada cem mil habitantes. Estas doenças têm um impacto significativo na vida dos pacientes com uma gama de sinais e sintomas: febre, náusea, distensão abdominal, dor abdominal e diarreia recorrente. Estes sinais e sintomas podem perdurar por vários dias e ter complicações graves com necessidade de intervenção cirúrgica (SADEGHI et al, 2020; TOPAL et al., 2020).

Tanto a DC quanto a RCU são entidades auto-ímmunes poligênicas de etiologia multifatorial de alta complexidade e partilham características semelhantes que podem ser diferenciadas por predisposição genética, fatores de risco e características clínicas, endoscópicas e histológicas. As manifestações são sistêmicas e podem afetar gravemente o trato gastrointestinal, além de quadros extra-intestinais frequentes e outras condições auto-ímmunes associadas. Estas manifestações surgem em indivíduos susceptíveis e normalmente relacionam-se a um gatilho ambiental que leva a uma resposta imunológica da mucosa intestinal. (ANDREOU et al., 2020; BILSKI et al., 2020; FRIEDRICH et al., 2019; GRAHAM et al., 2020; LEPKES et al, 2020).

A homeostase no sistema gastrointestinal representa um processo dinâmico e bastante complexo, no qual normalmente se observa um perfeito equilíbrio entre a microbiota e o hospedeiro, que tem a capacidade de identificar e responder de forma apropriada ao conteúdo luminal do trato gastrointestinal. Esta capacidade de reconhecimento e interação evoluiu ao longo de milhões de anos e é possível graças ao revestimento celular único denominado de barreira colônica que permite a separação entre o lúmen intestinal e as células estereis que estão protegidas por um muco constituído principalmente por glicoproteínas. Esta barreira mucosa é a principal forma de separação da porção estéril de uma carga enorme de microrganismos presentes no trato gastrointestinal. Juntamente com o epitélio, o sistema imunológico intestinal tem desafio crítico de distinguir os comensais de microrganismos patogênicos através de mecanismos ainda não totalmente elucidados (BALESTRIERI et al., 2020; CAER et al., 2020; COONEY et al., 2016; LAVELLE et al., 2010). Dessa forma, a homeostase do sistema gastrintestinal desempenha um papel crítico na imunidade da mucosa e, dessa forma seu

desequilíbrio está implicado em diferentes doenças, incluindo as DII, doenças da sociedade moderna e requerem estratégias de tratamento que prolonguem a expectativa e a qualidade de vida do paciente (CARVALHO et al., 2020; MARTON et al., 2019).

O tratamento das DII geralmente envolve terapia medicamentosa, porém, essas medicações, além do custo elevado estão associadas a inúmeros efeitos colaterais devido à acentuada supressão do sistema imunológico. Por estas razões, a terapia convencional tem limitações, especialmente no que se refere a complicações e falha na resposta (CARVALHO et al., 2020; MOSHEN et al., 2019; ZHENG et al., 2019).

Alguns estudos demonstram que as plantas podem ter efeitos benéficos no tratamento das DII, principalmente devido à presença de compostos bioativos com ações anti-inflamatória e antioxidante. O açafrão ou *turmeric* (*Curcuma longa* Linnaeus) ou cúrcuma é uma dessas plantas com várias propriedades medicinais, incluindo efeitos anti-inflamatórios (CHANDAN et al., 2020; GOPU et al., 2015; JAIN et al., 2019; LEE et al., 2020; SAHEKBAR et al., 2016; STOHS et al., 2020; YANG et al., 2017).

A *Curcuma longa* L. é uma planta herbácea e perene pertencente à família Zingiberaceae. É típica de clima tropical, quente e úmido, e nativa do sudeste da Ásia. Seus rizomas são usados no tratamento de artrite, amenorréia, aterosclerose e uma infinidade de outras condições (ASADI et al., 2020; JUDAKI et al., 2017; KWIECIEN et al., 2019; MOUZAQUI et al., 2020; STOHS et al., 2020).

Curcumin, bisdemethoxycurcumin e demethoxycurcumin são os principais compostos encontrados nos rizomas de *Curcuma longa* e são denominados curcuminoides. Encontram-se respectivamente em concentrações de 77%, 17% e 3%, estando associados a efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes, antimutagênicos, antidiabéticos, antibacterianos, hepatoprotetores, expectorantes e anticancerígenos. O curcumin, componente mais estudado, é responsável pela coloração amarela típica da planta. É uma molécula polifenólica, lipofílica, caracterizada por dois anéis aromáticos ligados por dois grupos carbonila insaturados que conferem pouca solubilidade em água. Esse pode ser um dos agregados funcionais críticos responsáveis pela heterogeneidade das atividades biológicas desse composto (ESMAEILI et al., 2020; MAZIERO et al., 2018)

O mecanismo da atividade antiinflamatória do curcumin ocorre por meio da inibição da síntese de IL-2, IL-12 e Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), além de diminuir a ativação mitogênica de leucócitos. Esses efeitos podem ser mediados pela inibição do Fator de Transcrição Nuclear κ B (NF- κ B), que desempenha um papel significativo na regulação da transcrição da expressão gênica pró-inflamatória. Além disso, o curcumin tem efeitos

inibitórios sobre a ciclooxigenase (COX-1, COX-2), Interferon- γ (IFN- γ) e Óxido Nítrico Sintase induzida (iNOS). Estas propriedades levam a crer que a *Curcuma longa*/curcumin poderiam ser novos agentes terapêuticos para pacientes com DII (CHAUHAN et al., 2019; GRAMMATIKOPOULOU et al., 2018; QUEZADA & CROSS, 2019; MAZIERO et al., 2018).

Conforme o exposto acima, as terapias farmacológicas convencionais disponíveis para as DII demonstram algumas limitações, o que traz a necessidade de alternativas efetivas e mais seguras. Nesse sentido a *Curcuma longa* se mostra promissora devido principalmente aos seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores de seus constituintes. Assim, o presente trabalho teve por objetivo realizar uma revisão sistemática seguida de meta-análise sobre os efeitos desta planta nas DII.



2. OBJETIVO



2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática seguida de meta-análise sobre os efeitos da *Curcuma longa* L. nas DII.



3. METODOLOGIA



3. METODOLOGIA

Para esta revisão foram consultadas as bases de dados PUBMED, PMC, COCHRANE e EMBASE. Os princípios delineadores foram baseados no modelo PRISMA (*Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-Analysis*) (MOHER et al., 2009). A Figura 1 mostra o fluxograma utilizado.

A revisão foi norteada para responder a seguinte questão focal: A *Curcuma longa* exerce efeitos nas Doenças Inflamatórias Intestinais?

Foram incluídos ensaios randomizados controlados por placebo / duplo-cego, estudos retrospectivos caso-controlado e estudos transversais prospectivos. A combinação de termos utilizada foi: Cúrcuma or Curcuminoids or Curcumin or Turmeric and Inflammatory Bowel Disease or Ulcerative Colitis or Crohn's Disease or colitis.

3.1 Critérios elegíveis e seleção do estudo

A busca incluiu estudos quantitativos e qualitativos que relataram o uso da *Curcuma longa* L. ou dos curcuminoides e seus efeitos sobre a Doença Inflamatória Intestinal. Todos os artigos que associaram os descritores acima foram incluídos, exceto revisões, cartas de comunicação, relatos de caso e artigos que não estavam em língua inglesa.

3.2 Extração de dados

A extração dos dados foi independentemente realizada por dois juízes que utilizaram os dados pré-definidos acima. Os dados foram extraídos de artigos elegíveis e incluíram data, autor, desenho do estudo, tamanho da amostra, características dos pacientes, sintomas relacionados à DII (Índice de Atividade da Doença), tipo de intervenção, tipo de curcuminóide utilizado e os efeitos adversos. Apenas artigos originais foram selecionados.

3.3 Critérios de exclusão

Como já mencionado acima, os critérios de exclusão para esta pesquisa foram revisões bibliográficas, estudos em língua diferente do Inglês, relatos de casos, editoriais e apresentações de pôsteres. Adicionalmente foram excluídos artigos que não avaliaram o uso da *Curcuma longa* L. ou dos curcuminóides por via oral ou ainda artigos para os quais os pacientes estavam com a doença em remissão.

3.4 Análise Estatística

Os resultados dos estudos incluídos foram agregados e meta-analisados usando o software RevMan 5.3. O desfecho primário foi remissão clínica e o desfecho secundário foi melhora clínica e, quando possível, segurança.

A remissão foi tratada como uma variável dicotômica com intervalos de confiança (IC) de 95%. Dados como de intenção de tratar (ITT) foram extraídos. Heterogeneidade inferior a 50% indicou o uso de um modelo de efeitos fixos, e superior a 50% indicou análises de randomização dos dados incluídos (e o uso do teste qui-quadrado e do I^2). As estimativas da diferença de risco com o IC e a presença de heterogeneidade foram realizadas através do RevMan (Programa de computador Review Manager Versão 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Center, The Cochrane Collaboration, 2014).

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Não foram encontrados ECRs que tivessem mostrado o uso de *Curcuma longa* ou dos seus constituintes isolados na DC. Com relação ao uso na RCU, foram encontrados apenas artigos que avaliaram o efeito do curcumin. Dessa forma, este estudo baseou-se no uso deste composto apenas na RCU.

A figura 1 mostra que dos 179 artigos encontrados nas bases de dados (de acordo com os descritores), apenas 78 foram selecionados após a retirada das duplicatas. Destes, apenas sete artigos encontraram-se dentro dos critérios de elegibilidade. No início de nossa busca por ECRs, selecionamos os estudos conduzidos por HANAI et al. (2006), SINGLA et al. (2014), LANG et al. (2015), KEDIA et al. (2017), BANERJEE et al. (2017), MASOODI et al. (2018) e SADEGHI et al. (2019), porém, 1 estudo não era completo (resumo de congresso), 1 estudo não avaliou o uso de curcumin via oral (SINGLA et al., 2014) e 1 utilizou pacientes com RCU em remissão (HANAI et al., 2006). Dessa forma, apenas quatro estudos obedeceram aos critérios de inclusão descritos anteriormente.

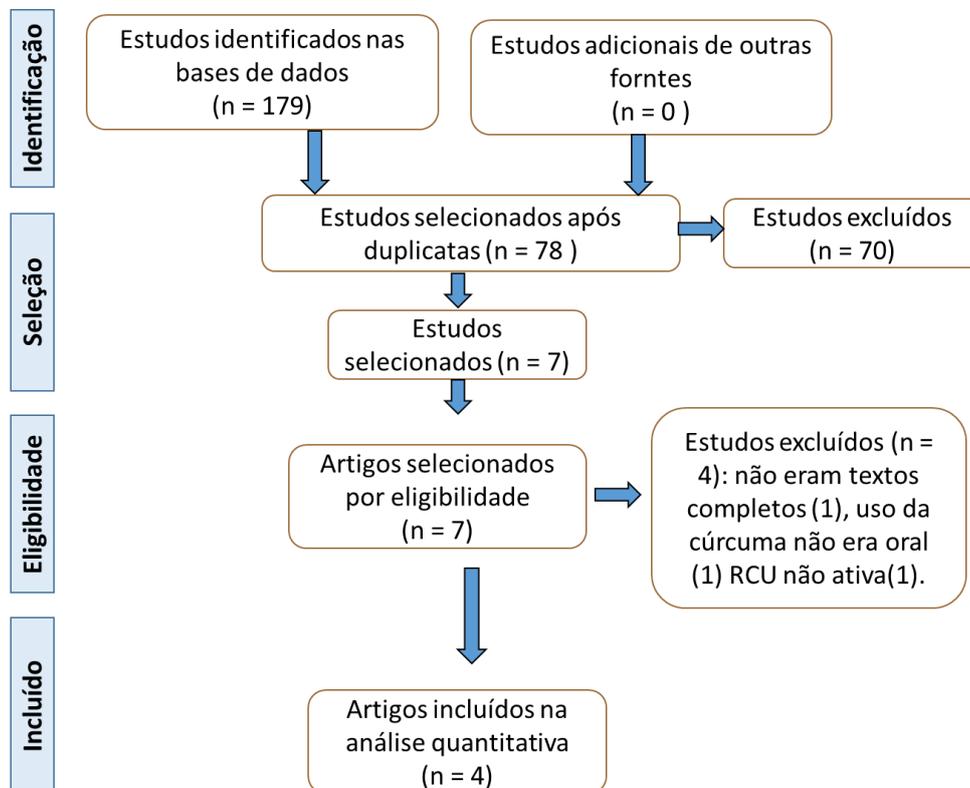


Figura 1. Diagrama da seleção dos artigos incluídos no estudo de acordo com as diretrizes do PRISMA (MOHER et al., 2009).

A tabela 1 descreve os estudos selecionados bem como as respectivas características. Os quatro estudos incluídos (LANG et al., 2015; KEDIA et al., 2017; MASOODI et al., 2018, e SADEGHI et al., 2019) avaliaram respectivamente 50, 62, 56 e 70 pacientes (n = 238) com RCU leve a moderada, com faixa etária de 18 a 70 anos. Não foram encontrados estudos que incluíssem crianças com RCU.

A Tabela 2 é uma tabela descritiva que mostra os vieses dos quatro Estudos Clínicos Randomizados (ECR) incluídos na revisão sistemática e posterior meta-análise.

A Tabela 3 mostra a avaliação do poder de evidência de acordo com o GRADE.

Tabela 1. Características dos quatro Ensaios Clínicos Randomizados incluídos.

Autores	LANG et al., 2015	KEDIA et al., 2017	MASOODI et al., 2018	SADEGHI et al., 2018
País	Israel, China e Chipre	Índia	Irã	Irã
Tamanho da amostra	62	50	56	70
Tipo do estudo	Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Ensaio unicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Ensaio multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Ensaio unicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
Aprovação ética	Sim	Sim	Sim	Sim
Características	RCU leve a moderada ($5 \leq$ SCCAI < 12)	RCU leve a moderada ($3 \leq$ UCDAI < 9)	RCU leve a moderada (SCCAI: 5-11)	RCU leve a moderada (SCCAI: 3-9)
Grupo de intervenção	3 g curcumin/dia (4 g de mesalasina/dia)	150 mg curcumin 3 vezes/dia (2,4 g de mesalasina / dia)	80 mg curcumin 3 vezes/dia (3g de mesalasina/dia)	1500 mg curcumin/dia

Continua

Tabela 1 (continuação). Características dos quatro Ensaios Clínicos Randomizados incluídos.

Resultados primários	Remissão clínica (SCCAI \leq 2) na quarta semana de tratamento	Remissão clínica (UCDAI \leq 2) na oitava semana de tratamento	Os escores médios do SCCAI são significativamente menores em pacientes que receberam curcumin do que naqueles que receberam um placebo na quarta semana após o tratamento.	Remissão clínica (SCCAI \leq 2) na oitava semana de tratamento.
Resultados secundários	Resposta clínica com SCCAI \geq 3; Remissão endoscópica (MES \leq 1); Hb < 12 g/dL na quarta semana); aumento de PCR.	Resposta clínica com UCDAI < 3; falha no tratamento ou intolerância.	NR	Aumento de peso, redução de PCR, TNF- α , e taxa de saturação de eritrócito
Resposta clínica	Queda de \geq 3 pontos na SCCAI	Redução de \geq 3 pontos na UCDAI; remissão sigmoidoscópica	Escala não dicotômica	Queda de \geq 3 pontos na SCCAI.
Avaliação de efeitos adversos	Sim	Não	Sim	Sim
Duração do estudo	4 semanas	8 semanas	4 semanas	8 semanas

5-ASA: Ácido aminosalicílico; BES: Baron Endoscopic Score; CAI: Colitis Activity Index; SCCAI: Simple Clinical Colitis Activity Index; UCDAI: Ulcerative colitis Disease Activity Index; PCR: proteína C reativa; EI: Endoscopic Index; ITT: Intenção de tratar; MES: partial Mayo Endoscopic Score; Hb: hemoglobina; NR: Não relatado.

Tabela 2. Tabela descritiva dos vieses dos Estudos Clínicos Randomizados que foram incluídos.

Estudo	Questão focal	Randomização apropriada	Locação às cegas	Duplo-cego	Perdas (<20%)	Características Demográficas	Resultados	Intenção de tratamento	Cálculo amostral	Seguimento adequado
LANG et al., 2015	Sim	NR	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
KEDIA et al., 2017	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim
MASOODI et al., 2018	Sim	Sim	NR	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
SADEGHI et al., 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

NR: Não relatado

Tabela 3. Avaliação do poder de evidência de acordo com o GRADE.

Avaliação de certeza							Número de pacientes		Efeitos		Certeza	Importância
N de estudos	Desenho do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras considerações	Curcumin x Placebo	Placebo	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)		

Remissão

3	ECRs	Severo ^{a,b}	Muito Severo ^c	Não Severo	Muito Severo ^d	Nenhuma	49/90 (54,4%)	23/92 (25,0%)	RR 1,97 (0,77 - 5,04)	0,31 (0,02 – 0,60)	Muito baixa	Importante
---	------	-----------------------	---------------------------	------------	---------------------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	-----------------------	-------------	------------

Melhora Clínica

3	ECRs	Severo ^{a,b}	Muito Severo ^c	Não severo	Muito Severo ^d	Nenhuma	53/90 (58,9%)	33/92 (35,9%)	RR 1,62 (0,61 – 4,28)	0,24 (-0,15 – 0,63)	Muito baixa	Importante
---	------	-----------------------	---------------------------	------------	---------------------------	---------	------------------	------------------	---------------------------------	------------------------	-------------	------------

IC: intervalo de confiança; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; RR: Razão de risco; ^aSem cálculo do tamanho da amostra; ^bPerdas maiores que 20%; ^cHeterogeneidade importante; ^dIC amplo.

A Figura 2 mostra os resultados da meta-análise dos estudos incluídos de acordo com a remissão e melhora clínica.

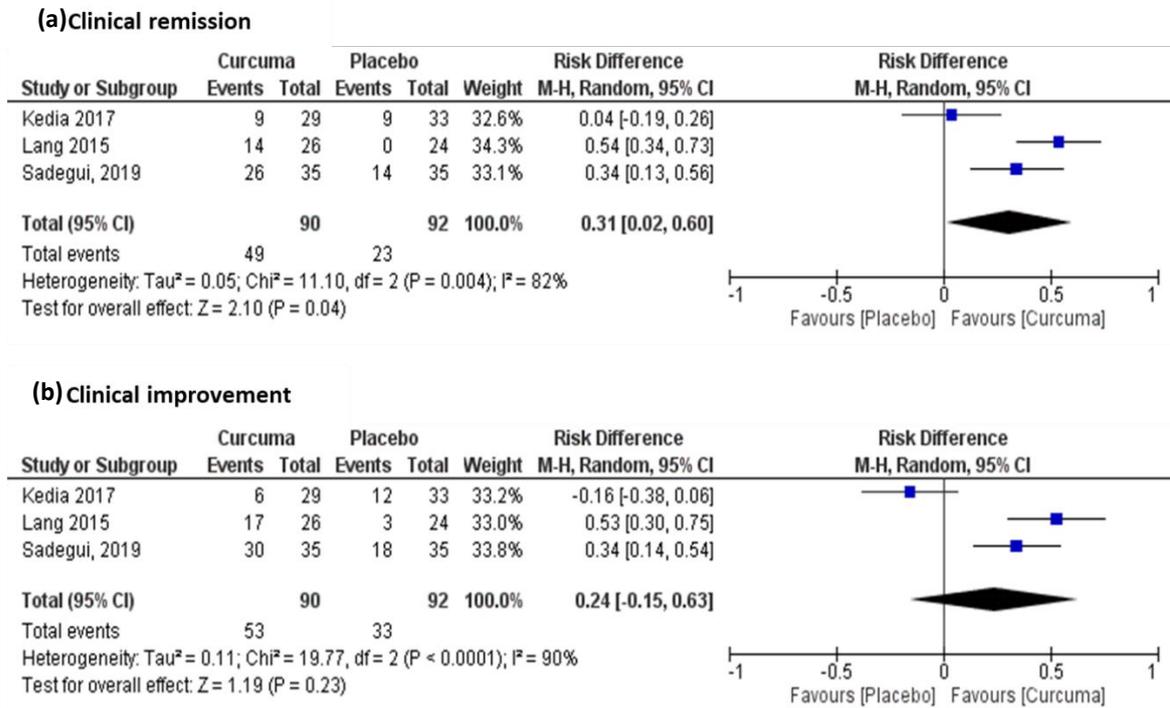


Figura 2. Gráfico Forest para a ocorrência de remissão e melhora clínica em pacientes tratados com curcumin ou placebo. (a) Remissão clínica e (b) Melhora clínica. M-H: Mantel-Haenszel; Random (Aleatório): modelo de efeitos aleatórios; IC: intervalo de confiança; Tau²: Índice de heterogeneidade entre os estudos; Chi²: Qui-quadrado; I²: Índice de inconsistência; p: valor p.

Nosso estudo mostrou diferenças significativas para o desfecho remissão clínica entre o tratamento com curcumin e placebo, porém, a IC é grande mostrando imprecisão. Para o desfecho melhora clínica, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. Devemos considerar que apenas três estudos foram incluídos na meta-análise, com um total de apenas 225 pacientes, o que compromete o poder estatístico. De fato, a avaliação GRADE mostrou que o poder da evidência é muito baixo. Além disso, o estudo de KEDIA et al. (2017) utilizou uma dose consideravelmente menor de curcumin (450 mg/dia) do que os estudos de LANG et al. (2015), no qual foram utilizados 3 g de curcumin/dia e SADEGHI et al. (2019) que utilizou 1.500 mg.

A meta-análise de SIMADIBRATA et al. (2017) compreendeu três estudos e 185 pacientes dos estudos de HANAI et al. (2006), SINGLA et al. (2014) e LANG et al. (2015). No entanto, a meta-análise incluiu dois estudos envolvendo a ingestão oral de curcumin e um estudo envolvendo um enema. Essa diferença nas vias de administração representa um viés substancial no estudo. Além disso, o estudo de HANAI et al. (2006) incluiu pacientes em remissão, e os resultados e efeitos colaterais podem ser diferentes em comparação a pacientes

em recidiva. Os efeitos adversos mais comuns foram dispepsia, náusea e distensão abdominal (SINGLA et al, 2014). Os resultados finais deste estudo indicam que o curcumin melhorou os sintomas clínicos e endoscópicos, sendo superior ao placebo em pacientes com RCU. Os resultados desta meta-análise mostraram que o curcumin como terapia adjuvante foi significativamente mais eficaz do que o uso de placebo em todos os ensaios clínicos randomizados incluídos e os efeitos adversos não foram significativamente diferentes no grupo tratado e no placebo.

IQBAL et al. (2018) também apresentaram uma meta-análise relacionada ao uso de curcumin em pacientes com colite ulcerativa. Esses autores incluíram os estudos de LANG et al. (2015), SINGLA et al. (2014) e BANERJEE et al. (2017), em um total de 143 pacientes. Semelhante a SIMADIBRATA et al. (2017), esses autores realizaram uma meta-análise comparando os estudos de LANG et al. (2015) e BANERJEE et al. (2017) que avaliaram a administração de curcumin por via oral e na forma de enema. Os resultados desta revisão e meta-análise mostraram que o uso de curcumin promove maiores chances de remissão clínica e endoscópica quando usado como adjuvante com mesalazina, e nenhum efeito adverso foi discutido. Adicionalmente, os autores descreveram que essa associação terapêutica previne recidivas; entretanto, exceto para a duração do tratamento utilizada no estudo de BANERJEE et al. (2017), o tempo de terapia não foi suficiente para fazer essa afirmação.

Outra revisão e meta-análise foi conduzida por GRAMMATIKOPOULOU et al. (2018), e incluiu 187 pacientes dos ECRs de HANAI et al. (2006), LANG et al. (2015) e KEDIA et al. (2017). Nessa revisão o problema foi a inclusão do estudo de HANAI et al. (2006), que, como descrito acima, investigou o uso de curcumin em pacientes em remissão de RCU. No entanto, os autores apresentaram uma discussão interessante sobre seus resultados. Os principais efeitos adversos foram dispepsia, náusea e distensão abdominal. Ao contrário dos resultados apresentados por SIMADIBRATA et al. (2017) e IQBAL et al. (2018), os resultados de GRAMMATIKOPOULOU et al. (2018) indicaram que o uso de curcumin não contribui para a remissão em pacientes com colite ulcerativa. Os autores concluíram que, com as evidências atuais, a administração oral de curcumin não parece ser superior à de um placebo na obtenção da remissão em pacientes com colite ulcerativa.

Além disso, os motivos que levaram esses autores a excluir o estudo de BANERJEE et al. (2017) foram mais detalhados do que em nosso estudo, pois demonstraram que este estudo apresentou um alto risco de viés, além de inconsistências relacionadas ao ensaio, ao protocolo registrado e aos resultados (discrepâncias relacionadas à duração da intervenção, desfechos e

dose de curcumin).

Nossos resultados mostraram que, com base nos ensaios clínicos randomizados disponíveis, o consumo de curcumin via oral promove remissão, mas não interfere na melhora clínica em pacientes com RCU leve a moderada. Além disso, nossa meta-análise demonstrou muitas inconsistências ($I^2 = 82\%$ para remissão clínica e $I^2 = 90\%$ para melhora clínica) e imprecisão nos resultados (evidenciada pelo IC alto).

ZHENG et al. (2019) também publicaram uma meta-análise na qual foram incluídos os estudos de HANAI et al. (2006), SINGLA et al. (2014), LANG et al. (2015), BANERJEE et al (2017), KEDIA et al. (2017) e MASOODI et al. (2018) sobre os efeitos do curcumin na RCU, mas vieses relevantes estão presentes. Os autores usaram a análise de razão de chances, que é inadequada para estudos de caso-controle retrospectivos (seria apropriado realizar uma avaliação de risco que também permitisse avaliar o número de pacientes necessários para o cálculo do tratamento). Também utilizaram estudos que envolveram a administração de curcumin por via oral e enema; a inclusão de estudos com diferentes vias de administração impossibilita comparações, pois as quantidades absorvidas e os efeitos podem ser diferentes.

CHANDAN et al (2020) publicaram outra meta-análise investigando os efeitos do curcumin e RCU. Estes autores incluíram 380 pacientes encontrados em sete estudos (HANAI et al. (2006), SHIVAKUMAR et al. (2011), SINGLA et al. (2014), LANG et al. (2015); BANERJEE et al (2017), KEDIA et al. (2017) e MASOODI et al. (2018). Semelhante à meta-análise que mencionamos acima, os autores avaliaram estudos com o uso do curcumin em diferentes vias de administração e diferentes fases da doença.

Até onde sabemos, nosso estudo representa a primeira revisão e meta-análise que compara os efeitos do curcumin considerando-se apenas a administração por via oral em pacientes com RCU.



5. CONCLUSÃO



5. CONCLUSÃO

As evidências até o momento sugerem que o curcumin por via oral tem efeitos benéficos em pacientes com RCU leve a moderada, promovendo remissão, mas não melhora clínica da doença.



REFERÊNCIAS



REFERÊNCIAS

ANDREOU, N. P.; LEGAKI, E.; GAZOULI, M. Inflammatory bowel disease pathobiology: the role of the interferon signature. **Ann Gastroenterol**, v. 33, n. 2, p. 125-133, 2020.

ASADI, A. et al. In Vitro Effects of Curcumin on Transforming Growth Factor- β -mediated Non-Smad Signaling Pathway, Oxidative Stress, and Pro-inflammatory Cytokines Production with Human Vascular Smooth Muscle Cells. **Iran J Allergy Asthma Immunol**, v. 19, n. 1, p. 84-93, 2020.

BALESTRIERI, P. et al. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. **Nutrients**, v. 12, n. 2, 2020.

BANERJEE, R. A. P. et al. Novel Bio-Enhanced Curcumin with Mesalamine for Induction of Remission in Mild to Moderate Ulcerative Colitis. **Gastroenterology**, v. 152, n. 5, p. S587, 2017.

BILSKI, J. et al. Alternative therapy in prevention of experimental and clinical inflammatory bowel disease. Impact of regular physical activity, intestinal alkaline phosphatase and herbal products. **Curr Pharm Des**, v. 26, n.25, p. 2936-2950, 2020.

CAËR, C.; WICK, M. J. Human Intestinal Mononuclear Phagocytes in Health and Inflammatory Bowel Disease. **Front Immunol**, v. 11, p. 410, 2020.

CHAUHAN, P.S. et al. Intranasal curcumin regulates chronic asthma in mice by modulating NF- κ B activation and MAPK signaling. **Phytomedicine**, v. 51, n. 1, p. 29-38, 2018.

CARVALHO, A. C. A. et al. Cannabis and Canabidinoids on the Inflammatory Bowel Diseases: Going Beyond Misuse. **Int J Mol Sci**, v. 21, n. 8, 2020.

CHANDAN, S. et al. Curcumin use in ulcerative colitis: is it ready for prime time? A systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Ann Gastroenterol**, v. 33, n. 1, p. 53-58, 2020.

COONEY, J. M. et al. A combined omics approach to evaluate the effects of dietary curcumin on colon inflammation in the Mdr1a(-/-) mouse model of inflammatory bowel disease. **J Nutr Biochem**, v. 27, p. 181-92, 2016.

ESMAEILI, S. et al. Curcumin-based antioxidant and glycohydrolase inhibitor compounds: Synthesis and in vitro appraisal of the dual activity against diabetes. **Med Chem**, May 5 2020.

FRIEDRICH, M.; POHIN, M.; POWRIE, F. Cytokine Networks in the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease. **Immunity**, v. 50, n. 4, p. 992-1006, 2019.

GOPU, B. et al. Protective Role of Curcumin and Flunixin Against Acetic Acid-Induced Inflammatory Bowel Disease via Modulating Inflammatory Mediators and Cytokine Profile in Rats. **J Environ Pathol Toxicol Oncol**, v. 34, n. 4, p. 309-20, 2015.

GRAHAM, D. B.; XAVIER, R. J. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. **Nature**, v. 578, n. 7796, p. 527-539, 2020.

GRAMMATIKOPOULOU, M. G. et al. Oral Adjuvant Curcumin Therapy for Attaining Clinical Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Nutrients**, v. 10, n. 11, 2018.

HANAI, H. et al. Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 4, n. 12, p. 1502-6, 2006.

IQBAL, U. et al. Use of Curcumin in Achieving Clinical and Endoscopic Remission in Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. **Am J Med Sci**, v. 356, n. 4, p. 350-356, 2018.

JAIN, S.; AHUJA, V.; LIMDI, J. K. Optimal management of acute severe ulcerative colitis. **Postgrad Med J**, v. 95, n. 1119, p. 32-40, 2019.

JUDAKI, A. et al. Curcumin in combination with triple therapy regimes ameliorates oxidative stress and histopathologic changes in chronic gastritis-associated helicobacter pylori infection. **Arq Gastroenterol**, v. 54, n. 3, p. 177-182, 2017.

KEDIA, S. et al. Low dose oral curcumin is not effective in induction of remission in mild to moderate ulcerative colitis: Results from a randomized double blind placebo controlled trial. **World J Gastrointest Pharmacol Ther**, v. 8, n. 2, p. 147-154, 2017.

KWIECIEN, S. et al. Curcumin: A Potent Protectant against Esophageal and Gastric Disorders. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 6, 2019.

LANG, A. et al. Curcumin in Combination With Mesalamine Induces Remission in Patients With Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 13, n. 8, p. 1444-9.e1, 2015.

LAVELLE, A.; SOKOL, H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 17, n. 4, p. 223-237, 2020.

LEE, S. Y. et al. Anti-inflammatory Effect of Curcuma longa and Allium hookeri Co-treatment via NF- κ B and COX-2 Pathways. **Sci Rep**, v. 10, n. 1, p. 5718, 2020.

LEPPKES, M.; NEURATH, M. F. Cytokines in inflammatory bowel diseases - Update 2020. **Pharmacol Res**, p. 104835, 2020.

MARTON, L. T. et al. Omega Fatty Acids and Inflammatory Bowel Diseases: An Overview. **Int J Mol Sci**, v. 20, n. 19, 2019.

MASOODI, M. et al. The efficacy of curcuminoids in improvement of ulcerative colitis symptoms and patients' self-reported well-being: A randomized double-blind controlled trial. **J Cell Biochem**, v. 119, n. 11, p. 9552-9559, 2018.

MAZIEIRO, R. et al. Is Curcumin a Possibility to Treat Inflammatory Bowel Diseases? **J Med Food**, v. 21, n. 11, p. 1077-1085, 2018.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Ann Intern Med**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

MOSCHEN, A. R.; TILG, H.; RAINE, T. IL-12, IL-23 and IL-17 in IBD: immunobiology and therapeutic targeting. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 16, n. 3, p. 185-196, 2019.

MOUZAOU, S.; BANERJEE, S.; DJERDJOURI, B. Low-dose curcumin reduced TNBS-associated mucin depleted foci in mice by scavenging superoxide anion and lipid peroxides, rebalancing matrix NO synthase and aconitase activities, and recoupling mitochondria. **Inflammopharmacology**, v. 28, n. 4, p. 949-965, 2020.

QUEZADA, S. M.; CROSS, R. K. Cannabis and Turmeric as Complementary Treatments for IBD and Other Digestive Diseases. **Curr Gastroenterol Rep**, v. 21, n. 2, p. 2, 2019.

SADEGHI, N. et al. The effect of curcumin supplementation on clinical outcomes and inflammatory markers in patients with ulcerative colitis. **Phytother Res**, v. 34, n. 5, p. 1123-1133, 2020.

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

SHIVAKUMAR, V. et al. A double blind randomised controlled trial to study the effect of oral Curcumina longa versus placebo in patients with active ulcerative colitis. **Indian J Gastroenterol**. v. 30, n. Suppl 1, p. A37, 2011.

SIMADIBRATA, M.; HALIMKESUMA, C. C.; SUWITA, B. M. Efficacy of Curcumin as Adjuvant Therapy to Induce or Maintain Remission in Ulcerative Colitis Patients: an Evidence-based Clinical Review. **Acta Med Indones**, v. 49, n. 4, p. 363-368, 2017.

SINGLA, V. et al. Induction with NCB-02 (curcumin) enema for mild-to-moderate distal ulcerative colitis - a randomized, placebo-controlled, pilot study. **J Crohns Colitis**, v. 8, n. 3, p. 208-214, 2014.

STOHS, S. J. et al. Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review. **Molecules**, v. 25, n. 6, 2020.

TOPAL, F. et al. Work Productivity Loss in Inflammatory Bowel Disease Patients in Turkey. **Gastroenterol Res Pract**, v. 2020, p. 6979720, 2020.

YANG, M. et al. Oral administration of curcumin attenuates visceral hyperalgesia through inhibiting phosphorylation of TRPV1 in rat model of ulcerative colitis. **Mol Pain**, v. 13, p. 1744806917726416, 2017.

ZHENG, T. et al. Efficacy of adjuvant curcumin therapy in ulcerative colitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 35, n. 5, p. 722-729, 2019.
