

Pesquisa Multidisciplinar em
CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

**INFLAMAÇÃO NA
ATEROSCLEROSE**

e na falência de enxerto vascular em
PACIENTES DIABÉTICOS



Avaliação do efeito da
CURCUMINA
(Curcuma Longa L.) nos fatores de
RISCO CARDIOVASCULAR



Mestrado
Profissional em
Ciências
Cardiovasculares

REVISTA
PESQUISA MULTIDISCIPLINAR
EM CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES

PERIODICIDADE

Bimestral / ANO 2 - VOLUME 3

ISSN 2594-8024

CORPO EDITORIAL:
EDITORES ASSOCIADOS

Editor chefe

Eduardo Tibiriçá

Editores Associados Internos

Andrea Rocha De Lorenzo

Annie Bello

Cristiane da Cruz Lamas

Luiz Fernando Rodrigues Junior

Marisa Santos

Tereza Cristina Felipe Guimarães

Editores Associados Externos

André Volschan (Pró Cardíaco)

Denizar Vianna Araújo (UERJ)

Gláucia Maria Moraes de Oliveira(UFRJ)

Liana Amorim Trotte (UFRJ)

Mario Fritsch Toros Neves (UERJ)

EDITORIAL

Na edição do mês de junho, da Revista do Mestrado em Ciências Cardiovasculares, do Instituto Nacional de Cardiologia, apresentamos dois artigos de revisão de amplo interesse na pesquisa e tratamento das doenças cardiovasculares.

O primeiro artigo descreve os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos com a aceleração da aterosclerose, assim como, na oclusão de enxertos vasculares utilizados na cirurgia de revascularização do miocárdio, em pacientes portadores de diabetes, envolvendo o aumento do estresse oxidativo e da reação inflamatória local.

O segundo artigo de revisão trata da utilização de produtos de origem natural na prevenção e tratamento das doenças cardiovasculares e metabólicas. Especificamente, este artigo de revisão descreve os principais efeitos cardiovasculares da curcumina, que é um composto polifenólico de rizomas da planta *Cúrcuma*, pertencente à família de gengibre (*Zingiberaceae*), também conhecido como açafrão da terra.

Eduardo Tibiriçá

Editor Chefe

SUMÁRIO

3

Editorial

5

Inflamação na aterosclerose e na falência de enxerto vascular em pacientes diabéticos.

22

Avaliação do efeito da curcumina (*Curcuma longa* L.) nos fatores de risco cardiovascular

INFLAMAÇÃO NA ATEROSCLEROSE

E NA
FALÊNCIA DE
ENXERTO
VASCULAR
EM PACIENTES
DIABÉTICOS.



Autores:

Ana Catarina Romano e Silva¹,
Ricardo de Andrade Oliveira²,
Glauber Monteiro Dias¹ e
Daniel Arthur Barata Kasal^{1,2}

- 1- Instituto Nacional de Cardiologia
- 2- Universidade do Estado do Rio de Janeiro

RESUMO

Aterosclerose é caracterizada como uma doença inflamatória crônica, acometendo principalmente a camada íntima das artérias de médio e grande calibre.

Sua origem é multifatorial, sendo o estágio inicial representado pela disfunção endotelial.

Pacientes diabéticos apresentam a progressão da doença aterosclerótica mais acentuada que não diabéticos.

Adicionalmente, o diabetes mellitus (DM) é um importante preditor de infarto perioperatório na cirurgia vascular

As oclusões dos enxertos vasculares utilizados na cirurgia de revascularização do miocárdio (CRVM) são mais comuns nos pacientes diabéticos.

Os mecanismos associados com a aceleração da aterosclerose e com a oclusão do enxerto no DM envolvem o aumento do estresse oxidativo e da reação inflamatória local.

Esta revisão busca descrever os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, destacando processos que ocorrem em pacientes diabéticos.

Palavras-chave: Aterosclerose, inflamação, cirurgia de revascularização do miocárdio, diabetes mellitus

1 - INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no Brasil. A doença isquêmica do coração (DIC) destaca-se como a segunda mais frequente DCV em nosso país (1). Segundo dados extraídos do departamento de informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS, a DIC representou no ano de 2012 mais de 50 internações a cada 10.000 habitantes com mais de 50 anos, apenas em hospitais públicos do Sistema Único de Saúde (SUS) (2). Dentre as DIC, o infarto agudo do miocárdio (IAM) é a causa isolada de morte mais comum em homens e mulheres (3).

A cirurgia de revascularização do miocárdio é uma das estratégias empregadas para tratar graves obstruções ateroscleróticas na circulação coronariana.

O sucesso do procedimento depende de diversos fatores, mas sabe-se que comorbidades como DM interferem negativamente no prognóstico do paciente operado (4). A patência dos enxertos vasculares utilizados é um grande determinante do sucesso da CRVM. Quando pacientes diabéticos são submetid

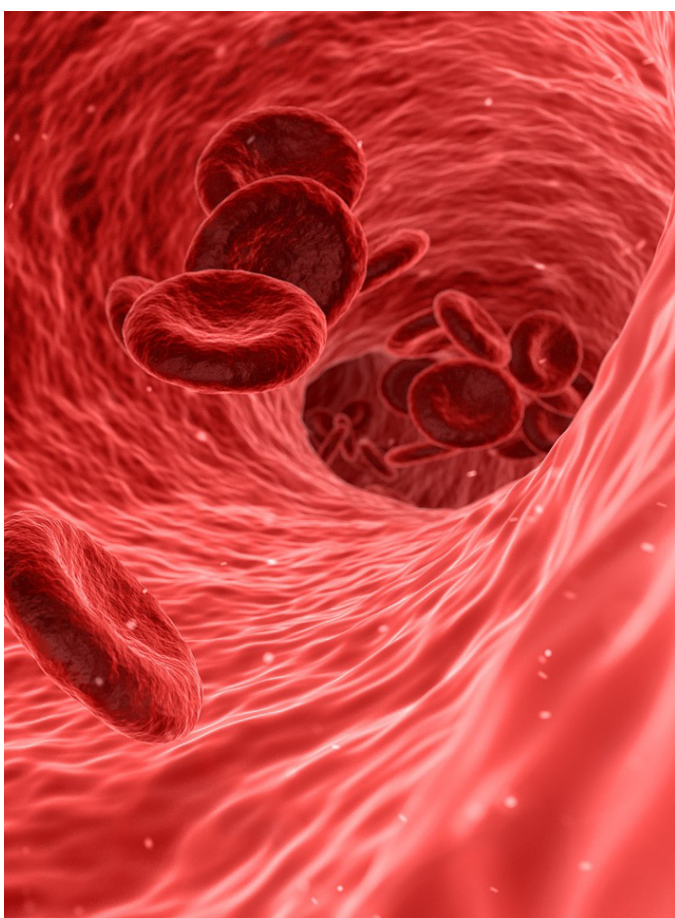
os à CRVM com uso de enxerto de safena, a obstrução ou falência do enxerto vascular (FEV) está associada a risco aumentado de novos procedimentos (5).

A inflamação é um aspecto relevante na fisiopatologia da aterosclerose e da FEV (6).

Estudos em modelos animais demonstraram um aumento da atividade inflamatória em enxertos vasculares de diabéticos, quando comparados com não diabéticos (7, 8).

A presente revisão se propõe a discutir a participação de diferentes mecanismos fisiopatológicos no tecido vascular, enfatizando processos desencadeados em pacientes diabéticos.

A identificação das vias de sinalização celular envolvidas pode no futuro resultar em novos marcadores de risco cardiovascular, bem como identificar pontos passíveis de intervenção.



2. Fisiopatologia da inflamação vascular

O IAM é precipitado, na maioria das vezes, pela formação de trombos intravasculares, que surgem mediante a ruptura de placas de aterosclerose, ocluindo de forma aguda o lúmen das artérias coronárias (9).

A aterosclerose é caracterizada como uma doença inflamatória crônica, acometendo principalmente a camada íntima de artérias de médio e grande calibre.

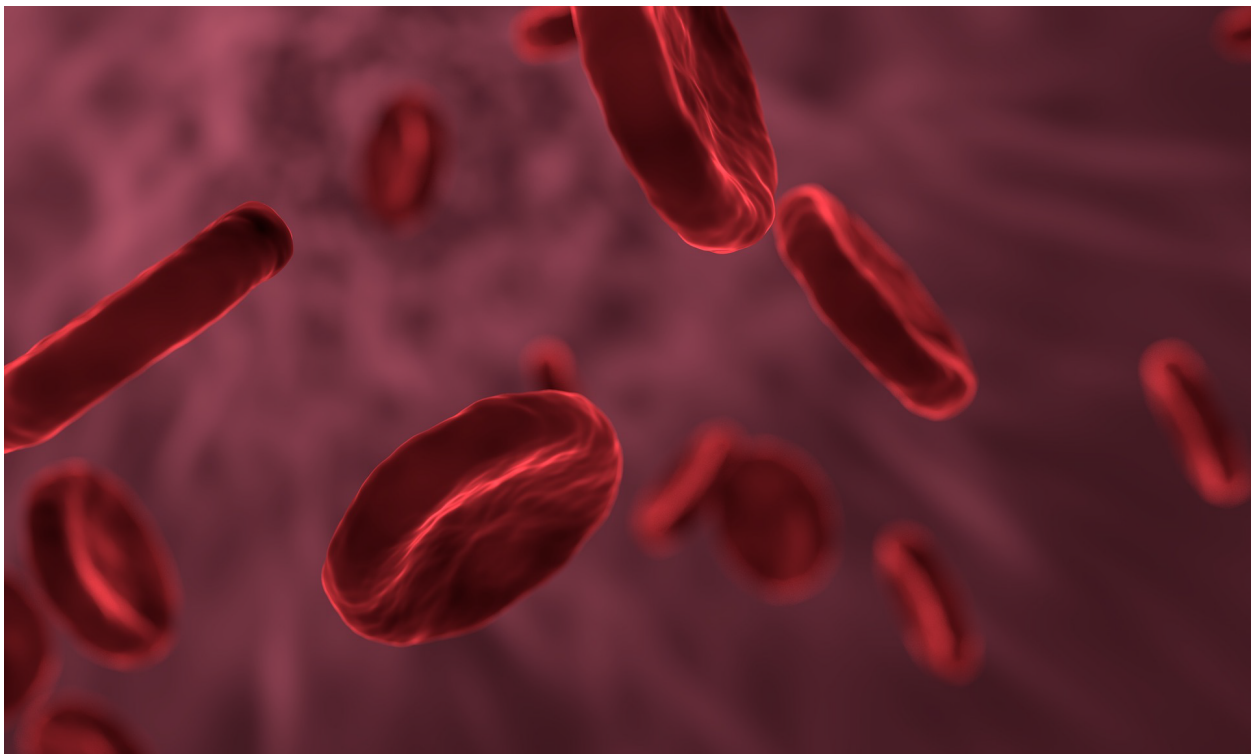
Sua origem é multifatorial, mas se inicia com a disfunção endotelial (10).

A exposição a citocinas, produtos bacterianos, forças hemodinâmicas ou lipídios, induz a célula endotelial a mudanças fenotípicas importantes.

O endotélio ativado passa a expressar novas moléculas de adesão na sua superfície e secreta fatores de crescimento, mediadores vasoativos e pró-trombóticos (11).

A ativação subsequente de outros tipos celulares na parede do vaso, como células musculares lisas (CMLs) e fibroblastos, também contribui para o remodelamento do vaso e hiperplasia intimal (12).

O Fator de Necrose Tumoral (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α) é uma das principais citocinas que modulam a inflamação vascular.



No endotélio, o TNF- α induz a expressão da Molécula de Adesão Celular Vascular (Vascular Cell Adhesion Molecule, VCAM) e da Molécula de Adesão Intercelular (Intercellular Cell Adhesion Molecule; ICAM). O aumento na expressão destas moléculas de adesão envolve a ativação do fator nuclear kappa B (NF-kB) (13).

O TNF- α também reduz a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) nas células endoteliais, prejudicando assim, a vasodilatação endotélio-dependente e favorecendo a disfunção endotelial (14).

O NO é um importante mediador vasoativo, fundamental no controle do tônus vascular. Atua também como mensageiro intercelular, influenciando a cascata inflamatória (15).

Outro mediador envolvido nos processos inflamatórios e de disfunção endotelial é

o Fator de Transformação do Crescimento-Beta (Transforming growth factor- β , TGF- β). Este fator pertence a uma família de pelo menos 30 membros e o TGF- β 1 é o mais amplamente distribuído em mamíferos. Pode ser produzido por diferentes tipos celulares como plaquetas, células endoteliais, linfócitos e macrófagos (16).

O TGF- β 1 é um peptídeo multifuncional que desempenha, entre outras funções, importante papel na proliferação, migração celular e produção da matriz extracelular, o que indica um papel crítico na patogênese do remodelamento vascular que ocorre na aterosclerose (17). Desempenha também a função de agente fibrinogênico, estimulando a quimiotaxia dos fibroblastos e aumentando a produção de colágeno, fibronectinas e proteoglicanos, ao mesmo tempo em que inibe a degradação de colágeno (16).

Um ponto central na inflamação vascular é o NF- κ B. Trata-se de um complexo proteico que atua como fator de transcrição de resposta rápida. Sua via de sinalização regula a expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e proteínas de adesão, incluindo TNF- α , interleucina-6 (IL-6) e ICAM-1, modulando a inflamação vascular, o recrutamento de células imunes e a formação de células espumosas (18).

O NF- κ B desempenha o papel de integrador de sinalização nos processos de lesão vascular. É responsável por controlar a aderência de leucócitos e quimiotaxia, além de ativar monócitos através da indução da citocina IL-6 (19).

O NF- κ B pode ser ativado por espécies reativas de oxigênio (ERO) e assim induzir a expressão do TNF- α nas células endoteliais (20).

Na Tabela 1 são apresentados alguns mediadores importantes na fisiopatologia da inflamação vascular, suas principais fontes e ações que desempenham.

| MEDIADOR | PRINCIPAIS FONTES | AÇÕES |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| TNF- α | Macrófagos, células endoteliais, mastócitos | Ativação endotelial local (expressão de moléculas de adesão), resistência vascular diminuída (choque). |
| Espécies Reativas de Oxigênio | Macrófagos, células endoteliais, células musculares lisas | Degradação do óxido nítrico, vasoconstrição. |
| Óxido Nítrico | Endotélio, macrófagos | Ativação endotelial local Relaxamento da musculatura lisa vascular, defesa contra micro-organismos. |
| TGF- β | Plaquetas, células endoteliais, linfócitos e macrófagos | Ativação endotelial local Remodelamento vascular (proliferação e migração celular, síntese de colágeno). |
| NF- κ B | Células endoteliais, macrófagos | Integrador de sinal na lesão endotelial. |

3 - ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO (ERO) E O ESTRESS E OXIDATIVO

ERO são espécies químicas derivadas do oxigênio, que possuem um elétron não pareado na sua órbita externa, capazes de desencadear reações autocatalíticas.

Podem promover a peroxidação lipídica das membranas celulares, degradação de proteínas e causar danos ao DNA (16).

Concentrações moderadas de ERO são importantes para as vias de sinalização de processos fisiológicos e a manutenção da homeostase, sendo fundamentais para a fisiologia celular.

O aumento na concentração destas espécies gera o chamado estresse oxidativo (23).

A principal fonte de geração de ERO é a cadeia de transporte de elétrons na mitocôndria (23) durante a respiração celular e geração de energia (16).

Existem outras fontes destas moléculas reativas, como enzimas oxiredutases, o metabolismo enzimático realizado pelo citocromo P450 (23), além de grandes quantidades produzidas por neutrófilos e macrófagos para destruição de micro-organismos, remoção de tecido necrótico ou outras substâncias imunogênicas (16).

As ERO geradas incluem o ânion superóxido ($O_2^{\bullet -}$), o radical hidroxila (OH^{\bullet}), o próprio NO, radicais lipídicos, peróxido de hidrogênio (H_2O_2), ácido hipocloroso (HClO) e o peroxinitrito (NO_3^-) (24).

O potente radical oxidante NO_3^- , derivado da interação entre NO e o radical superóxido, contribui para a disfunção endotelial (13, 25). Portanto, a presença de ERO pode interferir rapidamente com a sinalização realizada pelo NO, além de diminuir a biodisponibilidade deste vasodilatador (26).

O NO é produzido pela enzima óxido nítrico sintase (NOS), constitutivamente pela forma endotelial (eNOS) e de forma induzida (iNOS) (25). A isoforma iNOS não é detectada em condições basais (27).

O TNF- α afeta a biodisponibilidade do NO através dos seguintes processos: aumento da atividade da enzima NADPH-oxidase (que produz radical superóxido), regulação negativa da eNOS e indução da expressão da forma patológica iNOS (28).

O tecido vascular é dotado de mecanismos de defesa antioxidante para neutralizar os efeitos prejudiciais das ERO.

As enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutatona peroxidase (GPX) atuam diretamente sobre as ERO, transformando-as em espécies menos reativas (24).

Estas três enzimas fazem parte da primeira linha de defesa contra ERO e uma diminuição na sua atividade contribui para a elevação do estresse oxidativo celular, conforme verificado em estudo com pacientes portadores de doença arterial coronariana (DAC) (29).

As SODs representam a mais importante linha enzimática de defesa antioxidante contra ERO, catalisando a conversão do ânion superóxido em H₂O₂ e O₂. Três isoformas distintas de SOD foram identificadas no tecido vascular: SOD1, localizada no citoplasma, SOD2, nas mitocôndrias e SOD3, nos peroxissomos (24). Para comprovar a importância destas enzimas antioxidantes na fisiologia, estudos realizados com ratos completamente deficientes em SOD2 mostraram letalidade na fase embrionária, ou em algumas semanas após o nascimento (26).

A CAT é uma enzima catalítica altamente eficaz, que atua de forma complementar à SOD. Localiza-se principalmente em peroxissomos, mas também funciona no citosol. Atua catalisando a conversão de H₂O₂ em água após a dismutação do radical superóxido pela SOD. Estudos constataram que uma deficiência de função na CAT está associada a elevado risco cardiovascular e aumento da incidência de DM (24).

Quando estes mecanismos de defesa não são suficientes para controlar a ação das ERO, e outros radicais livres, mantendo um equilíbrio adequado entre as atividades pró e antioxidantes, ocorre estresse oxidativo e a disfunção endotelial (23, 26).

É importante acrescentar que citocinas inflamatórias, incluindo o TNF- α , induzem significativamente o aumento na produção de ERO. O TNF- α é capaz de aumentar a atividade de enzimas oxidativas, elevando a síntese de superóxido por neutrófilos e células endoteliais (13).

As ERO, especialmente as provenientes do metabolismo mitocondrial, estimulam a ativação de moléculas mediadoras de sinalização como o NF- κ B, que por sua vez vai regular a produção de citocinas inflamatórias como o TNF- α , mediadores como iNOS (23) e moléculas de adesão endotelial (13). Esse mecanismo de estímulo interdependente entre as ERO e alguns fatores inflamatórios contribui para disfunção endotelial e evolução da aterosclerose.

4 - A CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO E A FALÊNCIA DO ENXERTO VASCULAR

Atualmente, são realizadas mais de 800.000 CRVM por ano no mundo (30). A CRVM é considerada, sobretudo, quando estenose coronariana grave é encontrada no território de três vasos e nas lesões não protegidas do tronco da coronária esquerda (31).

Embora não exista uma definição padronizada para a falência do enxerto vascular (FEV), o termo é frequentemente utilizado para designar a obstrução, total ou parcial, do vaso utilizado na CRVM (32).

As diferentes formas de avaliar a doença do enxerto (como percentual de obstrução em relação ao vaso nativo tratado, como presença ou ausência de fluxo, ou apenas registrando as oclusões) dificultam a comparação entre os estudos sobre o tema.

No final da década de 1970, foi reconhecida a diferença de patência entre os enxertos arteriais e venosos, com melhor resultado para os primeiros.

Uma série de estudos publicados por FitzGibbon e colaboradores foram

fundamentais para estabelecer esta evidência (33). Examinando 1.388 pacientes, os autores verificaram uma taxa de patência (definida como presença de qualquer fluxo) na angiografia realizada no primeiro ano após a cirurgia, como sendo de 88% dos enxertos venosos e de 95% nos enxertos de artéria torácica interna (ATI).

O mesmo estudo observou, na angiografia realizada com intervalo médio de 12,5 anos após a cirurgia, que 51% dos enxertos de safena e 20% dos enxertos de ATI estavam ocluídos (34).

Em estudos mais recentes com angiografias seriadas de enxertos de safena, as taxas de patência foram estimadas em 98% imediatamente após a cirurgia, caindo para 88% no primeiro mês, devido à trombose aguda (30). A frequência de FEV permanece estável ao final do primeiro ano após a CRVM, quando entre 10 e 15% dos enxertos sofrem oclusão (35).

A seguir, a taxa anual de FEV é estimada em 1 a 2%, entre o primeiro e o sexto ano, passando a 4% ao ano entre 6 e 10 anos após a cirurgia.

Em 10 anos, após a cirurgia, estima-se que cerca de 60% dos enxertos venosos estão pérvios e 50% livres de estenoses significativas (34).

Na prática clínica, a verificação anatômica da patência do enxerto pode ser feita através de estudo hemodinâmico ou angiotomografia computadorizada (36).

5 - FISIOPATOLOGIA DA FALÊNCIA DO ENXERTO VASCULAR E A CONTRIBUIÇÃO DO DIABETES

Durante o procedimento cirúrgico, são iniciadas alterações no tecido vascular do enxerto, que irão repercutir na fisiologia do tecido. Logo após a coleta, existe um período de isquemia, seguido de reperfusão após a enxertia, que promove lesões nas células endoteliais e células musculares lisas vasculares (CMLs) (46).

Após a anastomose na circulação arterial, o aumento do fluxo e estresse de cisalhamento na parede do vaso promovem lesões adicionais nas CMLs na matriz extracelular (MEC) (6). Inicia-se um processo de proliferação de CMLs, deposição de MEC e influxo de macrófagos, todos contribuindo para a hiperplasia intimal na parede vascular.

Mais tardiamente, ocorrem a apoptose de macrófagos, com formação de centro necrótico e hemorragia local, se assemelhando à aterosclerose dos vasos nativos (47).

As seguintes etapas parecem ser essenciais para o desenvolvimento da falência do enxerto vascular venoso, ocorrendo de forma sequencial:

A. Perda das células endoteliais e trombose:

O processo de isquemia e reperfusão

resulta na geração de mediadores conhecidos como damage associated molecular patterns (DAMPs) e ERO. Exemplos de DAMPs são fragmentos de componentes da MEC (como proteoglicanos e heat shock proteins), que se ligam a receptores (Toll-like receptors) presentes nas células endoteliais, CMLs e macrófagos nos enxertos vasculares (48). Esses produtos são citotóxicos, resultando na perda de células endoteliais e CMLs (49). Adicionalmente, uma redução na expressão de eNOS e da produção de óxido nítrico no endotélio lesado podem levar a uma diminuição da capacidade de vasodilatação (50). Como resultado da perda das células endoteliais, as proteínas da MEC subjacente (colágeno e elastina), entram em contato com a circulação, levando à deposição de plaquetas e fibrina na superfície luminal (49).

B. Arterialização do enxerto venoso:

Esse processo envolve a hiperplasia intimal, o remodelamento geométrico do vaso, a rigidez da parede e a inflamação vascular (6). A hiperplasia intimal e o espessamento da parede do vaso resultam da expansão da MEC e CMLs, induzidos pelo aumento de pressão intravascular e estresse de cisalhamento presentes na circulação arterial, bem como pela resposta inflamatória (51). A MEC produzida neste estágio é rica em metaloproteinases (MMPs), predominantemente MMP2 e MMP9 (52). Estas enzimas degradam o colágeno e outros componentes da MEC.

C. Aterosclerose e ruptura:

A lesão aterosclerótica surge como etapa tardia na FEV. A formação de células espumosas em enxertos venosos foi observada em 1 ano após a cirurgia. Um centro necrótico se forma entre 2 e 5 anos após a CRVM, sendo frequentemente acompanhado por hemorragia intra-placa (53).

As lesões ateroscleróticas dos enxertos venosos coronarianos são geralmente mais concêntricas e difusas que as lesões nativas e são mais suscetíveis à trombose e ruptura (54).

Enquanto que os mecanismos fisiopatológicos envolvendo a falência do enxerto da CRVM tenham sido amplamente estudados em animais e sua manipulação terapêutica tenha apresentado resultados satisfatórios em modelos experimentais (55), a conversão deste conhecimento em benefício clínico tem sido limitada (56).

Para preencher esta lacuna no conhecimento, alguns estudos procuraram avaliar fragmentos do enxerto vascular utilizado na CRVM de pacientes, de modo a buscar os processos envolvidos no “mundo real”.

Uma interessante questão, em estudos recentes, foi avaliar se o vaso utilizado para enxerto na CRVM poderia já ter alterações preexistentes no momento da cirurgia, de modo a contribuir para a FEV. Kon e colaboradores analisaram histologicamente fragmentos de enxertos utilizados na CRVM, comparando com os resultados da angiotomografia. Verificaram que nos enxertos venosos existe uma

maior relação íntima-média, dado que se correlacionou com maior grau de estenose luminal na angiotomografia, realizada um ano após a cirurgia (43).

No trabalho de Yuan e colaboradores, examinando histologicamente fragmentos de enxerto vascular coletados no momento da CRVM de 66 pacientes, observou-se degeneração da camada média em cerca de 35% dos enxertos, tanto arteriais quanto venosos.

A sobrevida dos pacientes com alterações patológicas nos fragmentos de ATI foi menor que nos pacientes sem as alterações, no seguimento médio de 30 meses (57).

O estudo de Preil e colaboradores adotou a mesma abordagem de coleta de tecido, restringindo-se à análise dos enxertos arteriais. Foram separados os pacientes em diabéticos e não-diabéticos. A análise da expressão proteica revelou aumento da quantidade dos componentes da membrana basal, de colágeno tipo IV, das lamininas gama-1 e beta-2 nos pacientes diabéticos.

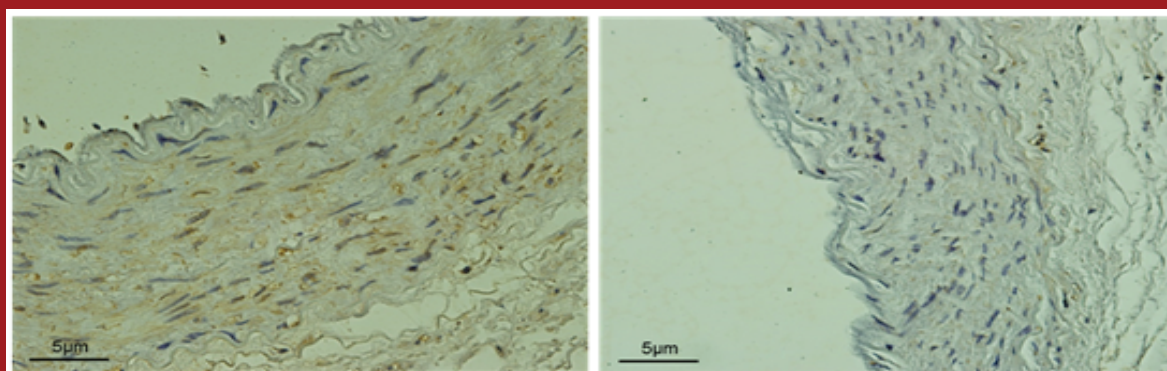
O mesmo estudo verificou que o uso de metformina esteve associado com menor expressão dos componentes da membrana basal e outras proteínas vasculares (58).

Fazendo a análise histológica de fragmentos de artéria radial e de ATI utilizados em CRVM, Kaufer e colaboradores verificaram uma correlação positiva entre o diagnóstico de diabetes e espessura da íntima na artéria radial, mas essa associação não foi encontrada na ATI (59).

O estudo de Buxton e colaboradores analisou as mesmas artérias, fazendo a comparação pareada entre artéria radial e ATI retirados do mesmo paciente. Não apenas a radial apresentou mais alterações degenerativas que a ATI, como houve correlação entre o grau de doença da íntima do vaso e a presença de diabetes, tabagismo e doença arterial periférica (60).

Nosso grupo, no Instituto Nacional de Cardiologia, também utilizou a estratégia da coleta de tecido do enxerto utilizado na cirurgia, com foco na comparação entre diabéticos e não diabéticos. Os cortes histológicos abaixo, obtidos em fragmentos de ATI, exemplificam as diferenças encontradas na imunohistoquímica para o mediador TNF- α , na comparação de paciente diabético e não diabético.

Figura1: Imagens dos campos de leitura das lâminas de paciente diabético e não diabético processadas para o marcador TNF- α (núcleos corados com hematoxilina, vistos em roxo, marcação para TNF- α em marrom) – objetiva de 40X.



(1) Lâmina de paciente diabético marcada para TNF- α

(2) Lâmina de paciente NDM não-diabético marcada para TNF- α

CONCLUSÃO

A inflamação é um aspecto fundamental para a gênese e progressão da aterosclerose e da falência do enxerto vascular, estando ambas acentuadas em pacientes diabéticos. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos ocorrendo na parede e na luz do vaso propiciaram os tratamentos farmacológicos existentes atualmente para prevenção da FEV e das complicações da doença aterosclerótica, sobretudo estatinas e agentes antiplaquetários (47).

As barreiras para o tratamento eficaz da FEV estão associadas à natureza multifatorial dos processos envolvidos às frequentes comorbidades apresentadas por estes pacientes.

Biomarcadores tornaram-se cada vez mais utilizados nas duas últimas décadas, na intenção de ampliar o cuidado global com o paciente. São empregados na detecção precoce de doença subclínica, diagnóstico de síndromes agudas ou crônicas, além de poder monitorar a eficácia terapêutica. O exemplo mais conhecido para a estratificação de risco é a proteína C-reativa (61).

Novos biomarcadores potenciais têm sido pesquisados na área da medicina cardiovascular com base na fisiopatologia, contudo seu valor clínico ainda está a ser determinado.

Avaliar a expressão in situ de marcadores inflamatórios no enxerto de revascularização pode representar um passo inicial para o desenvolvimento de um painel de marcadores preditores para o risco de FEV.

REFERÊNCIAS

1. Mansur AP, Favarato D. Mortalidade por Doenças Cardiovasculares no Brasil e na Região Metropolitana de São Paulo: Atualização 2011. *Arq Bras Cardiol.* 2012;99(2):755-61.
2. Datasus - Sistema de Informações Hospitalares do SUS. Taxa de internação hospitalar (SUS) por doença isquêmica do coração por 10.000 habitantes em 2012. [database on the Internet]. [cited 08 de julho de 2015]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe>.
3. Baena CP, Olandoski M, Luhm KR, Costantini CO, Guarita-Souza LC, Faria-Neto JR. Tendência de Mortalidade por Infarto Agudo do Miocárdio em Curitiba (PR) no Período de 1998 a 2009. *Arq Bras Cardiol.* 2012 Mar;98(3):211-7.
4. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, Apple FS, Goldman S, Pierpont G, et al. Predictors and outcomes of a perioperative myocardial infarction following elective vascular surgery in patients with documented coronary artery disease: results of the CARP trial. *Eur Heart J.* 2008 Feb;29(3):394-401.
5. Lopes RD, Mehta RH, Hafley GE, Williams JB, Mack MJ, Peterson ED, et al. Relationship between vein graft failure and subsequent clinical outcomes after coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2012 Feb 14;125(6):749-56.
6. Owens CD, Wake N, Jacot JG, Gerhard-Herman M, Gaccione P, Belkin M, et al. Early biomechanical changes in lower extremity vein grafts--distinct temporal phases of remodeling and wall stiffness. *J Vasc Surg.* 2006 Oct;44(4):740-6.
7. Salzberg SP, Filsoufi F, Anyanwu A, von Harbou K, Karlof E, Carpentier A, et al. Increased neointimal formation after surgical vein grafting in a murine model of type 2 diabetes. *Circulation.* 2006 Jul 04;114(1 Suppl):I302-7.
8. Tseng CN, Karlof E, Chang YT, Lengquist M, Rotzius P, Berggren PO, et al. Contribution of endothelial injury and inflammation in early phase to vein graft failure: the causal factors impact on the development of intimal hyperplasia in murine models. *PLoS One.* 2014;9(6):e98904.
9. Frangogiannis NG. Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Compr Physiol.* 2015 Sep 20;5(4):1841-75.
10. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção de Aterosclerose. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2007;88(1):1-19.
11. Simionescu A, Schulte JB, Fercana G, Simionescu DT. Inflammation in cardiovascular tissue engineering: the challenge to a promise: a minireview. *Int J Inflamm.* 2011;2011:958247.
12. Mier JW, Brandon EP, Libby P, Janicka MW, Aronson FR. Activated endothelial cells resist lymphokine-activated killer cell-mediated injury. Possible role of induced cytokines in limiting capillary leak during IL-2 therapy. *J Immunol.* 1989 Oct 1;143(7):2407-14.

13. Steyers CM, Miller FJ. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci.* 2014;15(7):11324-49.
14. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CV. [Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation]. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Feb;94(2):255-61, 73-9, 60-6.
15. Jacob T, Hingorani A, Ascher E. Overexpression of transforming growth factor-beta1 correlates with increased synthesis of nitric oxide synthase in varicose veins. *J Vasc Surg.* 2005 Mar;41(3):523-30.
16. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, C. AJ. Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças
8ª edição ed. LTDA EE, editor. Rio de Janeiro - RJ; 2010.
17. Toma I, McCaffrey TA. Transforming growth factor- β and atherosclerosis: interwoven atherogenic and atheroprotective aspects. *Cell Tissue Res.* 2012 Jan;347(1):155-75.
18. Buckley ML, Ramji DP. The influence of dysfunctional signaling and lipid homeostasis in mediating the inflammatory responses during atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Jul;1852(7):1498-510.
19. Brasier AR. The nuclear factor-kappaB-interleukin-6 signalling pathway mediating vascular inflammation. *Cardiovasc Res.* 2010 May 1;86(2):211-8.
20. Morita M, Yano S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Advanced glycation end products-induced reactive oxygen species generation is partly through NF-kappa B activation in human aortic endothelial cells. *J Diabetes Complications.* 2013 2013 Jan-Feb;27(1):11-5.
21. Sawyer DM, Amenta PS, Medel R, Dumont AS. Inflammatory mediators in vascular disease: identifying promising targets for intracranial aneurysm research. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:896283.
22. Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Signal.* 2014 Mar 1;20(7):1126-67.
23. Sánchez A, Calpena AC, Clares B. Evaluating the Oxidative Stress in Inflammation: Role of Melatonin. *Int J Mol Sci.* 2015;16(8):16981-7004.
24. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction - a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Dec;1832(12):2216-31.
25. Adela R, Nethi SK, Bagul PK, Barui AK, Mattapally S, Kuncha M, et al. Hyperglycaemia enhances nitric oxide production in diabetes: a study from South Indian patients. *PLoS One.* 2015;10(4):e0125270.
26. Mikhed Y, Daiber A, Steven S. Mitochondrial Oxidative Stress, Mitochondrial DNA Damage and Their Role in Age-Related Vascular Dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2015 Jul 13;16(7):15918-53.

27. Cerqueira NF, Yoshida WB. Óxido nítrico: revisão. *Acta Cirurgica Brasileira*. 2002;17:417-23.
28. Carbone F, Montecucco F. Inflammation in arterial diseases. *IUBMB Life*. 2015 Jan;67(1):18-28.
29. Lee BJ, Lin YC, Huang YC, Ko YW, Hsia S, Lin PT. The relationship between coenzyme Q10, oxidative stress, and antioxidant enzymes activities and coronary artery disease. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:792756.
30. Goldman S, Zadina K, Moritz T, Ovitt T, Sethi G, Copeland JG, et al. Long-term patency of saphenous vein and left internal mammary artery grafts after coronary artery bypass surgery: results from a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Dec 07;44(11):2149-56.
31. Patel MR, Calhoun JH, Dehmer GJ, Grantham JA, Maddox TM, Maron DJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2017 May 02;69(17):2212-41.
32. Motwani JG, Topol EJ. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation*. 1998 Mar 10;97(9):916-31.
33. FitzGibbon GM, Burton JR, Leach AJ. Coronary bypass graft fate: angiographic grading of 1400 consecutive grafts early after operation and of 1132 after one year. *Circulation*. 1978 Jun;57(6):1070-74.
34. Fitzgibbon GM, Kafka HP, Leach AJ, Keon WJ, Hooper GD, Burton JR. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Sep;28(3):616-26.
35. Bourassa MG. Fate of venous grafts: the past, the present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Apr;17(5):1081-3.
36. Martuscelli E, Romagnoli A, D'Eliseo A, Tomassini M, Razzini C, Sperandio M, et al. Evaluation of venous and arterial conduit patency by 16-slice spiral computed tomography. *Circulation*. 2004 Nov 16;110(20):3234-8.
37. Yanagawa B, Algarni KD, Singh SK, Deb S, Vincent J, Elituv R, et al. Clinical, biochemical, and genetic predictors of coronary artery bypass graft failure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Dec 8.
38. Kulik A, Ruel M. Statins and coronary artery bypass graft surgery: preoperative and postoperative efficacy and safety. *Expert Opin Drug Saf*. 2009 Sep;8(5):559-71.

39. Christenson JT. Preoperative lipid control with simvastatin reduces the risk for graft failure already 1 year after myocardial revascularization. *Cardiovasc Surg.* 2001 Feb;9(1):33-43.
40. Efirid JT, O'Neal WT, Gouge CA, Kindell LC, Kennedy WL, Bolin P, Jr., et al. Implications of Hemodialysis in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Int J Cardiovasc Res.* 2013 Mar 13;2(6).
41. Conte MS, Bandyk DF, Clowes AW, Moneta GL, Namini H, Seely L. Risk factors, medical therapies and perioperative events in limb salvage surgery: observations from the PREVENT III multicenter trial. *J Vasc Surg.* 2005 Sep;42(3):456-64; discussion 64-5.
42. Monahan TS, Owens CD. Risk factors for lower-extremity vein graft failure. *Semin Vasc Surg.* 2009 Dec;22(4):216-26.
43. Kon ZN, White C, Kwon MH, Judy J, Brown EN, Gu J, et al. The role of preexisting pathology in the development of neointimal hyperplasia in coronary artery bypass grafts. *J Surg Res.* 2007 Oct;142(2):351-6.
44. Perek B, Malinska A, Stefaniak S, Ostalska-Nowicka D, Mistowski M, Zabel M, et al. Predictive factors of late venous aortocoronary graft failure: ultrastructural studies. *PLoS One.* 2013;8(8):e70628.
45. Hess CN, Lopes RD, Gibson CM, Hager R, Wojdyla DM, Englum BR, et al. Saphenous vein graft failure after coronary artery bypass surgery: insights from PREVENT IV. *Circulation.* 2014 Oct 21;130(17):1445-51.
46. Lardenoye JH, de Vries MR, Lowik CW, Xu Q, Dhore CR, Cleutjens JP, et al. Accelerated atherosclerosis and calcification in vein grafts: a study in APOE*3 Leiden transgenic mice. *Circ Res.* 2002 Oct 04;91(7):577-84.
47. de Vries MR, Simons KH, Jukema JW, Braun J, Quax PH. Vein graft failure: from pathophysiology to clinical outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Aug;13(8):451-70.
48. Piccinini AM, Midwood KS. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm.* 2010;2010.
49. Weaver H, Shukla N, Ellinsworth D, Jeremy JY. Oxidative stress and vein graft failure: a focus on NADH oxidase, nitric oxide and eicosanoids. *Curr Opin Pharmacol.* 2012 Apr;12(2):160-5.
50. Sugimoto M, Yamanouchi D, Komori K. Therapeutic approach against intimal hyperplasia of vein grafts through endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide (eNOS/NO) and the Rho/Rho-kinase pathway. *Surg Today.* 2009;39(6):459-65.
51. Owens CD. Adaptive changes in autogenous vein grafts for arterial reconstruction: clinical implications. *J Vasc Surg.* 2010 Mar;51(3):736-46.
52. Sharony R, Pintucci G, Saunders PC, Grossi EA, Baumann FG, Galloway AC, et al. Matrix metalloproteinase expression in vein grafts: role of inflammatory mediators and extracellular signal-regulated kinases-1 and -2. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006 Apr;290(4):H1651-9.

53. Butany JW, David TE, Ojha M. Histological and morphometric analyses of early and late aortocoronary vein grafts and distal anastomoses. *Can J Cardiol.* 1998 May;14(5):671-7.
54. Yahagi K, Kolodgie FD, Otsuka F, Finn AV, Davis HR, Joner M, et al. Pathophysiology of native coronary, vein graft, and in-stent atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol.* 2016 Feb;13(2):79-98.
55. Ehsan A, Mann MJ, Dell'Acqua G, Dzau VJ. Long-term stabilization of vein graft wall architecture and prolonged resistance to experimental atherosclerosis after E2F decoy oligonucleotide gene therapy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001 Apr;121(4):714-22.
56. Alexander JH, Hafley G, Harrington RA, Peterson ED, Ferguson TB, Jr., Lorenz TJ, et al. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Nov 16;294(19):2446-54.
57. Yuan SM, Li Y, Ben YH, Cheng XF, Li DZ, Li DM, et al. Graft pathology at the time of harvest: impact on long-term survival. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014 Oct-Dec;29(4):543-51.
58. Preil SA, Kristensen LP, Beck HC, Jensen PS, Nielsen PS, Steiniche T, et al. Quantitative Proteome Analysis Reveals Increased Content of Basement Membrane Proteins in Arteries From Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Lower Levels Among Metformin Users. *Circ Cardiovasc Genet.* 2015 Oct;8(5):727-35.
59. Kaufer E, Factor SM, Frame R, Brodman RF. Pathology of the radial and internal thoracic arteries used as coronary artery bypass grafts. *Ann Thorac Surg.* 1997 Apr;63(4):1118-22.
60. Ruengsakulrach P, Sinclair R, Komeda M, Raman J, Gordon I, Buxton B. Comparative histopathology of radial artery versus internal thoracic artery and risk factors for development of intimal hyperplasia and atherosclerosis. *Circulation.* 1999 Nov 09;100(19 Suppl):II139-44.
61. Bisioendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2010 Sep;31(17):2087-91.
62. Watanabe T, Sato K, Itoh F, Wakabayashi K, Shichiri M, Hirano T. Endogenous bioactive peptides as potential biomarkers for atherosclerotic coronary heart disease. *Sensors (Basel).* 2012;12(4):4974-85.
63. Preeshagul I, Gharbaran R, Jeong KH, Abdel-Razek A, Lee LY, Elman E, et al. Potential biomarkers for predicting outcomes in CABG cardiothoracic surgeries. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:176.

AVALIAÇÃO DO EFEITO DA CURCUMINA (CURCUMA LONGA L.) NOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR



EFEITO DA CURCUMINA NOS RISCOS CARDIO VASCULARES

Autores:
*Patrícia Regina Thomé Martins¹,
Christiane Fernandes²,
Juliana Jacques² e
Grazielle Vilas Boas Huguenin^{1,2}*

¹ Mestrado Profissional em Ciências Cardiovasculares – Instituto Nacional de Cardiologia
² Departamento de Nutrição e Dietética, Universidade Federal Fluminense

RESUMO

O presente estudo tem como objetivo, avaliar a evidência científica sobre a utilização da cúrcuma e sua ação nos fatores de risco para doenças cardiovasculares em adultos, doses administradas para sua eficácia e sua influência no perfil lipídico.

Foi realizada uma revisão na base de dados PUBMED, a partir de uma pergunta contendo as seguintes informações: população, intervenção, comparação, outcome (desfechos/resultados) e study design. Na estratégia de busca, foi utilizado vocabulário controlado – termos MeSH e DeCS – e termos livres. A busca foi realizada em novembro de 2017.

Considerou-se critérios de inclusão ensaios clínicos randomizados, em adultos, de ambos os sexos, maiores de 18 anos que foram submetidos à intervenção com cúrcuma com diferentes formas de apresentação.

Os critérios de exclusão foram: estudos em animais, indivíduos com menos de 18 anos, estudos in vitro, estudos intervencionais não randomizados, indivíduos com outras doenças (câncer, doença renal, hepatopatias, doença pulmonar).

Vinte e dois ensaios clínicos randomizados foram incluídos no estudo, sendo 13 utilizados nesta revisão, após exclusão por duplicidade e aplicação dos critérios de elegibilidade na leitura de títulos e resumos, e na leitura integral do artigo.

Como resultado dessa revisão, os

estudos mostraram associação com a redução dos níveis séricos de triglicerídeos, LDL-C e Colesterol total (CT) e não foi relacionado aumento de HDL-C após intervenção com cúrcuma.

Concluimos que o consumo de cúrcuma promove redução do triglicerídeo, CT e LDL-c em indivíduos hipercolesterolêmicos, independentemente da forma como são consumidos.

Palavras-chave

Curcumina, curcuminóide, aterosclerose, risco cardiovascular, lipídeos séricos, estresse oxidativo.

INTRODUÇÃO

Especiarias e ervas aromáticas são usadas para diversos fins como potenciadores de sabor, corantes, conservantes e como potenciais agentes medicinais na prevenção e tratamento de doenças(1).

Uma das principais especiarias, utilizadas amplamente na alimentação e que apresenta grande importância, devido sua ação benéfica no tratamento de diversas patologias, é a cúrcuma.

A curcumina é um composto polifenólico e constituinte ativo dos rizomas da planta *Curcuma longa* pertencente à família de gengibre (*Zingiberaceae*)(2).

Curcuminóides são princípios bioativos do açafrão que inibem vários fatores de transcrição envolvidos na inflamação, diminuem a expressão e liberação de citocinas pró-inflamatórias e reagentes de fase aguda, estresse oxidativo, reduz a peroxidação lipídica e reforça a ação antioxidante(3).

Estudos também sugerem que possui propriedades hipolipidêmicas e hipoglicêmicas(2).

A síndrome metabólica (MetS) é um problema de saúde global que surge como consequência de vários fatores de risco, incluindo hiperglicemia, hipertensão arterial, obesidade abdominal e dislipidemia(3).

A dislipidemia é um fator de risco da Síndrome Metabólica que é caracterizada por níveis elevados de triglicerídeos plasmáticos e LDL Colesterol, e níveis baixos de HDL-Colesterol(4).

Evidências de trabalhos experimentais e

clínicos indicam uma forte associação entre síndrome metabólica e estresse oxidativo(3).

Um estado inflamatório é caracterizado por níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e proteína C-reativa (PCR) no plasma, por isso a importância da PCR como marcador de risco e fator de risco de doença cardiovascular (3).

Doenças cardiovasculares (DCV) e suas complicações são consideradas como uma das principais causas da morte em todo o mundo(2).

Portanto, o tratamento da dislipidemia é fundamental para a prevenção de DCV(5).

As estatinas são amplamente utilizadas apesar de causar efeitos adversos, como miopatias e hepatotoxicidade.

Devido a estas preocupações, é crucial concentrar esforços para desenvolver medicamentos mais eficazes e para descobrir agentes naturais como alternativas para tratamentos disponíveis

Sendo assim, este estudo tem por objetivo revisar na literatura o efeito da cúrcuma (*Curcuma longa* L.) nos fatores de risco cardiovascular.

MÉTODOS

Busca de estudos e critérios de elegibilidade

As estratégias de busca foram definidas a partir de uma pergunta contendo as seguintes informações: população, intervenção, comparação, outcome (desfechos/resultados) e study design (desenho de estudo) a ser avaliado.

A estrutura da pergunta de pesquisa nesse formato é conhecida como pergunta PICO.

Os conceitos centrais relacionados ao problema foram representados por meio de palavras-chave, sendo incluídos vocabulário controlado – termos MeSH e DeCS – e termos livres.

As palavras utilizadas na estratégia de busca foram relacionadas aos descritores curcumina, lipídeos e colesterol sérico, fator de risco cardiovascular, doença cardiovascular, síndrome coronariana aguda, aterosclerose e pressão arterial.

A busca de estudos foi realizada em novembro de 2017, nas bases de dados PUBMED.

Os critérios de inclusão para a busca foi limitado aos seres humanos, indivíduos maiores de 18 anos, sem restrição de período de publicação, aos idiomas inglês e português, e aos ensaios clínicos randomizados.

__Os registros encontrados foram exportados para um gerenciador de referências e as duplicatas foram eliminadas.

A estratégia utilizada foi (curcumin[tiab]

OR curcuminoid[tiab] OR curcuminoids[tiab] OR Curcuma[tiab] OR C. longa[tiab] OR turmeric[tiab]) AND (“Cardiovascular risk factors”[tiab] OR “Cardiovascular disease”[tiab] OR “acute coronary syndrome”[tiab] OR atherosc*[tiab] OR blood lipid*[tiab] OR blood pressure).

Foram excluídos os estudos in vitro, em animais, estudos observacionais (caso-controle, caso-coorte, coorte, transversal), estudos intervencionais não randomizados; com indivíduos menores de 18 anos, que apresentaram outras doenças (câncer, diabetes mellitus, hepatopatia, doença renal e doença pulmonar).

Extração de dados

Um formulário padronizado foi elaborado e usado para extrair os dados a partir das publicações incluídas. Os artigos extraídos foram 22.

RESULTADOS

Busca dos Artigos e Coleta de dados

Neste estudo, foram encontrados 22 artigos por meio das estratégias de busca bibliográfica e mais 05 artigos encontrados relacionados com o termo principal (curcumina). Após a exclusão por duplicidade e aplicação dos critérios de elegibilidade na leitura de títulos e resumos, e na leitura na íntegra foram selecionados e incluídos na revisão 13 artigos conforme fluxograma (Figura 1).

Características dos Estudos

Os estudos incluídos na revisão sistemática foram publicados desde o ano de 2007 a 2017, incluindo indivíduos eutróficos e sobrepeso; adultos e idosos. As formas de apresentações da curcumina variaram entre pó, cápsulas e comprimidos. E as doses administradas na intervenção com curcumina, variaram entre 0,45g/dia a 4g/dia. A Tabela 1 descreve as características dos 20 ensaios clínicos randomizados incluídos neste estudo.

Efeito da curcumina sobre os lipídeos sérico

Os estudos sugerem melhoras nos níveis de lipídeos séricos dos pacientes, principalmente no LDL-C. Entretanto, outros mostram que não houve mudanças significativas nesses marcadores.

Dos estudos selecionados, 04 deles mostram melhoras nos níveis de triglicérido sérico (4–8), em

contrapartida, 01 estudo mostrou que não houve significância na redução (9,10).

Em relação ao LDL-C grande parte dos estudos relatam diminuição dos níveis séricos (2,5,6,6,6,9,11), porém, um estudo mostrou que a administração de curcumina em dose alta pode aumentar o níveis de LDL-C (6).

O colesterol total apresentou discreta mudança em seus níveis séricos em alguns estudos (4–6,9–11) e sem alterações significativas em outro estudo (2,10).

O HDL-L apresentou aumento dos níveis séricos em alguns estudos (4,9,11), em outros 3 artigos não apresentou alteração significativa como resultado (5,6,8,10).

Estresse oxidativo

Foram relatadas melhoras nas concentrações de PCR (proteína C reativa) e melhora do estresse oxidativo e inflamatório em alguns pacientes com síndrome metabólica (3,12), em contra ponto outro artigo relata que não houve mudança significativa (1,8).

Função endotelial e antropometria

Em um dos artigos pudemos observar que não houve melhora nos parâmetros antropométricos (7).

Em outro artigo foi encontrado melhora no declínio da função endotelial em mulheres pós-menopáusicas (13).

Figura 1. Fluxograma de triagem e seleção

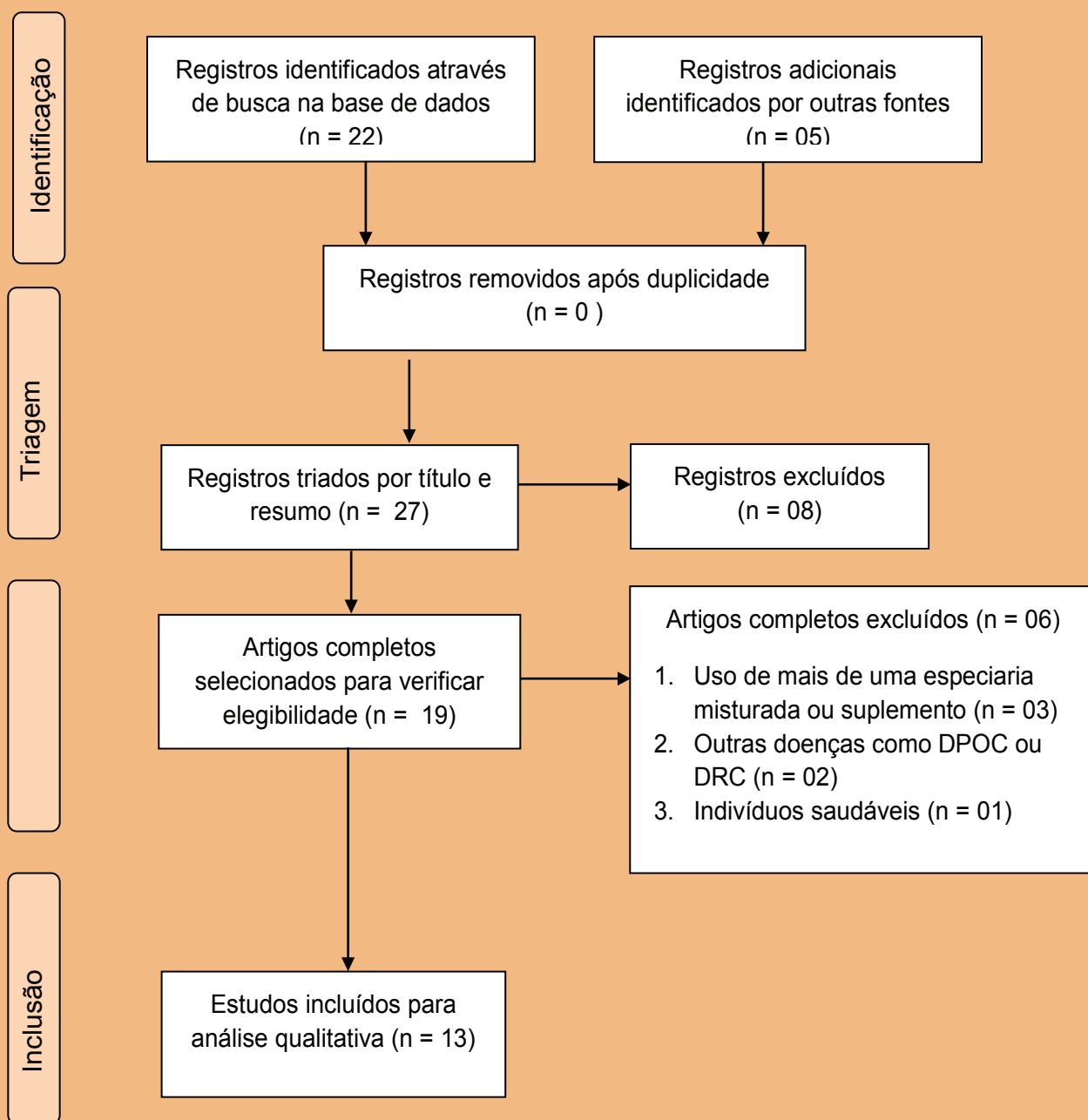


Tabela 1: Características de estudos que avaliaram o efeito do consumo de curcumina

| Referências / País/ Revista/ Ano | Tipo de estudo / duração | Participantes (características) | Intervenção realizada | Principais resultados |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alwi I, Santoso I, Suvono S, Sutrisna B, Suyatna FD, Kresno SB, Ernie S / Indonésia /Acta Med Indones / 2008(6) | Ensaio clínico randomizado duplo cego | 75 pacientes com síndrome coronariana aguda | Os pacientes foram avaliados após 2 meses de intervenção. Grupo 1: placebo Grupo 2: curcumina dose baixa = 3 x 15mg/dia Grupo 3: curcumina dose moderada = 3 x 30mg/dia Grupo 4: curcumina dose alta = 3 x 60mg/dia | <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de colesterol total, após 2 meses de intervenção, foram menores nos grupos dose baixa, moderada e placebo e foi maior no grupo dose alta mas, sem significância estatística. Os níveis de LDL-C, após o mesmo período, foram menores nos grupos de dose baixa e moderada, porém foi maior no grupo dose alta. Os níveis de HDL-C foram maiores em todos os grupos, entretanto sem significância estatística. Os níveis de triglicérides foram maiores nos 4 grupos, contudo sem significância estatística. |
| Cicero AFG, Fogacci F, Colletti A /Itália /The Royal Society of Chemistry / 2017(9) | Artigo de revisão | 1. Pacientes com síndrome metabólica 2. 100 pacientes com síndrome metabólica 3. 80 pacientes com doença gordurosa hepática não alcoólica | Pacientes tratados com 1g de curcumina/dia | <ul style="list-style-type: none"> Diminuição dos níveis de LDL-C, triglicérides, colesterol total e aumento dos níveis de HDL-C |
| Shehzad A, Ha T, Subhan F, Lee YS / Korea / European Journal of Nutrition / 2011(11) | Artigo de revisão | 1. 10 adultos saudáveis 2. 08 humanos saudáveis 3. 16 homens e 14 mulheres com aterosclerose 4. 36 humanos | 1. 500mg/ dia por 7dias 2. 10mg/ dia por 30 dias 3. 10mg 2x ao dia por 15 dias 4. 4g e 1g/dia por 6 meses | <ul style="list-style-type: none"> Verificou um aumento de HDL-C e diminuição do colesterol total Verificou aumento de HDL-C e diminuição de LDL-C Verificou diminuição do fibrinogênio no homem e na mulher |

| | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Amin f. e colaboradores / Complementer Therapies in Medicine /Paquistao / 2015 (12)</p> | <p>Ensaio duplo-cego-randomizado-controlado</p> | <p>saudáveis sexo masculino aparetemente saudáveis com um total de três ou mais características de MetS, que não estavam com medicamentos regular.</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Semente preta 1.5g / dia, açafião 2.4g / dia 2. 900mg de sementes preta e 1.5g de açafião / dia 3. placebo por 8 semanas | <ul style="list-style-type: none"> • As sementes de cúrcuma preta apresentaram melhora em todos os parâmetros da síndrome metabólica, quando co-administrados em 60% das doses individuais |
| <p>Nobuhiko Akazawa e colaboradores /Nutrition research / japao / 2012 (13)</p> | <p>Simple, controlado</p> | <p>Um total de 32 mulheres pós-menopáusicas saudáveis e sedentárias (amenorréia por pelo menos 2 anos)</p> | <p>6 comprimidos (150 mg no total) de curcumina por dia , administrado durante 8 semanas. exercícios aeróbicos com mais de 3 dias por semana controle e curcumina foram criados para não alterar seu nível de atividade física.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 4 g / d de curcumina 2. 1 g / d de curcumina 3. placebo | <ul style="list-style-type: none"> • A ingestão de curcumina e o treinamento com exercícios aeróbicos podem aumentar a vasodilatação em mulheres na pós-menopausa, sugerindo que ambos podem potencialmente melhorar o declínio da função endotelial relacionado à idade. |
| <p>Larry Baum / China / 2007 / Pharmacological research (10)</p> | <p>Ensaio duplo-cego-randomizado</p> | <p>idade igual ou superior a 50 anos, com declínio progressivo na memória e função cognitiva por pelo menos 6 meses e diagnóstico NINCDS-ADRDA de Alzheimer provável</p> | <ul style="list-style-type: none"> • O consumo de qualquer dose de curcumina não afetou significativamente triacilgliceróis, nem colesterol total, LDL e HDL durante 1 mês ou 6 meses. • O consumo de curcumina não parece ter um efeito significativo no perfil lipídico sérico, a menos que a concentração absorvida de curcumina seja considerada, caso em que a curcumina pode aumentar o colesterol modestamente. | <ul style="list-style-type: none"> • A suplementação com combinação de curcumoide – piperina melhorou a SOD sérica (p < 0,001) e concentrações reduzidas de PCR (p < 0,001) em comparação com placebo. |
| <p>Panahi, Y e colaboradores/ Irã/ Clinical Nutrition/ 2015 (3)</p> | <p>Ensaio controlado randomizado duplo cego</p> | <p>117 indivíduos com síndrome metabólica de ambos os sexos</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Intervenção: curcuminoide (Curcumin 3 Complex) 1 g/ dia e co-suplementado com | <ul style="list-style-type: none"> • A suplementação com combinação de curcumoide – piperina melhorou a SOD sérica (p < 0,001) e concentrações reduzidas de PCR (p < 0,001) em comparação com placebo. |

| | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Panahi, Y e colaboradores/ Irã/ Terapias Complementares em Medicina/ 2014 (4)</p> | <p>Ensaio randomizado duplo cego controlado</p> | <p>117 indivíduos com síndrome metabólica de ambos os sexos, idade entre 25 a 75 anos de idade.</p> | <p>piperina (Bioperine) 10mg/dia por 8 semanas. 2. Controle: Placebo por 8 semanas.</p> <p>1. Todos os indivíduos receberam orientações para Síndrome Metabólica, incluindo modificações de estilo de vida dieta saudável e intervenções farmacológicas para DLP, HAS e Hiperglicemia. 2. Intervenção: curcuminoide (Curcumin 3 Complex) 1 g/ dia e co-suplementado com piperina (Bioperine) 10mg/dia por 8 semanas. 3. Controle: Placebo por 8 semanas.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • A suplementação de curta duração com combinação de piperina melhora significativamente o estado oxidativo e inflamatório em pacientes com Síndrome metabólica. • Os curcuminoídes foram mais eficazes do que o placebo na redução do Colesterol Total, LDL, Triglicérides e aumento das concentrações de HDL. |
| <p>Mirzabeigi, P e colaboradores/ Irã/ Iranian Journal of Pharmaceutical Research/2015 (2)</p> | <p>Ensaio Randomizado duplo cego controlado por placebo</p> | <p>33 paciente com Doença Arterial Coronariana (DAC).</p> | <p>1. Intervenção: curcuminoide (Curcumin 3 Complex) 1 g/ dia por 2 meses. 2. Controle: Placebo por 2 meses.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Níveis séricos de triglicérides (p=0,01) e LDL (p=0,03) diminuíram no grupo intervenção em comparação com linha de base. • Sem mudanças significativas no colesterol, HDL e PCR. • Embora a Curcuma tenha melhorado alguns dos componentes do perfil lipídico, não mostra um efeito apreciável nos marcadores inflamatórios em pacientes com DAC. |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Mohammadi, A e colaboradores/ Irã/ Phytotherapy Research/2012 (7)</p> | <p>Ensaio Randomizado Duplo cego controlado por placebo</p> | <p>33 participantes obesos com idade entre 18 e 65 anos.</p> | <p>1. Intervenção: curcuminoide (Curcumin 3 Complex) 1 g/ dia e co-suplementado com piperina (Bioperine) 10mg/dia por 30 dias com intervalo de 2 semanas. 2. Controle: Placebo por 30 dias com intervalo de 2 semanas. 3. Os participantes foram orientados a não mudar seu estilo de vida durante o estudo.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Não foram observadas alterações estatisticamente na ureia (0=,73) e na creatinina (p=0,13) na linha de base e 2 meses após a administração. • Os parâmetros antropométricos incluindo peso, IMC, CC, CQ, CB e gordura corporal permaneceram estatisticamente inalterados. Quanto aos parâmetros do perfil lipídico, os triglicédeos séricos foram reduzidos seguindo a suplementação de cúrcuma (p=0,009), mas não tem influência em outros parâmetros de perfil lipídico, bem como IMC e gordura corporal. |
| <p>Nieman, D e colaboradores/EUA/Plant Foods Hum Nutr/2012 (1)</p> | <p>Ensaio Randomizado Duplo cego controlado por placebo Ensaio Randomizado Duplo cego controlado por placebo</p> | <p>62 participantes com sobrepeso e obesas, do sexo feminino, entre 40 e 75 anos de idade.</p> | <p>1. Intervenção: curcuminoide (Curcumin 3 Complex) 1 g/ dia por 4 semanas 2. Controle: Placebo (farinha de arroz branco refinada) por 4 semanas.</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Indicaram que suplementação de 4 semanas na culinária não alteram o estresse oxidativo ou inflamação em mulheres com excesso de peso / obesidade com inflamação sistêmica ou causam uma mudança significativa no perfil metabólico • Medidas pré e pós suplementação de inflamação e estresse oxidativo para grupo intervenção não diferiu quando comparado ao grupo placebo. |
| <p>IMC : Índice de Massa Corporal; CC: Circunferência da Cintura; CQ: Circunferência do Quadril; CB: Circunferência do Braço.</p> | | | | |

Tabela 1: Características de estudos que avaliaram o efeito do consumo de curcumina

| Referências / País/ Revista/ Ano | Tipo de estudo / duração | Participantes (características) | Intervenção realizada | Principais resultados |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alwi I, Santoso T, Suyono S, Sutrisna B, Suyatna FD, Kresno SB, Ernie S / Indonésia /Acta Med Indones / 2008(6) | Ensaio clínico randomizado duplo cego | 75 pacientes com síndrome coronariana aguda | Os pacientes foram avaliados após 2 meses de intervenção. Grupo 1: placebo Grupo 2: curcumina dose baixa = 3 x 15mg/dia Grupo 3: curcumina dose moderada = 3 x 30mg/dia Grupo 4: curcumina dose alta = 3 x 60mg/dia | <ul style="list-style-type: none"> Os níveis de colesterol total, após 2 meses de intervenção, foram menores nos grupos dose baixa, moderada e placebo e foi maior no grupo dose alta mas, sem significância estatística. Os níveis de LDL-C, após o mesmo período, foram menores nos grupos de dose baixa e moderada, porém foi maior no grupo dose alta. Os níveis de HDL-C foram maiores em todos os grupos, entretanto sem significância estatística. Os níveis de triglicérides foram maiores nos 4 grupos, contudo sem significância estatística. |
| Cicero AFG, Fogacci E, Colletti A / Itália /The Royal Society of Chemistry / 2017(9) | Artigo de revisão | <ol style="list-style-type: none"> Pacientes com síndrome metabólica 100 pacientes com síndrome metabólica 80 pacientes com doença gordurosa hepática não alcoólica | Pacientes tratados com 1g de curcumina/dia | <ul style="list-style-type: none"> Diminuição dos níveis de LDL-C, triglicérides, colesterol total e aumento dos níveis de HDL-C |
| Shehzad A, Ha T, Subhan E, Lee YS / Korea / European Journal of Nutrition / 2011(11) | Artigo de revisão | <ol style="list-style-type: none"> 10 adultos saudáveis 08 humanos saudáveis 16 homens e 14 mulheres com aterosclerose 36 humanos | <ol style="list-style-type: none"> 500mg/ dia por 7 dias 10mg/ dia por 30 dias 10mg 2x ao dia por 15 dias 4g e 1g/dia por 6 meses | <ul style="list-style-type: none"> Verificou um aumento de HDL-C e diminuição do colesterol total Verificou aumento de HDL-C e diminuição de LDL-C Verificou diminuição do fibrinogênio no homem e na mulher |



DISCUSSÃO

Todos os esforços foram realizados para encontrar estudos publicados com o efeito da curcumina nas concentrações lipídicas, no estresse oxidativo e na função endotelial, e para obter amplitude de estudos, não foi restringido o período de publicação. Os critérios de inclusão e exclusão foram minuciosamente selecionados, para que não houvesse riscos de influência sobre a intervenção.

Nesta revisão, os 13 artigos selecionados identificaram eficiência, qualidade e disponibilidade dos compostos ativos da curcumina. Grande parte dos estudos envolveu um número satisfatório de participantes e, apesar da heterogenicidade observada no perfil da população, e a forma de apresentação da curcumina, não afetou os resultados. O tempo de seguimento dos estudos pareceu não afetar os resultados.

Foi possível verificar um importante efeito da cúrcuma sobre os índices de LDL-C, todavia, não tão importantes nos valores de HDL-C, colesterol total e triglicerídeos.

CONCLUSÃO

Conclui-se que os efeitos da cúrcuma (Curcuma longa L.) nos fatores de risco cardiovascular podem ser caracterizados pela diminuição dos níveis séricos de triglicerídeos, LDL-C, e Colesterol total. Não há evidências para a utilização deste composto para aumentar HDL-C.

Contudo, com o consumo da Cúrcuma, associada à prática de atividade física, obtêm-se resultados significativos no aumento das concentrações de HDL-C. As intervenções com doses de 1,0 a 2,0g/dia obtiveram resultados satisfatórios.

Os estudos são controversos em relação a PCR, pois alguns citaram diminuição da concentração do PCR e outros citaram sem mudança significativa das concentrações de PCR.

Por fim, a cúrcuma pode proteger os pacientes em risco de doença cardiovascular através da melhora dos níveis de lipídios séricos.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflitos de interesse nesse estudo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram que este estudo não teve nenhum tipo de financiamento.

VINCULAÇÃO ACADÊMICA

Este estudo é parte de um trabalho de conclusão de uma matéria do Mestrado em Ciências Cardiovasculares do Instituto Nacional de Cardiologia.

REFERÊNCIAS

1. Nieman DC, Cialdella-Kam L, Knab AM, Shanelly RA. Influence of Red Pepper Spice and Turmeric on Inflammation and Oxidative Stress Biomarkers in Overweight Females: A Metabolomics Approach. *Plant Foods Hum Nutr.* dezembro de 2012;67(4):415–21.
2. Mirzabeigi P, Mohammadpour AH, Salarifar M, Gholami K, Mojtahedzadeh M, Javadi MR. The Effect of curcumin on some of traditional and non-traditional cardiovascular risk factors: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2015 ;14(2):479.
3. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Majeed M, Sahebkar AH. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and na update meta-analysis. Y. Panahi et al. / *Clinical Nutrition xxx (2015) 1e8*
4. Panahi Y, Khalili N, Hosseini MS, Abbasinazari M, Sahebkar A. Lipid-modifying effects of adjunctive therapy with curcuminoids–piperine combination in patients with metabolic syndrome: Results of a randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* outubro de 2014;22(5):851–7.
5. Qin S, Huang L, Gong J, Shen S, Huang J, Ren H, et al. Efficacy and safety of turmeric and curcumin in lowering blood lipid levels in patients with cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J [Internet].* dezembro de 2017 [citado 2 de dezembro de 2017];16(1). Disponível em: <http://nutritionj.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12937-017-0293-y>
6. Alwi I, Santoso T, Suyono S, Sutrisna B, Suyatna FD, Kresno SB, et al. The effect of curcumin on lipid level in patients with acute coronary syndrome. *Acta Med Indones.* 2008;40(4):201–210.
7. Mohammadi A, Sahebkar A, Iranshahi M, Amini M, Khojasteh R, Ghayour-Mobarhan M, et al. Effects of Supplementation with Curcuminoids on Dyslipidemia in Obese Patients: A Randomized Crossover Trial: ANTI-DYSLIPIDEMIC EFFECTS OF CURCUMINOIDS. *Phytother Res.* março de 2013;27(3):374–9.
8. Mirzabeigi P, Mohammadpour AH, Salarifar M, Gholami K, Mojtahedzadeh M, Javadi MR. The Effect of curcumin on some of traditional and non-traditional cardiovascular risk factors: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Iran J Pharm Res IJPR.* 2015;14(2):479.
9. Cicero AFG, Fogacci F, Colletti A. Food and plant bioactives for reducing cardiometabolic disease risk: an evidence based approach. *Food Funct.* 2017;8(6):2076–88.
10. Baum L, Cheung SKK, Mok VCT, Lam LCW, Leung VPY, Hui E, et al. Curcumin effects on blood lipid profile in a 6-month human study. *Pharmacol Res.* dezembro de 2007;56(6):509–14.
11. Shehzad A, Ha T, Subhan F, Lee YS. New mechanisms and the anti-inflammatory role of curcumin in obesity and obesity-related metabolic diseases. *Eur J Nutr.* abril de 2011;50(3):151–61.
12. Amin F, Islam N, Anila N, Gilani AH. Clinical efficacy of the co-administration of Turmeric and Black seeds (Kalongi) in metabolic syndrome – A double blind randomized controlled trial – TAK-MetS trial. *Complement Ther Med.* abril de 2015;23(2):165–74.
13. Akazawa N, Choi Y, Miyaki A, Tanabe Y, Sugawara J, Ajisaka R, et al. Curcumin ingestion and exercise training improve vascular endothelial function in postmenopausal women. *Nutr Res.* outubro de 2012;32(10):795–9.



Referência do Ministério da Saúde no tratamento de alta complexidade em doenças cardíacas, o Instituto Nacional de Cardiologia (INC) atua há mais de 40 anos com destaque em procedimentos hemodinâmicos, cirurgias cardíacas de alta complexidade, incluindo as neonatais.

Atualmente é o único hospital público que realiza transplantes cardíacos em adultos e crianças no Estado do Rio de Janeiro e é o segundo centro que mais realiza cirurgias de cardiopatias congênitas no Brasil.

Formador de profissionais para a rede de saúde, o INC possui Programas de Residência Médica, Enfermagem e Farmácia de excelência, além de cursos de pós-graduação que abrangem diversas áreas de atuação cardiovascular, como Hemodinâmica, Ecocardiografia e Perfusão em Cirurgia Cardíaca. Conta ainda com mestrado multiprofissional em Ciências Cardiovasculares e Avaliação de Tecnologia em Saúde.

No campo da pesquisa, foi escolhido pelo Ministério da Saúde como coordenador do maior estudo multicêntrico já realizado no país na área de terapias celulares em cardiopatas e desenvolve pesquisas clínicas em diversas áreas de diagnóstico e tratamento em cardiologia.

Coordenação de Ensino - Instituto Nacional de Cardiologia
Rua das Laranjeiras, 374 - 5º andar - CEP: 22.240.002 - Rio de Janeiro
secretaria@mestradoinc.com.br
www.mestradoinc.com.br
(21) 3037-2288