



Cureit



Nome Científico: *Curcuma longa* L.

Família: *Zingiberaceae*

Parte Utilizada: Rizoma

Uso: Interno

Fator de Correção: Não se aplica

Fator de Equivalência: Não se aplica

Introdução

A cúrcuma recebeu muito interesse tanto no mundo médico-científico quanto no mundo culinário. É uma planta perene herbácea rizomática (*Curcuma longa*) da família do gengibre. O curcuminoide é um constituinte natural fenólico de cor amarela derivado do rizoma da *Curcuma longa* L. amplamente conhecido como açafrão. Sua forma natural, comercialmente disponível (comumente referido como "curcumina padrão"), é uma mistura de três curcuminoídeos: curcumina (72 a 78%), demetoxicurcumina, (DMC, 12 a 18%) e bisdemetoxycurcubrina (BDMC, 3 a 8%) com pureza de $\geq 95\%$.

As propriedades medicinais do açafrão, fonte de curcumina, são conhecidas há milhares de anos. No entanto, seus mecanismos de ação bem como a determinação de seus componentes bioativos foram recentemente investigados. Quimicamente, a curcumina é uma molécula de diferuloyl metano [(1E, 6E) -1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil) -1,6-heptadieno-3,5-dion)], principal

polifenol natural encontrado no rizoma de *Curcuma longa* (cúrcuma) e em outras espécies de *Curcuma spp.*, contendo dois resíduos de ácido ferúlico unidos por uma ponte de metileno.

A Cúrcuma longa tem sido tradicionalmente utilizada nos países asiáticos como uma erva medicinal devido às suas propriedades como antioxidante, anti-inflamatório, antimutagênico, antimicrobiano e anticancerígeno.

A curcumina possui múltiplas moléculas de sinalização além de demonstrar atividade a nível celular, contribuindo para o seu amplo espectro de benefícios para a saúde. Verificou-se benefícios da curcumina em condições inflamatórias, na síndrome metabólica, na dor bem como, no gerenciamento de condições inflamatórias e degenerativas dos olhos além de benefícios a nível renal. Embora possua um amplo espectro terapêutico, a maioria dos benefícios da suplementação de curcumina concentram-se em seu potencial como antioxidante e anti-inflamatório.

Apesar dos benefícios relacionados aos mecanismos de ação anti-inflamatórios e antioxidantes, um dos principais problemas com a ingestão de curcumina está em sua baixa biodisponibilidade, em função de sua má absorção, metabolismo rápido e rápida eliminação.

A curcumina é considerada eficaz e farmacologicamente segura, porém é um polifenol hidrofóbico, praticamente insolúvel em água o que limita não apenas a sua solubilidade/dispersão em matrizes de alimentos, mas também a sua biodisponibilidade. A curcumina é estável em pH ácido (pH= 3,0 - 6,5), porém instável em pH neutro (pH = 7,0) ou alcalino (pH = 7,0 – 14,0), devido à rápida degradação hidrolítica, o que explica sua baixa absorção a nível intestinal.

Como consequência, existe uma necessidade de se administrar doses elevadas de curcumina para se conseguir um mínimo efeito terapêutico desejado bem como, transpor o entrave de sua rápida metabolização.

Para isso, estratégias podem ser adotadas para aumentar a biodisponibilidade além de retardar o processo de rápida metabolização da curcumina. Dentre as principais estratégias empregadas, foram desenvolvidas formulações alternativas como nanopartículas, micelas, lipossomas, complexos de fosfolípidos ou ainda, a utilização de adjuvantes como a piperina com a finalidade de aumentar a biodisponibilidade da curcumina.

No entanto, tais estratégias empregam adjuvantes como excipientes, estearatos, biopotenciadores (bioperine), e portanto, as formulações obtidas não possuem uma matriz de origem 100% natural. Com isso, tais adjuvantes podem trazer outros problemas a nível biológico, como por

exemplo, o bioperine que pode ocasionar irritação no sistema gastrointestinal e conseqüentemente, ocasionar desconfortos para os pacientes, diminuindo a adesão ao tratamento.

Diversas moléculas foram testadas para melhorar a biodisponibilidade da curcumina. A maioria foi desenvolvida para bloquear a via metabólica da curcumina, afim de aumentar sua biodisponibilidade.

A curcumina vem sendo reconhecida e utilizada globalmente de formas diferentes em função de seus múltiplos potenciais benéficos para a saúde.

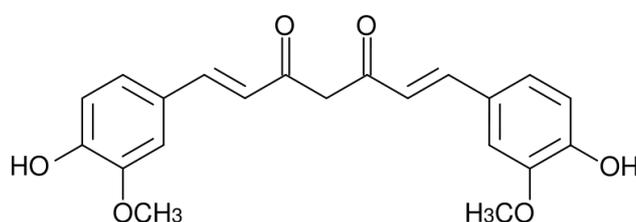


Figura 1: Estrutura molecular da curcumina.

Devido aos seus múltiplos benefícios, esse polifenol encontra-se disponível sob várias formas de dispensação, incluindo cápsulas, comprimidos, bebidas energéticas, dentre outros.

Os curcuminoides foram aprovados pela US Food and Drug Administration (FDA) como “Generally Recognized As Safe” (GRAS), e ensaios clínicos demonstraram boa tolerabilidade e perfis de segurança em diferentes doses (4000 e 8000 mg / dia e doses de até 12.000 mg / dia) com 95% de concentração de três curcuminoides: curcumina, bisdemetoxcurcubrina e demetoxicurcumina.

Desta forma, a curcumina recebeu uma maior atenção mundial em função de seus múltiplos benefícios para a saúde, os quais agem principalmente através de seus mecanismos antioxidantes e anti-inflamatórios. Pesquisas sugerem que a curcumina pode ajudar no manejo de condições oxidativas e inflamatórias, na síndrome metabólica, na artrite, na ansiedade e na hiperlipidemia. Além disso, também pode contribuir na manutenção do processo inflamatório induzido pelo exercício e pela dor muscular, aumentando assim a recuperação e desempenho em pessoas ativas. Além disso, uma dose relativamente baixa pode proporcionar benefícios para a saúde das pessoas que não têm problemas de saúde diagnosticados.

Descrição

Cureit é a curcumina biodisponível e altamente bioeficiente feita por uma tecnologia de “Sandwich Polar Non-Polar” patenteada (PNS) em que a curcumina é inserida na matriz de cúrcuma natural (Figura 2). Este método é desprovido de piperine e bioperine, lipossomas, bio-potenciadores, micelas, complexos de fosfolípeos, análogos estruturais, etc. Através dessa tecnologia, a biodisponibilidade da curcumina é aumentada em dez vezes em função da constituição da matriz do açafrão em fibras dietéticas e proteínas solúveis em água. Estudos têm demonstrado que o tempo e a taxa de absorção do Cureit são mais eficientes comparados às curcuminas encapsuladas com óleo ou fosfolípeos presentes no mercado.

A tecnologia PNS facilita a absorção através das paredes do intestino. Cureit, em função de seu processo de obtenção, oferece não só curcuminoides, mas também, turmerina 5-kd-peptídeo, 5 sesquiterpenos, 4 polissacarídeos ácidos e 2,6% de fibra dietética solúvel, sendo considerado um insumo terapêutico eficaz e altamente biodisponível.

Tecnologia PNS (Polar Non-Polar Sandwich)

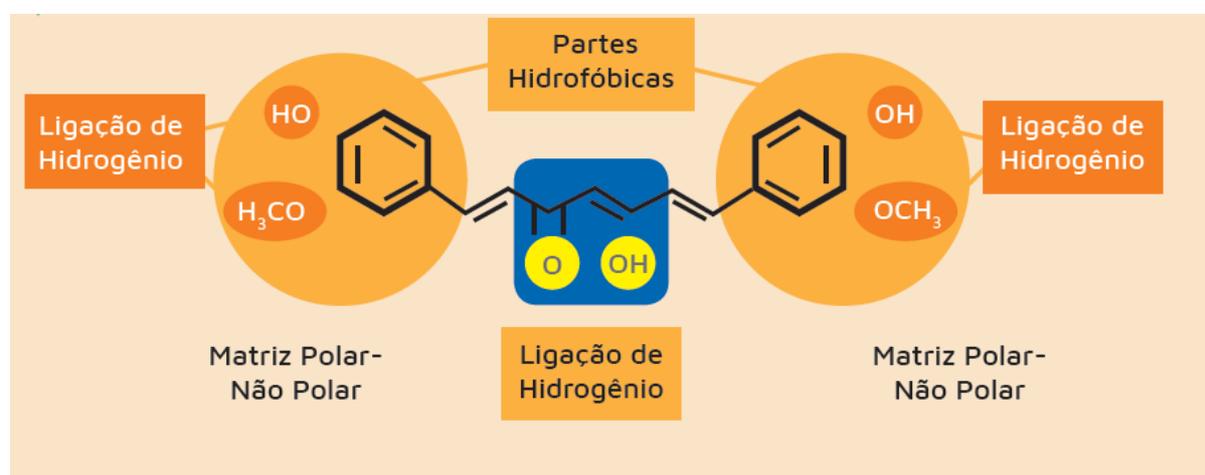
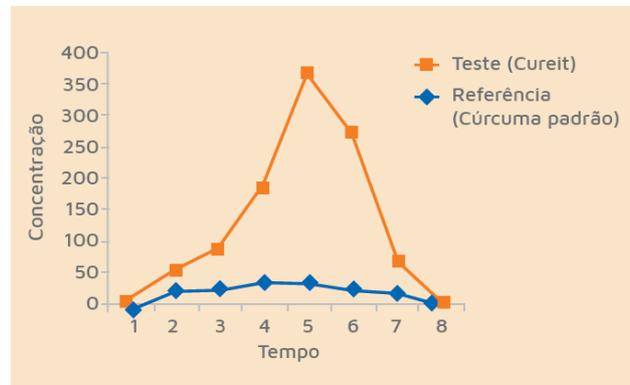


Figura 2: Tecnologia PNS empregada no Cureit para melhorar sua biodisponibilidade no organismo.

Biodisponibilidade do Cureit versus Biodisponibilidade da Curcumina Padrão



A tecnologia empregada na obtenção do Cureit foi especialmente desenvolvida para garantir uma melhor biodisponibilidade da cúrcuma, sendo caracterizada como eficaz e potencial em função de suas propriedades físico-químicas naturais, contribuindo para a facilidade na absorção a nível intestinal do produto.

As moléculas administradas oralmente necessitam atravessar a parede intestinal, ultrapassando as barreiras da membrana celular para que atinjam a corrente sanguínea e, conseqüentemente, desempenhem suas respectivas ações biológicas no organismo. Para que esse processo seja garantido, a molécula deve ser solúvel (hidrofílica) no trato gastrointestinal para alcançar as paredes intestinais internas e assim, permear a bicamada lipídica da membrana celular.

Como o curcuminoide é uma molécula hidrofóbica (insolúvel) e possui um peso molecular grande, sua absorção através das paredes intestinais é comprometida, diminuindo seus efeitos biológicos no corpo.

Assim, o Cureit foi desenvolvido tendo o curcuminoide inserido dentro da matriz de cúrcuma “ex situ” afim de ultrapassar as barreiras de absorção da molécula padrão. A matriz da cúrcuma foi recriada extraíndo três componentes distintos: curcuminoide, óleo essencial de açafrão e extrato de água de açafrão. O curcuminoide com 95% de pureza foi extraído dos rizomas secos do açafrão, utilizando como solvente o etanol de grau alimentar e foi obtido a oleoresina cristalizada para obter o pó de curcuminoide.

O óleo essencial foi separado por destilação a vapor. O açafrão em pó foi extraído com água para obter carboidratos (~ 40%), fibra dietética (~ 5%) e proteína de turmerina (~ 2%). A proteína-

turmerina solúvel em água, é mais eficiente para atravessar a bicamada lipídica das membranas celulares presentes nas paredes do intestino. Esses três componentes são combinados através de um processo único denominado “Polar-Nonpolar-Sandwich” (PNS), e o curcuminoide está envolvido dentro desta matriz.

As moléculas bioativas presentes no Cureit, além do curcuminoide, desempenham um papel importante na sua biodisponibilidade comparado ao curcuminoide isoladamente. O bisabolano e os sesquiterpenos presentes no Cureit contribuem para a obtenção do curcuminoide em uma matriz não polarizada, enquanto que a água, as proteínas solúveis e os carboidratos tornam a matriz polar. O Cureit também mantém as vantagens dos sistemas modificados tradicionais garantindo uma maior estabilidade física, proteção das moléculas contra a degradação no organismo, liberação controlada de drogas e biocompatibilidade. A tecnologia PNS permite que o curcuminoide seja absorvido pelas paredes intestinais e contribui na permeabilidade através da membrana celular por difusão simples em função de sua maior solubilidade e absorção.

Quadro comparativo da biodisponibilidade de Cureit versus Curcuminas disponíveis no mercado:

Curcumina de Mercado	Biodisponibilidade do Cureit versus Curcuminas de Mercado
Curcumina Padrão 95%	10x mais biodisponível
Curcumina em Óleo Tumérico	6x mais biodisponível
Curcumina em Fosfolídeos	5x mais biodisponível

Propriedades

Cureit possui propriedades analgésicas bem como, potencial atividade anti-inflamatória. Atualmente, diversas pesquisas estão focadas na curcumina como agente promissor no controle de várias doenças, incluindo distúrbios inflamatórios, carcinogênese, doença de Alzheimer e patogênese induzida pelo estresse oxidativo.

Mecanismos de ação

- **Antioxidante**

As propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias são caracterizadas como os dois principais mecanismos de ação que explicam a maioria dos efeitos da curcumina. A curcumina demonstrou melhorar os marcadores sistêmicos do estresse oxidativo. Há evidências que pode-se aumentar as atividades séricas de agentes antioxidantes, como a superóxido dismutase (SOD).

Uma revisão sistemática recente utilizando grupo controle, randomizado relacionada à eficácia da suplementação com curcuminoides purificados nos parâmetros de estresse oxidativo indicou efeito significativo do mesmo em todos os parâmetros investigados de estresse oxidativo, incluindo atividades plasmáticas de SOD e catalase, bem como concentrações séricas de glutatona peroxidase (GSH) e peróxidos lipídicos. O efeito da curcumina sobre os radicais livres está relacionado aos diversos mecanismos de ação. A curcumina pode combater diferentes formas radicalares como as espécies de oxigênio e nitrogênio reativos (ROS e RNS, respectivamente); pode modular a atividade de GSH, catalase e SOD, enzimas ativas na neutralização dos radicais livres; também, pode inibir enzimas geradoras de ROS tais como lipoxigenase / ciclooxigenase e xantina hidrogenase / oxidase. Além disso, a curcumina é um composto lipofílico, o que o torna um eliminador eficiente de radicais de peróxido, como a vitamina E, a curcumina também é considerada um antioxidante que quebra em cadeia.



- **Anti-inflamatório**

O estresse oxidativo tem sido relacionado com muitas doenças crônicas, e seus processos patológicos estão intimamente relacionados com a inflamação pois é responsável por desencadear vários tipos de doenças crônicas. Células inflamatórias liberam uma série de espécies reativas no local da inflamação, levando ao estresse oxidativo, o que demonstra a relação entre estresse oxidativo e inflamação.

Além disso, uma série de espécies reativas de oxigênio / nitrogênio podem iniciar uma cascata de sinalização intracelular que aumenta a expressão genética pró-inflamatória. A inflamação foi identificada no desenvolvimento de muitas doenças e condições crônicas. Essas doenças incluem

a doença de Alzheimer (AD), doença de Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia, lesão cerebral, doença cardiovascular, síndrome metabólica, câncer, alergia, asma, bronquite, colite, artrite, isquemia renal, psoríase, diabetes, obesidade, depressão, fadiga e AIDS. O fator de necrose tumoral (TNF) é um importante mediador da inflamação na maioria das doenças, e esse efeito é regulado pela ativação de um fator de transcrição denominado fator nuclear (NF) - kB. A curcumina demonstrou bloquear a ativação de NF-kB aumentada por vários diferentes estímulos inflamatórios. A curcumina também mostrou suprimir a inflamação através de diversos mecanismos diferentes, apoiando assim seu mecanismo de ação como potencial agente anti-inflamatório.

Estudos

Cureit e a melhora nos sintomas de pacientes portadores de Artrite Reumatoide

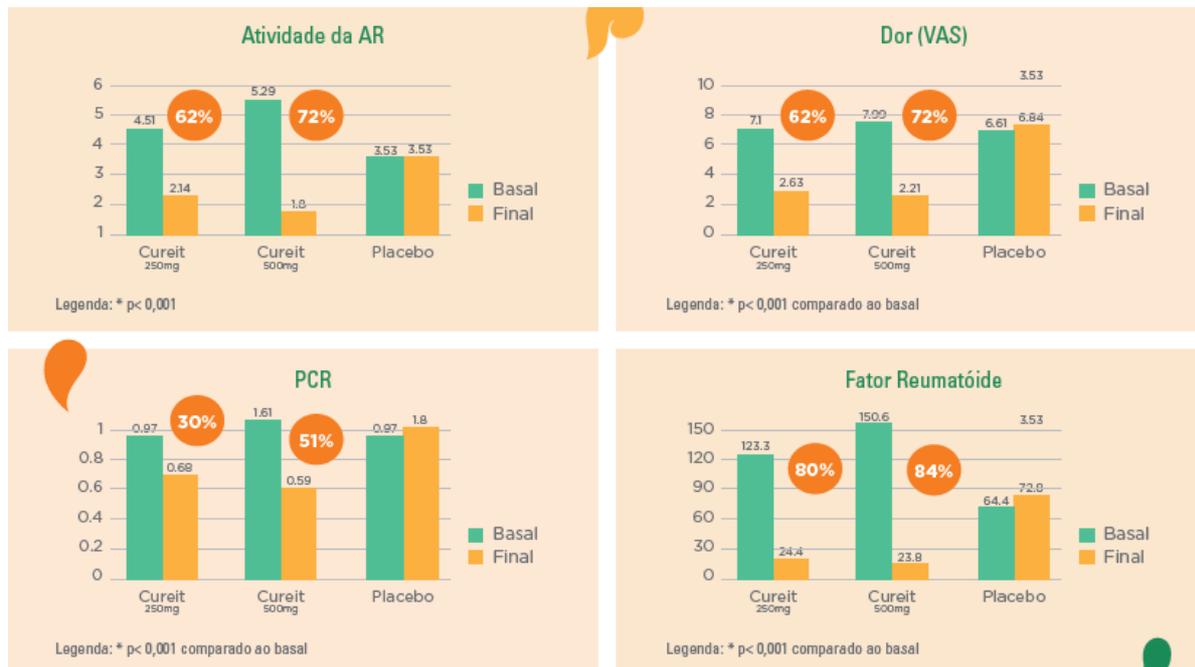
Um estudo piloto randomizado, duplo-cego foi conduzido para determinar a eficácia e segurança da administração oral de duas doses diferentes de uma formulação contendo curcumina biodisponível envolvida em uma matriz de cúrcuma, comparando-se com placebo, em pacientes com artrite reumatoide ativa.

Trinta e seis pacientes foram randomizados e divididos em 3 grupos de doses: Dose Baixa - 250 mg de curcumina, Dose Alta - 500mg de curcumina e placebo (500 mg de amido alimentar) durante um período de 3 meses, administrando-se uma cápsula duas vezes ao dia, 30 minutos após as refeições.

Os pesos corporais e as alturas foram medidos além disso, exames físicos foram realizados. Pressão arterial e frequência cardíaca também foram determinados. Não houve diferenças significativas das características basais, incluindo IMC e parâmetros bioquímicos como colesterol, glicose sérica, creatina, sódio, potássio, ureia, bilirrubina total, proteína total, albumina e fosfatase alcalina.

Os parâmetros laboratoriais como os biomarcadores de artrite reumatoide incluindo as taxas de sedimentação de eritrócitos (ESR), proteína Creativa (CRP) e o fator reumatoide (RF) foram analisados.

Foram realizados testes de percepção de eficácia da curcumina utilizando testes como: escala analógica visual (VAS), CRP, DAS28, ESR e valores de RF. Os valores basais destes parâmetros foram comparados aos valores finais do tratamento.



Os resultados do referido estudo indicam que o ativo pode proporcionar uma melhoria significativa no alívio dos sintomas associados à artrite reumatoide ativa. Os voluntários relataram mudanças/diminuições significativas em seus sintomas clínicos em ambos os grupos: dose baixa e dose alta, diferentemente do grupo placebo.

Cureit como antiaging – Inibidor da Hialuronidase

Em um estudo realizado na Tailândia, uma formulação creme contendo curcuminoides desenvolvida para a pele, mostrou resultados estatisticamente significantes na melhora de rugas da pele, hidratação, melanina, elasticidade e viscoelasticidade, em comparação com um creme base, com duração de mais de 3 semanas.

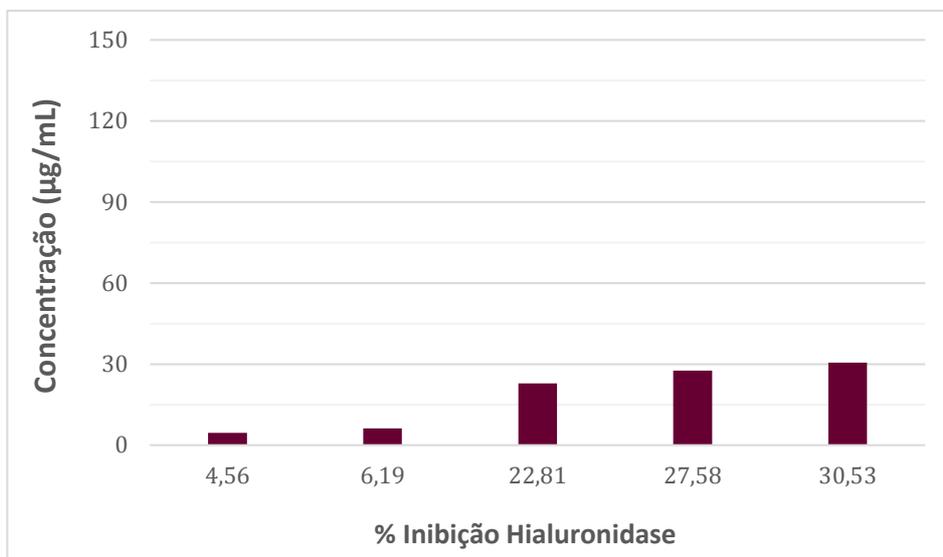
O ácido hialurônico é um mucopolissacarídeo que ocorre naturalmente em todos os organismos vivos. Constituinte da matriz extracelular, tem papel importante nos vários tecidos como pele, pulmões, ligamentos, etc. Algumas das funções biológicas do HA incluem a manutenção da elastoviscosidade do líquido dos tecidos conectivos, tais como líquido sinovial e vítreo ocular; além disso, é responsável pelo controle da hidratação de tecidos e transporte de água dentre outras inúmeras funções.

No entanto, durante o processo de envelhecimento e exposição aos agentes externos (ambiente), surge um desequilíbrio entre a síntese de ácido hialurônico e suas respectivas enzimas degradantes que levam à uma funcionalidade reduzida.

Os inibidores da hialuronidase atuam como alvos terapêuticos, aliviando as funções comprometidas relacionadas com a idade, com o desequilíbrio da síntese de ácido hialurônico e com as hialuronidasas.

As propriedades inibitórias da hialuronidase utilizando a curcumina biodisponível “Cureit” foi estudada utilizando uma faixa de concentração de 10 a 150µg / ml.

Cureit mostrou uma atividade de inibição dose-dependente, atingindo o nível de saturação em torno de 200 µg / ml, de acordo com a Tabela 1.



Desta forma, Cureit mostra-se como uma alternativa natural para a prevenção do envelhecimento da pele.

Indicações

- **Doenças crônicas inflamatórias**

Em várias doenças crônicas em que a inflamação é conhecida por desempenhar um papel importante, a curcumina mostrou exibir potencial terapêutico. Estas doenças incluem doença de Alzheimer, doença de Parkinson, esclerose múltipla, epilepsia, lesão cerebral, doenças

cardiovasculares, câncer, alergia, asma, bronquite, colite, doença inflamatória intestinal, artrite reumatóide, isquemia renal, psoríase, diabetes, obesidade, depressão, fadiga, AIDS e doenças autoimunes.

- **Osteoartrite/ Artrite reumatóide**

Uma dessas doenças associadas à inflamação, tanto crônica como aguda, é a osteoartrite (OA), uma condição de articulação crônica. Essa doença afeta mais de 250 milhões de pessoas em todo o mundo, levando ao aumento dos custos com cuidados de saúde, prejuízo nas atividades da vida diária (ADL) e, finalmente, diminuiu a qualidade de vida.

Embora a OA tenha sido considerada uma condição degenerativa e não inflamatória, atualmente é reconhecida como tendo aspectos inflamatórios, incluindo níveis elevados de citocinas, além de estar relacionada com com uma inflamação sistêmica.

Embora não haja cura, existem várias opções farmacêuticas para tratamento; no entanto, muitos são caros e têm efeitos indesejáveis. Portanto, há um maior interesse em tratamentos alternativos, incluindo suplementos dietéticos bem como fitoterápicos. Vários estudos mostraram os efeitos anti-artríticos da curcumina em humanos com OA e artrite reumatoide (RA).

A curcumina demonstra ser benéfica para vários aspectos da OA, como sugerido por uma revisão sistemática que concluiu que os extratos de açafrão (geralmente 1000 mg / dia de curcumina) podem reduzir os sintomas da artrite (principalmente dor e sintomas relacionados à inflamação) e resultam em melhorias nos sintomas, semelhantes aos produtos de mercado como ibuprofeno e diclofenaco de sódio. Portanto, os extratos de açafrão e curcumina podem ser recomendados para alívio dos sintomas da artrite, especialmente a osteoartrite.



- **Síndrome Metabólica**

A ideia de que a curcumina pode atenuar a inflamação sistêmica tem implicações além da artrite, devido ao fato de o processo inflamatório sistêmico estar sendo associado a muitas condições que afetam outros sistemas. Essa condição é denominada de síndrome metabólica (MetS) que inclui resistência à insulina, hiperglicemia, hipertensão, colesterol lipoproteico de baixa densidade (HDL-C), colesterol lipoproteico de baixa densidade elevado (LDL-C), níveis elevados de triglicerídeos e obesidade, especialmente obesidade visceral.



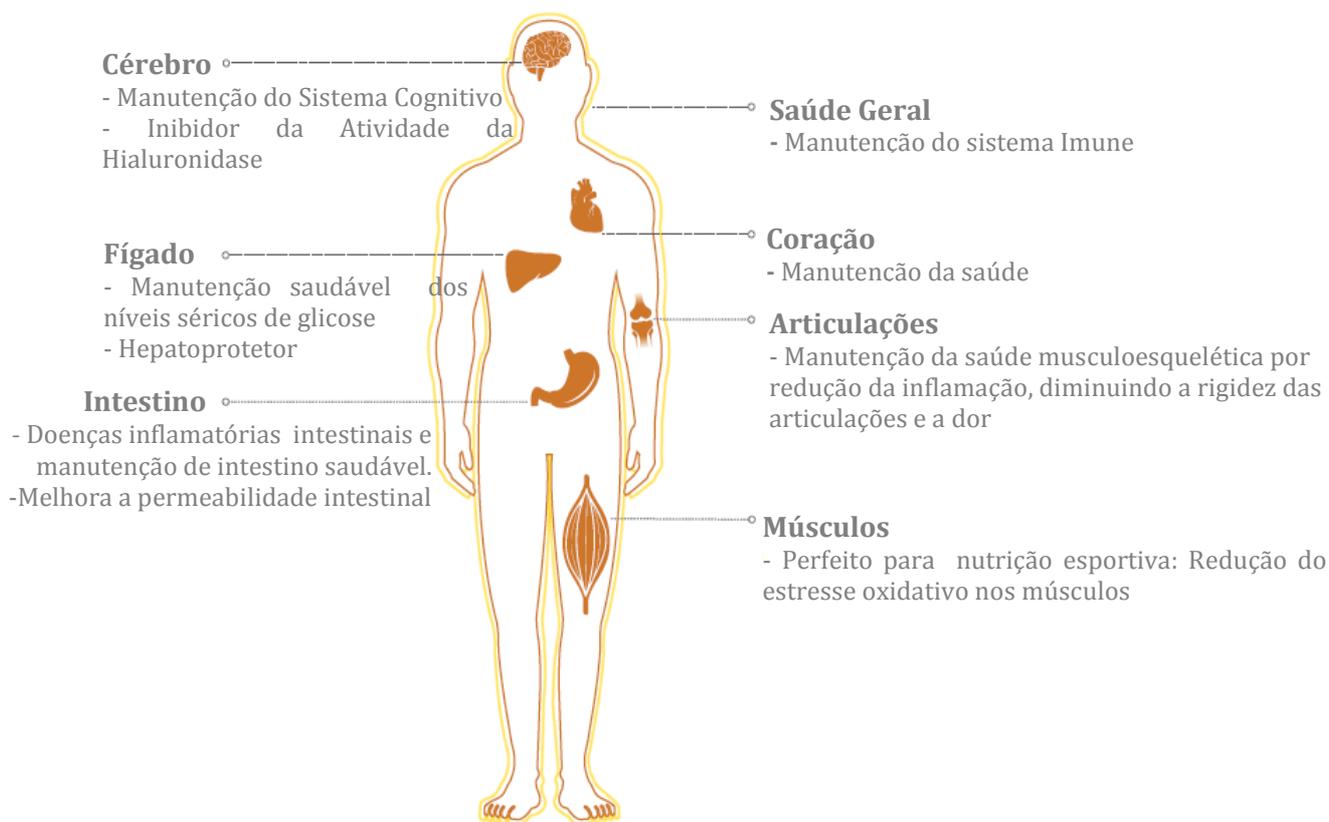
A curcumina demonstrou atenuar vários aspectos relacionados à Síndrome Metabólica, melhorando a sensibilidade à insulina, suprimindo a adipogênese, reduzindo a pressão arterial elevada, a inflamação bem como, o estresse oxidativo.

Além disso, há evidências de que os curcuminoides modulam a expressão de genes e a atividade das enzimas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas que levam a uma redução de triglicerídeos e colesterol no plasma e elevam as concentrações de HDL-C. Tanto o excesso de peso quanto a obesidade estão ligados à inflamação crônica de baixo grau. Embora os mecanismos exatos não sejam claros, sabe-se que as citocinas pró-inflamatórias são liberadas. Essas citocinas podem estar associadas as complicações relacionadas a diabetes e doenças cardiovasculares.

- **Endometriose**

Existem ainda poucos estudos sobre os efeitos da curcumina sobre a endometriose. Os resultados de estudos relacionados in vitro e animais demonstraram que o tratamento com curcumina reduz a inflamação através da supressão da expressão de citocinas inflamatórias. Também pode inibir a invasão, o apegamento e a angiogênese das lesões do endométrio. Além disso, a curcumina inibe a proliferação celular e causa a apoptose do ciclo celular. Assim, pode ter benefícios potenciais para a prevenção e tratamento da endometriose.





Contraindicações

Contraindicado para grávidas devido ao efeito estimulante uterino. Pessoas com hipersensibilidade à substância, em casos de cálculos biliares, ducto biliar obstruído e icterícia obstrutiva, e mulheres no período de lactação.

Pode potencializar as terapias hipolipemiantes. Pode alterar a agregação plaquetária. Baseado na sua atividade farmacológica, pode ser contraindicado para indivíduos com sangramento ativo (ex. úlcera péptica, sangramento intracranial). Deve ser utilizado com precaução em indivíduos com histórico de sangramento, distúrbio hemostático ou problema hemostáticos relacionados com medicamentos. Deve ser utilizado com cautela em indivíduos que fazem uso de medicações anticoagulantes, incluindo varfarina, ácido acetilsalicílico, AINEs, agentes antiplaquetários (ex. ticlopidina, dipiridamol). Seu uso deve ser descontinuado pelo menos 14 dias antes de procedimentos cirúrgicos ou dentais.

Interações Medicamentosas

Anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, AINEs, agentes antiplaquetários, antihiperlipidêmicos. Existe o potencial de interação para diversos medicamentos devido ao fato que a curcumina inibe as isoenzimas P-450.

Reações Adversas

A curcumina tem um registro de segurança estabelecido há muito tempo. De acordo com JECFA (The Joint United Nations and World Health Organization Expert Committee on Food Additives) e com a EFSA (European Food Safety Authority), o valor da ingestão diária admissível (ADI) da curcumina é de 0-3 mg / kg de peso corporal. Vários ensaios em pessoas saudáveis sustentam a segurança e a eficácia da curcumina.

Apesar desta segurança bem estabelecida, alguns efeitos colaterais negativos foram relatados. Sete indivíduos que receberam de 500 a 12.000 mg, em um estudo de dose-resposta, ao longo de 72h, relataram diarreia, dor de cabeça, erupção cutânea e fezes amareladas.

Em outro estudo, alguns indivíduos receberam 0,45 a 3,6 g / dia de curcumina por um período de quatro meses e relataram náuseas e diarreia e um aumento do nível sérico de fosfatase alcalina e de lactato desidrogenase.

Concentração Recomendada

25 – 500 mg ao dia.

Referências Bibliográficas

<http://www.aurebiolabs.com/products/cureit/>

<http://idnutra.com/product/cureit/>

<http://www.cureithealth.com/>

Susan J. Hewlings, Douglas S. Kalman. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. Foods 2017, 6, 92; doi:10.3390.

Augustine Amalraj, Shintu Jude, Karthik Varma, Joby Jacob, Sreeraj Gopi, S.O. Oluwafemi, Sabu Thomas. Preparation of a novel bioavailable curcuminoid formulation (Cureit™) using Polar-Nonpolar-Sandwich (PNS) technology and its characterization and applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017 Jun 1;75:359-367. doi: 10.1016/j.msec.2017.02.068.

Augustine Amalraj, Karthik Varma, Joby Jacob, Chandradhara Divya, Ajaikumar B. Kunnumakkara, Sidney J. Stohs, Sreeraj Gopi. A Novel Highly Bioavailable Curcumin Formulation Improves Symptoms and Diagnostic Indicators in Rheumatoid Arthritis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Dose, Three-Arm, and Parallel-Group Study. *J Med Food* 00 (0) 2017, 1–9.

Thamlikitkul, V.; Bunyaphrathasara, N.; Dechatiwongse, T.; et al. Randomized double blind study of *Curcuma domestica* Val. For dyspepsia. *J. Med. Assoc. Thai.* 1989;72:613-620.

Ammon, H.P.; Wahl, M.A. Pharmacology of *Curcuma longa*. *Plant Med*, 1991, 57(1):1-7.

Ammon, H.P.; Safayhi, H.; Mack, t.; et al. Mechanism of Anti-inflammatory Actions of Curcumin and Boswellic Acids. *J Ethnopharmacol*, 1993; 38(2-3):113-9.

Smith, WA; Freeman, JW; Gupta, RC. Effect of chemopreventive agents on DNA aduction induced by potent mammary carcinogen dibenzo[a,1]pireno in the human breast cells MCF-7. *Mutat Res.* 2001;480-481:97-108.

Bratman, S.; Girman,A.M. Handbook of Herbs and Supplements and their Therapeutic Uses. 1st ed. St. Louis: Mosby, 2003. p.501-504.

Oetari, S.; Sudibyo, M.; Commandeur, JN; et al. Effects of curcumin on cytochrome P450 and glutathione S-transferase activities in rat liver. *Biochem Pharmacol* .1996;51:39-45.

Alonso, J. Tratado de Fitofármacos y Nutracéuticos. 1ª ed. Rosario- Argentina: Editorial Corpus, 2004.p.395-403.

Krinsky, D.L. et al. Natural Therapeutics Pocket Guide. 2nd ed. Hudson: Lexi-Comp Inc, 2003.

Simões, C. M. O. et al. Farmacognosia – da planta ao medicamento. 4ª edição, 2002.

Batistuzzo, J. A. O. et al. Formulário médico Farmacêutico. 2ª edição, 2002.

Schulz, V. et al. Fitoterapia Racional. 4ª edição, 2002.

Sreeraj Gopi, Robin George, Sriraam, V. T. Cell culture study on the effects of “cureit” - a novel bio available curcumin on hyaluronidase inhibition – anti aging effects. *International Journal of Current Research.* Vol. 6, Issue, 09, pp.8473-8474, September, 2014.

