



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**Suplementação de Cúrcuma e zinco-
carnosina no tratamento de úlcera péptica
por infecção de Helicobacter pylori**

Autor: Thiago Evangelista Neto

Orientador: Fabíola de Souza Amaral

Brasília, 2011

RESUMO

A infecção por *helicobacter pylori* afeta mais da metade da população mundial. Nos últimos anos, a eficácia do tratamento para erradicação da bactéria e cicatrização da úlcera péptica reduziu, devido à resistência a antibióticos e à baixa complacência dos pacientes. Tratamentos alternativos para a úlcera péptica por infecção de *helicobacter pylori* vem atraindo atenção de diversos pesquisadores. O presente estudo tem como objetivo verificar na literatura, se a suplementação de cúrcuma e zinco-carnosina contribui para a cicatrização da úlcera péptica e erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*. Foi verificado por meio da revisão da literatura, que cúrcuma inibe o crescimento do *H.pylori* por meio da inibição da via chiquimato. Apresenta atividade antiinflamatória e antioxidante, pois inibe NF-kB, prostaglandinas E2, a via do ácido araquidônico, peroxidação lipídica, iNOS, COX-II, AP-1, MMP-3 e -9, além de bloquear receptores H2 e estimular a produção de mucina. A dosagem recomendada para fins terapêuticos é de 400-600mg, três vezes ao dia. O zinco-carnosina apresenta atividade antiinflamatória inibindo NF-kB, AP-1, IL-8. Inibe o desenvolvimento da bactéria por meio da inativação da urease. Estimula a proliferação celular auxiliando na cicatrização da úlcera e protege o estômago contra possíveis lesões causadas pelo NH_2Cl . A dosagem recomendada de zinco-carnosina é de 150mg, dividido em duas doses de 75mg. Com o aumento da resistência a antibióticos, o desenvolvimento de novos tratamentos é de grande importância para o tratamento da úlcera péptica por infecção do *Helicobacter pylori*. A suplementação de cúrcuma e zinco-carnosina mostrou-se segura, não apresentando efeitos colaterais. A combinação dos dois compostos pode levar a uma potencialização de suas atividades como antioxidante, antiinflamatório e cicatrizante.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*; cúrcuma; zinco-carnosina, polaprezinc.

ABSTRACT

Helicobacter pylori infection affects more than half of the world population. In recent years, the effectiveness of the treatment of *H.pylori* eradication and peptic ulcers healing reduced due to antibiotic resistance and low patient compliance. Alternative treatments for peptic ulcer by *Helicobacter pylori* infection has attracted attention of many researchers. This study aims to check in the literature, if the supplementation of zinc-carnosine and curcuma contributes to the healing of peptic ulcer and eradication of *Helicobacter pylori*. Was verified through literature review, that curcuma inhibits the growth of *h. pylori* through inhibition of via shikimate. It features anti-inflammatory and antioxidant activity because it inhibits NF- κ B, prostaglandin E₂, via arachidonic acid, lipid peroxidation, iNOS, COX-II, AP-1, MMP-3 and -9, in addition blocking H₂ receptor and stimulate the production of mucin. The recommended dosage for therapeutic purposes is 400-mg, three times per day. zinc-carnosine displays anti-inflammatory activity by inhibiting NF- κ B, AP-1, IL-8. Inhibits the development of bacteria through inactivation of urease. Stimulates cell proliferation assisting in the healing of the stomach ulcer and protects against possible injuries caused by NH₂Cl. The Recommended dosage is 150 mg zinc-carnosine, divided into two doses of 75 mg. With increasing antibiotic resistance, the development of new treatments is of great importance for the treatment of peptic ulcer by *Helicobacter pylori* infection. Supplementation of zinc-carnosine and curcuma proved to be safe, with side effects. The combination of the two compounds can lead to an enhancement of its activities as antioxidant, anti-inflammatory and healing.

Keywords: *Helicobacter pylori*, curcuma; zinco-carnosina, polaprezinc.

1. INTRODUÇÃO

A bactéria *Helicobacter pylori* foi descoberta em 1982, pelos pesquisadores australianos Barry J. Marshall e J. Robin Warren, por meio do cultivo de bactérias que causavam inflamação no antro gástrico, até então desconhecidas, adquiridas através de um estudo de biopsias de 100 pacientes com inflamação gástrica e úlcera péptica (NOBELPRIZE, 2005). O *H.pylori* é um bacilo gram negativo, microaerófilo, flagelado que coloniza as mucosas gástricas e duodenais. (MARSHALL; WARREN, 1984).

O principal reservatório do *H.pylori* é o ser humano (GLYNN, 2002), sua transmissão ocorre, geralmente, de pessoa para pessoa, por via fecal-oral e oral-oral. Diversos fatores relacionados à pobreza favorecem a aquisição da infecção como aglomeração, higiene precária, água contaminada e saneamento básico inadequado. (PACHECO, 2005).

A infecção ocorre, principalmente, durante a infância (KODAIRA, 2002). Estudos têm demonstrado a importância da transmissão entre familiares para a contaminação das crianças. Em relação à contaminação entre mãe e filho, em estudo realizado por Barile et al (2009) na região norte do Brasil, foi observado que todas as famílias onde as mães estavam infectadas pelas bactérias, a prevalência de infecção em seus filhos era de 100%, independente do nível socioeconômico.

O diagnóstico da infecção por *Helicobacter pylori*, quando relacionado a doenças gastroduodenais, pode ser realizado por métodos invasivos e não-invasivos. A endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsias de mucosa gástrica, histologia, cultura e teste rápido de urease são os métodos considerados invasivos. Os métodos não-invasivos são a sorologia, teste respiratório com uréia marcada e teste do antígeno fecal (COELHO et al, 2005).

De acordo com o II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*, o esquema de tratamento para infecção do HP é o mesmo utilizado para a cicatrização da úlcera péptica. Para que o tratamento seja realizado, deve ser considerado o custo-benefício, a intensidade do processo inflamatório, presença de metaplasia, assim como a opinião do paciente. Os esquemas recomendados pelo consenso, os quais possuem duração de sete dias, são: Inibidor de bomba protônica (IBP), amoxicilina e

claritromicina; IBP, claritromicina, furazolidona, ou IBP, furazolidona, cloridrato de tetraciclina.

Em caso de falência do tratamento, o consenso recomenda não repetir ou estender o esquema inicial. Caso haja necessidade de retratamento do *H.pylori*, é recomendado mais duas tentativas de tratamento, com duração de 10 a 14 dias, sendo que o tratamento utilizado vai depender do esquema inicial. O Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*, recomenda para o tratamento reincidente a utilização de levofloxacina, amoxicilina e IBP.

Ainda segundo o II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*, para que seja confirmada a erradicação da bactéria, após oito semanas deverá ser realizado um controle, quando não houver indicação para a endoscopia, por meio do teste respiratório com uréia marcada. Caso ocorra a necessidade do exame endoscópico, o teste de urease e histologia deverão ser realizados.

Devido o aumento da resistência a antibióticos e a baixa complacência dos pacientes (VAKIL, 2009), tratamentos alternativos para a úlcera péptica por infecção de *Helicobacter pylori* vem atraindo atenção de diversos pesquisadores. Alguns compostos têm apresentado ações importantes no tratamento contra a infecção por *H.pylori*, sendo que a cúrcuma e o zinco-carnosina, segundo alguns estudos (AMAKAWA, 1992; PRUCKSUNAND, 2001), são alternativas em potencial para o tratamento da infecção pelo *H.pylori*.

A cúrcuma (*Curcuma longa L.*) é um rizoma da família das *Zingiberaceae*, espécie originária do sudeste asiático, utilizada como alimento na forma de condimento ou especiaria devido ao seu forte sabor e à sua forte coloração amarelada (VILELA; ARTUR, 2008), sendo também utilizada há séculos pela medicina Ayurveda para o tratamento de diversas doenças. Diversos estudos têm mostrado que a cúrcuma possui ação antioxidante, antiinflamatória, cicatrizante, anticancerígena e antibiótica (CHAINANI-WU, 2003).

O zinco-carnosina foi sintetizado no Japão, patenteado como Polaprezinc Zinco N-(-3aminopropionyl)-L-Histidina. É um composto quelato insolúvel de zinco com L-carnosina, considerado um agente antiúlcera que acelera a cicatrização, apresentando propriedades antioxidantes e antiinflamatórias (SHIMADA, 1999).

Os mecanismos pelos quais a cúrcuma e o zinco-carnosina atuam como agentes terapêuticos na úlcera péptica por infecção de *helicobacter pylori* ainda não

foram totalmente esclarecidos, sendo necessários mais estudos para verificar sua eficácia como possível tratamento alternativo.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Verificar na literatura, se a suplementação de cúrcuma e zinco-carnosina, contribuem para a cicatrização da úlcera péptica e erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar os mecanismos de ação da cúrcuma e do zinco-carnosina no tratamento de úlcera péptica por infecção de *Helicobacter pylori*.
- Verificar a dosagem recomendada da suplementação de zinco-carnosina e cúrcuma.
- Verificar possíveis efeitos colaterais com o uso da suplementação de cúrcuma e zinco-carnosina.

3. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

A infecção pelo *Helicobacter pylori* afeta mais da metade da população mundial. Sua prevalência varia de acordo com as condições socioeconômicas, podendo chegar, em algumas regiões mais pobres do Brasil, a 92% (RODRIGUEZ, 2005). Em pacientes com úlcera gástrica a incidência de infecção por *Helicobacter pylori* é de até 80% (MALFERTHEINER, 2000).

O índice de erradicação do *H.pylori*, no tratamento de primeira linha, é de 70 a 85% (QURESHI, 2000). Quando o primeiro esquema não é bem sucedido, é realizado o tratamento de segunda linha, podendo ocorrer também à necessidade do tratamento de terceira linha, os quais apresentam índices menores de erradicação, 50 a 69%, principalmente se houver resistência a antibióticos (PEITZ, 2002). Para que o tratamento seja considerado eficaz, o índice de erradicação deve ser maior que 80% (MALFERTHEINER, 1997), porém o índice considerado ideal seria maior que 95% (QURESHI, 2000). Contudo, estes índices de erradicação são considerados insatisfatórios.

Nos últimos anos, a eficácia do tratamento para erradicação da bactéria e cicatrização da úlcera péptica reduziu, sendo que os principais motivos para a redução da eficiência do tratamento são o aumento da resistência a antibióticos e a baixa complacência dos pacientes (VAKIL, 2009). Uma das razões para a redução da adesão ao tratamento são os diversos efeitos colaterais como diarreia, náuseas, dores de cabeça, vômitos, lesão renal, insuficiência renal, reações alérgicas, sabor metálico na boca e lesão hepática. Estes efeitos adversos podem chegar a afetar 66% dos pacientes (PEITZ, 2002). Outra razão que reduz a complacência ao tratamento é a grande quantidade de medicamentos que o paciente necessita ingerir (MÉGRAUD, 2003).

O aumento dos índices de insucesso na erradicação do *Helicobacter pylori* é preocupante, pois a erradicação da bactéria diminui significativamente o risco de desenvolver úlceras. (ARKKILA, 2005). Portanto, a identificação de alternativas eficazes, simples, seguras e viáveis financeiramente de tratamento, principalmente em casos de reincidência da infecção e resistência a antibióticos, é de grande importância e devem ser estudadas.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica sobre a suplementação de cúrcuma e zinco-carnosina para pacientes com úlcera péptica por infecção de *Helicobacter pylori*, com uma revisão da literatura dos últimos 27 anos.

Foram consultadas 77 referências. As informações foram obtidas a partir de: periódicos, revistas científicas e sites de pesquisa científica na internet como SCIELO, Google Acadêmico, PUBMED, SpringerLink, WILEY, ScienceDirect, Liebert Online, sendo pesquisados artigos nas línguas portuguesa e inglesa.

Para busca das referências, foram utilizadas as palavras chave: cúrcuma; *Helicobacter pylori*; zinco-carnosina; úlcera péptica; câncer gástrico; Z-103, polaprezinc e curcumina.

5. REVISÃO DA LITERATURA

5.1 CÚRCUMA

Os componentes da cúrcuma são chamados de curcuminoides, sendo que a concentração destes compostos na cúrcuma é de 3 a 5%. Os curcuminoides são aproximadamente 77% de diferuloilmetano (curcumina I) ou também conhecido como curcumina, 17% de demetoxicurcumina (curcumina II), e 6% de bisdemetoxicurcumina (curcumina III) (ANAND, 2007). Estes compostos têm apresentado efeitos antioxidantes, antiinflamatórios e antibióticos (CHAINANI-WU, 2003).

5.1.1 ATIVIDADE ANTIBIÓTICA

A via do chiquimato é fundamental para síntese de metabólitos importantes como aminoácidos aromáticos, ácido fólico e ubiquinona. Esta via é essencial para plantas, fungos e bactérias, porém é ausente em mamíferos (ROBERTS, 1998). As enzimas que participam desta via são alvos em potencial para o desenvolvimento de antibióticos não tóxicos (COGGINS, 2003). A curcumina é capaz de inibir a enzima que catalisa a quarta reação da via chiquimato, a chiquimato desidrogenase (SDH). Este talvez possa ser o mecanismo pelo qual a curcumina inibe o crescimento do *H.pylori* (HAN et al, 2006), porém a inibição do crescimento do *H.pylori* não se deve apenas à via chiquimato (RONITA, 2009).

Em um estudo *in vitro*, analisou-se a suscetibilidade de 19 cepas de *H.pylori*, incluindo 5 *cagA+*, que aumentam significativamente o risco de desenvolver inflamação gástrica severa, atrofia gástrica e câncer (MAHADY, 2002), com extrato seco de metanol da cúrcuma e curcumina isolado. Ambos demonstraram a inibição do crescimento das 14 cepas isoladas assim como os 5 *cagA+*.

Pesquisadores verificaram *in vitro*, o potencial antibiótico e antiaderente de 25 plantas medicinais em biopsias de estômago humano, contra o *H.pylori*. A cúrcuma foi a mais eficiente, erradicando 100% das cepas em 15 minutos e inibindo 61,9% da adesão de bactéria no tecido. Segundo o autor, o consumo de plantas com capacidade anti-aderente e antibiótica são alternativas em potencial para o

tratamento da infecção por *H.pylori*, auxiliando na superação da resistência a antibiótico dos tratamentos convencionais (O'MAHONY, 2005).

5.1.2 ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA

A curcumina suprime a ativação de fator nuclear kappa-B (NF- κ B), fator de transcrição que regula a expressão de um conjunto de genes envolvidos na inflamação — cicloxigenase-2 (COX-2), fator de necrose tumoral (TNF- α), óxido nítrico sintase induzível (iNOS), metaloproteinases da matriz (MMPs) e interleucinas — proliferação celular e sobrevivência da célula (PANICKER, 2010). A expressão de NF- κ B está envolvida com respostas celulares a estímulos estressantes como citocinas, radicais livres e agentes infecciosos. (JURENKA, 2009; JOBIN, 1999).

O efeito inibitório da curcumina na via do NF- κ B é a sua principal propriedade antiinflamatória. O NF- κ B é mantido no citoplasma em sua forma inativa ligado ao inibidor kappa-B (I κ B), o qual é composto por subunidades alfa e beta. Quando ocorre um estímulo para dar início a ativação do NF- κ B, o I κ B é fosforilado na sua subunidade alfa pelo inibidor kappa quinase (IKK), que resulta na ubiquitinação e degradação do I κ B α no citoplasma. Assim, o NF- κ B fica livre para entrar no núcleo onde pode se ligar ao DNA e ativar a transcrição (WILKEN, 2011). A curcumina bloqueia a fosforilação mediada pelo IKK evitando a fosforilação do I κ B α , fazendo com que o NF- κ B continue ligado ao I κ B α no citoplasma, e impedindo que entre no núcleo, ativando a transcrição (JOBIN, 1999).

Além de inibir a ativação do NF- κ B, a curcumina também tem efeitos de supressão em outras vias inflamatórias (WILKEN, 2011). A via do ácido araquidônico, a qual é essencial para a biosíntese de eicosanóides, participa da resposta inflamatória gerando uma série de produtos como prostaglandinas e prostaciclina. A curcumina reduz o metabolismo do ácido araquidônico por meio da regulação negativa da atividade do LOX e COX-2 (RAO, 2007). A curcumina inibe a biosíntese de prostaglandinas E₂ por meio da inibição direta da enzima prostaglandina H sintase-1 microsomal (KOEBERLE, 2009). Em estudos referentes à ação antiinflamatória, a curcumina II exibiu uma maior atividade contra COX-1, enquanto a curcumina I mostrou melhor atividade contra COX-II. Uma maior inibição

da enzima COX-II foi demonstrado por todos os três curcumina quando comparado à inibição do COX-I (RAMSEWAK, 2000).

As metaloproteinases da matriz (MMPs) 3 e 9 são moléculas inflamatórias associadas com a infecção por *Helicobacter pylori*. A expressão de diferentes MMPs relacionados à infecção por *Helicobacter* está envolvida com o desenvolvimento de úlcera e câncer gástrico. A curcumina suprime a expressão de MMP-3 e -9 de forma dose-dependente em células epiteliais gástricas infectadas por *H.pylori*. A terapia tripla convencional reduz a atividade do MMP-3 e -9, porém é menos eficiente do que a curcumina, e a ação deste composto no MMPs está associada à redução de moléculas pro-inflamatórias e da ativação da AP-1 (KUNDU, 2011). Esta redução no AP-1 é devido à curcumina reduzir a atividade transcricional por meio da diminuição da produção do complexo Jun-Fos (PARK, 2005).

5.1.3 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

A peroxidação lipídica apresenta um papel importante na inflamação, doenças cardíacas e câncer. A cúrcuma é capaz de reduzir a peroxidação lipídica por meio da manutenção de atividades de enzimas antioxidantes, que participam da regulação da peroxidação lipídica, como a superóxido dismutase, catalase e glutathione peroxidase em altos níveis. A avaliação da atividade antioxidante da curcumina revelou que a curcumina I é o mais antioxidante (RAMSEWAK, 2000). A curcumina também é capaz de remover radicais livres como ânions superóxidos e radicais hidroxilas, os quais participam da peroxidação lipídica (REDDY; LOKESH, 1994). A atividade de remoção de radicais livres da curcumina também contribui para a atividade antiinflamatória por meio da redução do estresse oxidativo, que pode ativar a cascata inflamatória (WILKEN, 2011).

A óxido nítrico sintase induzível (iNOS) é uma enzima encontrada nos macrófagos que geram óxido nítrico (NO) para a defesa contra patógenos. O iNOS é estimulado em resposta a um ambiente oxidativo, e o NO gerado pode reagir com radicais superóxidos formando peroxinitrito, que é tóxico para as células. A curcumina diminui a atividade do iNOS nos macrófagos, levando a uma redução na quantidade de espécies radicais de oxigênio (ROS) geradas em resposta ao estresse oxidativo (BROUET; OHSHIMA, 1995).

5.1.4 TRATAMENTO

Em um estudo de Praditthongngam et al (2008), os pesquisadores formularam uma terapia quádrupla sem antibióticos para a erradicação do H.pylori e tinham como objetivo verificar sua eficácia em 16 pacientes com infecção por H.pylori. O tratamento teve duração de 7 dias e era composto de curcumina, probiótico, sal de bismuto e esomeprazol. Os pacientes ingeriam 48mg de curcumina, quatro vezes ao dia. Apenas 6,25% dos pacientes apresentaram erradicação da bactéria. Os autores concluíram que a terapia quádrupla que desenvolveram não foi eficiente para a erradicação do H.pylori, porém os pacientes apresentaram melhora significativa nos sintomas de dispepsia após o tratamento.

Segundo o pesquisador Kim (2005), é concebível que a redução dos sintomas da úlcera péptica com a suplementação da cúrcuma seja devido à inibição da secreção de ácido gástrico, já que a cúrcuma bloqueia os receptores histamínicos de forma seletiva, o que levaria a um aumento no pH do estômago, pois os antagonistas do receptor h2 inibem a sua secreção ácida.

Em um estudo realizado por Vejakama et al (2008), cujo objetivo foi verificar a capacidade de erradicação do H.pylori e o efeito cicatrizante da combinação da cúrcuma e do omeprazol em comparação a terapia tripla padrão, foram selecionados 50 pacientes apresentando úlcera péptica comprovada por endoscopia. Os pacientes foram separados aleatoriamente em dois grupos. O grupo 1 recebeu amoxicilina, metronidazolona durante uma semana, e omeprazol durante 4 semanas. O grupo 2 cúrcuma longa em cápsula e omeprazol por 4 semanas, sendo que a dosagem da cúrcuma foi de 1g, quatro vezes ao dia. O índice de cicatrização da úlcera do grupo 1 foi de 58% o do grupo 2, 73%. Já o índice de erradicação do H.pylori foi de 63% para o grupo 1 e 8% para o grupo 2. Os autores concluíram que não houve diferença entre o índice de cicatrização da úlcera entre os grupos, porém o grupo que recebeu cúrcuma apresentou índices significativamente menores de erradicação.

A curcumina é reconhecida como segura pela Food and Drugs Administration (FDA), e o nível de ingestão diária recomendada pela FAO e WHO Expert Committee on Food Additives (2004) é de até 3mg/kg. Em estudo com humanos realizado por Cheng (2001), 25 pacientes foram suplementados com 8.000mg de

curcumina, durante 3 meses, e não apresentaram efeitos colaterais, porém dosagens maiores não foram toleradas. Segundo Bengmark et al (2009), a dose terapêutica comumente usada é de 400 à 600mg de curcumina, três vezes ao dia. Esta dose corresponde a até 60g de raiz fresca de cúrcuma ou 15g de cúrcuma em pó, já que a concentração de curcumina na cúrcuma chega a 5%.

Um estudo realizado por Prucksunand et al (2001) teve como objetivo verificar a eficiência, ação e segurança da cúrcuma em 25 pacientes com úlcera péptica, sendo 20 duodenais e 5 gástricas, por um período de 4 semanas. Os critérios de inclusão da pesquisa eram ter sido submetido a exame endoscópico e apresentar úlceras de 0,5 até 2cm de diâmetro. Os pacientes foram suplementados com 2 cápsulas contendo 300mg de cúrcuma, cinco vezes ao dia, sendo ingeridas de 30 a 60 minutos antes das refeições. Os pacientes realizaram endoscopia depois de 4, 8 e 12 semanas de tratamento. Os percentuais de cura da úlcera foram de 48% em 4 semanas, 72% em 8 semanas e 76% em 12 semanas. Não foram observados efeitos colaterais, e a dor e o desconforto abdominal foram satisfatoriamente reduzidos na primeira e segunda semana. Os pesquisadores atribuíram os resultados positivos da suplementação da cúrcuma nos pacientes com úlcera péptica devido à capacidade da curcumina de estimular a secreção de mucina, glicoproteína que compõem o muco que protege as células epiteliais do estômago (TU, 2008), além de sua atividade antioxidante e antiinflamatória.

5.1.5 BIODISPONIBILIDADE

A cúrcuma é pouco absorvida no trato gastrointestinal devido sua baixa solubilidade em água. A baixa absorção e o rápido metabolismo da cúrcuma reduzem severamente sua biodisponibilidade (ANAND, 2007). Devido a este fato, vários procedimentos vêm sendo estudados para melhorar a biodisponibilidade da cúrcuma. Um deles é a formação de complexos de fosfolipídios com extratos padronizados, que promovem um aumento da biodisponibilidade no trato intestinal destes compostos (GUPTA; DIXIT, 2011).

Um estudo realizado por Gupta e Dixit (2011) comparou a absorção pelo intestino do complexo curcuma-fosfatidilcolina (CU-PC) com a curcumina isolada. Os resultados mostraram que o complexo aumentou significativamente a absorção,

comparada com a curcumina isolada, quando suplementadas em doses equimolares. Este aumento pode ser devido à natureza anfipática do complexo CU-PC, o qual melhora a solubilidade em água e gordura da curcumina. Segundo os pesquisadores, este aperfeiçoamento farmacocinético da curcumina ajudaria na redução da frequência e quantidade das doses.

Outra forma de aumentar a biodisponibilidade da cúrcuma é associá-la a piperina. Um estudo de Shoba et al (1998) teve como objetivo verificar a biodisponibilidade da curcumina em humanos com e sem piperina. Seis adultos voluntários saudáveis tomaram 2g de curcumina com ou sem 5mg de piperina. Três pessoas receberam apenas curcumina, enquanto os três restantes receberam uma combinação de curcumina e piperina. Uma semana após a administração inicial, voluntários foram transferidos para as terapias opostas, e amostras de sangue foram obtidas novamente para avaliação. Os autores concluíram que a piperina aumenta a absorção da cúrcuma significativamente.

5.2 ZINCO-CARNOSINA

O zinco-carnosina, um complexo de zinco e L-carnosina, foi sintetizado com o objetivo de exercer um efeito sinérgico aprimorado na cicatrização da úlcera péptica (KOROLKIEWICZ et al, 2000). Os mecanismos de ação do zinco-carnosina, em parte, são explicados pela ação inibitória do H.pylori, antiinflamatória, antioxidante e cicatrizante.

5.2.1 ATIVIDADE ANTIBIÓTICA

O H.pylori possui alta atividade da enzima urease, resultando em uma concentração elevada de amônia (NH_4OH) no estômago de pacientes infectados. O ácido hipocloroso (HClO), derivado dos neutrófilos, interage com o NH_4OH gerando monocloramina (NH_2Cl), um composto químico citotóxico (MURAKAMI, 1995).

O centro ativo da urease — que é excretada pelo H.pylori para seu crescimento no meio ácido do estômago — contém íon níquel, o qual é indispensável para a atividade enzimática da bactéria. Se o níquel for substituído por zinco, a urease é inativada. Deduz-se que essa substituição ocorra, considerando a habilidade de formar complexos destes dois íons de metal, sendo assim pode ocorrer à inativação da urease causando a inibição do crescimento do *Helicobacter pylori* (MATSUKURA, TANAKA, 2000).

5.2.2 ATIVIDADE CICATRIZANTE

Um estudo realizado por Nishiwaki et al (1999) verificou que NH_2Cl apresenta ação potencialmente irritante em estômagos de ratos. No mesmo estudo foi demonstrado que zinco-carnosina promove ação cicatrizante, e exerce uma proteção contra esta lesão gástrica induzida por NH_2Cl . Além de causar irritação na mucosa, foi verificado pelos mesmos pesquisadores que o NH_2Cl afeta a resposta de cicatrização de lesões gástricas, pois a cicatrização de úlceras crônicas é modificada na presença de radicais superóxidos (NAITO et al, 1995), portanto, é possível que a ação citotóxica do NH_2Cl , como espécie radical, possa contribuir para a redução na

eficiência da resposta de cicatrização, sendo provável que a ação protetora do zinco-carnosina se deva ao fato do mesmo possuir ação antioxidante.

Estudos realizados anteriormente por Suzuki et al (1997) demonstraram que a NH_2Cl pode induzir a condensação da cromatina e a fragmentação do DNA de células epiteliais gástricas, levando à apoptose. A apoptose é um mecanismo de suicídio da célula, sendo que a morte celular ocorre normalmente no turnover de tecidos mantendo a homeostase. Quando os níveis de apoptose são maiores do que a proliferação celular, pode haver diminuição do número de células epiteliais, assim como a atrofia de tecidos. Esta condição está associada com o dano extensivo à cromatina e ao DNA (ARENDS, 1990). Em um estudo realizado por Suzuki et al (1999), que examinou o efeito atenuante do zinco-carnosina na fragmentação do DNA gástrico induzido por NH_2Cl , foi verificado que ocorreu uma significativa atenuação da fragmentação do DNA, principalmente pela l-carnosina e não pelo zinco (ZnSO_4).

Segundo Roman (2000), o zinco é essencial para a atividade de várias metaloenzimas, entre elas polimerases de DNA e RNA, necessárias para a reparação tecidual, além disso, foi verificado por Watanabe (1995) que a sua deficiência retarda a cicatrização de úlcera gástrica. Portanto, a ação cicatrizante do zinco-carnosina pode ser atribuída ao seu efeito estimulador da proliferação celular.

Um estudo realizado por Dorup et al (1991) verificou que ratos deficientes em zinco apresentaram menores concentrações de fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1), e que esta deficiência foi reversível com a suplementação de zinco. A neovascularização e deposição de colágeno são importantes para a restauração da mucosa gástrica, porém podem ter sua ação diminuída devido à deficiência de IGF-1 (FROESCH, 1996).

Em outro estudo foi demonstrado que zinco-carnosina aumentou a expressão gênica do IGF-1 mRNA no estômago de ratos diabéticos. O IGF-1 aumenta o fluxo sanguíneo devido à estimulação da enzima NO sintase (FROESCH, 1996). Sendo assim, é possível que zinco-carnosina proporcione ação cicatrizante na úlcera devido à expressão do IGF-1.

5.2.3 ATIVIDADE ANTIINFLAMATÓRIA E ANTIOXIDANTE

Na infecção por *Helicobacter pylori*, células epiteliais gástricas secretam grandes quantidades de interleucinas-8 (IL-8), um protótipo de quimiocina CXC, que recruta e ativa neutrófilos em resposta a citocinas pró-inflamatórias estimuladas pela adesão do *H.pylori* (HARADA et al, 1996). Esta resposta aparenta ser o fator primário para a inflamação gástrica referente à infecção por *H.pylori*.

Citocinas inflamatórias como o TNF- α e a adesão de *H.pylori* na superfície celular ativa o NF- κ B nas células epiteliais. A inflamação crônica da mucosa está associada ao desenvolvimento de lesão e câncer gástrico. Agentes que reduzem a atividade do NF- κ B e a expressão de IL-8 apresentam significância terapêutica na redução da inflamação gástrica (AIHARA, 1997).

Em um estudo Shimada et al (1999) verificaram que zinco-carnosina suprime a secreção e expressão de IL-8 mRNA induzida por citocinas pró-inflamatórias em células epiteliais gástricas (MKN28). Também foi identificado que o zinco-carnosina reduz a ativação de NF- κ B induzida por citocinas pró-inflamatórias e peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Estes resultados encontrados indicam que zinco-carnosina apresenta propriedades antiinflamatórias, e que pode auxiliar no controle de respostas gástricas inflamatórias.

Neste mesmo estudo, foi comparado o efeito de zinco e l-carnosina, separadamente, na ativação de NF- κ B. O zinco teve um potente efeito inibitório na ativação de NF- κ B induzido por TNF- α , enquanto a l-carnosina não teve efeito significativo. Os pesquisadores concluíram que o efeito inibidor do zinco-carnosina no NF- κ B é dependente do zinco. Yoshikawa et al (1991), relatou que zinco-carnosina apresenta propriedades antioxidantes. O efeito inibitório em relação à ativação de NF- κ B e expressão de IL-8 observados por Shimada et al (1999) podem explicar esta propriedade antioxidante.

O complexo zinco-carnosina inibe a atividade da proteína ativadora-1 (AP-1) em células MKN28 (SHIMADA, et al, 1999). O AP-1 está envolvido na expressão de genes relacionados a respostas inflamatórias (CONNEL et al, 1997). Alguns compostos antioxidantes são capazes de influenciar a atividade do AP-1. Yasumoto et al (1992) relataram que a expressão de IL-8, além de ser afetada pelo NF- κ B, também pode ser por AP-1. Sendo assim, é possível que o efeito inibitório do zinco-

carosina na expressão de IL-8 possa ser devido ao seu efeito inibitório na atividade da AP-1, assim como sua atividade antioxidante.

A infiltração de leucócitos polimorfonucleares (PMN) na mucosa é conhecida por ser uma característica achada em gastrites crônicas induzidas por H.pylori. (WHITNEY, 2000). A erradicação do H.pylori tem sido reportada por reduzir significativamente a infiltração por PMN, sugerindo a correlação entre infecção por H.pylori e invasão por PMN (ANDO et al, 1998).

O H.pylori estimula a produção de interleucina-8 (IL-8) pelas células epiteliais da mucosa gástrica e promove ligação do PMN nas células do endotélio vascular. (TANIGAWA, 1990). Essa capacidade de aderência tem mostrado envolvimento da expressão de moléculas de adesão (CD11a/CD18 e CD11b/CD18) na membrana das células dos PMN. A infecção por H.pylori, aparentemente leva a uma migração e infiltração dos PMN via a promoção da produção de IL-8 por células epiteliais, e por indução da expressão de moléculas de adesão no PMN (HANDA et al, 2002).

No estudo realizado por Handa et al (2002) foi investigado o efeito do zinco-carosina na resposta inflamatória ao extrato aquoso de H.pylori in vitro. Nesta pesquisa foi identificado que a produção de IL-8 foi inibida significativamente pela adição do zinco-carosina, sugerindo que este composto pode prevenir à infiltração de PMN na mucosa gástrica por meio da supressão da produção de IL-8 em resposta a infecção por H.pylori. Foi verificado também que o zinco-carosina teve efeito inibitório dose-dependente, na expressão da CD11b/CD18 e na adesão do PMN. Portanto, o zinco-carosina pode vir a inibir a invasão de PMN em resposta a fatores quimiotáticos provenientes da infecção por H.pylori por meio da supressão das moléculas de adesão no PMN.

Neste mesmo estudo foi verificado também que l-carosina sozinha não tem efeito inibitório de IL-8, já o zinco isolado tem efeito similar ao composto zinco-carosina, indicando que o efeito inibitório do composto na produção do IL-8, adesão de molécula de expressão e adesão de PMN dependa do zinco (HANDA, 2002).

5.2.4 TRATAMENTO

Em um estudo realizado por Kashimura et al (1999) teve o objetivo de verificar a eficácia do zinco-carosina como agente protetor da mucosa, em combinação com

um tratamento de sete dias contendo lansoprazol, amoxicilina e claritromicina para o tratamento da infecção por *Helicobacter pylori*. Foram selecionados 66 pacientes apresentando sintomas de dispepsia com infecção por *H.pylori*. Os participantes foram separados aleatoriamente em dois grupos, um grupo (LAC) recebeu lansoprazol, amoxicilina e claritromicina e o outro grupo (LACP) recebeu o LAC associado a 150mg de zinco-carnosina durante 7 dias. O índice de erradicação do grupo LAC foi de 86% e o do LACP, 100%. Este resultado mostra uma melhora significativa no tratamento com a associação do complexo zinco-carnosina. Nenhum efeito colateral foi observado com a adição da suplementação de zinco-carnosina.

Misawa et al (1992) realizaram um estudo em que foi examinado o efeito da suplementação de zinco-carnosina na função endócrina, para que assim pudesse ser comprovado o efeito clínico, e de segurança deste composto. Os 28 pacientes com diagnóstico de úlcera foram suplementados, por um período de 8 semanas, com uma dose de grânulos contendo 75mg de zinco-carnosina, duas vezes ao dia, depois do desjejum, e antes de dormir. Após 8 semanas, o índice de cura foi de 66,7%, e nenhum efeito colateral foi observado. A suplementação de zinco-carnosina não apresentou efeito clínico significativo nos níveis de prolactina, cortisol, TSH, T₃, T₄, LH, FSH, testosterona e insulina. O autor concluiu que o zinco-carnosina é útil para o tratamento da úlcera e considerou que este complexo não apresenta influência na função endócrina.

Os estudos demonstram que tanto o zinco, quanto a carnosina, apresentam funções significativas no tratamento da infecção por *H.pylori*, sendo ambos importantes para a cicatrização da úlcera, e erradicação do *H.pylori*. Yoneta et al (1994) verificaram que a eficácia do complexo zinco-carnosina é maior do que o zinco ou a l-carnosina isolados ou misturados. O zinco-carnosina permanece por mais tempo no estômago e adere mais aos locais ulcerosos do que o zinco ou a l-carnosina. Esta característica deste complexo provavelmente se deve a sua insolubilidade.

A dosagem clínica ideal determinada da suplementação do complexo de zinco-carnosina para tratar úlcera gástrica em humanos é 150mg/dia, dividido em duas doses de 75mg (MIYOSHI, 1992b). Este complexo apresenta baixa toxicidade e está limitada apenas à ingestão de grandes quantidades, normalmente acidentais e na maioria das vezes reversível. Esta toxicidade pode ser atribuída ao zinco,

porém os efeitos colaterais podem ser facilmente evitados com a orientação adequada e monitoramento do tratamento (MATSUKURA et al, 2000).

Miyoshi et al (1992a) realizaram um estudo duplo cego, multicêntrico comparativo para confirmar a eficácia e segurança do zinco-carnosina no tratamento de úlceras gástricas usando *Cetraxate Hydrochloride* como droga controle. Foram selecionados 299 pacientes com úlcera péptica, sendo que 148 pertenciam ao Grupo Z (Zinco-carnosina) e 151 ao grupo C (*Cetraxate Hydrochloride*). O grupo Z suplementou 75mg de zinco-carnosina, duas vezes ao dia, e o grupo C administrou 200mg de *Cetraxate Hydrochloride*, quatro vezes ao dia. Segundo os autores, o zinco-carnosina mostrou melhor efeito terapêutico do que a droga controle, sendo que após 8 semanas o índice de cura do Grupo Z foi de 60,4%, e o do grupo C, 46,2%.

Em um estudo realizado por Amakawa et al (1992), que teve como objetivo avaliar a eficácia, segurança e utilização do zinco-carnosina, foram suplementados 25 pacientes com diagnóstico de úlcera gástrica durante 8 semanas, com um tablete contendo 75mg de zinco-carnosina, duas vezes ao dia, sendo um após o desjejum, e outro antes de dormir. Depois de 8 semanas foi realizado endoscopia e o índice de cura foi de 65% com redução significativa dos sintomas da úlcera.

Os pesquisadores concluíram que este estudo teve resultado semelhante ao realizado por Miyoshi et al (1992a), confirmando que a suplementação de zinco-carnosina é segura, eficaz e útil no tratamento da úlcera péptica.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por meio da revisão de literatura o presente estudo pôde verificar que a suplementação de cúrcuma e zinco-carnosina contribuem para a cicatrização da úlcera péptica e erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*. Os mecanismos pelos quais a cúrcuma auxilia no tratamento da úlcera péptica são a inibição da via chiquimato, a qual leva a inibição da proliferação do *Helicobacter pylori*. Sua atividade antiinflamatória e antioxidante, é devido sua capacidade de inibir NF-kB, prostaglandinas E2, a via do ácido araquidônico, peroxidação lipídica, iNOS, COX-II, MMP-3 e -9 e AP-1. A cúrcuma ainda reduz a secreção ácida no estômago por meio do bloqueio dos receptores H2 e estimula a produção de mucina. A dosagem recomendada de curcumina, para efeitos terapêuticos, é de 400-600mg, três vezes ao dia. Em relação à associação da cúrcuma com piperina e do complexo curcuma-fosfatidilcolina, são necessários mais estudos para verificar sua eficiência e dosagens adequadas.

Em relação aos mecanismos de ação do zinco-carnosina na úlcera péptica devido à infecção por *Helicobacter pylori*, foi verificado que o mesmo inibe o desenvolvimento da bactéria por meio da inativação da urease. Auxilia na cicatrização do estômago por meio de estimulação da proliferação celular e proteção contra possíveis lesões causadas pelo NH_2Cl . Apresenta também atividade antiinflamatória e antioxidante devido a inibição do NF-kB, AP-1 e IL-8. Os estudos mostraram que a dosagem ideal de zinco-carnosina é de 150mg, dividido em duas doses de 75mg.

Com o aumento da resistência a antibióticos, o desenvolvimento de novos tratamentos é de grande importância para a cura da úlcera péptica por infecção do *Helicobacter pylori*. A suplementação de cúrcuma e zinco-carnosina se mostraram seguras, não apresentando efeitos colaterais. A combinação dos dois compostos pode levar a uma potencialização de suas atividades antioxidantes, antiinflamatórias e cicatrizantes, levando também a inibição do crescimento do *H.pylori* por vias diferentes, o que provavelmente levaria a um maior índice de sucesso na erradicação da bactéria. Porém, são necessários estudos para verificar a eficácia deste tratamento alternativo, principalmente com metodologias de longo prazo, de no mínimo 8 a 12 semanas de administração do zinco-carnosina e cúrcuma

associados. Diferentemente do tratamento convencional que é de 7 a 14 dias, já que em estudos de curta duração, os resultados não foram satisfatórios.

Este tipo de metodologia seria viável, pois os estudos verificados demonstraram que na primeira semana de tratamento os sintomas da úlcera péptica foram satisfatoriamente reduzidos, sendo assim, um tratamento mais prolongado não afetaria a qualidade de vida dos pacientes, não apresentaria efeitos colaterais verificados no tratamento convencional e nem o desenvolvimento de resistência a antibióticos. Novos estudos também são necessários para confirmar os mecanismos de ação da cúrcuma e do zinco-carnosina descritos neste artigo, assim como esclarecer possíveis novos mecanismos.

7. REFERÊNCIAS

AIHARA, M. et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced interleukin-8 production by a gastric cancer cell line, MKN45. *Infect Immun* 65:3218–3224, 1997.

AMAKAWA, Takanori et al. Clinical Effect of Z-103 tablets against gastric ulcers: Phase III clinical study. *Jpn Pharmacol Ther*, 20:199-223, 1992.

ANAND, Preetha et al. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Molecular Pharmaceutics*. Vol. 4, No. 6, 807–818, 2007.

ANDO, T. et al. Differential normalization of mucosal interleukin-8 and interleukin-6 activity after *Helicobacter pylori* eradication. *Infect Immun*, 66:4742-7, 1998.

ARKKILA, P.E. et al. *Helicobacter pylori* eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. *Eur J Gastroenterol Hepatol*; v.17, n.1: p.93-101, 2005.

ARENDS, MJ. et al. Apoptosis: the role of the endonuclease. *Am J Pathol*; 136:593-608, 1990.

BARILE, Katarine Antonia, et al. Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* em crianças e mães na Região Norte do Brasil. *Rev Panam Infectol*, 11(4):6-12, 2009.

BENGMARK, S. et al. Plant-derived health - the effects of turmeric and curcuminoids. *Nutr Hosp*, 24(3):273-281, 2009.

BROUET, I; OHSHIMA, H. Curcumin, an anti-tumour and anti-inflammatory agent, inhibits induction of nitric oxide synthase in activated macrophages. *Biochem Biophys Res Commun*, Vol 206, Issue 2, p. 533-54, January, 1995.

CHAINANI-WU, Nita. Safety and Anti-Inflammatory Activity of Curcumin: A Component of Tumeric (*Curcuma longa*). *The journal of alternative and complementary medicine*. Volume 9, Number 1, pp. 161–168, 2003.

CHENG, AL. et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res*. (4B):2895-900, Jul-Aug;21, 2001.

ÇIKRIKÇI, Simay et al. Biological Activity of Curcuminoids Isolated from *Curcuma longa*. *Rec. Nat. Prod*. 2:1, 19-24, 2008.

COELHO, Luiz Gonzaga et al. II CONSENSO BRASILEIRO SOBRE *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol* v. 42 – no.2 – abr./jun, 2005

COGGINS, J. et al. Experiences with the shikimate-pathway enzymes as targets for rational drug design. *Biochem. Soc. Trans*, 31:548–552, 2003.

CONNEL, P. et al. Zinc attenuates tumor necrosis factor-mediated activation of transcription factors in endothelial cells. *J Am Coll Nutr*, 16:411-417, 1997.

DORUP, I. et al. Role of insulin-like growth factor-1 and growth hormone in growth inhibition induced by magnesium and zinc deficiencies. *Br J Nutr*, 66. 505-521, 1991.

FROESCH, ER. Insulin-like growth factor 1: Physiology, metabolic effects and clinical uses. *Diabetes Metab Rev* 12:195-215, 1996.

GUPTA, Nishant Kumar; DIXIT, Vinod Kumar. Bioavailability Enhancement of Curcumin by Complexation with Phosphatidyl Choline. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 100, No. 5. May, 2011.

GLYNN MK, FRIEDMAN CR, GOLD BD, et al. Soro Incidence of Helicobacter pylori infection in a cohort of rural Bolivian children: acquisition and analysis of possible risk factors. *Clin Infect Dis*, 35: 1059-65, 2002.

HAN, Chong et al. Biochemical characterization and inhibitor discovery of shikimate dehydrogenase from Helicobacter pylori. *FEBS Journal* 273, 4682–4692, 2006.

HANDA, Osamu. et al. Inhibitory effect of polaprezinc on the inflammatory response to Helicobacter pylori. *Can J Gastroenterol*. Vol. 16, No 11, November, 2002.

HARADA, A. et al. Interleukin-8 as a novel target for intervention therapy in acute inflammatory diseases. *Mol Med Today* 2:482–489, 1996.

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). Evaluation of certain food additives and contaminants. Sixty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *WHO Technical Report Series 922*, Geneva, 2004.

JOBIN, C. et al. Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-kappa B kinase activity. *J Immunol*, 163:3474-3483, 1999

JURENKA, JS: Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: A review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev*. 14:141-153, 2009.

KASHIMURA, H. et al. Polaprezinc, a mucosal protective agent, in combination with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin increases the cure rate of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 13: 483-487, 1999.

KIM, Dong-Chan. et al. Curcuma longa Extract Protects against Gastric Ulcers by Blocking H2 Histamine Receptors. *Biol. Pharm. Bull*. Vol. 28, No. 12 2220-2224. 2005.

KODAIRA, Marcia S. et al. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. *Rev Saúde Pública*, 36(3):356-69, 2002.

KOEBERLE, A; Northoff H, Werz O: Curcumin blocks prostaglandin E2 biosynthesis through direct inhibition of the microsomal prostaglandin E2 synthase-1. *Mol Cancer Ther*, 8:2348-2355, 2009.

KOROLKIEWICZ, Roman P. et al .Polaprezinc Exerts a Salutary Effect on Impaired Healing of Acute Gastric Lesions in Diabetic Rats. *Digestive Diseases and Sciences*, Vol. 45, No. 6, pp. 1200–1209.June, 2000.

KUIPERS, EJ. Helicobacter pylori and the risk and management of associated disease: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, Suppl 1:71-88, 1998.

KUNDU, Parag. Et al. Curcumin Alleviates Matrix Metalloproteinase-3 and -9 Activities during Eradication of Helicobacter pylori Infection in Cultured Cells and Mice. *Plosone*, Volume 6, Issue 1, January, 2011.

MAHADY, G.B. et al. Turmeric (Curcuma longa) and Curcumin Inhibit the Growth of Helicobacter pylori, a group 1 Carcinogen. *Anticancer Research*, 22: 4179-4182, 2002.

MALFERTHEINER, P. et al. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht Consensus Report. The European Helicobacter Pylori Study Group (EHPSG). *Eur J Gastroenterol Hepatol* .9:1–2, 1997.

MALFERTHEINER, P; LEODOLTER, A; PEITZ, U. Cure of Helicobacter pylori-associated ulcer disease through eradication. *Baillieres Best Prac Rec Clin Gastroenterol*, 14:119-32, 2000.

MARSHALL, Barry J. WARREN, Robin J. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1(8390):1311-5. 16 Jun, 1984.

MATSUKURA, T; TANAKA, H. Applicability of Zinc Complex of L-Carnosine for Medical Use. *Biochemistry (Moscow)*, Vol. 65, No. 7, pp. 817-823, 2000.

MÉGRAUD, F. et al. Review article: the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*, 17: 1333–1343, 2003.

MISAWA, Tadashi et al. Clinical study of z-103: Clinical effects on gastric ulcer and influence on endocrine function. *Jpn PharmTher*, 20(1):245-254, 1992.

MIYOSHI, Akima et al. Clinical Evaluation of Z-103 on Gastric Ulcer. A multicenter double-blind comparative study with cetraxate hydrochloride. *Jpn Pharmacol Ther*, Vol. 20, No.1, Jan, 1992.

MIYOSHI, Akima et al. Clinical Evaluation with Z-103 on gastric ulcers; dosage test by multi-facility double blind method, *J. Pharmacol. Thr*. 20 (1): 181 – 197, 1992.

MURAKAMI, M. et al. Products of neutrophil metabolism increase ammonia-induced gastric mucosal damage. *Dig Dis Sci*, 40:268-273, 1995.

NAITO, Y. et al. Effects of free radical scavengers on indomethacin-induced aggravation of gastric ulcers in rats. *Dig Dis Sci*; 40: 2019-2021, 1995.

NISHIWAKI, H. et al. Ulcerogenic and healing impairing actions of monochloramine in rat stomachs: effects of zinc l-carnosine, polaprezinc. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 50, 2, P 183-195, 1999.

O'MAHONY, Rachel et al. Bactericidal and anti-adhesive properties of culinary and medicinal plants against *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol*, 11(47):7499-7507, 2005.

PACHECO, Andréa. Prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* em adolescentes com dor abdominal. *Adolescência & Saúde*. Vol. 2. nº 1, março, 2005.

PANICKER, SR; KARTHA, CC. Curcumin attenuates glucose-induced monocyte chemoattractant protein-1 synthesis in aortic endothelial cells by modulating the nuclear-factor kappaB pathway. *Pharmacology*, 85:18-26, 2010.

PARK, Chi Hoon et al. Curcumin Derivatives Inhibit the Formation of Jun-Fos-DNA Complex Independently of their Conserved Cysteine Residues. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 38, No. 4, pp. 474-480, July, 2005.

PEITZ, U. et al. High rate of post-therapeutic resistance after failure of macrolide-nitroimidazole triple therapy to cure *Helicobacter pylori* infection: impact of two second-line therapies in a randomized study. *Aliment Pharmacol Ther*, 16: 315±324, 2002.

PRADITTHONGNGAM, C. et al . Non-antibiotic Quadruple Regimen for *Helicobacter pylori* Eradication. *Thai J Gastroenterol*, Vol. 9, No. 2, May – Aug, 2008.

PRUCKSUNAND, Chaweewan et al. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma Longa* Linn) on healing of peptic ulcer. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. Vol. 32 No. 1, March, 2001.

QURESHI, Waqar A. and GRAHAM, David Y. Antibiotic-Resistant *H. pylori* Infection and its treatment. *Current Pharmaceutical Design*, 6, 1537-1544, 2000.

RAO, CV. Regulation of COX and LOX by curcumin. *Adv Exp Med Biol*, 595:213-26. 2007.

RAMSEWAK, Russel S. et al. Cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory activities of curcumins I-III from *Curcuma longa*. *Phytomedicine*.7(4):303-8, Jul, 2000.

REDDY, Pulla Ach; LOKESH, BR. Effect of dietary turmeric (*Curcuma longa*) on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver. *Food and Chemical Toxicology*. Volume 32, Issue 3, Pages 279-283 March 1994 Volume 32, Issue 3, Pages 279-283 March, 1994.

ROBERTS, Fiona et al. Evidence for the shikimate pathway in apicomplexan parasites. *Nature*, 393, 801–805, 1998.

RODRIGUES, MN et al. Helicobacter pylori infection in adults from a poor urban community in northeastern Brazil: demographic, lifestyle and environmental factors. *Braz J Infect Dis*, 9:405-10, 2005.

ROMAN, P. et al. Polaprezinc Exerts a salutary effect on Impaired Healing of acute Gastric lesions in diabetics Rats. *Digestive Diseases and Science*, Vol. 45, No. 6. pp. 1200-1209, June, 2000.

RONITA, DE. et al. Antimicrobial Activity of Curcumin against Helicobacter pylori Isolates from India and during Infections in Mice. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, p.1592–1597. Vol. 53, No. 4, Abr. 2009.

RUGGIERO, Paolo. Helicobacter pylori and inflammation. *Current Pharmaceutical Design*. Volume 16, Issue 38, pp.4225-4236, 2010.

SEIKI, M. et al. The gastric mucosal adhesiveness of Z-103 in rats with chronic ulcer. *Folia Pharmacol. Jpn* 99, 255-263, 1992.

SHIMADA, Tadahito et al. Polaprezinc Down-Regulates proinflammatory cytokine-induced nuclear factor-kB activation and interleukin-8 expression in gastric epithelial Cells. *JPET*, 291:345-352, 1999.

SHOBA, G. et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*, 64 (4), 353–6, 1998.

SUZUKI, H. et al. Extensive DNA damage induced by monochloramine in gastric cells. *Cancer Lett*, 115:243-8, 1997.

SUZUKI, Hidekazu et al. Polaprezinc, a gastroprotective agent: attenuation of monochloramine-evoked gastric DNA fragmentation. *J Gastroenterol*, 34:43-46, 1999.

TANIGAWA, T. et al. Antioxidative action of zinc-carnosine compound Z-103. *Adv exp Med Biol*, 264:223-8, 1990.

The 2005 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Disponível em: <http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/press.html>. Acesso em: 12 de Junho 2011. 23:00.

TU, Quoc V. et al. Campylobacter jejuni response to human mucin MUC2: modulation of colonization and pathogenicity determinants. *Journal of Medical Microbiology*. 57, 795–802, 2008.

VAKIL, N. Antimicrobial resistance and eradication strategies for Helicobacter pylori. *Rev Gastroenterol Disord*, v. 9, p. 78-83, 2009.

VEJAKAMA, Phisitt et al. Combination of Curcuma Longa and Omeprazole in the Treatment of Peptic-Ulcer Disease and H. pylori Eradication in Comparison to the Triple Therapy: A Controlled Clinical Trial. *Srinagarind Med J*, 23(1), 2008.

VILELA, Carlos Alberto; ARTUR, Patrícia Oliveira. Secagem do açafrão (*Curcuma longa* L.) em diferentes cortes geométricos. *Ciênc. Tecnol. Aliment*, Campinas, 28(2): 387-394, abr.-jun, 2008.

WATANABE, T. et al. Zinc deficiency delays gastric ulcer healing in rats. *Dig Dis Sci*, 40; 1340-1344, 1995.

WHITNEY, AE. et al. Helicobacter pylori gastritis in children and adults: Comparative histopathologic study. *Ann Diagn Pthol*, 4:479-85, 2000.

WILKEN, Reason et al. Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Molecular Cancer*, 10:12, 2011.

YASUMOTO, K. et al. Tumor necrosis factor α and interferon γ synergistically induce interleukin 8 production in a human gastric cancer cell line through acting concurrently on AP-1 and NF- κ B –like binding sites of the interleukin 8 gene. *J Biol Chem*, 31: 222506-22511, 1992

YONETA, T. et al. Structural advantage of polaprezinc (Z-103) as a chelate compound – Comparison with a combination of its relative compound on various experimental models of gastric lesions in rats. *Jpn Pharmacol Ther*, 22, 4647-4656, 1994.

YOSHIKAWA, T. et al. Effect of zinc-carnosine chelate compound (Z-103), a novel anti-oxidant, on acute gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion in rats. *Free Rad Res Comms*, 14:289-296, 1991.