

## **Cúrcuma e covid-19 há benefícios? Uma revisão de literatura**

*Curcumin and covid-19 are there benefits? A literature review*

### **Resumo**

O objetivo deste estudo é investigar a efetividade do uso da Cúrcuma como proposta terapêutica na modulação inflamatória e capacidade antiviral em pacientes acometidos pelo vírus da SARS – CoV-2/ COVID-19. Estratégias nutricionais como a suplementação de *Curcumina* têm sido associadas à atenuação de citocinas pró-inflamatórias e regulação positiva de enzimas antioxidantes. Nessa perspectiva, a utilização da *Curcumina* pode influenciar em vias oxidativas e inflamatórias, o que pode promover efeitos benéficos para os pacientes. Trata-se de um estudo de revisão sistemática literatura, a busca foi realizada nas bases de dado *Pubmed e Scielo*. Os descritores utilizados foram SARS-CoV-2 e *Curcumin* e seus respectivos entretérmos. Os critérios de exclusão foram estudos de revisão sistemática, estudo piloto, temas que não contribuem com o tema estudado. Foram encontrados 12 artigos e após aplicar critérios de elegibilidade permaneceram três artigos para avaliação dos resultados. Nos três estudos, a modulação da resposta inflamatória favoreceu consequências fisiopatológicas da SARS-CoV-2, que podem sugerir a *Nano-Curcumina*, *Curcuma longa L.* (*Curcumina*), *Piper Nigrum* (piperina), chá verde (catequina), *Curcuma longa L.* e TF-3 como uma proposta terapêutica adjuvante ao tratamento medicamentoso da SARS-CoV-2. a suplementação de *Curcumina* pode melhorar o estado oxidativo pelo aumento ou preservação da atividade de enzimas antioxidantes. Dessa forma, torna-se necessária a avaliação da suplementação com diferentes doses em estudos com um número maior de pacientes, e a análise de outros biomarcadores para a melhor compreensão da eficácia da *Curcumina* na modulação do estresse oxidativo e inflamação em pacientes com COVID-19.

**Palavras-chave:** Cúrcuma, SARS – CoV-2/ COVID-19, *Curcumina*, estresse oxidativo, inflamação.

### **Abstract**

*The objective of this study is to investigate the effectiveness of the use of Turmeric as a therapeutic proposal in modulating inflammatory and antiviral capacity in patients affected by the SARS virus - CoV-2/ COVID-19. Nutritional strategies such as Curcumin supplementation have been associated with attenuation of pro-inflammatory cytokines and positive regulation of antioxidant enzymes. From this perspective, the use of Curcumin may influence oxidative and inflammatory pathways, which may promote beneficial effects for patients. This is a systematic literature review study; the search was performed in Pubmed and Scielo databases. The descriptors used were SARS-CoV-2 and Curcumin and their respective interterm. The exclusion criteria were systematic review studies, pilot studies, and topics that did not contribute to the studied theme. Twelve articles were found and after applying eligibility criteria three articles remained for evaluation of the results. In the three studies, modulation of the inflammatory response favored the pathophysiological consequences of SARS-CoV-2, which may suggest Nano-Curcumin, Turmeric L (Curcumin), Piper Nigrum (piperine), green tea (catechin), Turmeric L, and TF-3 as a proposed adjuvant therapy to drug treatment of SARS-CoV-2. Curcumin supplementation may improve oxidative status by increasing or preserving the activity of antioxidant enzymes. Thus, the evaluation of supplementation with different doses in studies with a larger number of patients and the analysis of other biomarkers is necessary for a better understanding of the efficacy of Curcumin in modulating oxidative stress and inflammation in patients with COVID-19.*

**Keywords:** Turmeric, SARS – CoV-2/ COVID-19, Curcumin, oxidative stress, inflammation

## 1 INTRODUÇÃO

O SARS – CoV-2 é o sétimo Corana vírus conhecido e sua rápida disseminação foi rotulada como uma emergência de saúde pública de preocupação internacional pela Organização Mundial de Saúde. Acredita-se que seja um vírus adquirido de fonte zoonótica e se espalha por meio direto e por transmissão de contato<sup>1</sup>. Dentre suas manifestações clínicas estão a pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo, insuficiência multiorgânica e menos frequente sintomas gastrintestinais<sup>2</sup>.

No aspecto do sistema imunológico e COVID-19, se tratando da “modulação inflamatória” as evidências têm demonstrado a contribuição da desregulação inata da resposta imune ao quadro clínico de pacientes acometidos pela SARS – CoV-2/ COVID-19. Várias citocinas pró-inflamatórias como IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-21 e TNF foram observadas nestes pacientes<sup>3</sup>.

Esses mediadores inflamatórios, são os responsáveis pelos danos no sistema imunológico, hematológico, respiratório, renal, gastrointestinal, dentre outros sistemas do corpo. A inibição da replicação viral, embasada por esta resposta inflamatória exacerbada, intitulada “tempestade de citocinas” é importante para melhorar os resultados clínicos dos pacientes. Assim, o desenvolvimento de um tratamento antiviral específico que interrompe o Coronavírus é uma condição essencial para conter a pandemia<sup>4</sup>.

Para o manejo da SARS – CoV-2/ COVID-19, juntamente com os programas de vacinação existentes, com o desenvolvimento de novas vacinas e de testes de novos medicamentos antivirais, é importante considerar outras medidas que podem colaborar com o sistema imunológico<sup>5</sup>. Nessa perspectiva, têm-se estudado as propriedades dos compostos bioativos como importantes influenciadores em vias pró e anti-inflamatórias.

Os polifenóis são um dos mais importantes compostos bioativos e certamente os maiores entre os grupos de fitoquímicos presentes no reino vegetal, com um amplo espectro de propriedades que afetam processos fisiológicos e bioquímicos. Este vasto grupo de compostos bioativos (polifenóis) é dividido em seis classes principais: *ácidos hidroxibenzoicos, ácidos hidroxicinâmicos, flavonóides, estilbenos, e lignanas*. Os flavonóides são divididos também em subgrupos, que incluem *flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavanonas, antocianidinas e flavonóides*. Muitos polifenóis têm demonstrado eficácia terapêutica em vários aspectos da saúde humana como é o caso da *Curcuma longa L.*. Também é um fato bem conhecido que sua ingestão adequada pode ajudar a modular as respostas imunológicas e a resistência à infecção. A eficácia dos polifenóis como compostos antivirais tem sido relatada com frequência e tem um enorme potencial na exploração

de suas propriedades antivirais, uma vez que são comumente reconhecidas, seguras e eficazes em substituir, ou servir como um tratamento auxiliar para terapias<sup>6</sup>.

Dentre esses compostos, os efeitos protetores da Curcumina- polifenol encontrado no rizoma da *Curcuma longa* L. têm sido associados à redução do processo inflamatório, pela modulação de fatores de transcrição, como NF- κB e redução de citocinas inflamatórias, modulação do estresse oxidativo e prevenção da degradação de Nrf2 pela via ubiquitina proteossoma, com consequente aumento de enzimas antioxidantes<sup>7</sup>.

Apesar do potencial benéfico da Curcumina, há escassez de estudos que avaliaram o efeito dessa suplementação em pacientes acometidos pela SARS – CoV-2/ COVID-19. Assim, compreender essa temática pode nortear o estabelecimento de estratégias nutricionais acessíveis e efetivas que podem auxiliar na modulação do estado oxidativo e inflamatório que os pacientes apresentam ao longo do tempo. Logo, o objetivo deste trabalho é verificar efeito da curcumina como agente modulador da resposta inflamatória na SARS – CoV-2/ COVID-19.

## 2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão sistemática de literatura, desenvolvida após definir o problema clínico, sua relevância e utilidade na prática clínica de profissionais. Para tanto, foram preestabelecidos e delimitados: tema de interesse, critérios de inclusão, estratégias de busca e seleção, formulário para obtenção dos dados colhidos, análise e apresentação dos resultados e interpretação dos resultados dos estudos.

A busca de informações foi realizada na base de dados eletrônica indexada: *United States National Library of Medicine National Institutes of Health (Pubmed)* e *Scientific Electronic Library Online (Scielo)*. Não houve limitação de data e não foram utilizados filtros na estratégia de busca.

A estratégia de busca utilizada foi *(SARS-CoV-2[mh] OR "Coronavirus Disease 2019 Virus"[tiab] OR "2019 Novel Coronavirus"[tiab] OR "2019 Novel Coronaviruses"[tiab] OR "Novel Coronavirus, 2019"[tiab] OR "SARS-CoV-2 Virus"[tiab] OR "SARS CoV 2 Virus"[tiab] OR "SARS-CoV-2 Viruses"[tiab] OR "Virus, SARS-CoV-2"[tiab] OR "COVID-19 Virus"[tiab] OR "COVID 19 Virus"[tiab] OR "Virus, COVID-19"[tiab] OR "SARS Coronavirus 2"[tiab] OR "Coronavirus 2, SARS"[tiab]) AND (COVID-19[mh] OR "COVID-19 Virus Disease"[tiab] OR "COVID 19 Virus Disease"[tiab] OR "COVID-19 Virus Diseases"[tiab] OR "Disease, COVID-19 Virus"[tiab] OR "Virus Disease, COVID-19"[tiab] OR "COVID-19 Virus Infection"[tiab] OR "COVID 19 Virus Infection"[tiab] OR "COVID-19 Virus Infections"[tiab] OR "Infection, COVID-19 Virus"[tiab] OR "Virus Infection, COVID-19"[tiab] OR "2019-nCoV Infection"[tiab] OR "2019 nCoV Infection"[tiab] OR "2019-nCoV Infections"[tiab] OR "Infection, 2019-*

*nCoV*"[tiab] OR "Coronavirus Disease-19"[tiab] OR "Coronavirus Disease 19"[tiab] OR "2019 Novel Coronavirus Disease"[tiab] OR "2019 Novel Coronavirus Infection"[tiab] OR "2019-nCoV Disease"[tiab] OR "2019 nCoV Disease"[tiab] OR "2019-nCoV Diseases"[tiab] OR "Disease, 2019-nCoV"[tiab] OR "COVID19"[tiab] OR "Coronavirus Disease 2019"[tiab] OR "Disease 2019, Coronavirus"[tiab] OR "SARS Coronavirus 2 Infection"[tiab] OR "SARS-CoV-2 Infection"[tiab] OR "Infection, SARS-CoV-2"[tiab] OR "SARS-CoV-2 Infections"[tiab]) AND (curcumin[mh] OR "Turmeric Yellow"[tiab] OR "Yellow, Turmeric"[tiab] OR "Diferuloylmethane"[tiab] OR "Curcuminoids"[tiab])

Foram considerados para esta revisão artigos do tipo ensaio clínico randomizado ou não em humanos, animais ou *in vitro*. Nos estudos em humanos foram incluídos artigos realizados seja com indivíduos do sexo masculino ou feminino.

Os critérios de exclusão foram artigos que fugiam ao escopo proposto, revisão da literatura, artigos ou cartas de opiniões.

A suplementação de interesse foi a cúrcuma seus princípios ativos (*Curcuma longa* L., TF-3 e *Curcumina*), de forma isolada ou associada a outros compostos bioativos e como tratamento nutricional para a melhoria da resposta inflamatória na SARS – CoV-2/ COVID-19.

Foram analisados e avaliados os seguintes aspectos: autor, ano, país, tempo de seguimento e metodologia, intervenção, população alvo, resumo dos principais resultados encontrados em relação aos desfechos nos grupos intervenção.

O processo de seleção dos artigos incluiu duas etapas, na primeira foi realizado a leitura do título e resumo e aqueles que não atenderam os critérios de inclusão ou se enquadraram nos critérios de exclusão foram excluídos. Os artigos que permaneceram foram submetidos a leitura detalhada e na íntegra e permaneceram para avaliação dos resultados aqueles que atenderam os critérios estabelecidos nesta metodologia (Figura 1).

### **3 RESULTADOS**

Após aplicada a estratégia de busca nas bases de dados eletrônicas, foram localizados 12 artigos. Após a revisão inicial dos títulos e resumos, 8 estudos foram mantidos para leitura na íntegra e análise dos critérios de elegibilidade. Após este processo, três foram selecionados para análise e extração de dados<sup>8,9,6</sup>.

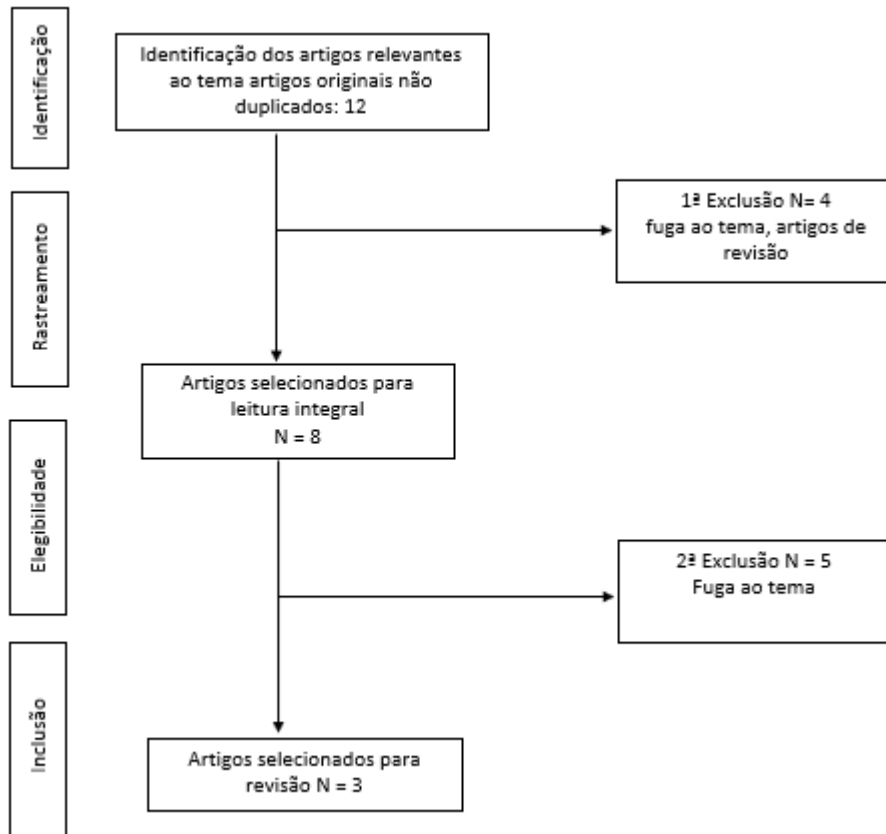


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos para extração de dados e análises final da revisão

Autor/País/ Ano	Tempo de estudo e metodologia	Intervenção	População-alvo Grupo intervenção (GI)	Grupo controle (GC)	Resumo dos principais resultados encontrados
Valizadeh et al. Iran, 2020 <sup>8</sup>	Ensaio Clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	Nano - Curcumina	Pacientes com COVID-19 N: 40 Idade:19 a 69 anos	Não contaminados (saudáveis) N:40	Curcumina, como um fator imunomodulador proeminente, suprime a expressão de múltiplas citocinas pró-inflamatórias. Os resultados mostraram que a expressão de mRNA de IL- 1 $\beta$ e IL-6 diminuíram drasticamente após receber Nano-curcumina. Ela é indicada como um agente terapêutico inovador para pacientes com COVID-19, regulando a resposta de processos inflamatórios. Efeitos adversos constipação, náuseas e prurido
Kumar et al. India, 2021 <sup>9</sup>	Ensaio clínico  Investigação laboratorial e/ou clínica	<i>Curcuma longa L.</i> (Curcumina), <i>Piper Nigrum</i> (piperina) e chá verde (catequina) Dose: Não apresentada	Diferentes agentes terapêuticos ayurvédicos	<i>Curcuma longa L.</i> (Curcumina) e <i>Piper Nigrum</i> (piperina) e sua ação no bloqueio de entrada do vírus na célula hospedeira	Curcumina e piperina (1-piperoilpiperidina) interagem entre si e formam um $\pi - \pi$ complexo intermolecular que aumenta a biodisponibilidade de curcumina por inibição no fígado. Ambas as moléculas de curcumina e catequina são ligadas diretamente aos receptores de domínio de ligação da proteína S e receptores ACE-2 da célula hospedeira, devido ao qual essas moléculas inibem a entrada de vírus na célula hospedeira. O uso desses compostos em suas vidas diárias regularmente pode curar e prevenir o surto e infecção de COVID-19.

Autor/País/ Ano	Tempo de estudo e metodologia	Intervenção	População-alvo Grupo intervenção (GI)	Grupo controle (GC)	Resumo dos principais resultados encontrados
Goc et al. Estados Unidos da América, 2021 <sup>6</sup>	Ensaio clínico  Evidência experimental, entre 56 polifenóis testados	<i>Curcuma longa</i> L., TF-3 e Curcumina	Compostos de teste, anticorpos, proteínas recombinantes e inibidores	Efeito inibidor de polifenóis selecionados na ligação ao receptor ACE2	<i>A Curcuma longa</i> L. brasileira, TF-3 e Curcumina podem afetar mecanismos críticos envolvidos na entrada e internalização do SARS-CoV-2 celular. Também levanta a questão dese esses polifenóis podem ser prejudiciais ou benéficos para as respostas do hospedeiro após infecção por SARS-CoV-2, e se seu potencial antiviral poderia apoiar ou complementar o tratamento farmacológico atual.

**Quadro 1** - Características dos estudos identificados para análise dos resultados.

Dentre os três artigos, um foi realizado em humanos<sup>8</sup> e dois *in vitro*<sup>6,9</sup>.

Em relação a metodologia empregada, um dos três estudos se caracterizara como um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo<sup>8</sup> e os outros dois são ensaios clínicos, investigações laboratoriais e/ou clínicas<sup>6,9</sup>. As características gerais das investigações podem ser observadas no Quadro 1.

Em relação às principais conclusões verifica-se que independente do protocolo utilizado, sendo a *Nano-Curcumina*, *Curcuma longa L* (Curcumina) associada a *Piper Nigrum* (piperina), chá verde (catequina) ou *Curcuma longa L*. e TF-3 houve melhora na modulação da resposta inflamatória. Nos três estudos, a modulação da resposta inflamatória favoreceu consequências fisiopatológicas da SARS-CoV-2, que podem sugerir a *Nano-Curcumina*, *Curcuma longa L* (Curcumina), *Piper Nigrum* (piperina), chá verde (catequina), *Curcuma longa L*. e TF-3 como uma proposta terapêutica adjuvante ao tratamento medicamentoso da SARS-CoV-2. Outro possível resultado seria, o uso regular desses compostos pode desenvolver um potencial mecanismo de prevenção e cura do surto de infecção por COVID-19.

#### 4 DISCUSSÃO

Após avaliação dos resultados deste estudo, foi possível observar que o tema proposto ainda é pouco explorado. Entretanto, a *Curcumina*, pode ser um composto bioativo promissor na modulação inflamatória na SARS – CoV-2/ COVID-19.

Nos últimos anos, a Curcumina tem sido estudada por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias<sup>8</sup>. A estrutura da Curcumina auxilia na eliminação de radicais livres e na mudança conformacional do complexo Nrf2-Keap1, onde o Nrf2, após liberado se transloca para o núcleo da célula para a transcrição de enzimas antioxidantes. Além disso, pode apresentar efeitos inibitórios nas principais vias inflamatórias, tais como Ciclooxigenase-2 (COX-2), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e NF- $\kappa$ B<sup>8</sup>.

A Curcumina [1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil) -1,6 heptadieno-3,5-diona], também conhecida como diferuloilmetano, é um polifenol hidrofóbico natural ativo biológico encontrado no rizoma de *Curcuma longa L.* *Curcuma longa L.* é uma planta herbácea da família do gengibre (Zingiberaceae), endêmica e prevalente em regiões tropicais e subtropicais, incluindo Índia, China e Sudeste Asiático. No Brasil, a produção ocorre em quase todas as regiões sendo os estados de São Paulo, Minas Gerais e Goiás os maiores produtores<sup>10</sup>.

Estudo em 40 pacientes com infecção por COVID-19 confirmada laboratorialmente e com sintomas graves, observou após suplementação com *Curcuma longa L.* redução significativa da taxa de



mortalidade, provavelmente, através da redução da “tempestade de citocinas”. Os resultados mostraram que a expressão de mRNA de IL-1 $\beta$  e IL-6 diminuíram drasticamente após receber a Curcumina. Ela parece ser capaz de modular eficientemente o mRNA e a secreção de IL-1 $\beta$  e IL-6, em vez de IL-18 e TNF- $\alpha$ . Sugerindo que a Curcumina pode ser usada como um agente terapêutico inovador para pacientes com COVID-19, regulando processos inflamatórios e suas respostas. Entretanto, mais investigações são necessárias para avaliar as vias precisas controladas por *Curcumina* em pacientes com COVID-19 para encobrir a limitação deste julgamento<sup>8</sup>.

De uma forma geral, a intervenção com Curcumina foi bem tolerada, com poucos efeitos adversos. As queixas referidas pelos pacientes incluíram: constipação, náuseas e prurido. Como limitações, temos que o tempo de intervenção pode ter gerado um efeito platô na bioatividade da Curcumina e a falta de associação com a *Piperina*<sup>9</sup> que poderia aumentar a biodisponibilidade dos curcuminóides/.

Uma variedade de efeitos benéficos da Curcumina foi observada<sup>9</sup> incluindo a atividade antitumoral, anti-hipertensiva e atividades antivirais. As atividades antivirais foram observadas contra uma variedade de vírus, incluindo o vírus da hepatite, *Zikavírus*, vírus *Chikungunya*, vírus da imunodeficiência humana, *humano papiloma vírus*, *herpes simplex vírus-2*, bem como *influenza respiratória*<sup>11</sup>.

Além disso, diante da grande variabilidade de resposta dos biomarcadores avaliados entre os indivíduos seria sugerido um maior tamanho amostral para pesquisas futuras. Ao identificar pontos fortes do presente estudo, tivemos um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em humanos, sendo único até o momento<sup>8</sup>.

A partir do pressuposto, acredita-se que pacientes com COVID-19 podem também ser tratados com receitas ayurvédicas (Pimenta Preta) que mostraram resultados promissores junto com a recuperação mais rápida segundo estudo clínico que envolve a Curcumina. Esta prescrição também será benéfica para prevenir a doença e para aumentar a resposta imunológica dos pacientes cometidos<sup>9</sup>.

A Pimenta Preta, a qual é fonte de piperina(*1-piperoylpiperidina*) é utilizada como suplemento oral para tratar o aparelho digestivo e doenças relacionadas ao trato respiratório causadas por infecção viral. A piperina aumenta a atividade enzimática por oxidação, potencializando a biodisponibilidade da Curcumina, bem como seu efeito imunomodulador. Tal ação aumenta o nível de Curcumina e Catequina no plasma e desempenha um papel importante para inibir a entrada do SARS-CoV-2 na célula<sup>9</sup>.

Por fim, foi analisado também outro estudo experimental (*in vitro*) que avaliou a ação de várias classes de polifenóis. Dentre eles, a Curcumina demonstrou inibir a ligação e a entrada do

vírus SARS – CoV-2/ COVID-19 na célula. Usando uma metodologia desenvolvida recentemente, foi relatado que entre 56 compostos fenólicos testados, incluindo extratos de *Curcuma longa L.*, TF-3 e *Curcumina* tem a maior afinidade de ligação ao RBD viral do SARS-CoV-2 *spike protein*<sup>6</sup>.

O mesmo que avaliou a curcumina e seus derivados (*Curcuma longa L.*, TF-3 e *Curcumina*) também observou afinidade de ligação ao RBD de SARS-CoV-2, sendo similar à de drogas sintéticas e a parâmetros farmacocinéticos, desta forma a *Curcumina* pode ser um composto candidato para a inibição do SARS-CoV-2 *spike protein*<sup>12</sup>. Além disso, o experimento simultâneo com partículas pseudo-virais do SARS-CoV-2 revelou que extratos de *Curcuma longa L.*, TF-3 e *Curcumina* têm um efeito inibitório pronunciado sobre a ligação viral e entrada celular. Em conclusão, este estudo documenta a atividade antiviral contra o SARS – CoV-2/ COVID-19 desses três polifenóis, fornecendo uma base científica para investigações em estudos *in vivo* e clínicos<sup>6</sup>.

## 5 CONCLUSÃO

Virtual screening of curcumin and its analogs against the spike surface glycoprotein of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. J Biomol Struct Dyn

Em conclusão, a suplementação de *Curcumina* pode melhorar o estado oxidativo pelo aumento ou preservação da atividade de enzimas antioxidantes. Dessa forma, torna-se necessária a avaliação da suplementação com diferentes doses em estudos com um número maior de pacientes, e a análise de outros biomarcadores para a melhor compreensão da eficácia da *Curcumina* na modulação do estresse oxidativo e inflamação em pacientes com COVID-19.

## REFERÊNCIAS

1. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Postgrad Med J. 2020;96(1142):753-758.
2. Farrag, Hamed, Almajhdi, Abbasinia M, Hormati A, Hossaini SKE, Ghomi SYF, Zamani F, Afifian M, et al. Clinical Manifestations of Gastrointestinal Symptoms in COVID-19 Patients: An Integrative Review. Gastroenterol Nurs. 2021;44(1):E1-E10.
3. Indini et al., Maurya VK, Kumar S, Prasad AK, Bhatt ML, Saxena SK. Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor. Virusdis. 2020;31(2):179-193.
4. Hachfi W, Lasfar, NB. COVID-19: Principales options thérapeutiques en course COVID-19: Main therapeutic options. Tunis Med. 2020;98(04):173-188.
5. Calder PC, Soni VK, Mehta A, Ratre YK, Tiwari AK, Amit A, Singh RP, et al. Curcumin, a traditional spice component, can hold the promise against COVID-19? 2020; Eu Pharmacol. 2020;886:173551.
6. Goc A, Sumera W, Rath M, Niedzwiecki A. Phenolic compounds disrupt spike-mediated receptor-binding and entry of SARS-CoV-2 pseudo-virions. PLoS One. 2021;16(6):e0253489.
7. Rodrigues HCN. Efeito da suplementação de curcumina no estresse oxidativo e inflamação de pacientes em hemodiálise [dissertação]. Goiânia: Universidade Federal de Goiás; 2020.

8. Valizadeh H, Abdolmohammadi-Vahid S, Danshina S, Gencer MZ, Ammari A, Sadeghi A, et al. Nano-curcumin therapy, a promising method in modulating inflammatory cytokines in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* 2020;89:107088.
9. Kumar G, Kumar D, Singh NP. Therapeutic approach against 2019-nCoV by inhibition of ACE-2 receptor. *Drug Res.* 2021;71(04):213-218.
10. He Y, Yue Y, Zheng X, Zhang K, Chen S, Du Z. Curcumin, inflammation, and chronic diseases: how are they linked? *Molecules.* 2015;20(5):9183- 213.
11. Praditya D, Kirchhoff L, Bruening J, Rachmawati H, Steinmann J, Steinmann E. Antiinfective properties of the golden spice Curcumin. *Front Microbiol.* 2019;10:912.
12. Patel A, Rajendran M, Shah A, Patel H, Pakala SB, Karyala P. Virtual screening of curcumin and its analogs against the spike surface glycoprotein of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. *J Biomol Struct Dyn.* 2021;5:1–9.