

Estudo clínico sobre os efeitos da curcumina associada à piperina na redução dos sintomas da síndrome pré-menstrual (SPM) e em parâmetros de estresse oxidativo e inflamação.

Clinical study on the effects of curcumin combined with piperine on the reduction of symptoms of premenstrual syndrome (PMS) and on parameters of oxidative stress and inflammation

Neucilane Silveira dos SANTOS¹  Isabelle Rocha OLIVEIRA²  Danielle Carvalho Fonseca Falanga de OLIVEIRA³ 
Paula Alexandre de FREITAS³  Juçara da Cruz ARAÚJO⁴  Ariclécio de Oliveira CUNHA^{5*} 

¹Mestrado em Fisiologia Humana (em andamento), Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, (CE), Brasil

²Graduação em Nutrição (em andamento), Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, (CE), Brasil

³Doutora em Fisiologia Humana, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, (CE), Brasil

⁴Mestre em Nutrição e Saúde, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, (CE), Brasil

⁵Doutor em Fisiologia Humana, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, (CE), Brasil

*Autor Correspondente: ariclecio.oliveira@uece.br

RESUMO

A síndrome pré-menstrual (SPM) se refere a um conjunto de sintomas somáticos, psiquiátricos, cognitivos e comportamentais que aparecem antes da menstruação. Nas últimas décadas, tem havido um interesse considerável nos compostos ativos da cúrcuma para a redução de sintomas da SPM. Assim, este estudo teve por objetivo avaliar o efeito da suplementação com curcumina associada à piperina nos sintomas gerais da SPM e sua capacidade antioxidante e anti-inflamatória. Trata-se de um estudo clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com amostra de 26 mulheres, com idade entre 20 e 45 anos. As participantes foram alocadas aleatoriamente para curcumina mais piperina (n = 13) e placebo (n = 13). Cada uma recebeu uma cápsula (100 mg de curcumina + 5 mg de piperina, ou placebo) a cada 12h, no período de 7 dias antes do início da menstruação até 3 dias após, durante dois ciclos menstruais consecutivos. As participantes forneceram informações sobre sintomas, dieta e outros fatores por questionário e/ou medição direta; além disso, dados antropométricos foram coletados. Amostras de sangue em jejum na fase lútea foram coletadas e as mulheres receberam planos alimentares individualizados. Enzimas como a Superóxido dismutase (SOD) e Glutathione peroxidase (GPx), Tiol, bem como hemograma completo, foram quantificados. Após dois ciclos consecutivos, o tratamento com curcumina + piperina demonstrou uma redução significativa dos sintomas gerais, psiquiátricos, comportamentais, somáticos e cognitivos, de mulheres com SPM em comparação ao placebo, mas sem diferenças estatísticas para parâmetros de estresse oxidativo e inflamação. Ambos os grupos tiveram uma redução significativa das concentrações da GPx após 2 meses de dieta mediterrânea.

Palavras-chave: curcumina; síndrome pré-menstrual; antioxidante; anti-inflamatório.

ABSTRACT

Premenstrual syndrome (PMS) refers to a set of somatic, psychiatric, cognitive and behavioral symptoms that appear before menstruation. In recent decades, there has been considerable interest in turmeric's active compounds for reducing PMS symptoms. Therefore, this study aimed to evaluate the effect of curcumin supplementation associated with piperine on the general symptoms of PMS and its effects on antioxidant capacity, inflammation and oxidative stress. This is a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study with a sample of 26 women aged between 20 and 45 years. Participants were randomly assigned to curcumin (n = 13) and placebo (n = 13). Each received one capsule (100 mg curcumin + 5 mg piperine, or placebo) every 12h, from 7 days before to 3 days after menstruation, two consecutive menstrual cycles. Participants provided information on symptoms, diet, anthropometry and other factors by questionnaire and/or direct measurement. Fasting blood samples in the luteal phase were taken and the women were given individualized diet plans. Enzymes such as superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GPx), thiol, as well as complete blood count, were quantified. After two consecutive cycles, treatment with curcumin + piperine showed a significant reduction in the general, psychiatric, behavioral, somatic and cognitive symptoms of women with PMS compared to placebo, but no statistical differences for parameters of oxidative stress and inflammation. Both groups had a significant reduction in GPx concentrations after 2 months on the Mediterranean diet.

Keywords: curcumin; premenstrual syndrome; antioxidant; oxidative stress.

Citar este artigo como:

SANTOS, N. S. dos; OLIVEIRA, I. R.; OLIVEIRA, D. C. F. F. de; FREITAS, P. A. de; ARAÚJO, J. C.; OLIVEIRA, A. C. de. Estudo clínico sobre os efeitos da curcumina associada à piperina na redução dos sintomas da síndrome pré-menstrual (SPM) e em parâmetros de estresse oxidativo e inflamação. *Nutrivisa Revista de Nutrição e Vigilância em Saúde*, Fortaleza, v. 11, n. 1, 2024. DOI: 10.52521/nutrivisa.v11i1.13891. Disponível em: <https://revistas.uece.br/index.php/nutrivisa/article/view/13891>.

INTRODUÇÃO

Após a menarca (primeira menstruação), a mulher inicia o período da idade reprodutiva, passando a partir de então por ciclos menstruais repetitivos todos os meses, que duram em média entre 28 e 35 dias (ciclos regulares), e que vão persistir pelos próximos 40 anos (aproximadamente) até que entre no período da menopausa, onde há a interrupção dos ciclos menstruais (Molina, 2014).

O ciclo menstrual é classicamente dividido em três fases: fase folicular, fase ovulatória e fase lútea (Aires, 2012; D'Souza, 2023), sendo esta última a que inclui o período da Tensão pré-menstrual, também conhecida como TPM (Hofmeister; Bodden, 2016).

O período de tensão pré-menstrual (TPM) se denomina síndrome pré-menstrual (SPM) quando se refere a um conjunto de sintomas somáticos, psiquiátricos, cognitivos e comportamentais que aparecem normalmente 7 dias antes da menstruação, período que corresponde à fase lútea média (Hofmeister; Bodden, 2016).

Os sintomas acontecem especialmente devido à queda hormonal progressiva do estradiol e da progesterona, evento que ocorre comumente a partir da metade da fase lútea. Aparentemente, algumas mulheres são mais sensíveis que outras em relação às alterações hormonais progressivas que advêm deste período, apresentando assim sintomas mais severos que interferem na rotina e qualidade de vida. (Lanza; Pearlstein, 2019; Gudipally; Sharma, 2022).

Desde o momento em que a SPM foi tratada como uma questão de saúde e incluída como doença psiquiátrica, muitos estudos tem investigado tratamentos através de plantas medicinais a fim de minimizar os sintomas, sendo a curcumina uma substância vegetal promissora (Dante; Facchinette, 2011; Lanza; Pearlstein, 2019).

A *Cúrcuma longa* L., comumente conhecida como açafrão, é uma erva perene nativa da Ásia pertencente à família do gengibre. Nas últimas décadas, tem havido um interesse considerável nos compostos ativos da cúrcuma, denominados curcuminoides, que conferem à cúrcuma sua cor amarela brilhante. O principal curcuminóide é a curcumina (diferuloilmetano), que constitui aproximadamente 90% do teor de curcuminoides da cúrcuma, seguido da dimetoxicurcumina e da bisdimetoxicurcumina. (Van Nong, 2016; Ruby *et al.*, 1995), a qual vem sendo amplamente investigada no tratamento de doenças crônicas como diabetes mellitus tipo 2 ((Mokhtari; Razzaghi; Momen-Heravi, 2020), dislipidemia

(Ferguson *et al.*, 2018), hipertensão (Joshi *et al.*, 2022), câncer (Giordano; Tommonaro, 2019), gastrite (Judaki *et al.*, 2017), depressão (Ramaholimihaso *et al.*, 2020), doenças neurodegenerativas (Chainoglou; Hadjipavlou-Litina, 2020), doenças inflamatórias (Peng *et al.* 2021), doenças autoimunes (Yang; Akbar; Mohan, 2019), assim como em doenças do sistema reprodutor feminino, incluindo endometriose (Vallée; Lecarpentier, 2020) e síndrome dos ovários policísticos (Shojaei-Zarghani; Molani-Gol; Rafrat, 2022), especialmente devido sua atividade biológica anti-inflamatória e antioxidante (Kulkarni; Dhir, 2010; Kocaadam; Şanlıer, 2015).

Ainda que existam estudos clínicos sobre os efeitos da curcumina nos sintomas gerais da SPM (Khayat *et al.*, 2015), poucos destes estudos avaliaram sua eficácia em parâmetros inflamatórios em mulheres na fase lútea, assim como sua relação com a severidade dos sintomas.

Desta forma, o objetivo do presente estudo será avaliar a eficácia da suplementação de curcumina associada à piperina em parâmetros de estresse oxidativo, inflamação e capacidade antioxidante total em mulheres com Síndrome pré-menstrual de moderada a severa.

MATERIAL E MÉTODOS

Tipo de estudo

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, que foi realizado no Laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo (LAFEM) situado no Instituto Superior de Ciências Biomédicas (ISCB) da Universidade Estadual do Ceará.

Amostragem

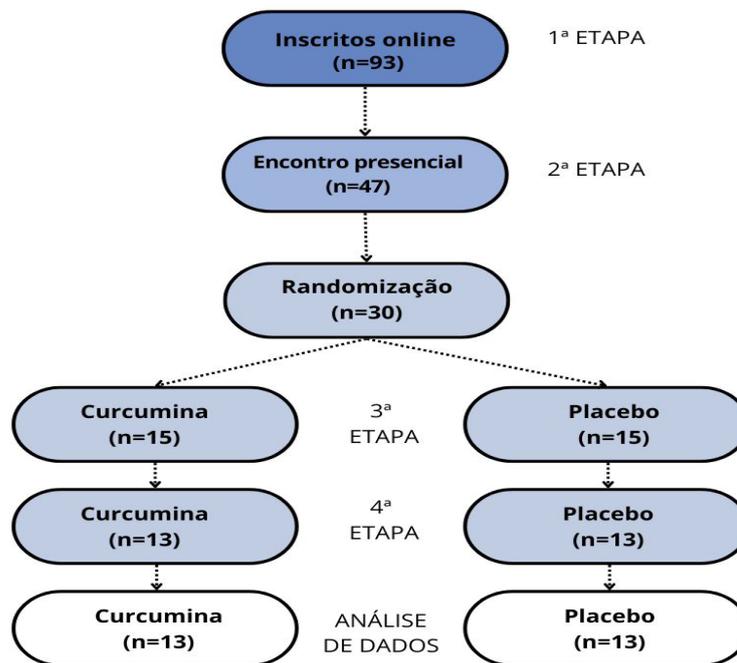
Embora 93 mulheres tenham se inscrito para participar deste estudo, apenas 47 preencheram os critérios de inclusão e, ao final, apenas 30 finalizaram o estudo, como mostra a figura 1 (fluxograma).

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram: (1) mulheres com idade entre 20 e 45 anos, (2) ciclos menstruais entre 28 e 35 dias, (3) apresentar sintomas da síndrome pré-menstrual de forma que interfira na qualidade de vida.

Critérios de não inclusão foram: (1) fazer uso crônico de medicamentos como contraceptivos orais e injetáveis, corticoides, anfetaminas, antipsicóticos,

Figura 1 - Fluxograma das etapas do estudo e número de participantes em



Elaborada pelo autor

quimioterápicos, anti-inflamatórios (2) apresentar ingestão abusiva de álcool ($\geq 60\text{g}$ de álcool em uma ocasião), (3) fumar, (4) apresentar hipersensibilidade prévia à curcumina.

Os critérios de exclusão foram: (1) apresentar reações adversas ou efeitos colaterais ao suplemento durante o estudo, (2) contrair ou receber o diagnóstico de quaisquer doenças durante o estudo, (3) irregularidades menstruais e/ou evento de sangramento irregular durante o estudo, (4) gravidez durante o estudo, (5) esquecer de tomar a suplementação durante o estudo e (6) decisão pessoal em qualquer etapa do estudo.

Desenho experimental

De junho de 2022 a janeiro de 2024, voluntárias do sexo feminino residentes de Fortaleza – CE puderam se inscrever para participar do atual ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. Este estudo foi divulgado via rádio e através de redes sociais. As mulheres cadastradas tiveram suas informações avaliadas pela pesquisadora e aquelas que preencheram todos os critérios de inclusão da

pesquisa, receberam mensagem via WhatsApp com informações sobre as próximas etapas. Todas as participantes forneceram consentimento informado por escrito para participação. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Estadual do Ceará com CAAE: 71067523.0.0000.5534 e parecer: 6.228.677.

As participantes elegíveis foram divididas aleatoriamente em grupos Placebo (PLA) ou tratamento (CUR). As cápsulas de CUR consistiam em 100 mg de curcumina + 5 mg de um alcaloide bioativo (extrato purificado) obtido de espécies de Piper (pimenta-do-reino ou pimenta longa) que inclui pelo menos 95% de piperina, um intensificador de absorção alimentar amplamente conhecido. As cápsulas de placebo continham enchimento inerte.

Para garantir o design duplo-cego, as cápsulas de CUR e PLA foram combinadas em forma, tamanho e cor, e a cor do placebo, dispensados em frascos idênticos e cegos. Uma farmácia de manipulação realizou o cegamento dos frascos através de códigos.

As voluntárias foram aleatoriamente designadas para um dos dois grupos por meio do método de

randomização de bloco simples. As chaves de codificação foram enviadas ao investigador principal da pesquisa apenas após o término do estudo e a análise final. Assim, nem os participantes, nem o pesquisador principal estavam cientes da alocação do grupo dos participantes e estavam cegos aos ingredientes da cápsula até que a investigação dos dados fosse concluída. As mulheres do estudo seguiram um regime de duas cápsulas por dia a cada 12h durante 10 dias (7 dias antes e 3 dias após o início do sangramento menstrual) por 2 ciclos consecutivos, com base em estudos anteriores (KHAYAT *et al.*, 2015; TALEBPOUR *et al.* 2023). A adesão à cápsula foi avaliada pedindo às mulheres que fornecessem uma estimativa da consistência da ingestão da cápsula por ciclo e uma contagem das cápsulas devolvidas no segundo mês também foi realizada.

As participantes foram aconselhadas a manter sua rotina de exercícios e atividades físicas e evitar o consumo de quaisquer suplementos adicionais. Os planos alimentares individualizados foram entregues pessoalmente, no mesmo dia de recebimento das cápsulas.

Identificação das fases do ciclo menstrual

Para identificar as fases do ciclo menstrual de cada participante, foi entregue um registro menstrual para ser preenchido com as seguintes informações: (1) data de início da menstruação; (2) data final da menstruação; (3) estimativa da data da ovulação passada através de sintomatologia ou cálculo sugerido (Data de início da menstruação – Quantos dias de fase lútea – 1); (4) estimativa da data da próxima ovulação através do cálculo sugerido [Próxima ovulação (P.O) = (DATA DO FINAL DA MENSTRUACÃO) – (DIAS QUE FALTAM), sendo o cálculo dos dias que faltam (DF) = (QUANTOS DIAS DE FASE FOLICULAR) – (DURAÇÃO DA MENSTRUACÃO)] e (5) identificação do tipo de ciclo (curto, regular ou longo).

Identificação dos sintomas

As participantes registraram os sintomas através de um formulário que contém 25 sintomas de síndrome pré-menstrual baseado no Daily Record of Severity of Problems, uma ferramenta útil para ajudar a diagnosticar Síndrome pré-menstrual e Transtorno Disfórico Pré Menstrual (ENDICOTT; NEE; HARRISON, 2006)

As voluntárias registraram a pontuação de cada sintoma usando a seguinte escala de 1 a 6: 1 = nada,

2 = mínimo, 3 = leve, 4 = moderado, 5 = grave, 6 = extremo, devendo a pontuação ser 30% maior na fase lútea em relação à fase folicular, caso apareça algum sintoma semelhante nesta fase também (por exemplo, irritabilidade).

A gravidade da síndrome pré-menstrual será avaliada para todas as participantes da seguinte forma:

(1) ausência de sintomas, (2) sintomas leves, que podem não interferir na qualidade de vida e nas atividades diárias, (3) sintomas leves, mas que interferem na qualidade de vida, (4) sintomas moderados que interferem nas atividades diárias e qualidade de vida, (5 e 6) sintomas graves, que impedem as atividades diárias, interferem nas relações de trabalho e nas relações pessoais. Os sintomas serão registrados antes de iniciar o tratamento e por dois ciclos sucessivos após o tratamento.

O registro determina tanto o diagnóstico, quanto a gravidade da TPM, incluindo sintomas de humor (inquietação, irritabilidade, ansiedade, depressão ou tristeza, choro, sensação de isolamento), sintomas físicos (dor de cabeça, sensibilidade nos seios, dor nas costas, dor abdominal, ganho de peso, inchaço das extremidades, rigidez muscular, sintomas gastrointestinais e náuseas) e sintomas comportamentais (fadiga, falta de energia, insônia, aumento ou diminuição apetite) e cognitivos (dificuldade de concentração, atenção ou de memória).

Dados antropométricos

Em um encontro presencial, foram coletados dados como peso com balança digital corporal de alta precisão até 180kg - Tomate, altura com estadiômetro portátil Avanutri, circunferências (tórax, cintura, abdômen, quadril, coxa, braço, panturrilha) com Trena Antropométrica Com Retração Automática (150 cm) Avanutri e dobras cutâneas (subescapular, torácica, axilar média, abdominal, supra íliaca, tricipital, coxa) com Plicômetro Adipômetro Científico Digital Avanutri para realização de cálculo energético individualizado, sendo este escolhido de acordo com a idade da voluntária, IMC, nível de atividade, percentual de gordura e massa muscular, para fins comparativos entre antes e depois da intervenção, sendo utilizadas as seguintes fórmulas: TINSLEY por MLG (2018), TINSLEY por peso (2018), Mifflin

para obesidade (1990), Mifflin para sobrepeso (1990), FAO/WHO (2004).

Ingestão alimentar

As mulheres foram avaliadas antes e após a intervenção quanto a ingestão alimentar através de recordatórios de 24 horas. Na linha de base (T1), a ingestão alimentar foi coletada via internet através de um link enviado a cada participante. As voluntárias preencheram com informações relevantes como: recordatório de 24h, preferências alimentares, aversões alimentares, alergias ou intolerâncias alimentares, local onde faz as refeições (fora de casa ou não) uso de medicamentos que possam interferir na absorção ou não de nutrientes, presença de doenças crônicas a fim de especificar um perfil dietético específico (como hipertensão ou diabetes).

No dia do recebimento das cápsulas, as mulheres receberam um plano alimentar individualizado em calorias, proteínas, lipídios e carboidratos, de padrão mediterrâneo, com divisão de macronutrientes de acordo com o objetivo (para a perda ou manutenção de peso dependendo da necessidade individual de cada paciente). Após dois meses (com tratamento e dieta), foi realizada a avaliação da ingestão alimentar novamente a fim de estimar o grau de adesão da dieta.

Coleta de sangue

A coleta de sangue foi realizada por equipe contratada de um Laboratório de Análises Clínicas em Fortaleza, a qual se deslocou até o laboratório de Fisiologia Endócrina e Metabolismo (LAFEM) localizado no Instituto de Ciências Biomédicas (ISCB) da Universidade Estadual do Ceará (UECE) para realizá-la. Quatro tubos com amostras de sangue foram coletados pela manhã (7h30) após um jejum noturno de 12 horas. As amostras de sangue foram obtidas de cada participante no período da Tensão pré-menstrual antes da intervenção (T1) e após o tratamento com as cápsulas (T2). Foram usados tubos separadores de soro e tubos EDTA para o propósito deste estudo.

Preparação e armazenamento do sangue

Após a coleta, um tubo EDTA de cada participante foi levado em ambiente acondicionado (isopor com gelo) até Laboratório Omnilab para a realização analítica do hemograma completo (quantificar as contagens de células sanguíneas), resultado que foi enviado em até três dias. O restante dos tubos foi deixado com a

pesquisadora principal no LAFEM para preparação e posterior análise de marcadores de estresse oxidativo e capacidade antioxidante.

A preparação consistiu na centrifugação do sangue total de cada voluntária para a retirada de três amostras de 500 microlitros de: plasma, soro e hemácias. Também foram retiradas três amostras de 500 microlitros de sangue total.

As amostras de sangue total, soro, plasma e hemácias foram em seguida armazenadas a -80°C até a análise dos parâmetros a serem investigados.

Avaliação de tióis totais

Para dosagem dos tióis totais, alíquotas do plasma foi adicionada ao reagente de Ellman (TRIS/HCl 0,5 M, pH 8,0, SDS 1 % e DTNB 0,2 mM). O conteúdo total de tióis (TT) foi determinado através da leitura em espectrofotometro (412nm) e expressa em DTNB/mg de proteína (AKSENOV; MARKESBERY, 2001)

Avaliação de enzimas antioxidantes

A atividade das enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD) e glutathione peroxidase (GPX) foram realizadas em amostra de hemácias (SOD) e de sangue total (GPX), utilizando os Kits Randox Ransod® e Ransel® respectivamente (RANDOX LABORATORIES) seguindo as especificações dos kits.

Avaliação de hemograma completo e inflamação

Contagens de células sanguíneas, níveis de hemoglobina, variáveis dimensionais e alguns parâmetros combinados, como a Relação Neutrófilos - Linfócitos (NLR) e Relação Plaquetas - Neutrófilos (PLR) foram avaliados por meio de laboratório particular.

Análise estatística

Todos os dados foram apresentados como média \pm desvio padrão da média (DP). A normalidade das variáveis foi testada pelo teste de Kolmogorov Smirnov. Os efeitos das intervenções placebo e curcumina mais piperina foram comparados através de ANOVA two way com medidas repetidas, seguidas por comparação múltipla de Bonferroni, para avaliar o efeito do tempo, o efeito da intervenção e da intervenção x tempo. O teste t de Student foi utilizado para comparar as médias de perda de massa gorda e massa magra entre os dois grupos, sendo utilizado o protocolo de Jackson e Pollock de 7 dobras. As análises de dados estatísticos

foram realizadas usando o Software GraphPad Prism para Windows, versão 8.0. Valores de $p \leq 0,05$ foram definidos para ilustrar a significância estatística.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um total de 30 mulheres foram recrutadas para o ensaio e 15 voluntárias foram alocadas para cada um dos grupos. Do total, 26 voluntárias completaram o estudo: 13 no grupo CUR e 13 no grupo placebo. Não houve diferença significativa na taxa de abandono entre os dois grupos.

A comparação das características basais dos participantes não indicou diferenças significativas entre os grupos CUR e placebo em relação à idade média e índices antropométricos (Tabela 1).

Tabela 1 - Características basais da população do estudo

Variáveis	Curcumina (n=13)	Placebo (n=13)	Valor de P
Idade (ano)	28,8 ± 7,5	31,69 ± 6,9	NS
Peso (kg)	70,1 ± 11,6	72,2 ± 11,7	NS
Altura (cm)	163,8 ± 4,85	160,7 ± 4,82	NS
IMC (kg/m ²)	26,25 ± 4,84	27,91 ± 4,58	NS
RCQ	0,70 ± 0,05	0,72 ± 0,06	NS

Nota: Dados apresentados como média ± DP.

Abreviações: IMC, índice de massa corporal; RCQ, relação cintura-quadril.

Após dois ciclos menstruais de intervenção, foi observada uma redução significativa nos sintomas gerais, psiquiátricos, comportamentais, somáticos e cognitivos no grupo CUR, mas nenhuma alteração significativa foi detectada no grupo placebo (Tabela 2).

Após dois meses de dieta, foi observada uma redução significativa no percentual de gordura, massa gorda e circunferência do abdômen em ambos os grupos, com ganho de massa muscular também nos dois grupos submetidos à dieta de padrão mediterrâneo (tabela 3). Exceto a medida de circunferência da cintura, que só foi significativa no grupo placebo.

A análise dos parâmetros inflamatórios hematológicos, incluindo contagem de leucócitos e neutrófilos, NLR, PLR não atingiu diferença estatisticamente significativa no grupo tratado com CUR e placebo ($p > 0,05$; Tabela 4).

A curcumina (CUR) é o principal composto bioativo que é extraído dos rizomas da *Cúrcuma longa* (cúrcuma), pertencente à família Zingiberaceae. A curcumina tem sido amplamente utilizada como aditivo alimentar, tempero dietético e remédio herbal na Ásia (AUGUSTINE *et al.*, 2017). Várias investigações revelaram que a curcumina possui potentes atividades bioquímicas e biológicas, incluindo atividades anti-inflamatórias e antioxidantes. Sua capacidade antioxidante protege as células contra a carbonilação de proteínas, peroxidação lipídica e disfunção mitocondrial (LIU *et al.*, 2012), pois sua ação melhora a atividade de enzimas antioxidantes como da Superóxido Dismutase (SOD) e reduz as concentrações de malonaldeído (MDA) (YUNES *et al.*, 2015).

Este estudo é o segundo ensaio clínico randomizado controlado por placebo que investigou os efeitos

da curcumina mais piperina (CUR) em marcadores inflamatórios de mulheres com Síndrome pré-menstrual (SPM) e o primeiro a investigar atividade antioxidante, além da sintomatologia, em mulheres com SPM. O presente estudo demonstrou que a administração de CUR oral por 2 ciclos menstruais sucessivos diminuíram significativamente os sintomas no grupo CUR após o tratamento (análises dentro dos grupos) e a atividade da GPX. Entretanto, a CUR não teve efeito significativo nas medidas de marcadores hematológicos inflamatórios (NLR), de estresse oxidativo (TIÓIS TOTAIS) e SOD em mulheres com SPM.

A ideia de avaliar o efeito de curto prazo da curcumina em parâmetros inflamatórios de voluntárias com SPM é devido a estudos anteriores que mostraram que mulheres com sintomatologia de moderada a severa apresentam maior inflamação sérica no período da

Tabela 2 - Comparação dos sintomas em grupos de tratamento e placebo antes e depois da intervenção.

Variáveis	Tempo	Curcumina (n=13)	Placebo (n=13)
Sintomas psiquiátricos	Antes (T1)	175,9 ± 74,8	143,9 ±
	Primeiro mês (M1)	127 ± 65,9	119,7 ±
	Segundo mês (M2)	85 ± 47	120,5 ±
	T1 vs. M1	0,0006*	0,1249
	T1 vs. M2	<0,0001*	0,1431
	M1 vs. M2	0,0033*	0,9973
	Sintomas comportamentais	Antes (T1)	93,3 ± 52,1
Primeiro mês (M1)		69,3 ± 36,3	66,23 ± 31,2
Segundo mês (M2)		50 ± 29,3	70 ± 39
T1 vs. M1		0,0243*	0,0543
T1 vs. M2		<0,0001*	0,1442
M1 vs. M2		0,0892	0,9626
Sintomas somáticos		Antes (T1)	26,1 ± 13,8
	Primeiro mês (M1)	20 ± 8	20,4 ± 12,6
	Segundo mês (M2)	14,1 ± 6,7	22,2 ± 17,1
	T1 vs. M1	0,2106	0,0261*
	T1 vs. M2	0,004*	0,083
	M1 vs. M2	0,227	0,8722
	Sintomas cognitivos	Antes (T1)	24 ± 13,9
Primeiro mês (M1)		18,6 ± 10,9	19,3 ± 12,9
Segundo mês (M2)		14,6 ± 8	17,6 ± 12,2
T1 vs. M1		0,1934	0,2838
T1 vs. M2		0,0097*	0,0976
M1 vs. M2		0,3974	0,832
Sintomas gerais		Antes (T1)	319,4 ± 143,2
	Primeiro mês (M1)	235,1 ± 116,4	225,8 ± 127,2
	Segundo mês (M2)	163,8 ± 87,2	230,4 ± 142,9
	T1 vs. M1	0,0029	0,0481
	T1 vs. M2	<0,0001	0,0761
	M1 vs. M2	0,0137	0,9965

Fonte: Elaborada pela autora

*Valores significativos p < 0,05.

Nota: Valores expressos como média ± DP (variáveis com distribuição normal) ou mediana e intervalo interquartil (variáveis com distribuição não normal).

Abreviações: T1, Linha de base (antes da intervenção); (M1), 1 mês após a intervenção; (M2) 2 meses após a intervenção.

Sintomas psiquiátricos: Ansiedade, irritabilidade, labilidade de humor, humor deprimido, sobrecarregada.

Sintomas comportamentais: Aumento de fome, vontade de doce, fadiga, insônia ou hipersônia.

Sintomas somáticos: Dores nas mamas, pernas, costas, enxaqueca, retenção hídrica/inchaço, cólicas.

Sintomas cognitivos: Dificuldade de concentração, atenção, memória.

Tabela 3 - Comparação dos dados antropométricos nos grupos placebo e tratamento antes e depois da intervenção.

Variáveis	Tempo	Curcumina (n=13)	Placebo (n=13)	Valor de p
Peso (kg)	Antes	70,1 ± 11,6	72,2 ± 13,2	
	Depois	70,3 ± 11,7	71,2 ± 11,9	
	Valor de p	0,9333	0,277	NS
% massa gorda	Antes	29,5 ± 6,7	34,8 ± 6,5	
	Depois	26,8 ± 7,1	30,1 ± 6,1	
	Valor de p	0,0001*	<0,0001*	
	Delta (T1 - T2)	- 2,6 ± 1,4	- 4,7 ± 2,3	0,01*
Massa gorda (kg)	Antes	21,3 ± 8,3	25,9 ± 9,1	
	Depois	19,5 ± 8,5	22 ± 7,6	
	Valor de p	0,01*	<0,0001*	
	Delta (T1 - T2)	-1,8 ± 1,3	- 3,8 ± 2,7	0,02*
Massa muscular (kg)	Antes	48,8 ± 4,7	46,3 ± 4,4	
	Depois	50,8 ± 4,9	49,2 ± 4,9	
	Valor de p	<0,0001*	<0,0001*	
	Delta (T1 - T2)	+2 ± 1,3	+2,9 ± 0,9	0,06
Circunferência da cintura (cm)	Antes	75,5 ± 9,3	79 ± 10,1	
	Depois	74,5 ± 10	76,9 ± 8,2	
	Valor de p	0,2	0,01*	<0,05*
Circunferência do abdome (cm)	Antes	85,5 ± 10,7	89,3 ± 10,6	
	Depois	83,1 ± 11,9	86,3 ± 10	
	Valor de p	0,01*	0,002*	0,001*

Fonte: Elaborada pela autora

*Valores significativos p < 0,05.

Nota: Valores expressos como média ± DP (variáveis com distribuição normal) ou mediana e intervalo interquartil (variáveis com distribuição não normal).

Abreviações: T1, Linha de base (antes da intervenção); T2, após a intervenção.

Tabela 4 - Comparação dos dados de estresse oxidativo, capacidade antioxidante e inflamação nos grupos placebo e tratamento antes e depois da intervenção.

Variáveis	Tempo	Curcumina (n=13)	Placebo (n=13)	Valor de P
TIOL	Antes	226,1 ± 34,59	245,1 ± 39,71	0,4
	Depois	256,5 ± 57,82	242,2 ± 34,24	0,6
	Valor de p	0,08	0,9	
SOD	Antes	0,3193 ± 0,03	0,3435 ± 0,07	0,3
	Depois	0,3041 ± 0,02	0,2904 ± 0,02	0,6
	Valor de p	0,5	0,009*	
GPX	Antes	226,2 ±	229,6 ±	0,9
	Depois	143,9 ±	152,8 ±	0,8
	Valor de p	<0,0001*	<0,0001*	
NLR	Antes	1,38 ± 0,4	1,81 ± 0,5	0,06
	Depois	1,49 ± 0,5	1,72 ± 0,5	0,4
	Valor de p	0,7	0,8	

Fonte: Elaborada pela autora

*Valores significativos $p < 0,05$.

Nota: Valores expressos como média ± DP (variáveis com distribuição normal) ou mediana e intervalo interquartil (variáveis com distribuição não normal).

TPM quando comparadas a mulheres sem a sintomatologia (BERTONI *et al.*, 2014).

A expressão de citocinas é observada no endométrio, tecido ovariano e células da granulosa (BRANNSTROM *et al.*, 1994; VON WOLFF *et al.*, 2000; YANAGI *et al.*, 2002) e se acredita que as citocinas desempenham um papel importante na remodelação e reparo dos tecidos durante o ciclo menstrual (EVANS; SALAMONSEN, 2012).

Em mulheres com função normal do ciclo menstrual, os níveis de marcadores inflamatórios plasmáticos e endometriais, incluindo as citocinas interleucina - 6 (IL-6), interleucina I1 β (L-1 β) e fator de necrose tumoral (TNF- α), variam durante o ciclo (GORAI *et al.*, 1998; VON WOLFF *et al.*, 2000; PUDER *et al.*, 2006; WANDER *et al.*, 2008; GASKINS *et al.*, 2012; WHITCOMB *et al.*, 2014), atingindo o pico durante a pré-menstruação/menstruação, o que é considerado

como um evento pró-inflamatório (WHITCOMB *et al.*, 2014).

No presente conseguimos avaliar a razão neutrófilos-linfócitos (NLR) a partir do hemograma, que é uma medida simples, frequentemente utilizada para designar inflamação. O grupo que recebeu curcumina não apresentou nenhum efeito significativo nos parâmetros inflamatórios do hemograma. Esses resultados foram semelhantes aos dados de um estudo clínico randomizado recente em pacientes com síndrome pré-menstrual e dismenorreia, que não conseguiu provar que 500 mg de curcuminóides + 5 mg de piperina (95%) teve efeito benéfico no NLR em comparação ao placebo (TALEBPOUR *et al.*, 2023).

Ainda que estudos mostrem que a curcumina promova uma redução da inflamação através de influência sobre a proteína C-reativa, interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral α , interleucina - 8 (IL-8), proteína quimiotática de monocitos-1 (MCP1), acreditamos

que não houve a redução de um parâmetro específico de inflamação no presente estudo (NLR), por não ser um indicador tão específico quanto a análise de citocinas individuais. Ademais, a literatura mostra que o efeito anti-inflamatório da curcumina é mais significativo com uso crônico, com maior duração do tratamento, no qual o efeito máximo foi observado quase após 13 semanas de intervenção (FERGUSON *et al.*, 2020; WHITE *et al.*, 2019). Assim, o acompanhamento relativamente curto do tratamento apenas nos dias que antecedem a menstruação (sete dias antes e três dias depois) podem ter restringido o tamanho do efeito da CUR e, portanto, é a razão para a ausência de eficácia observada em relação à melhora do biomarcador inflamatório NRL.

Outro aspecto que pode ter contribuído para a falta de resultados em relação ao NLR, é que a inflamação da SPM pode não ser suficiente para alterar um parâmetro hematológico. Um artigo publicado em 2019 que recrutou 897 adolescentes sofrendo de TPM (n = 134), Dismenorreia Primária (n = 322), TPM associada à dismenorreia (n = 293) e adolescentes saudáveis (n = 148), mostrou que o parâmetro inflamatório do hemograma (NLR) só obteve diferença estatística (em relação às adolescentes saudáveis) naquelas mulheres que apresentavam SPM associada à dismenorreia e não naquelas apenas com SPM (BAHRAMI *et al.*, 2020).

Em relação ao interesse da presente investigação dos efeitos da curcumina na capacidade antioxidante e contra o estresse oxidativo foi em decorrência de estudos anteriores que descreveram seu papel protetor *in vitro* e *in vivo* (BALOGUN *et al.*, 2003; MENON; SUDHEER, 2007; JHA *et al.*, 2015) e devido mulheres com SPM apresentarem redução da capacidade antioxidante e aumento do estresse oxidativo durante o período pré-menstrual (DUVAN *et al.*, 2011; OLIA *et al.*, 2019). Assim buscamos avaliar se a suplementação poderia levar a melhorias no perfil antioxidante de duas enzimas: Superóxido dismutase (SOD) que acelera a dismutação de O⁻² em H₂O₂ e Glutathione Peroxidase (GPx), que converte H₂O₂ em água.

No presente estudo houve um efeito significativo tanto no grupo suplementado como no grupo placebo para a atividade da GPx, entretanto mostrando uma queda significativa após a intervenção e não um aumento como seria esperado. Em relação à SOD, a significância ocorreu no grupo placebo, mostrando

apenas uma tendência de queda no grupo curcumina. Ainda que não haja estudos avaliando enzimas antioxidantes séricas em mulheres com SPM, nossos achados não estão de acordo com investigações científicas que mostram a ação da curcumina melhorando capacidade antioxidante total e a atividade enzimática, ao passo que reduz os níveis de estresse oxidativo (DEHZAD *et al.*, 2023), uma melhora que é modulada pela ativação do fator de transcrição NRF2 (BALOGUN *et al.*, 2003; YANG *et al.*, 2015). Além disso, a curcumina inibe a atividade das enzimas produtoras de ROS, como a xantina hidrogenase/oxidase e a lipoxigenase/COX (TIWARI; CHOPRA, 2012)

Imaginamos que a queda significativa da GPx no sangue total em ambos os grupos (CUR e PLA) e da SOD em eritrócitos apenas no grupo placebo, possa ser uma adaptação-resposta posterior a uma possível melhora do estresse oxidativo promovido pela dieta de padrão mediterrâneo, realizada em ambos os grupos. A alimentação foi modificada, pois a ideia era que os dois grupos se alimentassem de forma semelhante, pois se houvessem mulheres que se alimentassem de frutas, cereais integrais, legumes e leguminosas e outras com uma alimentação rica em ultraprocessados, provavelmente isso causaria um viés maior do que promover alimentação padrão para todas. Nossos achados não conseguiram comprovar que a curcumina reduziu o estresse oxidativo, mas é possível identificar uma tendência à melhora nos resultados dos grupamentos tióis, com um valor de p = 0,08. Essa falta de significância pode ser devido à limitação de amostra que foi pequena (n=13). Para uma significância estatística, seria necessário pelo menos uma amostra de 35 mulheres em cada grupo. Apesar da divulgação do estudo ter sido realizado via rádio local, jornal impresso local e através de mídias sociais, o recrutamento de mulheres com SPM foi difícil devido à falta de conhecimento da população sobre o tema e da dificuldade de encontrar voluntárias com todos os critérios de inclusão.

Além da limitação amostral, é importante ressaltar que as 26 mulheres apresentavam datas de menstruação distintas. Assim, para realizar as coletas de sangue na TPM, tivemos que dividir as mulheres em pelo menos cinco grupos, tentando alocar na mesma data aquelas voluntárias que coincidiam a fase da TPM em algum ponto. Acreditamos que a variedade do período

em que foi realizada a coleta de sangue (algumas mulheres na fase lútea precoce, outras na fase lútea média, outras na fase lútea tardia), possa ter reduzido o poder estatístico, já que como mencionado antes, a inflamação é maior um pouco antes da menstruação e não na fase lútea média ou precoce.

Ambos os grupos (CUR e PLA) foram submetidos a intervenções nutricionais, que foram iniciadas em concordância com o primeiro dia do ciclo menstrual no qual seria tomada a suplementação na fase lútea. Os planos alimentares foram calculados individualmente de acordo com a necessidade energética em calorias, proteínas, carboidratos e gorduras e de ajuste com o peso, altura, idade, massa muscular, percentual de gordura, fator atividade, transferência energética do exercício e objetivo (ganho de massa muscular ou perda de gordura ou ambos), utilizando-se de fórmulas preditivas específicas para cada perfil apresentado.

Todas as dietas prescritas foram de padrão mediterrâneo, onde as principais características são o consumo de azeite de oliva extravirgem, legumes, grãos integrais, frutas, vegetais crus, nozes, aves, peixes, derivados do leite com baixo teor de gordura, e consumo reduzido de carnes vermelhas, salsichas e produtos de cereais refinados. A ideia de submeter os dois grupos a uma dieta saudável foi devido ao estudo de Esmailpour *et al.* (2019), que mostrou que a substituição de pelo menos quatro porções de grãos refinados por grãos integrais na dieta de enfermeiras com SPM reduziu significativamente os sintomas gerais, de humor, físicos e comportamentais em comparação com os controles.

Para este estudo imaginamos que os dois grupos deveriam partir do mesmo ponto de saúde para melhor avaliarmos os efeitos da curcumina, esperando que mesmo que ambos os grupos tivessem redução de sintomas devido a melhora da dieta, o grupo suplementado com a curcumina teria uma redução mais significativa em comparação ao placebo.

Assim, as participantes registraram a gravidade da TPM usando o Daily Record of Severity of Problems, uma ferramenta útil para ajudar a diagnosticar SPM e TDPM, e o grau de severidade. As características basais das participantes (antes de iniciar o estudo) não diferiram entre os grupos curcumina e placebo. No final do ensaio, as pontuações do Registro Menstrual foram significativamente menores apenas no grupo

curcumina em relação aos sintomas totais ($319,4 \pm 143,2$ vs. $163,8 \pm 87,2$, $p < 0,0001$); no grupo placebo não houve significância estatística ($285,4 \pm 122,8$ vs. $230,4 \pm 142,9$, $p=0,07$).

Um estudo recente publicado em 2023 por Kiyumi *et al.* (2023) obteve resultados que corroboram com os dados do presente estudo para o grupo placebo. Eles avaliaram o impacto de uma dieta saudável na redução dos sintomas da TPM em 72 adolescentes, randomizando a amostra de 36 mulheres para cada grupo (intervenção e controle). Após oito semanas, nenhuma associação significativa foi encontrada entre uma dieta saudável e a melhora dos sintomas da TPM. Os resultados deste estudo refutaram quaisquer possíveis relações entre uma dieta saudável e os sintomas da TPM, ainda que uma má alimentação, deficiências nutricionais (vitamina D, B6, A e E, zinco) e o excesso de peso possam exacerbar os sintomas da síndrome pré-menstrual (BAHRAMI, 2020; HEIDARI *et al.*, 2019; JAFARI *et al.*, 2020; RETALLICK; BLAMPIED; RUCKLIDGE, 2020)

Foi realizada posteriormente a estratificação dos sintomas em: (1) psiquiátricos, (2) comportamentais, (3) somáticos e (4) cognitivos a fim de investigar se houve uma influência maior ou menor da suplementação em sintomas específicos. A avaliação da pontuação do Registro Menstrual mostrou, ao final de dois meses, pontuações significativamente mais baixas apenas no grupo intervenção (CUR) para todas as estratificações, com sintomas cognitivos, somáticos, comportamentais e psiquiátricos significativamente melhorados pela curcumina.

A melhora dos sintomas gerais com a suplementação de curcumina, quando comparado ao placebo, já foi relatado em dois estudos anteriores com uma dosagem semelhante à nossa, de 100mg + 5mg de piperina ingerida duas vezes ao dia (a cada 12h) (FANAIE *et al.*, 2016; KHAYAT *et al.*, 2015). Estudos como o de Bahrami *et al.* (2021), que utilizaram dosagens mais altas de curcumina (500 mg) não obtiveram resultados satisfatórios quanto à sintomatologia geral ou para outras estratificações, exceto para sintomas cognitivos, associando a intervenção com curcumina a um aumento significativo na pontuação de memória, controle inibitório, atenção seletiva e tarefa de capacidade cognitiva total quando comparado ao placebo (BAHRAMI *et al.*, 2023).

A melhora específica para sintomas cognitivos é provavelmente causada pela influência da curcumina no aumento de um fator neurotrófico derivado do cérebro mais conhecido como BDNF (FANAIEI *et al.*, 2015). O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) é um membro da família de fatores de crescimento (neurotrofinas). É uma molécula liberada pré e pós-sináptica dos neurônios, mediando apoptose, diferenciação neuronal, crescimento de dendritos, sobrevivência celular e o fortalecimento sináptico (BARKER, 2009; LU *et al.*, 2005).

Os sintomas cognitivos são experimentados principalmente por mulheres que apresentam a forma mais grave da SPM, denominada Transtorno Disfórico Pré-Menstrual (TDPM). Dentre eles foi relatado: perda de memória, dificuldade de concentração, dificuldade de atenção e dificuldade de aprendizagem (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). A alteração no funcionamento dorsal, assim como a superativação do eixo HPA pela queda hormonal também estão enredados na piora da cognição (ALBERT; NEWHOUSE, 2019), mas o principal motivo envolvido ainda é a redução da síntese de BDNF no período pré-menstrual (BEGLIUOMINI *et al.*, 2007). Desta forma, o aumento da molécula através da suplementação de curcumina pode melhorar significativamente sintomas cognitivos, como já foi comprovado na literatura (FANAIEI *et al.*, 2015; BAHRAMI *et al.*, 2023).

Aparentemente, dosagens mais altas de curcumina (500mg) são efetivas apenas para a melhora de sintomas cognitivos, mas não para as demais estratificações dos sintomas da SPM. Assim, nosso trabalho mostra que uma dosagem de 100mg, duas vezes ao dia, totalizando 200mg diárias, pode ser mais efetiva para mulheres com Síndrome pré-menstrual do que dosagens mais altas, que tratam apenas uma sintomatologia específica.

A curcumina tem efeitos anti-inflamatórios conhecidos e como os sintomas de dor na TPM estão associados ao aumento da inflamação, decidimos investigar se 100mg de curcumina associada a 5mg de piperina (2 vezes ao dia) seria efetiva para redução desses sintomas. Nosso estudo mostrou uma redução significativa dos sintomas somáticos (enxaquecas, dor nas pernas ou costas, inchaço abdominal, dor de cólica, sensibilidade mamária, etc.) após a intervenção. Ainda que não pudéssemos comprovar que essa redução

sintomatológica de dor seja devido à redução da inflamação, estudos anteriores mostram que a curcumina, quando comparada aos controles, leva a reduções significativas nas concentrações de TNF- α , MCP-1, IL-8, IL-6 e PCR ($P < 0,01$), ao passo que a suplementação de curcumina leva a um aumento significativo nas concentrações de IL-10 (FERGUNSON *et al.*, 2021).

Um estudo de Bahrami *et al.*, (2022), não conseguiu comprovar que a suplementação de curcumina com 500mg melhora as concentrações séricas de interleucinas anti-inflamatórias (IL-10 e IL-12), mostrando que dosagens mais altas podem não ser efetivas para redução de inflamação e por esse motivo, pode não ter impactado nos sintomas somáticos de mulheres com SPM realizado em seus estudos anteriores (BAHRAMI *et al.* 2021; BAHRAMI ET AL, 2022).

Um estudo clínico duplo-cego publicado em 2023 mostrou que a suplementação de 80mg/dia de nanocurcumina foi efetiva para reduzir significativamente a frequência, a gravidade e a duração das dores de cabeça e que pode regular positivamente o mRNA da adiponectina, uma adipocina produzida pelo tecido adiposo que melhora sensibilidade à insulina, e aumentar seu nível sérico significativamente, possui efeito anti-inflamatório em vários tecidos, suprime gliconeogênese no fígado, ativa AMPK no músculo, fígado e outros órgãos e regula a termogênese e homeostase energética (FASSHAEUER; BLÜHER, 2015) mostrando que a curcumina também pode ter outras vias de ativação anti-inflamatórias na melhora dos sintomas somáticos, como os de cefaleia (SEDIGHIYAN *et al.*, 2023).

Estudos realizados sobre as propriedades farmacológicas da curcumina e do açafrão indicaram que eles podem melhorar a saúde do sistema reprodutivo feminino. Além de melhorar a foliculogênese, ele pode aumentar a atividade do eixo hipófise-ovário e o nível de hormônios sexuais, podendo aliviar os sintomas causados pela deficiência de hormônio sexual através da imitação à molécula de estrogênio (AHMAD *et al.*, 2018; AZIMI; ABRISHAMI, 2016; BEIRANVAND *et al.*, 2016; MURPHY *et al.*, 2012; VASEGH *et al.*, 2015; HASSANZADEH *et al.*, 2020; KHANMOHAMMADI *et al.*, 2021). Como praticamente todos os sintomas relacionados à TPM estão implicados na queda hormonal do estrogênio, a melhora geral de todos os sintomas também pode se dar por outro mecanismo que não somente a redução da inflamação e do estresse

oxidativo e aumento de BDNF, mas por vias moduladas por receptores de estrogênio nucleares e/ou de membrana.

Nosso estudo teve resultados secundários como a redução do percentual de gordura (-2,6% vs. -4,7% CUR e PLA respectivamente, $p=0,01$), perda de gordura (-1,8kg vs. -3,8kg, CUR e PLA respectivamente, $p=0,02$), redução da circunferência da cintura (-1cm vs. -2cm, CUR e PLA respectivamente, $p<0,05$), redução da circunferência do abdome (-2,5cm vs. -3cm, CUR e PLA respectivamente, $p=0,001$), e ganho de massa muscular (+2kg vs. +2,9kg, CUR e PLA respectivamente, $p=0,06$), das participantes em ambos os grupos. A perda de percentual de gordura corporal, da massa gorda e das circunferências, foi significativamente maior no grupo placebo, sem diferença estatística para o ganho de massa muscular ou para o peso. Essa maior perda ocorreu devido ao grau de adesão à dieta, que curiosamente foi maior entre as mulheres que participaram do grupo placebo (acima de 70%), enquanto as mulheres que estavam no grupo curcumina tiveram uma adesão menor que 70%, mas acima de 50% (dados dietéticos e de adesão não mostrados).

A efetividade da perda de peso está intimamente relacionada com o grau de adesão à dieta. Estudos anteriores demonstraram que dietas mediterrâneas com uma pequena restrição calórica são efetivas tanto para a perda de peso, como para a saúde metabólica e intestinal (SHAI *et al.*, 2008; MANCINI *et al.*, 2016; SALAS-SALVADÓ *et al.*, 2019; MURALIDHARAN *et al.*, 2021; KONIECZINA, 2023)

CONCLUSÃO

A dosagem de 100mg associada à 5mg de piperina a cada 12h utilizadas 7 dias antes e 3 dias após a menstruação foi capaz de reduzir significativamente após dois ciclos consecutivos, os sintomas gerais, psiquiátricos, comportamentais, somáticos e cognitivos, de mulheres com SPM em comparação ao placebo, mas sem diferenças estatísticas significativas para parâmetros de inflamação devido a limitação da amostra. Ambos os grupos tiveram uma redução significativa nas concentrações da GPx após 2 meses de dieta mediterrânea e apenas o grupo placebo teve uma redução significativa de SOD.

Acreditamos que essa queda na atividade enzimática possa ser uma redução adaptativa após 2 meses de dieta mediterrânea, que é um contexto alimentar rico em compostos antioxidantes, reduzindo a necessidade da expressão e atividade de enzimas antioxidantes. Entretanto, mais estudos devem ser realizados para comprovação das hipóteses discutidas nesse estudo, que apesar de apresentar resultado, teve uma série de limitações, como o grau de adesão à dieta.

REFERÊNCIAS

- AHMAD, B.; SHRIVASTAVA, V. K.; SALEH, R.; HENKEL, R.; AGARWAL, A. Protective effects of saffron against zearalenone-induced alterations in reproductive hormones in female mice (*MUS MUSCULUS*). *Clinical and Experimental Reproductive Medicine*, v. 45, n. 4, p.163–169, 2018. doi: 10.5653/cerm.2018.45.4.163
- AIRES, MARGARIDA DE M. *Fisiologia*. 4.ed. - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.
- AKSENOV, M.Y.; MARKESBERY, W.R. Changes in thiol content and expression of glutathione redox system genes in the hippocampus and cerebellum in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, v.302, n.2-3, p.141-145, 2001. doi: 10.1016/s0304-3940(01)01636-6.
- ALBERT, KIMBERLY. M.; NEWHOUSE, PAUL A. Estrogen, Stress, and Depression: cognitive and biological interactions. *Annual Review Of Clinical Psychology*, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 399-423, 2019. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095557.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS*, Fifth Edition. Arlington (VA): American Psychiatric Association; 2013. Disponível em: https://learn.lib.de.us/catalog/dlde/diagnostic_and_statistical_man?gad_source=1&gclid=CjwKCAjwpbi4BhByEiwAMC8JneXmwxJpDbG-t-WKyeqwp1cVEu-8M1QfDO8jWcu8SU4s4L8Zn-1575xoCx10QAvD_BwE

- AUGUSTINE, AMALRA J.; ANITHA, P.; SREERAG, G.; SREERAJ, G. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives – A review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, v. 7, p. 205-233, 2017. doi: 10.1016/j.jtcme.2016.05.005.
- AZIMI, P.; ABRISHAMI, R. Comparison of the effects of *Crocus sativus* and mefenamic acid on primary dysmenorrhea. *Journal of Pharmaceutical Care*, [S.L.], v. 4, p. 75–78, 2016. Disponível em: <https://jpc.tums.ac.ir/index.php/jpc/article/view/170>
- BAHRAMI, A.; BAHRAMI-TAGHANAKI, H.; KHORASANCHI, Z.; TIMAR, A.; JABERI N.; AZARYAN E.; TAYEFI, M.; FERNS, G.A.; SADEGHNIA, H.R.; GHAYOUR-MOBARHAN, M. Menstrual problems in adolescence: relationship to serum vitamins A and E, and systemic inflammation. *Arch Gynecol Obstet*, [S.L.], v 301, p.189–197, 2020. doi: 10.1007/s00404-019-05343-1.
- BAHRAMI, A.; ZARBAN, A.; REZAPOUR, H.; AGHA, AMINI FASHAMI A.; FERNS, G.A. Effects of curcumin on menstrual pattern, premenstrual syndrome, and dysmenorrhea: A triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. [S.L.], v. 35, n. 12, p. 6954-6962, 2021. doi: 10.1002/ptr.7314.
- BAHRAMI, A.; MOHAMMADIFARD, M.; RAJABI, Z.; MOTAHARI-NASAB, M.; FERNS, G.A. Effects of curcumin-piperine supplementation on systemic immunity in young women with premenstrual syndrome and dysmenorrhea: A randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, [S.L.], v. 278, p.131-136, 2022. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.09.021.
- BAHRAMI, A.; JAFARI-NOZAD, A.M.; KARBASI, S.; AYADILORD, M.; FERNS G.A. Efficacy of Curcumin on Cognitive Function Scores in Women with Premenstrual Syndrome and Dysmenorrhea: A Triple-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Chin J Integr Med.*, v.29, n.5, p.387-393, 2023. doi: 10.1007/s11655-023-3732-3.
- BALOGUN E.; HOQUE, M.; GONG, P.; KILLEEN, E.; GREEN, C.J.; FORESTI, R.; ALAM, J.; MOTTERLINI, R. Curcumin Activates the Haem Oxygenase-1 Gene via Regulation of Nrf2 and the Antioxidant-Responsive Element. *Biochem. J.*, [S.L.], v. 371, p. 887-895, 2003. doi: 10.1042/BJ20021619.
- BARKER, PA. Whither pro BDNF? *Nat. Neurosci*, [S.L.], v. 12, p.105–106, 2009. doi: 10.1038/nn0209-105.
- BEGLIUOMINI, S.; CASAROSA, E.; PLUCHINO, N.; LENZI, E.; CENTOFANTI, M.; FRESCHI, L.; PIERI, M.; GENAZZANI, A.D.; LUISI, S.; GENAZZANI, Andrea R. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Human Reproduction*, [S.L.], v. 22, n. 4, p. 995-1002, 2007. doi: 10.1093/humrep/del479.
- BEIRANVAND, S. P.; BEIRANVAND, N. S.; MOGHADAM, Z. B.; BIRJANDI, M.; AZHARI, S.; REZAEI, E.; SALEHNIA, A. N.; BEIRANVAND, S. The effect of *Crocus sativus* (saffron) on the severity of premenstrual syndrome. *European Journal of Integrative Medicine*, [S.L.], v. 8, n.1, p. 55–61, 2016. doi: 10.1016/j.eujim.2015.06.003
- BERTONE-JOHNSON, A.G.; RONNENBERG, S.C. Association of inflammation markers with menstrual symptom severity and premenstrual syndrome in young women. *Human Reproduction*, [S.L.], v. 29, p.1987–1994, 2014. doi: 10.1093/humrep/deu170.
- BRANNSTROM, M.; NORMAL, R.J.; SEAMARK, R.F.; ROBERTSON, S.A. Rat ovary produces cytokines during ovulation. *Biol Reprod*, [S.L.], v. 50 p. 88-94, 1994. doi:10.1095/biolreprod50.188
- CHAINOGLOU, E.; HADJIPAVLOU-LITINA, D. Curcumin in Health and Diseases: alzheimer’s disease and curcumin analogues, derivatives, and hybrids. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 21, n. 6, p. 1975, 2020. doi: 10.3390/ijms21061975.
- DANTE, G.; FACCHINETTI, F. Herbal treatments for alleviating premenstrual symptoms: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 42–51, 2011. doi: 10.3109/0167482X.2010.538102.

- DEHZAD M.J.; GHALANDARI, H.; NOURI, M.; ASKARPOUR, M. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin/turmeric supplementation in adults: A GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Cytokine*, [S.L.], v.164, p.144-156, 2023. doi: 10.1016/j.cyt.2023.156144.
- D'SOUZA AC; WAGEH M; WILLIAMS JS; COLENSO-SEMPLE LM; MCCARTHY DG; MCKAY AKA; ELLIOTT-SALE KJ; BURKE LM; PARISE G; MACDONALD MJ; TARNOPOLSKY MA; PHILLIPS SM. Menstrual cycle hormones and oral contraceptives: a multimethod systems physiology-based review of their impact on key aspects of female physiology. *J Appl Physiol*, v. 135, n.6, p. 1284-1299, 2023. doi: 10.1152/jappphysiol.00346.2023.
- DUVAN, C.I.; CUMAOGU, A.; TURHAN, N.O.; KARASU, C.; KAFALI, H. Oxidant/antioxidant status in premenstrual syndrome. *Arch Gynecol Obstet*, v. 283, n. 2, p.299-304, 2011. doi:10.1007/s00404-009-1347-y
- EVANS, J.; SALAMONSEN, L.A. Inflammation, leukocytes and menstruation. *Rev Endocr Metab Disord*, vol. 13, p. 277-288, 2012. doi: 10.1007/s11154-012-9223-7.
- ESMAEILPOUR, M.; GHASEMIAN, S.; ALIZADEH, M. Diets enriched with whole grains reduce premenstrual syndrome scores in nurses: an open-label parallel randomised controlled trial. *Br J Nutr*, [S.L.], v.121, n. 9, p. 992-1001, 2019. doi: 10.1017/S0007114519000333.
- ENDICOTT, J.; NEE, J.; HARRISON, W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health*, v.9, n. 1, p. 41-49, 2006. doi: 10.1007/s00737-005-0103-y.
- FANAEI, H.; KHAYAT, S.; KASAEIAN, A.; JAVADIMEHR, M. Effect of curcumin on serum brain-derived neurotrophic factor levels in women with premenstrual syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuropeptides*, [S.L.], v. 56, p. 25-31, 2016. doi: 10.1016/j.npep.2015.11.003.
- FASSHAUER, M.; BLÜHER, M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*, v. 36, n. 7, p.461-70, 2015. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014.
- FERGUSON, J.A.; STOJANOVSKI, E.; MACDONALD-WICKS, L.; GARG, M. L. Curcumin potentiates cholesterol-lowering effects of phytosterols in hypercholesterolaemic individuals. A randomised controlled trial. *Metabolism*, [S.L.], v. 82, p. 22-35, 2018. doi: 10.1016/j.metabol.2017.12.009.
- GASKINS A.J.; WILCHESKY, M.; MUMFORD, S.L.; WHITCOMB, B.W.; BROWNE, R.W.; WACTAWSKI-WENDE, J.; ERKINS, N.J.; SCHISTERMAN, E.F. Endogenous reproductive hormones and C-reactive protein across the menstrual cycle: the BioCycle Study. *Am J Epidemiol*, [S.L.], v. 175, p. 423-431, 2012. doi: 10.1093/aje/kwr343.
- GIORDANO, T. Curcumin and Cancer. *Nutrients*, [S.L.], v. 11, n. 10, p. 2376, 5 out. 2019. doi: 10.3390/nu11102376.
- GORAI, I.; TAGUCHI, Y.; CHAKI, O.; KIKUCHI, R.; NAKAYAMA, M.; YANG, BC.; YOKOTA, S.; MINAGUCHI, H. Serum soluble interleukin-6 receptor and biochemical markers of bone metabolism show significant variations during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, [S.L.], vol. 83, p. 326-332, 1998. doi: 10.1210/jcem.83.2.4584.
- GUDIPALLY, P.R.; SHARMA, G.K. Premenstrual Syndrome. [2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560698>. Acesso em: 03 set 2024
- HASSANZADEH, K. H.; SHAHROOZ, R.; HASSANZADEH, S.; NAJAFI, G. The protective effect of crocin on ovary mast cells, blood vessels and ovary, serum biochemical changes following busulfan-induced oxidative stress in mice. *Cell and Tissue Journal*, [S.L.], v.11, n.1, p.13-24, 2020. Doi: <https://doi.org/10.52547/JCT.11.1.13>
- HEIDARI H, A. R.; FEIZI, A.; ASKARI, G.; KOHAN, S.; TAVASOLI, P. Vitamin D Supplementation for

- Premenstrual Syndrome-Related inflammation and antioxidant markers in students with vitamin D deficient: a randomized clinical trial. *Sci Rep*, [S.L.], v. 9, n.1, p.139-149, 2019. doi: 10.1038/s41598-019-51498-x.
- HOFMEISTER, S. D.; BODDEN, S.M.D. Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *American Family Physician*. [S.L.], v. 94, n. 3, p. 236-240, 2016. PMID: 27479626.
- JAFARI, F.; AMANI, R.; TARRAHI, M. J. Effect of Zinc Supplementation on Physical and Psychological Symptoms, Biomarkers of Inflammation, Oxidative Stress, and Brain-Derived Neurotrophic Factor in Young Women with Premenstrual Syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biological Trace Element Research*, [S.L.], v. 194, n. 1, p. 89-95, 2019 / 2020. doi: 10.1007/s12011-019-01757-9.
- JHA N.S.; MISHRA S.; JHA S.K.; SUROLIA, A. Antioxidant Activity and Electrochemical Elucidation of the Enigmatic Redox Behavior of Curcumin and Its Structurally Modified Analogues. *Electrochim. Acta*, [S.L.], v.151, p. 574–583, 2015. doi:10.1016/j.electacta.2014.11.026
- JOSHI, P.; JOSHI, S.; SEMWAL, D. K.; VERMA, K.; DWIVEDI, J.; SHARMA, S. Role of curcumin in ameliorating hypertension and associated conditions: a mechanistic insight. *Molecular And Cellular Biochemistry*, [S.L.], v. 477, n. 10, p. 2359-2385, 2022. doi: 10.1007/s11010-022-04447-8.
- JUDAKI, A.; RAHMANI, A.; FEIZI, J.; ASADOLLAHI, K.; AHMADI, M. R. H. Curcumin in combination with triple therapy regimes ameliorates oxidative stress and histopathologic changes in chronic gastritis-associated helicobacter pylori infection. *Arquivos de Gastroenterologia*, [S.L.], v. 54, n. 3, p. 177-182, 2017. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-18>
- KHANMOHAMMADI, F.; SHAHROOZ, R.; AHMADI, A.; RAZI, M. Possible protective effects of crocin on destructive side effects of cyclophosphamide in mice ovarian tissue: Evaluation of histomorphometrical and biochemical changes. *Veterinary Research Forum*, [S.L.], v.12, p.217–222, 2021. doi: 10.30466/vrf.2019.103192.2453.
- KHAYAT, S.; FANAELI, H.; KHEIRKHAH, M.; MOGHADAM, Z. B.; KASAEIAN, A.; JAVADIMEHR, M. Curcumin attenuates severity of premenstrual syndrome symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Complementary Therapies In Medicine*, [S.L.], v. 23, n. 3, p. 318-324, 2015. doi: 10.1016/j.ctim.2015.04.001.
- KIYUMI M.H.; BELUSHI, Z.; AMRI, A.; MUSHARRAFI, R.; RASHDI, F.; JAJU, S.; AL SHIDHANI, A.; MAHREZI, A. Effects of a Healthy Diet on Reducing Symptoms of Premenstrual Syndrome and Improving Quality of Life among Omani Adolescents: A Randomized Controlled Open-Label Trial. *Int J Environ Res Public Health*, [S.L.], v.20, n.24, p.7169, 2023. doi: 10.3390/ijerph20247169.
- KONIECZNA, J.; RUIZ-CANELA, M.; GALMES-PANADES, A. M.; ABETE, I.; BABIO, N.; FIOL, M.; MARTÍN-SÁNCHEZ, V.; ESTRUCH, R.; VIDAL, J.; BUIL-COSIALES, P. An Energy-Reduced Mediterranean Diet, Physical Activity, and Body Composition. *Jama Network Open*, [S.L.], v. 6, n. 10, p. 2337994, 2023. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.37994.
- KULKARNI, S.K; DHIR, A. An overview of curcumin in neurological disorders. *Indian Journal Of Pharmaceutical Sciences*, [S.L.], v. 72, n. 2, p. 149, 2010. doi: 10.4103/0250-474X.65012.
- KOCAAADAM, B.; ŞANLIER, N. Curcumin, an active component of turmeric (*CURCUMA LONGA*), and its effects on health. *Critical Reviews In Food Science And Nutrition*, [S.L.], v. 57, n. 13, p. 2889-2895, 2015. doi: 10.1080/10408398.2015.1077195
- LANZA DI SCALEA, T.; PEARLSTEIN, T. Premenstrual Dysphoric Disorder. *Medical Clinics of North America*, [S.L.], v. 103, n. 4, p. 613–628, 2019. doi: 10.1016/j.mcna.2019.02.007.
- LIU J.P.; FENG L.; ZHUMM, W. R.S.; ZHANG, M.H.; HU, S.Y.; JIA, X.B.; WU JJ. The in vitro protective

- effects of curcumin and demethoxycurcumin in *Curcuma longa* extract on advanced glycation end products-induced mesangial cell apoptosis and oxidative stress. *Planta Med*, [S.L.], v. 78, p.1757–60, 2012. doi: 10.1055/s-0032-1315257.
- LU, B.; PANG, P.T.; WOO, N.H. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat. Rev. Neurosci*, [S.L.], v. 6, p. 603–614, 2005. doi: 10.1038/nrn1726.
- MANCINI, J.G.; FILION, K.B.; ATALLAH, R.; EISENBERG, M.J. Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss. *Am J Med*. [S.L.], v.129, n.4, p.407-415, 2016. doi: 10.3390/ijerph192013040.
- MENON V.P.; SUDHEER A.R. The molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease. *Adv Exp Med Biol*, [S.L.], v.595, p. 105–125, 2007. Disponível em: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-0-387-46401-5>
- MOLINA, PATRICIA E. *Fisiologia endócrina*. 4. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.
- MOKHTARI, M.; RAZZAGHI, R.; MOMEN HERAVI, M. The effects of curcumin intake on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double blind, placebo, controlled trial. *Phytotherapy Research*, [S.L.], v. 35, n. 4, p. 2099-2107, 2020. doi: 10.1002/ptr.6957.
- MURALIDHARAN, J.; MORENO-INDIAS, I.; BULLÓ, M.; LOPEZ, J.V.; CORELLA D.; CASTAÑER, O.; VIDAL, J.; ATZENI, A.; FERNANDEZ-GARCÍA, J.C.; TORRES-COLLADO, L.; FERNÁNDEZ-CARRIÓN, R.; FITO, M.; OLBEYRA, R.; GOMEZ-PEREZ, A.M.; GALIÈ, S.; BERNAL-LÓPEZ, M.R.; MARTINEZ-GONZALEZ, M.A.; SALAS-SALVADÓ, J.; TINAHONES, F.J. Effect on gut microbiota of a 1-y lifestyle intervention with Mediterranean diet compared with energy-reduced Mediterranean diet and physical activity promotion. *Am J Clin Nutr*. [S.L.], v.114, n.3, p.1148-1158, 2021. doi: 10.1093/ajcn/nqab150.
- MURPHY, C. J.; TANG, H.; VAN KIRK, E. A.; SHEN, Y.; MURDOCH, W. J. Reproductive effects of a pegylated curcumin. *Reproductive Toxicology*, [S.L.], v. 34, n.1, p. 120–124, 2012. doi: 10.1016/j.reprotox.2012.04.005.
- OLIA, J.B.H.; ZINALPOOR, S.; SAKHAEI, S.; SADAGHEYANI, H.E.; MOTAAREFI H. The Influence of Benson Relaxation on Oxidative Stress Marker of Premenstrual Syndrome in Students of Khoy University of Medical Sciences. *Open Access Maced J Med Sci*, [S.L.], v.7, n. 23, p. 4149-4154, 2019. doi: 10.3889/oamjms.2019.865.
- PENG, Y.; AO, M.; DONG, B.; JIANG, Y.; YU, L.; CHEN, Z.; HU, C.; XU, R. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: status, limitations and countermeasures. *Drug Design, Development And Therapy*, [S.L.], v. 15, p. 4503-4525, 2021. doi: 10.2147/DDDT.S327378.
- PUDER, J. J.; BLUM, C. A.; MUELLER, B.; GEYTER, Ch.; DYE, L.; KELLER, U. Menstrual cycle symptoms are associated with changes in low-grade inflammation. *European Journal Of Clinical Investigation*, [S.L.], v. 36, n. 1, p. 58-64, 2006. doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01591.x.
- RAMAHOLIMIHASO, T.; BOUAZZAOUI, F.; KALADJIAN, A. Curcumin in Depression: Potential Mechanisms of Action and Current Evidence. A Narrative Review. *Frontiers in Psychiatry*, [S.L.], v. 11, p.533-572, 2020. doi: 10.3389/fpsy.2020.572533.
- RETALLICK-BROWN, H.; BLAMPIED, N.; RUCKLIDGE, JJ. A Pilot Randomized Treatment-Controlled Trial Comparing Vitamin B6 with Broad-Spectrum Micronutrients for Premenstrual Syndrome. *J Altern Complement Med*, [S.L.], v. 26, n. 2, p.88-97, 2020. doi: 10.1089/acm.2019.0305.
- RUBY, A.J.; KUTTAN, G.; BABU, K. D; RAJASEKHARAN, K.N.; KUTTAN, R. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Letters*, [S.L.], v. 94, n. 1, p. 79-83, 1995. doi: 10.1016/0304-3835(95)03827-j.

- SALAS-SALVADÓ J.; DÍAZ-LÓPEZ A.; RUIZ-CANELA, M.; BASORA, J.; FITÓ, M.; CORELLA, D.; SERRA-MAJEM, L.; WÄRNBERG, J.; ROMAGUERA, D.; ESTRUCH, R.; VIDAL, J.; MARTÍNEZ, J.A.; ARÓS, F.; VÁZQUEZ, C.; ROS, E.; VIOQUE, J.; LÓPEZ-MIRANDA, J.; BUENO-CAVANILLAS, A.; TUR, JA.; TINAHONES, FJ.; MARTÍN, V.; LAPETRA, J.; PINTÓ, X.; DAIMIEL, L.; DELGADO-RODRÍGUEZ, M.; MATÍA, P.; GÓMEZ-GRACIA, E.; DÍEZ-ESPINO, J.; BABIO, N.; CASTAÑER, O.; SORLÍ, J.V.; FIOLE, M.; ZULET, M.Á.; BULLÓ, M.; GODAY, A.; MARTÍNEZ-GONZÁLEZ, M.Á. Effect of a Lifestyle Intervention Program With Energy-Restricted Mediterranean Diet and Exercise on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors: One-Year Results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care*, [S.L.], v. 42, n.5, p.777-788, 2019. doi: 10.2337/dc18-0836.
- SEDIGHIYAN, M.; JAFARI, E.; ATHAR, S.S.; YEKANINEJAD, M.S.; ALVANDI, E.; ABDOLAHI, M.; DJALALI, M. The Effects of Nano-curcumin Supplementation on Leptin and Adiponectin in Migraine Patients: A Double-blind Clinical Trial Study from Gene Expression to Clinical Symptoms. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, [S.L.], v. 23, n.5, p.711-720, 2023. doi: 10.2174/1871530322666220701100817.
- SHAI, I.; SCHWARZFUCHS, D.; HENKIN, Y.; SHAHAR, D.R.; WITKOW, S.; GREENBERG, I.; GOLAN, R.; FRASER, D.; BOLOTIN, A.; VARDI, H.; TANGI-ROZENTAL, O.; ZUK-RAMOT, R.; SARUSI, B.; BRICKNER, D.; SCHWARTZ, Z.; SHEINER, E.; MARKO, R.; KATORZA, E.; THIERY, J.; FIEDLER, G.M.; BLÜHER, M.; STUMVOLL, M.; STAMPFER, M.J. Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med.*, [S.L.], v.359, n. 3, p. 229-241, 2008. PMID: 19156970.
- SHOJAEI-ZARGHANI, S.; MOLANI-GOL, R.Y.; RAFRAF, M. Curcumin and Polycystic Ovary Syndrome: a systematic review. *Reproductive Sciences*, [S.L.], v. 29, n. 8, p. 2105-2118, 2022. doi: 10.1007/s43032-021-00826-6.
- TALEBPOUR, A.; MOHAMMADIFARD, M.; ZARE FEYZABADI, R.; MAHMOUDZADEH, S.; REZAPOUR, H.; SAHARKHIZ, M.; TAJIK, M.; FERNS, G.A.; BAHRAMI, A. Effect of curcumin on inflammatory biomarkers and iron profile in patients with premenstrual syndrome and dysmenorrhea: A randomized controlled trial. *Physiol Rep.*, [S.L.], v. 11, n. 13, p.15763, 2023. doi: 10.14814/phy2.15763.
- TIWARI, V.; CHOPRA, K. Attenuation of oxidative stress, neuroinflammation, and apoptosis by curcumin prevents cognitive deficits in rats postnatally exposed to ethanol. *Psychopharmacology*, [S.L.], v. 224, n. 4, p.519-535, 2012. doi: 10.1007/s00213-012-2779-9.
- VALLÉE, A.; LECARPENTIER, Y. Curcumin and Endometriosis. *International Journal Of Molecular Sciences*, [S.L.], v. 21, n. 7, p. 2440, 2020. doi: 10.3390/ijms21072440
- VAN NONG H.; HUNG, L. X.; THANG, P. H. N.; CHINH, V. D.; VU, L. V.; DUNG, P. H. T.; VAN TRUNG T.; NAG, P. H. T. Fabrication and vibration characterization of curcumin extracted from turmeric (*CURCUMA LONGA*) rhizomes of the northern Vietnam. *SpringerPlus*, v. 5, n.1, p.1147, 2016. doi: 10.1186/s40064-016-2812-2.
- VASEGH, M.; KOOHPEYMA, F.; KARGAR JAHROMI, H.; BATHAEE, S. H.; SABERI, R.; AZHDARI, S.; FARZAM, M. Investigating effects of hydroalcoholic extract of saffron on sex hormones in female rats undergoing chemotherapy with cyclophosphamide. *Comparative Clinical Pathology*, [S.L.], v. 24, p. 399-402, 2015. doi:10.1007/s00580-014-1913-y
- VON WOLFF, M.; THALER, C.J.; STROWITZKI, T.; BROOME J.; STOLZ, W.; TABIBZADEH, S. Regulated expression of cytokines in human endometrium throughout the menstrual cycle: dysregulation in habitual abortion. *Mol Hum Reprod*, [S.L.], v. 6, p. 627-634, 2000. doi: 10.1093/molehr/6.7.627.
- WANDER, K.; BRINDLE, E.; O'CONNOR, K.A. C-reactive protein across the menstrual cycle, *Am J Phys Anthropol*, [S.L.], vol. 136, p. 138-146, 2008. doi: 10.1002/ajpa.20785.

WHITE CM.; PASUPULETI, V.; ROMAN, YM.; LI, Y.; HERNANDEZ, AV. Oral turmeric/curcumin effects on inflammatory markers in chronic inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.*, [S.L.], v. 146, p. 104280, 2019. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104280.

YANAGI, K.; MAKINODA, S.; FUJII, R.; MIYAZAKI, S.; FUJITA, S.; TOMIZAWA, H.; YOSHIDA, K.; IURA, T.; TAKEGAMI, T.; NOJIMA, T. Cyclic changes of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) mRNA in the human follicle during the normal menstrual cycle and immunolocalization of G-CSF protein. *Hum Reprod.*, [S.L.], v. 17, p. 3046-3052, 2002. doi: 10.1093/humrep/17.12.3046.

YANG H.; XU W.; ZHOU, Z.; LIU, J.; LI, X.; CHEN, L.; WENG, J.; YU, Z. Curcumin attenuates urinary excretion of albumin in type II diabetic patients with enhancing nuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2) system and repressing inflammatory signaling efficacies. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. [S.L.], v.123, n. 6, p.360-367, 2015. doi: 10.1055/s-0035-1545345.

YANG, M.; AKBAR, U.; MOHAN, C. Curcumin in Autoimmune and Rheumatic Diseases. *Nutrients*, [S.L.], v. 11, n. 5, p. 1004, 2019. doi: 10.3390/nu11051004.

YUNES P.; MAHBOOBEH, S. H.; NAHID, K.; EFFAT, N.; MUHAMMED, M.; AMIRHOSSEIN, S. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clinical Nutrition*, v.34, p.1101-1108, 2015. doi: 10.1016/j.clnu.2014.12.019

RECEBIDO: 24/8/2024

REVISADO: 1/10/2024

ACEITO: 20/10/2024

PUBLICADO: 22/10/2024