

UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA APLICADA À SAÚDE

JOSLENE TILVIKAS DE SÁ

**EFEITO DA CURCUMINA SOBRE AS ALTERAÇÕES  
CARDIOVASCULARES EM RATAS MENOPAUSADAS**

Ribeirão Preto – SP

2024

JOSLENE TILVIKAS DE SÁ

**EFEITO DA CURCUMINA SOBRE AS ALTERAÇÕES  
CARDIOVASCULARES EM RATAS MENOPAUSADAS**

Tese apresentada à Universidade de  
Ribeirão Preto, para obtenção do título  
de Doutora em Biotecnologia Aplicada à  
Saúde

Orientador: Prof. Dr. Rene de Oliveira  
Beleboni

Ribeirão Preto – SP

2024

Ficha catalográfica preparada pelo Centro de Processamento  
Técnico da Biblioteca Central da UNAERP

- Universidade de Ribeirão Preto -

S111e SÁ, Joslene Tilvikas de, 1975-  
Efeito da curcumina sobre as alterações cardiovasculares  
em ratas menopausadas / Joslene Tilvikas de Sá. – Ribeirão  
Preto, 2024.

47 f. : il. color.

Orientador: Prof.º Dr.º Rene de Oliveira Beleboni.

Tese (Doutorado) - Universidade de Ribeirão Preto,  
UNAERP, Doutorado em Biotecnologia, 2024.

1. Doenças cardiovasculares. 2. Curcuminoides. 3. Ganho  
ponderal. 4. Ovariectomia. 5. Metaloproteinases. 6. Pressão  
arterial. II. Título.

CDD 660

**JOSLENE TILVIKAS DE SÁ**

**EFEITO DA CURCUMINA SOBRE AS ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES EM  
RATAS MENOPAUSADAS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade de Ribeirão Preto, para obtenção do título de Doutor em Biotecnologia.

Área de Concentração: Biotecnologia Aplicada à Saúde

Data da defesa: 21 de março de 2024

Resultado: Aprovada

**BANCA EXAMINADORA**

Documento assinado digitalmente

**gov.br**

**RENE DE OLIVEIRA BELEBONI**

Data: 03/04/2024 12:21:01-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Renê de Oliveira Beleboni  
Presidente/Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP

Documento assinado digitalmente

Prof. Dr. Mozart de Azevedo **gov.br**  
Universidade de Ribeirão Preto –

**MOZART DE AZEVEDO MARINS**

Data: 04/04/2024 16:45:12-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Documento assinado digitalmente

**gov.br**

**JULIANA DA SILVA COPPEDE**

Data: 09/04/2024 11:58:01-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Juliana da Silva Coppede  
Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP



Prof. Dr. Clodoaldo José Dechechi  
Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP



Prof. Dr. Christiano Streb Ricci  
Universidade de Ribeirão Preto – UNAERP

**RIBEIRÃO PRETO**  
**2024**

## DEDICATÓRIA

*Dedico esta pesquisa a minha primeira orientadora Profa. Dra. Elen Rizzi Sanches, que com toda a sua sabedoria e empenho me auxiliou e me orientou perante todos os procedimentos ocorridos então. E ao longo do tempo com a orientação do Prof. Dr. Rene de Oliveira Beleboni, à quem também dedico este trabalho.*

*Dedico também a toda a equipe do laboratório que estiveram presentes e me apoiaram em todos os momentos do processo técnico da pesquisa e dos experimentos.*

"Eu prefiro ter perguntas que não podem ser respondidas a ter respostas que não podem ser questionadas"

Richard Feynman

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus por estar comigo em todo momento da minha vida, afinal é somente Ele quem me dá forças e proteção.

Agradeço imensamente a dedicação e o carinho da Profa. Dra. Elen Rizzi Sanches, por compartilhar de conhecimentos e acompanhar toda essa trajetória.

Agradeço ao Prof. Renê de Oliveira Belebony pela acolhida e orientação durante a realização deste trabalho, possibilitando e viabilizando sua conclusão.

Agradeço especialmente a Profa. Dra. Suzelei de Castro França por me conceder a bolsa de estudo do doutorado, cedendo-me a essa oportunidade de crescimento nos estudos.

Agradeço o imenso apoio da equipe do laboratório de Biotecnologia da Universidade de Ribeirão Preto Unaerp, destacando a dedicação em especial de Bruna Rahal de Mattos, a minha família e alguns amigos em particular, sempre pelo apoio e torcida para que tudo isso ocorresse de forma positiva e esperada.

## LISTA DE ABREVIATURAS

Anilab	Animais de Laboratório Criação e Comércio Ltda.
AST	Área de Secção Transversal
DCV	Doenças Cardiovasculares
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
GSM	Síndrome Geniturinária da Menopausa
HCl	Ácido Clorídrico
HDL	Lipoproteína De Alta Densidade
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice De Massa Corporal
M/L	Média/Lúmen
MMP	Metaloproteinase da Matriz Extracelular
OMS	Organização Mundial da Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PMSF	Fluoreto de Fenil Metil Sulfonil
RE	Receptores de Estrogênio
TIMP	Inibidores Teciduais de Metaloproteinases
UNAERP	Universidade de Ribeirão Preto
VMS	Sintomas Vasomotores

## LISTA DE TABELA

Tabela 1 Grupos de estudo.....	Pág. 14
--------------------------------	---------

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estrutura química da curcumina.....	Pág. 10
Figura 2	Gráfico resultante da avaliação do tratamento com curcumina na pressão arterial sistólica (PAS).....	Pág. 18
Figura 3	Gráfico resultante da avaliação do tratamento com curcumina na pressão arterial diastólica (PAD) .....	Pág. 18
Figura 4	Gráfico resultante da avaliação do tratamento com curcumina na pressão arterial média (PAM) .....	Pág. 19
Figura 5	Massa corporal dos animais antes de serem submetidos ao tratamento com curcumina.....	Pág. 20
Figura 6	Massa corporal dos animais depois de serem submetidos ao tratamento com curcumina.....	Pág. 21
Figura 7	Efeito do tratamento da curcumina em relação à massa corporal .....	Pág. 21
Figura 8	Efeito do tratamento com curcumina no trofismo do coração .....	Pág. 22
Figura 9	Efeito do tratamento com curcumina no trofismo do útero .....	Pág. 22
Figura 10	Efeito do tratamento com curcumina na expressão de MMP-2 em aortas .....	Pág. 24

## RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte no Brasil e no mundo. A incidência de DCV nas mulheres pré-menopausadas é inferior comparada com os homens da mesma faixa etária e o risco de desenvolver DCV eleva-se significativamente após a menopausa. Além das DCVs, outras alterações como aquelas uterinas e no peso ponderal são bastante comuns em mulheres menopausadas. Estudos recentes mostram o papel cardioprotetor do polifenol natural curcumina em modelos experimentais e em estudos clínicos, possivelmente devido aos seus, já comprovados, efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios. Neste trabalho, ratas ovariectomizadas foram submetidas a um tratamento com curcumina de 12 semanas, por via oral na dose de 100 mg/Kg, e comparadas a diferentes grupos controles. O tratamento com curcumina não foi capaz de reverter a diminuição da expressão de metaloproteinases na aorta dos animais provocada pela ovariectomia e nem a atrofia uterina. Todavia, o mesmo tratamento foi capaz de impedir o aumento das pressões sistólicas, diastólicas e arterial médias nos animais ovariectomizados, ao mesmo tempo em que impediu o aumento de peso característico da menopausa nas ratas ovariectomizadas em comparação aos grupos controles. No conjunto, os dados deste trabalho apontam para efeitos protetores da curcumina para alterações de peso ponderal e pressão arterial comuns da menopausa, o que pode auxiliar no seu melhor entender e tratamento.

**Palavras-chave:** Doenças cardiovasculares; Curcuminoídes; Ganho ponderal; Ovariectomia; Metaloproteinases; Pressão arterial.

## ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are the main causes of death in Brazil and around the world. The incidence of CVD in premenopausal women is lower compared to men in the same age group and the risk of developing CVD increases significantly after menopause. In addition to CVDs, other changes such as uterine and weight changes are quite common in menopausal women. Recent studies show the cardioprotective role of the natural polyphenol curcumin in experimental models and clinical studies, possibly due to its already proven antioxidant and anti-inflammatory effects. In this work, ovariectomized rats were subjected to a 12-week treatment with curcumin, orally at a dose of 100 mg/kg, and compared to different control groups. Treatment with curcumin was not able to reverse the decrease in the expression of metalloproteinases in the aorta of animals caused by ovariectomy nor uterine atrophy. However, the same treatment was able to prevent the increase in systolic, diastolic and mean arterial pressures in ovariectomized animals, at the same time as it prevented the weight gain characteristic of menopause in ovariectomized rats compared to control groups. Altogether, the data from this work point to the protective effects of curcumin for changes in weight and blood pressure common in menopause, which can help in better understanding and treating them.

**Keywords:** Cardiovascular diseases; Curcuminoids; Weight gain; Ovariectomy; Metalloproteinases; Blood pressure.

## SUMÁRIO

<b>DEDICATÓRIA</b> .....	<b>i</b>
<b>AGRADECIMENTOS</b> .....	<b>ii</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>iii</b>
<b>LISTA DE TABELA</b> .....	<b>iv</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>v</b>
<b>RESUMO</b> .....	<b>vi</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>vii</b>
1 INTRODUÇÃO .....	3
1.1 Doenças Cardiovasculares e Menopausa .....	4
1.2 Metaloproteinases da Matriz Extracelular .....	6
1.3 Metaloproteinases da Matriz Extracelular e Doenças Cardiovasculares ..	8
1.4 A Curcumina .....	9
2 OBJETIVOS .....	13
2.1 Objetivo Geral.....	13
2.2 Objetivos Específicos.....	13
2.2.1 Avaliar os efeitos da curcumina sobre a pressão sistólica, diastólica e arterial média de animais menopausados em comparação aos grupos controles.....	13
2.2.2 Monitorar o peso dos animais ovariectomizados submetidos ao tratamento com curcumina em comparação aos grupos controles .....	13
2.2.3 Analisar o efeito da curcumina nos trofismos cardíaco e uterino de ratas ovariectomizadas em comparação aos grupos controles.....	13
2.2.4 Determinar a atividades da MMP-2 na aorta de ratas ovariectomizadas em comparação aos grupos controles. ....	13
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
3.1 Animais.....	14
3.2 Avaliação da Pressão Arterial.....	14

3.3 Remodelamento Vascular.....	15
3.4 Determinação da Expressão de MMP-2 na Aorta por Zimografia em Gel .....	15
3.5 Avaliação de Massa Corpórea e Trofismo de órgãos .....	16
3.6 Análises Estatísticas.....	17
4 RESULTADOS .....	18
4.1 Pressão Arterial .....	18
4.2 Massa Corporal.....	19
4.3 Trofismo do Coração e do Útero em Ratas Ovariectomizadas e Tratadas com Curcumina.....	22
4.4 Efeitos do Tratamento com Curcumina na Expressão das MMP's .....	23
5 DISCUSSÃO .....	25
6 CONCLUSÃO.....	29
REFERÊNCIAS.....	30

# 1 INTRODUÇÃO

A menopausa é o estágio final da fisiologia ovariana. Ela representa o período em que a função reprodutiva feminina é perdida devido ao esgotamento completo do suprimento finito de folículos ovarianos (Santoro *et al.*, 2021). A menopausa, ainda, é um diagnóstico retrospectivo, ocorrendo quando a atividade menstrual cessa durante pelo menos 12 meses consecutivos, na ausência de qualquer outra explicação fisiológica ou patológica para o fim desta função fisiológica (Talaulikar, 2022).

A transição da vida reprodutiva para a pós-reprodutiva nas mulheres é chamada de transição da menopausa e se dá como um marco significativo no ciclo de vida feminino (Santoro *et al.*, 2021), visto que envolve um amplo conjunto de mudanças físicas, endócrinas e psicológicas que são influenciadas por fatores étnicos, emocionais e socioculturais (Talaulikar, 2022). De maneira geral, o período de transição para entrada na menopausa é caracterizado por ciclos menstruais irregulares e pelo aumento do hormônio folículo-estimulante (FSH), caracterizando o início dos sintomas da menopausa (Talaulikar, 2022).

A idade de início da transição da menopausa é multifatorial e é influenciada pela genética e por fatores de exposição, incluindo fatores ambientais como radiação UV e fumaça de tabaco, além do estilo de vida que inclui a exposição a anabolizantes ou anticoncepcionais, consumo de álcool, tipo de alimentação, estresse e privação de sono (Zouboulis *et al.*, 2022). Antecedentes socioeconômicos, índice de massa corporal (IMC), etnia, crenças culturais e problemas de saúde médicos/ginecológicos concomitantes (Talaulikar, 2022) também influencia na idade da menopausa, podendo esta se precipitar mesmo a partir dos 30 anos e durar potencialmente mais de uma década (Santoro *et al.*, 2021).

Durante a transição, o eixo hipotálamo-hipófise parece perder a sensibilidade a modulação hormonal do estrogênio, resultando em padrões de ciclo menstrual anovulatórios (Talaulikar, 2022). Além disso, tal transição é anunciada pela diminuição do conjunto de folículos ovarianos e marcada especialmente por flutuações nos hormônios reprodutivos e alterações no padrão menstrual, muitas vezes se mostrando irregular até que culmine com o período menstrual terminal (Santoro *et al.*, 2021).

Os sintomas associados à transição da menopausa afetam mais de 80% das mulheres e são graves para cerca de um terço das mesmas. Os principais sintomas são os de origem vasomotora, a fadiga, alterações de humor, ansiedade aumentada, secura vaginal, baixa libido, sintomas de bexiga (frequência, urgência e incontinência), adelgaçamento de unhas (Talaulikar, 2022).

Outros sintomas são a síndrome geniturinária da menopausa (GSM), a astenia, o cansaço, a sensibilidade mamária aumentada, a perda óssea/osteoporose, as doenças cardíacas, o diabetes, a obesidade, o declínio cognitivo (Zouboulis *et al.*, 2022) dentre outros. São também frequentes, as palpitações, a dispareunia, as dores nas articulações, o ressecamento da pele/olhos, as alterações/distúrbios na pele e no cabelo e a insônia (Talaulikar, 2022; Zouboulis *et al.*, 2022), que pode contribuir para sintomas neurológicos, tais como perda de memória, irritabilidade, falta de concentração (Zouboulis *et al.*, 2022).

Os sintomas vasomotores (VMS), comumente conhecidos como ondas de calor, suores noturnos e distúrbios do sono (Safi & Santoro, 2014; Talaulikar, 2022; Zouboulis *et al.*, 2022), geralmente duram de 1 a 5 minutos aprioristicamente e, atingem de 60 a 80% das mulheres em algum momento durante a transição da menopausa (Safi & Santoro, 2014). Mais recentemente, tem sido sugerida uma farta associação entre o VMS e os resultados adversos para a saúde física, como doenças cardiovasculares (DCV) em mulheres. De fato, VMS persistentes têm sido associados a maior risco de DCV, especialmente quando associada a outros fatores de risco, como a obesidade (Safi & Santoro, 2014). Deste modo, a menopausa causa um declínio na função ovariana, levando a uma rápida diminuição do estrogênio, o que aumenta ainda mais o risco de doenças cardiovasculares em mulheres (Miyamoto *et al.*, 2022).

### **1.1 Doenças Cardiovasculares e Menopausa**

Os sintomas vasomotores (VMS), acima mencionados, podem prejudicar significativamente a qualidade de vida das mulheres que passam pela transição da menopausa (Santoro *et al.*, 2021; Talaulikar, 2022). Embora os VMS sejam comuns e geralmente considerados benignos, casos graves e prolongados estão

associados a uma maior carga de risco cardiovascular e a eventos futuros de morbimortalidade (Santoro *et al.*, 2021; Talaulikar, 2022). Parte do risco cardiovascular tem sido atribuída à perda da função endotelial concomitante à menopausa e provavelmente relacionada à diminuição de estrogênio (Santoro *et al.*, 2021; Talaulikar, 2022).

Além da fase de transição, o risco cardiovascular feminino após a menopausa aumenta de forma progressiva (Lorenzi *et al.*, 2009). Dessa forma, o risco de ocorrência de doenças cardiovasculares (DCV) nas mulheres acima de 50 anos está diretamente relacionado à menopausa e, sua consequente privação estrogênica. De fato, as vantagens de cardioproteção oferecidas pelos hormônios endógenos deixam gradualmente de existir no climatério, em decorrência do esgotamento dos folículos ovarianos no período (Fernandes *et al.*, 2008).

Devido ao aumento da expectativa de vida, o período de pós-menopausa passa a representar um terço da vida de uma mulher contemporânea, chamando maior atenção e necessidade de maiores cuidados para essa população específica. Entre 45-64 anos, 1:9 mulheres apresentam algum tipo de DCV, sendo que esse número passa a 1:3 após 65 anos de idade. Assim, a cada década de vida após os 45 anos, a mortalidade no sexo feminino aumenta de três a cinco vezes, podendo a menopausa precoce estar bastante associada ao aumento de DCV e, pois, aumento da mortalidade (Fernandes *et al.*, 2008).

As DCVs são uma das principais causas de morte em todo o mundo (Garritano *et al.*, 2012; Mahmood *et al.*, 2014; GBD 2016 Causes of Death Collaborators, 2017; Silva *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022), sendo responsáveis por mais de 19 milhões de mortes anualmente, o que corresponde aproximadamente à 31% do total de óbitos (Wang *et al.*, 2022). As DCVs afetam homens e mulheres de formas diferentes, sendo a idade biológica, provavelmente, um dos fatores primordiais do dimorfismo sexual relacionado à regulação da pressão arterial e consequentemente à fisiopatologia destas doenças (Mansur & Favarato, 2016; Colafella & Denton, 2018).

As DCVs abrangem um grupo de doenças que afetam o coração e a vasculatura sistêmica, das quais a doença arterial coronária e o acidente vascular cerebral são as suas formas mais comuns (Wang *et al.*, 2022), incluindo

a insuficiência cardíaca (IC) com elevada morbidade e uma taxa de sobrevivência de apenas 50% após cinco anos do diagnóstico (Silva *et al.*, 2022).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) associa as DCVs a fatores de risco como inatividade física, dieta não saudável, uso de tabaco e álcool (Moran *et al.*, 2016). São sinais e sintomas desses distúrbios, a pressão arterial elevada, as dislipidemias e os lipídeos sanguíneos elevados, a glicemia elevada, obesidade e excesso de peso, sendo uma das causas mais recorrentes de derrame e ataques cardíacos a aterosclerose (Moran *et al.*, 2016).

No sistema cardiovascular, a ativação dos receptores de estrogênio (RE) provoca a ativação de diversas vias de sinalização que promovem a cardioproteção, incluindo redução da hipertrofia celular, apoptose e respostas inflamatórias, além de promover diferentes ações antioxidantes (Silva *et al.*, 2022). A prevalência, fisiopatologia e taxas de mortalidade associadas às DCV diferem entre homens e mulheres de acordo com a idade. Todavia, as diferenças sexuais que levam a discrepâncias nos fatores de risco e ao desenvolvimento de DCV diminuem com o envelhecimento e são amplamente atribuídas ao baixo nível de estrogênio circulante nas mulheres (Silva *et al.*, 2022).

As mulheres na pré-menopausa apresentam menor prevalência e mortalidade por DCV em comparação aos homens, enquanto a prevalência de DCV na pós-menopausa torna-se semelhante em ambos os sexos, diretamente relacionada à redução do efeito cardioprotetor do estrogênio (Silva *et al.*, 2022). A prevalência de DCV é igual na população idosa masculina e feminina, mas com maior mortalidade nas mulheres devido ao baixo nível de estrogênio. Isto tem sido observado com particular relevância mais recentemente, com o aumento da expectativa de vida, e cada vez mais relacionada a perda de estrogênio no caso das mulheres (Silva *et al.*, 2022).

## **1.2 Metaloproteinases da Matriz Extracelular**

De maneira crucial, a matriz cardíaca extracelular assume grande importância na integridade estrutural do coração, sendo as metaloproteinases (MMPs) importantes componentes desta matriz (Spinale, 2002).

As MMPs constituem uma grande família de enzimas zinco-dependentes que degradam vários componentes da matriz extracelular (colágeno, elastina, proteoglicanos e fibronectina). Também atuam em outros substratos não componentes da matriz extracelular e que exercem papéis importantes durante o remodelamento tecidual fisiológico e patológico (Garritano *et al.*, 2012).

Esta família de endopeptidases metaloproteicas é produzida por macrófagos e neutrófilos que regulam uma variedade de processos fisiológicos e patológicos, como remodelação tecidual, inflamação, envelhecimento e câncer. Conseqüentemente, a atividade desregulada destes ativos pode resultar em desvios da homeostase e, pois, desembocarem em diferentes doenças (Wang *et al.*, 2022).

Assim, a correta regulação destas enzimas é de fato importante. A regulação da atividade proteolítica dessas enzimas pode ocorrer em vários níveis: por meio da transcrição gênica e/ou tradução. A síntese ou secreção de zimogênios, a ativação dos zimogênios nos tecidos, e interação com inibidores teciduais de metaloproteinases (TIMPs) são outros níveis de regulação. Os inibidores de MMPs são pequenas proteínas que agem formando um complexo com o zinco do domínio catalítico das MMPs promovendo, assim, um impedimento estérico para a interação com seus substratos (Clark *et al.*, 2008; Visse & Nagase, 2003).

As MMPs são encontradas em células do músculo liso vascular, endotélio, fibroblastos e células inflamatórias, dentre outros tipos celulares (Raffetto & Khalil, 2008). A família das MMPs apresenta mais de 20 subtipos de enzimas integradas, classificados de acordo com o substrato que degradam. Estes podem ser agrupadas em: colagenases (MMP-1, MMP-8 e MMP-13), gelatinases (MMP-2 e MMP-9), estromelisinases (MMP-3 e MMP-10), matrilisinas (MMP-7 e MMP-26), metaloelastases (MMP-12) e MMPs de membranas (MT1-MMP a MT8-MMP) (Raffetto & Khalil, 2008).

O excesso de atividade das MMPs e o seu controle ineficiente, desempenha participação em doenças como artrite reumatoide, osteoartrite, câncer, doenças autoimunes e, sobretudo, em doenças cardiovasculares.

### 1.3 Metaloproteinases da Matriz Extracelular e Doenças Cardiovasculares

Em meio às diversas MMPs conhecidas, duas merecem destaque no contexto desta tese: MMP-2 e MMP-9. Estas degradam gelatina e colágeno do tipo IV e V e participam de alterações estruturais e funcionais observadas no remodelamento vascular comum em diversas DCVs. Com efeito, diferentes grupos de pesquisa têm demonstrado um aumento significativo na atividade e na expressão das MMP-2 e MMP-9 em diferentes DCVs (Galis *et al.*, 1994; Galis & Khatri, 2002; Dhingra *et al.*, 2009; Spinale, 2002; Yasmin *et al.*, 2005).

A MMP-2 (forma ativa e latente correspondem a 72 kDa e 66/62 kDa, respectivamente), denominada gelatinase A, é expressa por cardiomiócitos, células endoteliais, células musculares lisas vasculares e fibroblastos (Lindsey & Zamilpa, 2012).

Trabalhos têm demonstrado o aumento da MMP-2 em amostras de miocárdio de pacientes com cardiomiopatia e em modelos experimentais de hipertensão (Spinale, 2002; Guimarães *et al.*, 2011; Rizzi *et al.*, 2014; Rizzi *et al.*, 2019). No tecido de infarto extraído de humanos (1 a 6 dias), ela foi identificada em miócitos, fibroblastos, músculo liso, endotelial e em células inflamatórias de maneira aumentada (Lindsey & Zamilpa, 2012). Além disso, estudos clínicos comprovaram um aumento da MMP-2 plasmática em pacientes com insuficiência cardíaca e um aumento na expressão de MMP-2 também foi observado no aneurisma de aorta e na estenose coronariana. Ademais, sua participação foi demonstrada durante a formação de lesões arteriais no processo aterosclerótico, o que se mostra de grande relevância clínica (Li *et al.*, 1996; Galis & Khatri, 2002; Altieri *et al.*, 2003; Liapis & Paraskevas, 2003; Newby, 2005; Kuzuya *et al.*, 2006).

Descrita pela primeira vez sendo apenas capaz de processar colágeno desnaturado ou já clivado por collagenases, a MMP-9 pode processar colágenos intersticiais de comprimento total, bem como uma ampla variedade de outros substratos (Lindsey & Zamilpa, 2012). Esta MMP tem participação importante em doenças cardiovasculares. A MMP-9 pode ser considerada como um potencial marcador deste tipo de doença, sobretudo naquelas patologias com componente inflamatório, tendo em vista ser ela sintetizada e secretada por diversas células inflamatórias, como os macrófagos e neutrófilos (Ma *et al.*, 2015).

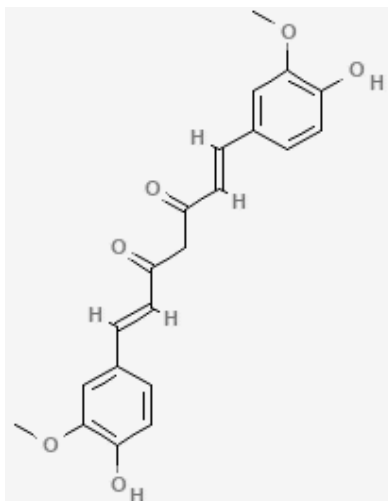
Além disso, trabalhos que avaliaram regiões vulneráveis de placas ateroscleróticas observaram que a MMP-9 estava altamente expressa. Acredita-se que ela possua uma participação importante no remodelamento associado à aterosclerose e na ruptura dessas placas a partir de pontos mais frágeis, o que pode resultar em eventos cardiovasculares fatais (Galis *et al.*, 1994; Loftus *et al.*, 2000; Galis & Khatri, 2002; Libby, 2002). Níveis elevados desta enzima também foram relatados em pacientes com angina instável, aneurisma de aorta, e naqueles que posteriormente apresentaram evento cardiovascular fatal. Tal elevação dos níveis de MMP-9 foi associada com a presença e severidade de DCV e com rigidez arterial em pacientes com doença arterial coronariana (Altieri *et al.*, 2003; Blankenberg *et al.*, 2003; Tayebjee *et al.*, 2005).

Assim e no contexto das DCV, as MMP-2 e MMP-9 estão implicadas na desestabilização das placas ateroscleróticas e aumentam o risco de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos. Muito embora a fonte da MMP-9 plasmática não possa ser exatamente determinada, uma vez que os níveis elevados podem ter origem em outros leitos vasculares ou doenças, a MMP-9 tem sido fortemente associada à morte cardiovascular e cerebrovascular, bem como à insuficiência cardíaca. A MMP-2 também está elevada após infarto do miocárdio e é um preditor independente de mortalidade na síndrome coronariana pós-aguda (Wang *et al.*, 2022).

#### **1.4 A Curcumina**

A curcumina (1,7-bis[4-hidroxi-3-metoxifenil]-1,6-heptadieno-3,5-diona) (Figura 1) é um polifenol de ocorrência natural de cor amarela encontrado nos rizomas de *Curcuma longa* Linn. A *C. longa* é uma planta cultivada em regiões tropicais que é amplamente utilizada na culinária oriental e conhecida por suas diferentes ações farmacológicas (Nakmareong *et al.*, 2011; Boonla *et al.*, 2014; Lima *et al.*, 2018; Salehi *et al.*, 2020). Suas ações contra a indigestão, hepatite, icterícia, diabetes, aterosclerose e infecções bacterianas têm sido relatadas em diferentes trabalhos científicos (Itokawa *et al.*, 2008).

Figura 1: Estrutura química da curcumina.



Fonte: PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/969516>).

Quimicamente, a curcumina, um diarilheptanoide pertencente ao grupo dos curcuminoides, é uma molécula simétrica que consiste em dois anéis aromáticos semelhantes contendo grupos *O*-metoxi fenólicos conectados  $\alpha$ -,  $\beta$ -  $\beta$ - por um ligante de carbono com uma porção dicetona insaturada (Zhao *et al.*, 2022). Este composto foi isolado pela primeira vez em 1870 por Vogel e Pelleitier, e finalmente teve sua estrutura confirmada em 1910 (Goel *et al.*, 2008).

Foi verificado que a curcumina apresenta uma potente atividade antioxidante, capaz de eliminar radicais livres, restaurar alternâncias anormais induzidas por fatores externos, bem como reprimir fatores de transcrição relacionados à oxidação metabólica, ajudando a reduzir o estresse oxidativo e na diminuição de risco de várias doenças crônicas (Halliwell & Gutteridge, 1990). Suas propriedades antioxidantes se devem a capacidade que a curcumina apresenta na doação de elétrons ou átomos de hidrogênio, condição essa que permite estabilizar espécies reativas, impedindo as reações em cadeia ocasionadas por radicais livres, como por exemplo a peroxidação lipídica e seus danos celulares subsequentes (Vajragupta *et al.*, 2003; Itokawa *et al.*, 2008). Radicais livres são tidos como resultados do desequilíbrio entre as proporções de compostos oxidantes e antioxidantes, favorecendo a geração de espécies

reativas resultando em processo de estresse oxidativo, podendo levar a oxidação de biomoléculas como lipídeos, proteínas, carboidratos e DNA (Barbosa *et al.*, 2010).

Os benefícios obtidos do tratamento com a curcumina são geralmente associados à esta propriedade antioxidante, sendo descritos em diferentes modelos experimentais de doenças como câncer, diabetes e na hipertensão arterial sistêmica, doença renal, diabetes, doenças neurodegenerativas e doenças cardíacas (Kim *et al.*, 2015; Rungseesantivanon *et al.*, 2010; Takano *et al.*, 2018; Stefanska, 2012; Aggarwal & Harikumar, 2009; Fleenor *et al.*, 2013; Wongeakin *et al.*, 2014).

A curcumina apresenta capacidade de modular múltiplas vias de sinalização celular e atingir alvos moleculares diferentes (Zhou *et al.*, 2011). Podendo regular a DNA polimerase, proteína quinase C, lipoxigenase, fatores de crescimento, fatores de transcrição, citocinas inflamatórias, moléculas de adesão, proteínas relacionadas à apoptose, bem como possuir ações moduladoras epigenéticas, o que faz com que seu mecanismo de ação farmacológico seja multimodular (Zhou *et al.*, 2011; Kalani *et al.*, 2015).

A curcumina demonstra ser uma substância segura, visto que estudos mostraram a ausência de efeitos tóxicos em seres humanos quando administrado por via oral (doses máximas de 12 g ao dia), de modo a ser um ativo farmacológico bem tolerado (Xu *et al.*, 2018).

Terapeuticamente, a curcumina apresenta potencial promissor em estudos pré-clínicos e clínicos e está atualmente em testes em humanos para uma variedade de condições, incluindo síndrome metabólica, doença hepática gordurosa não alcoólica, aterosclerose, cirrose hepática, depressão, psoríase e doença de Alzheimer (Zhao *et al.*, 2022).

Como supracitado, a curcumina pode diminuir os fatores de risco para DCV, atuando na redução do colesterol total, no aumento dos níveis plasmáticos de HDL e na inibição da agregação plaquetária, tornando um potencial ativo farmacológico para a prevenção de DCV (Soni & Kuttan, 1992; Ovbiagele, 2008), visto que esta substância melhora a função cardíaca e reduz a fibrose cardíaca após infarto do miocárdio, por exemplo (Zhao *et al.*, 2022). Além disso, estudos pré e clínicos demonstraram, ainda, os efeitos na curcumina em DCV por meio

de seus efeitos anti-hipercolesterol, antiateroscleróticos e suas propriedades protetoras contra isquemia e reperfusão cardíaca (Salehi *et al.*, 2020).

Considerando a importância da MMP-2 no remodelamento vascular e o potencial efeito cardioprotetor da curcumina, foi avaliado os efeitos do tratamento com curcumina sobre as MMPs em modelo de ratas menopausadas, apresentando resultados preliminares promissores (Zhao *et al.*, 2022). Os efeitos da curcumina sobre a atividade da MMP-2 já foram avaliados em diferentes modelos experimentais. De fato, um estudo de docking molecular mostrou que a curcumina possui sítios de interação com a MMP-2 que poderiam afetar diretamente a atividade sua atividade catalítica, mostrando ser o par MMP-2 e curcumina uma investigação promissora (Correa *et al.*, 2013; Boonla *et al.*, 2014; Ahmad *et al.*, 2015; Hu *et al.*, 2017; Silva *et al.*, 2018).

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar os efeitos do tratamento com curcumina sobre parâmetros da fisiologia cardíaca e uterina em modelo de ratas menopausadas.

### **2.2 Objetivos Específicos**

2.2.1 Avaliar os efeitos da curcumina sobre a pressão sistólica, diastólica e arterial média de animais menopausados em comparação aos grupos controles;

2.2.2 Monitorar o peso dos animais ovariectomizados submetidos ao tratamento com curcumina em comparação aos grupos controles;

2.2.3 Analisar o efeito da curcumina nos trofismos cardíaco e uterino de ratas ovariectomizadas em comparação aos grupos controles;

2.2.4 Determinar a atividades da MMP-2 na aorta de ratas ovariectomizadas em comparação aos grupos controles.

### 3 MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1 Animais

Este trabalho foi aprovado pelo comitê de Ética Animal da UNAERP sob o número protocolar 13/2017, para o qual foram utilizadas ratas fêmeas *Wistar* (180 a 200 gramas), provenientes do biotério Anilab (Animais de Laboratório Criação e Comércio Ltda.). Os animais foram mantidos em salas com ciclos claro/escuro de 12 horas, com temperatura controlada ( $22 \pm 2$  °C) e livre acesso à ração e água, no Laboratório Experimental Animal da Universidade de Ribeirão Preto (UNAERP).

#### 3.2 Avaliação da Pressão Arterial

A fim de avaliar os efeitos do tratamento sobre a hipertensão, a pressão arterial dos animais foi avaliada durante doze semanas. Para tanto os animais foram subdivididos nos seguintes grupos de estudo (10 animais por grupo): SHAM, controle submetido à ovariectomia simulada; SHAM+CUR, submetido à ovariectomia simulada e tratamento com curcumina; OVX, grupo controle submetido à ovariectomia; e OVX+CUR, submetido à ovariectomia e tratamento com curcumina, conforme explicitado em Tabela 1. Os tratamentos com carboximetilcelulose ou curcumina 100 mg/kg por via oral (v.o) se deram diariamente durante as 12 semanas de experimento.

Tabela 1: Grupos de estudo.

GRUPO	DENOMINAÇÃO	TRATAMENTO	CIRURGIA
A	SHAM	carboximetilcelulose	ovariectomia simulada
B	SHAM+CUR	curcumina 100 mg kg <sup>-1</sup> dia <sup>-1</sup>	ovariectomia simulada
C	OVX	carboximetilcelulose	ovariectomia
D	OVX+CUR	curcumina 100 mg kg <sup>-1</sup> dia <sup>-1</sup>	ovariectomia

Fonte: Adaptação de Riado *et al.*, 1999.

Estes grupos foram submetidos à mensuração da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e da Pressão Arterial Diastólica (PAD), sendo que o índice destas pressões corresponde à Pressão Arterial Média (PAM).

A pressão arterial foi mensurada semanalmente por pletismografia de cauda (Non-Invasive Blood Pressure System – CODA™). Para isso, os animais foram alocados em tubos de contenção, e o manguito e um transdutor (acoplado a um computador para as medidas de pressão) posicionados na cauda do animal. Foram realizadas treze medidas consecutivas – sendo as três primeiras descartadas – que foram mais tarde analisadas e as médias submetidas à análise estatística.

### **3.3 Remodelamento Vascular**

Para avaliar os efeitos dos tratamentos descritos acima sobre o remodelamento vascular, a aorta foi retirada dos animais pertencentes aos diferentes grupos ao final dos experimentos e os fragmentos transversos armazenados em formol durante 24 horas. Após esse período, o formol foi trocado por álcool 70. Os tecidos foram emblocados em parafina e cortados com 4 µm de espessura. A coloração que foi utilizada para a análise morfométrica foi a hematoxilina e eosina. A área de secção transversal (AST), média/lúmen (M/L) foi avaliada utilizando as imagens fotografadas em 50X em microscópio acoplado a uma câmera. Todos estes parâmetros foram calculados usando o programa ImageJ (NIH).

### **3.4 Determinação da Expressão de MMP-2 na Aorta por Zimografia em Gel**

Foi realizada a determinação da expressão de MMP-2 na aorta por zimografia em gel. As amostras dos tecidos dos diferentes grupos foram submetidas à medição de massa e transferidas para tubos de 1,5 mL. Nesses tubos, foram adicionados 300 µL de tampão de extração (20 mmol L<sup>-1</sup> de Tris-HCl, pH 7,4; 1 mmol L<sup>-1</sup> de 1,10- fenantrolina; 1 mmol L<sup>-1</sup> de fluoreto de fenil metil sulfonil (PMSF); 1 mmol L<sup>-1</sup> de N-etilmaleimida (NEM); e 10 mmol L<sup>-1</sup> de CaCl<sub>2</sub> para cada 0,03 g de tecido).

As amostras foram trituradas, agitadas, e armazenadas em freezer à -20 °C em *overnight* sendo, então, centrifugadas a 14.000 rpm durante 15 minutos. O sobrenadante foi recolhido para a dosagem de proteínas feita pelo método de Bradford.

Posteriormente, as amostras foram diluídas no tampão (1:1, SDS 2%, Tris-HCl 125 mM, glicerol 10% e azul de bromofenol) para a aplicação no gel de eletroforese contendo gelatina 1%. Após preparadas, as amostras foram separadas por meio de eletroforese, em um sistema descontínuo de tampões, utilizando géis de poliacrilamida na concentração de 12%. Para cada gel foi utilizado um padrão interno (soro fetal bovino a 2%). Por ele foi possível normalizar as eventuais variações nas bandas decorrentes de diferenças na intensidade de coloração dos géis. Essa normalização é necessária para que pudesse comparar resultados obtidos em diferentes géis.

Após eletroforese, esses géis foram submetidos a 2 banhos de Triton X-100, para remoção do SDS, e colocados em tampão de ativação (Tris-HCl contendo 50 mM cálcio), por 18 horas. Em seguida, foram corados com solução Coomassie Blue.

Com auxílio do programa ImageJ, as bandas encontradas nos géis referentes à MMP-2 foram quantificadas. As formas latentes e ativas da MMP-2 foram identificadas por meio dos pesos moleculares: 75 kDa, 72 kDa e 64 kDa, respectivamente.

### **3.5 Avaliação de Massa Corpórea e Trofismo de órgãos**

Os animais dos diferentes grupos mencionados acima foram submetidos à medida de massa corporal (Balança Pnix-Toledo®, 9094) durante doze semanas e os valores anotados em uma planilha, para conseguinte análise estatística.

O trofismo de coração e úteros de animais pertencentes aos diferentes grupos foram analisados comparativamente. Para tanto, após o sacrifício dos animais, o coração e útero de cada uma das ratas foram excisados e lavados em solução isotônica estéril. A tíbia direita de cada animal foi retirada e medida. O peso do coração e do útero foi separadamente dividido pela medida da tíbia

de cada animal para composição do dado experimental e comparativo gráfico entre os grupos de animais.

### **3.6 Análises Estatísticas**

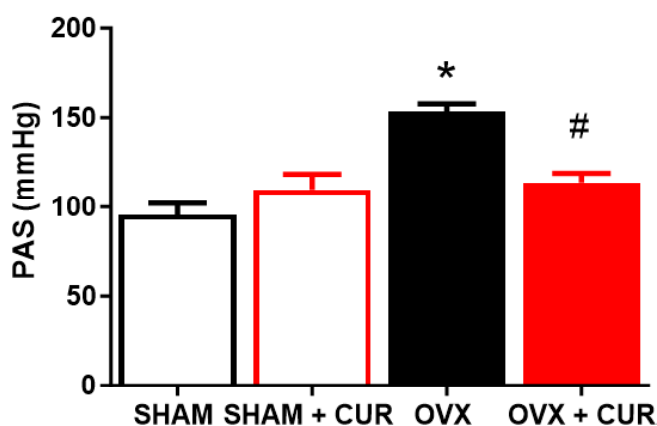
A análise dos dados foi feita por meio do teste de ANOVA de duas vias seguido de pós-teste apropriado quando necessário ( $p < 0,05$ ). As análises estatísticas e a construção de gráficos foram realizadas utilizando o programa GraphPad Prism 5.1.

## 4 RESULTADOS

### 4.1 Pressão Arterial

Os dados referentes à avaliação de pressão arterial foram analisados estaticamente e plotados os gráficos apresentados nas Figuras 2 (PAS); 3 (PAD) e 4 (PAM).

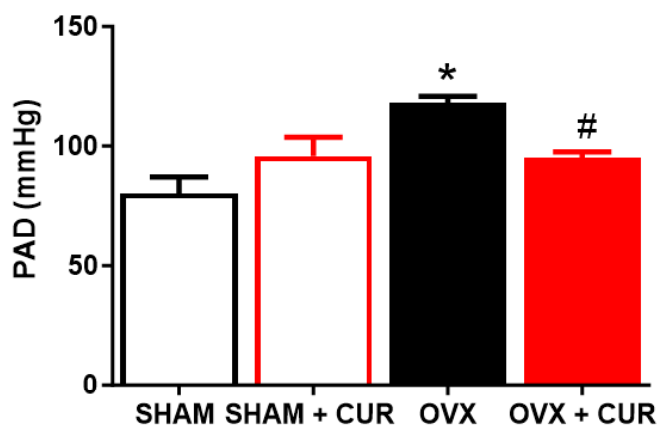
Figura 2: Gráfico resultante da avaliação do tratamento com curcumina na pressão arterial sistólica (PAS).



Fonte: A autora, 2024. Valores expressos como média  $\pm$  EPM. N = 8-10/grupo.

\* $p < 0,05$  vs controle. # $p < 0,05$  vs curcumina.

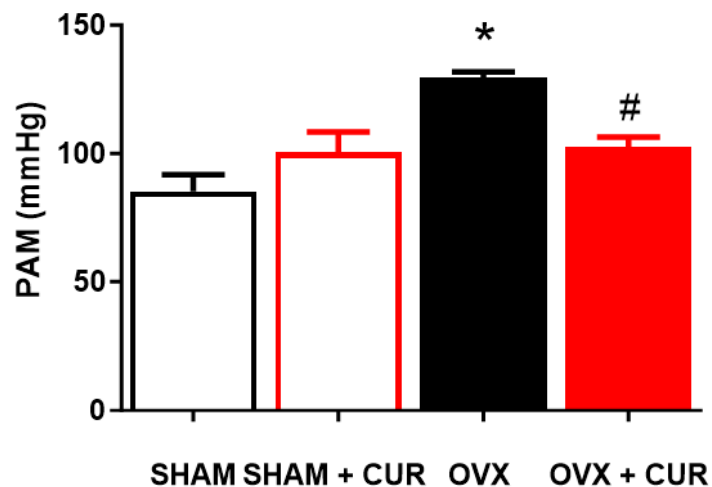
Figura 3: Gráfico resultante da avaliação do tratamento com curcumina na pressão arterial diastólica (PAD).



Fonte: A autora, 2024. Valores expressos como média  $\pm$  EPM. N = 8-10/grupo.

\* $p < 0,05$  vs controle. # $p < 0,05$  vs curcumina.

Figura 4: Gráfico resultante da avaliação do tratamento com curcumina na pressão arterial média (PAM).



Fonte: A autora, 2023. Valores expressos como média  $\pm$  EPM. N = 8-10/grupo.

\* $p < 0,05$  vs controle. # $p < 0,05$  vs curcumina.

Conforme apresentado nas Figuras 2, 3 e 4, os animais submetidos à ovariectomia (grupo OVX) apresentaram pressão arterial (PAS, PAD e PAM) aumentada em relação aos animais que passaram pela ovariectomia simulada (SHAM), ou seja, os animais que passaram pelo procedimento de ovariectomia (OVX) tem aumento significativo nas PAS, PAD e PAM quando comparados aos animais que apenas passaram pelo estresse cirúrgico (SHAM).

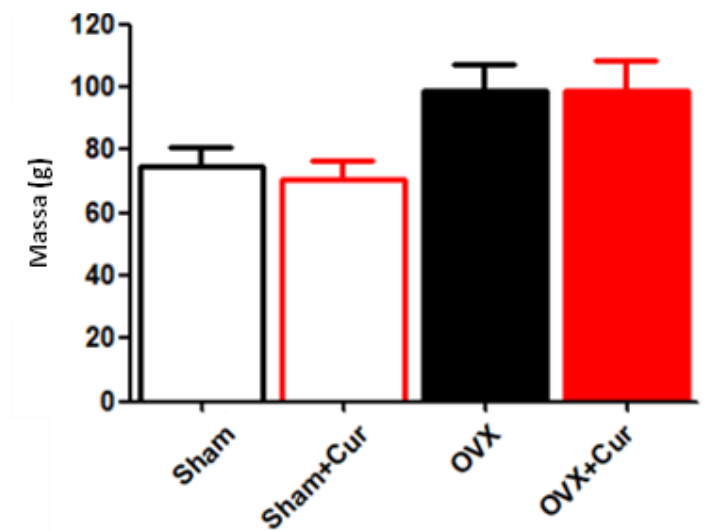
Observa-se, ainda, que o grupo OVX que recebeu tratamento com curcumina (OVX+CUR), quando comparado ao seu grupo controle correspondente (OVX), expressa menor pressão arterial (PAS, PAD e PAM), indicando que o tratamento com curcumina nos animais submetidos à ovariectomia, diminui a pressão arterial sistólica, diastólica e, conseqüentemente, a pressão arterial média. Dito de outro modo, o tratamento da curcumina impede o aumento de pressão arterial média decorrente da ovariectomia.

#### 4.2 Massa Corporal

A massa corporal dos animais que compõem os 4 grupos do presente estudo (OVX; OVX+CUR; SHAM; SHAM+CUR) foi avaliada. Antes de serem

submetidos ao tratamento com curcumina, mediram-se as massas corpóreas de todos os grupos, conforme apresentado na Figura 5.

Figura 5: Massa corporal dos animais antes de serem submetidos ao tratamento com curcumina.

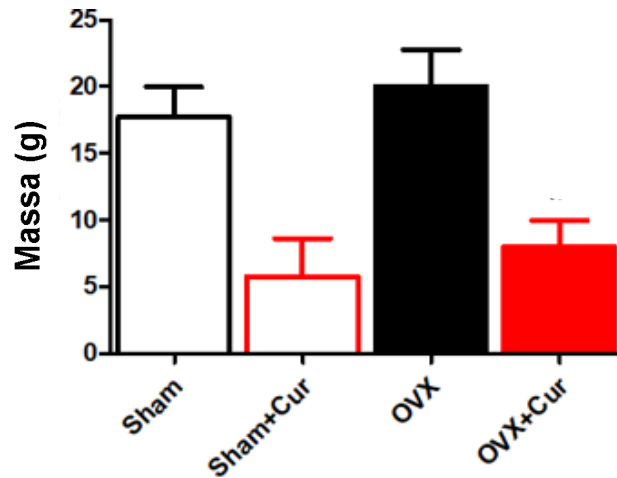


Fonte: A autora, 2024. Valores expressos como média ± EPM. N = 8-10/grupo.

\* $p < 0,05$ .

Observa-se que os animais do grupo SHAM e SHAM+CUR apresentaram semelhança de massa corpórea entre eles, o mesmo ocorreu com os animais dos grupos OVX e OVX+CUR. Porém, existia diferença em relação aos grupos SHAM dos grupos OVX. Após a submissão ao tratamento de curcumina, foram verificadas as massas corpóreas destes mesmos animais (Figura 6).

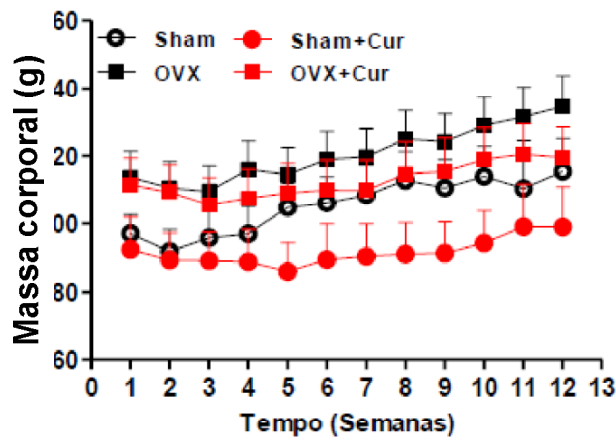
Figura 6: Massa corporal dos animais depois de serem submetidos ao tratamento com curcumina.



Fonte: A autora, 2024. Valores expressos como média  $\pm$  EPM. N = 8-10/grupo.

Verifica-se entre os grupos SHAM (controle) e OVX (controle) uma semelhança de massa corporal mantido de forma que no grupo SHAM+CUR e OVX+CUR tiveram resultados significativos de menor ganho de massa corporal ao longo do tempo quando comparados aos outros dois grupos que não receberam a curcumina. De modo geral, a curcumina impede o ganho de peso observado em relação aos animais SHAM e OVX, conforme apresentado nas Figura 6 e 7 ( $p < 0,05$ ).

Figura 7: Efeito do tratamento da curcumina em relação à massa corporal.

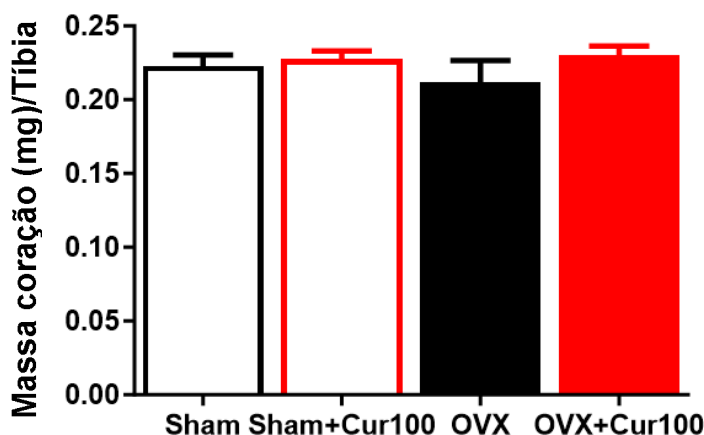


Fonte: A autora, 2024. Valores expressos como média  $\pm$  EPM. N = 8-10/grupo.

### 4.3 Trofismo do Coração e do Útero em Ratas Ovariectomizadas e Tratadas com Curcumina

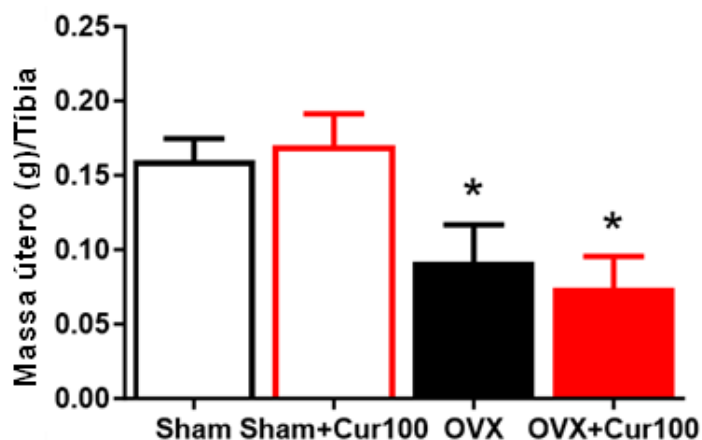
Os grupos de estudo OVX, OVX+CUR, SHAM e SHAM+CUR foram submetidos à avaliação de trofismo de coração (Figura 8) e útero (Figura 9), por meio das medições de massa destes órgãos dividida pelo comprimento da tibia.

Figura 8: Efeito do tratamento com curcumina no trofismo do coração.



Fonte: A autora, 2024. Valores expressos como média  $\pm$  EPM. N = 8-10/grupo.

Figura 9: Efeito do tratamento com curcumina no trofismo do útero.



Fonte: A autora, 2024. Valores expressos como média  $\pm$  EPM. N = 8-10/grupo.

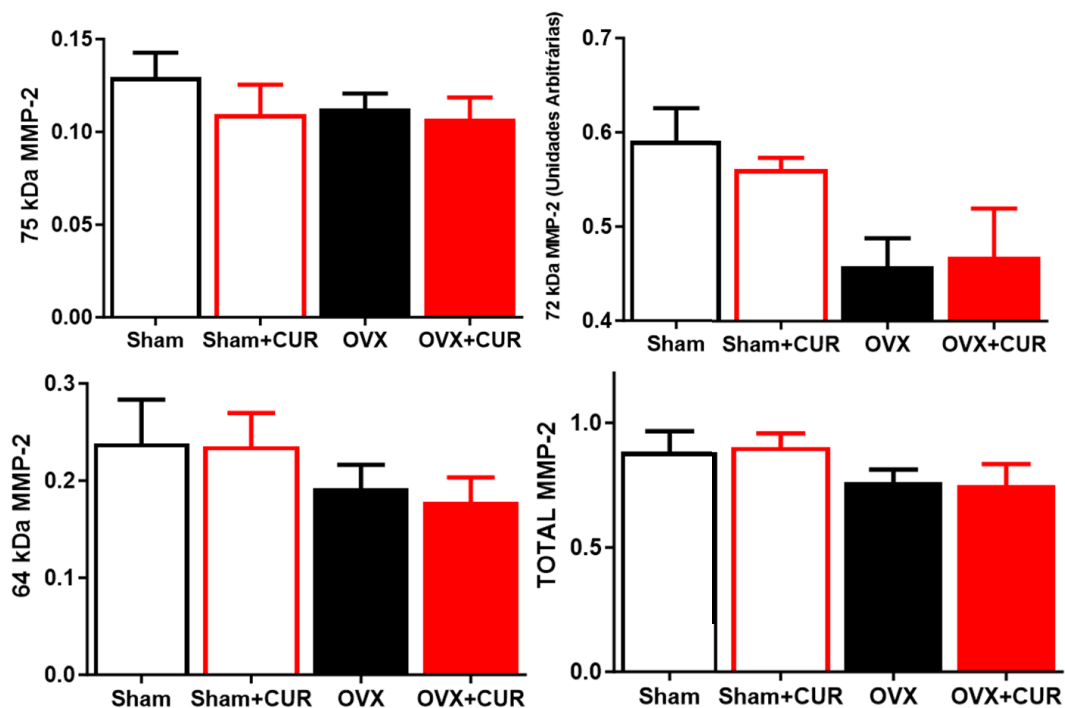
Na composição do músculo cardíaco, não se observou variação significativa do peso do órgão entre os diferentes grupos de animais. Todos os

grupos apresentaram massas médias similares quando comparados entre si. Todavia e em relação ao útero, verifica-se que os grupos OVX e OVX+CUR apresentaram significativa redução em sua massa uterina, indicando atrofia neste órgão para os animais submetidos a ovariectomia com ou sem o tratamento com curcumina. Dito de outro modo, a curcumina não reverte a atrofia uterina advinda com a ovariectomia.

#### **4.4 Efeitos do Tratamento com Curcumina na Expressão das MMP's**

De acordo com o descrito nos itens 4.3 e 4.4, avaliaram-se os efeitos do tratamento com curcumina para os animais submetidos à ovariectomia simulada e à ovariectomia no que se refere a expressão das MMP's medida por zimografia. Inicialmente, as bandas provenientes da zimografia foram quantificadas (Figura 10) correspondendo às massas de 75 kDa, 72 kDa e 64 kDa, obtendo-se, a partir da somatória destas, o valor da MMP-2 total, isto é, 211 kDa.

Figura 10: Efeito do tratamento com curcumina na expressão de MMP-2 em aortas.



Fonte: A autora, 2024. Valores expressos como média  $\pm$  EPM. N = 8-10/grupo.

Observa-se que houve uma tendência de redução da atividade da MMP-2 na aorta dos animais dos grupos OVX e OVX+CUR quando comparado com os animais dos grupos SHAM e SHAM+CUR, principalmente nas bandas de 72 kDa, onde a diferença estatística é claramente significativa em relação aos demais grupos. Note que a curcumina não reverte a diminuição de expressão de nenhuma das MMP-2s causada pela ovariectomia.

## 5 DISCUSSÃO

O presente estudo induziu as ratas a um procedimento cirúrgico de ovariectomia bilateral, isto é, retirada dos ovários, a fim de obter respostas em estado de menopausa destes animais. Este procedimento em roedores é um modelo de menopausa bem estabelecido em reproduzir boa parte das alterações associadas à menopausa humana que, devido à parada de produções hormonais, como progesterona e estrógeno, pode causar consequentes disfunções bioquímicas, como por exemplo, aumento do estresse oxidativo e seus consequentes desarranjos fisiológicos, incluindo alterações de pressão arterial e a precipitação de diferentes doenças cardiovasculares (Lacerda, 2012). Além deste, atrofia uterina (Behr *et al.*, 2012), ganho de gordura visceral e massa corpórea (Babaei *et al.*, 2010) e, ainda, alterações comportamentais (Li *et al.*, 2014) são alguns dos sintomas relacionados à menopausa em roedores já descritos.

O estresse oxidativo ocorre devido a um desequilíbrio entre a produção de ROS (moléculas que possuem um elétron desemparelhado e que são estabilizadas por si mesmas para extrair elétrons de algumas moléculas do corpo, como lipídios, ácidos nucléicos e proteínas) e os antioxidantes (Vallée & Lecarpentier, 2020).

Uma substância natural que tem recebido atenção crescente devido aos seus potenciais benefícios para a saúde cardiovascular é a curcumina. A curcumina é um composto encontrado no açafrão-da-terra (*Curcuma longa*) e que tem sido amplamente estudada por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (Filgueiras *et al.*, 2023).

Estudos *in vitro* e em animais demonstraram que a curcumina pode ajudar a regular a pressão arterial, reduzindo a inflamação e melhorando a função endotelial da vasculatura (Filgueiras *et al.*, 2023). Isso é importante para a saúde dos vasos sanguíneos e, consequentemente, pode prevenir a hipertrofia cardíaca, que é induzida pela pressão arterial elevada, melhorando assim a função cardíaca como um todo. Além disso, esta substância tem mostrado efeitos benéficos no trofismo do coração e do útero, já que reduz a inflamação, melhorando a saúde uterina e cardíaca em diferentes modelos experimentais (Filgueiras *et al.*, 2023). A suplementação de curcumina exerce, ainda, efeitos

antiproliferativos em células endoteliais vasculares por inibir fatores de transcrição como a histona p-300 transacetilase, diminuindo níveis de hipertrofia cardíaca em camundongos (Morimoto *et al.*, 2008; Wongcharoen & Phrommintikul, 2009).

Neste contexto, sabendo da importância do estresse oxidativo no surgimento de sintomas e das patologias decorrentes e associadas à menopausa, este estudo se baseia na hipótese de que o tratamento com curcumina poderia exercer diferentes efeitos protetores às ratas submetidas à ovariectomia, isto é, contra a menopausa induzida. Poderia haver a partir do tratamento com curcumina uma melhora nos parâmetros fisiológicos que protegem os tecidos cardiovasculares e uterinos de danos relacionados aos eventos de estresse oxidativo, incluindo aqueles relacionados a pressão arterial, massa corporal, trofismo cardíaco, uterino e nível de expressão da enzima MMP-2.

O tratamento com duração de 12 semanas demonstrou que os animais induzidos à menopausa apresentam pressão arterial aumentada em relação aos demais e, ao receberem o tratamento com curcumina, estes animais ovariectomizados apresentaram diminuição da pressão arterial, sugerindo que este composto apresenta efeito na regulação de pressão e, pois, potencial efeito anti-hipertensivo. Com efeito, o composto pode estar associado a proteção do tecido cardiovascular contra a resposta degenerativa provocada pelo resultado da menopausa e suas alterações de estresse oxidativo associadas. Ou seja, a curcumina protege os animais ovariectomizados do aumento de pressão sistólica, diastólica e arterial média conseguinte a cirurgia/menopausa, o que configura importante efeito cardioprotetor geral.

No que se refere à avaliação em relação à massa corporal dos animais avaliados, o tratamento com curcumina impediu o ganho de peso dos animais, tanto para os animais induzidos à menopausa (submetidos à ovariectomia), quanto para os que passaram apenas pelo estresse cirúrgico (submetidos à ovariectomia simulada), indicando outro efeito protetor significativo da curcumina. De fato, ao evitar o ganho geral de massa muscular a curcumina tende a atenuar os efeitos inflamatórios associados do sobrepeso e obesidade comumente decorrentes da menopausa.

O estudo investigou, ainda, as condições de respostas do coração e do útero, relacionadas ao tratamento com a curcumina nos grupos submetidos à ovariectomia e à ovariectomia simulada, para análise de trofismo destes, visto que este parâmetro se refere ao crescimento e desenvolvimento adequados desses órgãos. Sabe-se que a obesidade e a hipertensão estão associadas a alterações negativas no trofismo do coração e do útero (Filgueiras *et al.*, 2023).

Quanto ao trofismo do coração, um estudo evidenciou que a curcumina reduziu a hipertrofia cardíaca, melhorou a função cardíaca e diminuiu a fibrose cardíaca, sugerindo um efeito protetor do composto contra alterações negativas do coração (Liu *et al.*, 2018). Todavia, a avaliação realizada no presente trabalho não mostrou diferenças significativas entre os diferentes grupos de animais, o que pode estar relacionado a dosagem da droga ou tempo de observação experimental. No que diz respeito ao útero, foi relatado que a curcumina pode atuar diretamente na invasão, adesão, apoptose e angiogênese em lesões endometriais e, ainda, regular negativamente a inflamação e o estresse oxidativo na endometriose (Vallée & Lecarpentier, 2020). No presente estudo foi detectada a atrofia uterina induzida pela ovariectomia, conforme esperado. Todavia, o tratamento com curcumina não foi capaz de reverter a atrofia uterina decorrente deste processo, o que também pode estar relacionado a posologia escolhida da droga em estudo.

Outra questão analisada neste trabalho foi o da MMP-2 (matriz metaloproteinase-2) em relação as suas funções e reações quando em desequilíbrio, causado por consequência das respostas da menopausa. A MMP-2 desempenha um papel fundamental na remodelação do tecido, incluindo o coração e o útero, já que esta está envolvida na degradação da matriz extracelular, que é essencial para o crescimento, reparação e renovação dos tecidos (Filgueiras *et al.*, 2023). Níveis alterados de MMP-2 têm sido associados a doenças cardiovasculares e disfunção uterina, tornando a regulação adequada desta enzima crucial para a manutenção da saúde destes órgãos. Um estudo *in vitro* mostrou que a curcumina inibiu a atividade da MMP-2 em células de tecido cardíaco, sugerindo um potencial efeito protetor contra a degradação excessiva da matriz extracelular (Wang *et al.*, 2012).

Neste trabalho, foi verificado redução da atividade desta enzima (MMP-2) na aorta dos animais submetidos à ovariectomia, quando comparados com os

animais submetidos ao estresse da cirurgia, especialmente nas bandas de 72 kDa. Todavia, o tratamento com curcumina não reverteu esta diminuição, o que poderia melhorar o remodelamento cardíaco em favor dos animais ovariectomizados, sobretudo, no que tange aos eventos oxidativos associados.

Embora esses estudos preliminares sejam promissores, é importante ressaltar que investigações acerca dos mecanismos envolvidos nos efeitos da curcumina em relação a outros eventos associados a menopausa e no melhor entender de seus efeitos na pressão arterial e na redução do ganho de peso se fazem necessários.

## 6 CONCLUSÃO

O presente trabalho investigou a atuação da curcumina nos animais induzidos à menopausa por meio de ovariectomia, em relação aos parâmetros de pressão arterial; massa corporal; trofismo de coração e útero; e atividade da MMP-2, nas quais verificou-se que:

- Nas condições do ensaio, o tratamento com curcumina não foi capaz de reverter a diminuição da expressão de metaloproteinases na aorta dos animais provocada pela ovariectomia;
- O tratamento com curcumina não foi capaz de reverter a atrofia uterina provocada pela ovariectomia nos animais experimentais em relação aos devidos grupos controles;
- Os animais ovariectomizados que receberam tratamento com curcumina, quando comparados aos animais ovariectomizados sem este tratamento, expressou menor pressão arterial sistólica, diastólica e média, indicando potencial atividade anti-hipertensiva da curcumina no modelo animal de menopausa;
- A curcumina impede o ganho de massa corporal provocada pela ovariectomia nos animais experimentais em relação ao devido grupo controle;
- No conjunto, os dados deste trabalho apontam para efeitos protetores da curcumina para alterações de peso ponderal e pressão arterial comuns da menopausa, o que pode auxiliar no seu melhor entender e tratamento.

## REFERÊNCIAS

Aggarwal, B. B.; Harikumar, K. B. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**. V. 41, n. 1, p. 40-59. 2009.

Ahmad, A.; Sayed, A.; Ginnebaugh, K. R.; Sharma, V.; Suri, A.; Saraph, A.; Padhye, S.; Sarkar, F. H. Molecular docking and inhibition of matrix metalloproteinase-2 by novel difluorinatedbenzylidene curcumin analog. **American Journal of Translational Research**. V. 7, n. 2, p. 298-308. 2015.

Altieri, P.; Brunelli, C.; Garibaldi, S.; Nicolino, A.; Ubaldi, S.; Spallarossa, P.; Olivotti, L.; Rossettin, P.; Barsotti, A.; Ghigliotti, G. Metalloproteinases 2 and 9 are increased in plasma of patients with heart failure. **European Journal of Clinical Investigation**. V. 33, n. 8, p. 648-656. 2003.

Barbosa, K. B. F.; Costa, N. M. B.; Alfenas, R. C. G.; Paula, S. O.; Minim, V. P. R.; Bressan, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**. V. 23, n. 4. 2010.

Blankenberg, S.; Rupprecht, H. J.; Poirier, O.; Bickel, C.; Smieja, M.; Hafner, G.; Meyer, J.; Cambien, F.; Tiret, L. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. **Circulation**. V. 107, n. 12, p. 1579-1585. 2003.

Boonla, O.; Kukongviriyapan, U.; Pakdeechote, P.; Kukongviriyapan, V.; Pannangpetch, P.; Prachaney, P.; Greenwald, S. E. Curcumin improves endothelial dysfunction and vascular remodeling in 2K-1C hypertensive rats by raising nitric oxide availability and reducing oxidative stress. **Nitric Oxide: Biology and Chemistry**. V. 42, p. 44-53. 2014.

Correa, F.; Chontal, M. B.; Reséndiz, S. H.; Niño, W. R. G.; Roldán, F. J.; Soto, V.; Palacios, A. S.; Amador, A.; Chaverrí, J. P.; Tapia, E.; Zazueta, C. Curcumin maintains cardiac and mitochondrial function in chronic kidney disease. **Free Radical Biology & Medicine**. V. 61, p. 119-129. 2013.

Dhingra, R.; Pencina, M. J.; Schrader, P.; Wang, T. J.; Levy, D.; Pencina, K.; Siwik, D. A.; Colucci, W. S.; Benjamin, E. J.; Vasan, R. S. Relations of matrix remodeling biomarkers to blood pressure progression and incidence of hypertension in the community. **Circulation**. V. 119, n. 8, p. 1101-1107. 2009.

Fernandes, C. E.; Neto, J. S. L. P.; Gebara, O. C. E.; Filho, R. D. S.; Neto, A. M. P.; Filho, A. S. P.; Athayde, A. V. L.; Sposito, A. C.; Ferrari, A. E. M.; Albergaria, B. H.; Silva, C. R.; Arruda, C. G.; Stephan, C.; Nahas, E. P.; Pellini, E. A. J.; Alexandre, E. R. G.; Coutinho, E. M.; Porto, E.; Lima, G. R.; Andrade, I. A. L. B.; Ferreira, J. A. S.; Lima, J. C.; Aldrighi, J. M.; Machado, L. V.; Azevedo, L. H.; Pompei, L. M.; Bertolami, M.; Steiner, M. L.; Albernaz, M. A.; Sá, M. F. S.; Wender, C. O. M.; Melo, N. R.; Spritzer, P. M.; Strufaldi, R.; Machado, R. B.;

Bossemeyer, R. P.; Costa, R. R.; Peixoto, S.; Carvalho, V. B. I Diretriz brasileira sobre prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres climatéricas e a influência da terapia de reposição hormonal (TRH) da sociedade brasileira de cardiologia (SBC) e da associação brasileira do climatério (SOBRAC).

**Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. V. 91, supl. 1, p. 1-23. 2008.

Filgueiras, T. C.; Araujo, P. R. R.; Costa, C. N. L.; Tecchio, J. V. S.; Azevedo, C. S.; Paula, A. M.; Leite, L. T. E.; Ramos, K. G. G.; Souza, A. V. Impacto da curcumina na regulação do estresse oxidativo e inflamação em indivíduos com diabetes tipo 2: uma revisão sistemática. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciência e Educação – REASE**. V. 9, n. 11. 2023.

Fleenor, B. S.; Sindler, A. L.; Marvi, N. K.; Howell, K. L.; Zigler, M. L.; Yoshizawa, M.; Seals, D. R. Curcumin ameliorates arterial dysfunction and oxidative stress with aging. **Experimental Gerontology**. V. 48, n. 2, p. 269-276. 2013.

Galis, Z. S.; Khatri, J. J. Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly. **Circulation Research**. V. 90, n. 3, p. 251-262. 2002.

Galis, Z. S.; Sukhova, G. K.; Lark, M. W.; Libby, P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. **The Journal of Clinical Investigation**. V. 94, n. 6, p. 2493-2503. 1994.

Garritano, C. R.; Luz, P. M.; Pires, M. L. E.; Barbosa, M. T. S.; Batista, K. M. Análise da tendência da mortalidade por acidente vascular cerebral no Brasil no século XXI. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. V. 98, n. 6, p. 519-527. 2012.

GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**. V. 390, p. 1151-1210. 2017.

Goel, A.; Kunnumakara, A. B.; Aggarwal, B. B. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. **Biochemical Pharmacology**. V. 75, n. 4, p. 787-809. 2008.

Guimarães, D. A.; Rizzi, E.; Ceron, C. S.; Oliveira, A. M.; Oliveira, D. M.; Castro, M. M.; Tirapelli, C. R.; Gerlach, R. F.; Santos, J. E. T. Doxycycline dose-dependently inhibits MMP-2-mediated vascular changes in 2K1C hypertension. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**. V. 108, n. 5, p. 318-325. 2011.

Halliwell, B.; Gutteridge, J. M. C. Role of free radicals and catalytic metals in human disease: an overview. **Methods in Enzymology**. V. 186, p. 1-85. 1990.

Hu, J.; Shen, T.; Xie, J.; Wang, S.; He, Y.; Zhu, F. Curcumin modulates covalent histone modification and TIMP1 gene activation to protect against

- vascular injury in a hypertension rat model. **Experimental and Therapeutic Medicine**. V. 14, n. 6, p. 5896-5902. 2017.
- Itokawa, H.; Shi, Q.; Akiyama, T.; Natschke, S. L. M.; Lee, K.-H. Recent advances in the investigation of curcuminoids. **Chinese Medicine**. V. 3, n. 11. 2008.
- Kalani, A.; Kamat, P. K.; Kalani, K.; Tyagi, N. Epigenetic impact of curcumin on stroke prevention. **Metabolic Brain Disease**. V. 30, n. 2, p. 427-435. 2015.
- Kim, K. C.; Baek, S. H.; Lee, C. Curcumin-induced downregulation of Axl receptor tyrosine kinase inhibits cell proliferation and circumvents chemoresistance in non-small lung cancer cells. **International Journal of Oncology**. V. 47, n. 6, p. 2296-2303. 2015.
- Kuzuya, M.; Nakamura, K.; Sasaki, T.; Cheng, X. W.; Itohara, S.; Iguchi, A. Effect of MMP-2 deficiency on atherosclerotic lesion formation in apoE-deficient mice. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. V. 26, n. 5, p. 1120-1125. 2006.
- Lacerda, D. R. Efeito do treinamento físico no esqueleto de ratas com obesidade associada. Dissertação (mestrado). **Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Educação Física, Fisioterapia e Terapia Ocupacional**. 162 f. 2012.
- Li, Z.; Li, L.; Zielke, H. R.; Cheng, L.; Xiao, R.; Crow, M. T.; Stevenson, W. G. S.; Froehlich, J.; Lakatta, E. G. Increased expression of 72-kd type IV collagenase (MMP-2) in human aortic atherosclerotic lesions. **The American Journal of Pathology**. V. 148, n. 1, p. 121-128. 1996.
- Liapis, C. D.; Paraskevas, K. I. The pivotal role of matrix metalloproteinases in the development of human abdominal aortic aneurysms. **Vascular Medicine**. V. 8, n. 4, p. 267-271. 2003.
- Libby, P. Inflammation in atherosclerosis. **Nature**. V. 420, n. 6917, p. 868-874. 2002.
- Lima, F. T.; Seba, V.; Silva, G.; Torrezan, G. S.; Polaquini, C. R.; Pinhanelli, V. C.; Baek, S. J.; Fachin, A. L.; Regasini, L. O.; Marins, M. The curcumin analog CH-5 exerts anticancer effects in human osteosarcoma cells via modulation of transcription factors p53/Sp1. **International Journal of Molecular Sciences**. V. 19, n. 7. 2018.
- Lindsey, M. L.; Zamilpa, R. Temporal and spatial expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases following myocardial infarction. **Cardiovascular therapeutics**. V. 30, n. 1, p. 31-41. 2012.

- Loftus, I. M.; Naylor, A. R.; Goodall, S.; Crowtther, M.; Jones, L.; Bell, P. R.; Thompson, M. M. Increased Matrix Metalloproteinase-9 Activity in Unstable Carotid Plaques. **Stroke**. V. 31, n. 1, p. 40-47. 2000.
- Lorenzi, D. R. S.; Catan, L. B.; Moreira, K.; Ártico, G. R. Assistência à mulher climatérica: novos paradigmas. **Revista Brasileira de Enfermagem**. V. 62, n. 2, p. 287-293. 2009.
- Losordo, D. W.; Kearney, M.; Kim, E. A.; Jekanowski, J.; Isner, J. M. Variable expression of the estrogen receptor in normal and atherosclerotic coronary arteries of premenopausal women. **Circulation**. V. 89, n. 4, p. 1501-1510. 1994.
- Ma, Y.; Chiao, Y. A.; Clark, R.; Flynn, E. R.; Yabluchanskiy, A.; Ghasemi, O.; Zouein, F.; Lindsey, M. L.; Jin, Y.-F. Deriving a cardiac ageing signature to reveal MMP-9-dependent inflammatory signalling in senescence. **Cardiovascular Research**. V. 106, n. 3, p. 421-431. 2015.
- Mahmood, S. S.; Levy, D.; Vasan, R. S.; Wang, T. J. The framingham heart study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. **The Lancet**. V. 383, n. 9921, p. 999-1008. 2014.
- Miyamoto, K.; Hasuike, S.; Kugo, H.; Sukketsiri, W.; Moriyama, T.; Zaima, N. Administration of isoflavone attenuates ovariectomy-induced degeneration of aortic wall. **Journal of Oleo Science**. V. 71, n. 6, p. 889-896. 2022.
- Moran, M. P.; Fernandez, J. M.; Tortosa, C. R.; Tortosa, M. R. Curcumin and health. **Molecules**. V. 21, n. 3. 2016.
- NAGHAVI, M. *et al.* Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **The Lancet**, v. 390, n. 10100, p. 1151-1210, 16 set. 2017.
- Nakmareong, S.; Kukongviriyapan, U.; Pakdeechote, P.; Donpunha, W.; Kukongviriyapan, V.; Kongyingyoes, B.; Sompamit, K.; Phisalaphong, C. Antioxidant and vascular protective effects of curcumin and tetrahydrocurcumin in rats with L-NAME-induced hypertension. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**. V. 383, n. 5, p. 519-529. 2011.
- Newby, A. C. Dual role of matrix metalloproteinases (matrixins) in intimal thickening and atherosclerotic plaque rupture. **Physiological Reviews**. V. 85, n. 1, p. 1-31. 2005.
- Ovbiagele, B. Potential role of curcumin in stroke prevention. **Expert Review of Neurotherapeutics**. V. 8, n. 8, p. 1175-1176. 2008.
- Raffetto, J. D.; Khalil, R. A. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in vascular remodeling and vascular disease. **Biochemical Pharmacology**. V. 75, n. 2, p. 346-359. 2008.

- Rizzi, E.; Amaral, J. H.; Guimarães, D. A.; Tella, S. O. C.; Pinheiro, L. C.; Gerlach, R. F.; Castro, M. M.; Santos, J. E. T. Nitrite treatment downregulates vascular MMP-2 activity and inhibits vascular remodeling in hypertension independently of its antihypertensive effects. **Free Radical Biology & Medicine**. V. 130, p. 234-243. 2019.
- Rizzi, E.; Guimarães, D. A.; Ceron, C. S.; Prado, C. M.; Pinheiro, L. C.; Oliveira, A. M.; Gerlach, R. F.; Santos, J. E. T.  $\beta$ 1-Adrenergic blockers exert antioxidant effects, reduce matrix metal-loproteinase activity, and improve renovascular hypertension-induced cardiac hypertrophy. **Free Radical Biology & Medicine**. V. 73, p. 308-317. 2014.
- Rungseesantivanon, S.; Thenchaisri, N.; Ruangvejvorachai, P.; Patumraj, S. Curcumin supplementation could improve diabetes-induced endothelial dysfunction associated with decreased vascular superoxide production and PKC inhibition. **BMC complementary and alternative medicine**. V. 10, p. 57. 2010.
- Safi, Z. A. A.; Santoro, N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. **Fertility and Sterility**. V. 101, n. 4, p. 905-915. 2014.
- Salehi, B.; Audelo, M. L. D. P.; Cortes, H.; Gómez, G. L.; Radic, Z. S.; Singh, Y. D.; Patra, J. K.; Das, G.; Martins, N.; Martorell, M.; Rad, M. S.; Cho, W. C.; Rad, J. S. Therapeutic applications of curcumin nanomedicine formulations in cardiovascular diseases. **Journal of Clinical Medicine**. V. 9, n. 746. 2020.
- Santoro, N.; Roeca, C.; Peters, B. A.; Perry, G. N. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. V. 106, n. 1, p. 1-15. 2021.
- Silva, G.; Lima, F. T.; Seba, V.; Lourenço, A. L. M.; Lucas, T. G.; Andrade, B. V.; Torrezan, G. S.; Polaquini, C. R.; Garcia, M. E.; Couto, L. B.; Bestetti, R. B.; França, S. C.; Fachin, A. L.; Regasini, L. O.; Marins, M. Curcumin analog CH-5 suppresses the proliferation, migration, and invasion of the human gastric cancer cell line HGC-27. **Molecules**. V. 23, n. 2. 2018.
- Silva, J. S.; Montagnoli, T. L.; Sá, M. P. L.; Sudo, G. Z. Heart failure in menopause: Treatment and new approaches. **International Journal of Molecular Sciences**. V. 23, n. 15140. 2022.
- Soni, K. B.; Kuttan, R. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. **Indian Journal of Physiology and Pharmacology**. V. 36, n. 4, p. 273-275. 1992.
- Spinale, F. G. Matrix metalloproteinases: regulation and dysregulation in the failing heart. **Circulation Research**. V. 90, n. 5, p. 520-530. 2002.

- Stefanska, B. Curcumin ameliorates hepatic fibrosis in type 2 diabetes mellitus - insights into its mechanisms of action. **British Journal of Pharmacology**. V. 166, n. 8, p. 2209-2211. 2012.
- Takano, K.; Tabete, J.; Washizawa, N.; Morita, T. Curcumin inhibits age-related vascular changes in aged mice fed a high-fat diet. **Nutrients**. V. 10, n. 10. 2018.
- Talaulikar, V. Menopause transition: Physiology and symptoms. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology**. V. 81, p. 3-7. 2022.
- Tayebjee, M. H.; Lip, G. Y. H.; Tan, K. T.; Patel, J. V.; Hughes, E. A.; MacFadyen, R. J. Plasma matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-2, and CD40 ligand levels in patients with stable coronary artery disease. **The American Journal of Cardiology**. V. 96, n. 3, p. 339-345. 2005.
- Vajragupta, O.; Boonchoong, P.; Watanabe, H.; Tohda, M.; Kummasud, N.; Sumanont, Y. Manganese complexes of curcumin and its derivatives: evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity. **Free Radical Biology & Medicine**. V. 35, n. 12, p. 1632-1644. 2003.
- Wang, L. Y.-T.; Tan, C. S.; Lai, M. K. P.; Hilal, S. Factors associated with RANTES, EMMPIRIN, MMP2 and MMP9, and the association of these biomarkers with cardiovascular disease in a multi-ethnic population. **Journal of Clinical Medicine**. V. 11, n. 7281. 2022.
- Wongcekin, N.; Bhattarakosol, P.; Patumraj, S. Molecular mechanisms of curcumin on diabetes-induced endothelial dysfunctions: Txnip, ICAM-1, and NOX2 expressions. **BioMed Research International**. V. 2014, p. 161346. 2014.
- Xu, X.-Y.; Meng, X.; Li, S.; Gan, R.-Y.; Li, Y.; Li, H.-B. Bioactivity, health benefits, and related molecular mechanisms of curcumin: current progress, challenges, and perspectives. **Nutrients**. V. 10, n. 10. 2018.
- Yasmin, N.; Wallace, S.; McEniery, C. M.; Dakham, Z.; Pusalkar, P.; Pejata, K. M.; Ashby, M. J.; Cockcroft, J. R.; Wilkinson, I. B. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. **Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology**. V. 25, n. 2, p. 372. 2005.
- Zhao, J.; Chen, Y.; Chen, Q.; Hong, T.; Zhong, Z.; He, J.; Ni, C. Curcumin ameliorates cardiac fibrosis by regulating macrophage-fibroblast crosstalk via IL18-P-SMAD2/3 signaling pathway inhibition. **Frontiers in Pharmacology**. V. 12, n. 784041. 2022.
- Zhou, H.; Beevers, C. S.; Huang, S. The targets of curcumin. **Current Drug Targets**. V. 12, n. 3, p. 332-347. 2011.

Zouboulis, C. C.; Peytavi, U. B.; Kosmadaki, M.; Roó, E.; Robert, D. V.; Kerob, D.; Goldstein, S. R. Skin, hair and beyond: The impact of menopause. **Climacteric**. V. 25, n. 5, p. 434-442. 2022.