

Universidade Federal de Ouro Preto

Escola de Nutrição

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição

PPGSN

Dissertação

**A suplementação de curcumina
com piperina altera a resposta
inflamatória induzida por uma
sessão de corrida – estudo
crossover duplo-cego**

Stéfani Miranda Castro

2022
Ouro Preto



Stéfani Miranda Castro

A suplementação de curcumina com piperina altera a resposta
inflamatória induzida por uma sessão de corrida – estudo crossover
duplo-cego

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação stricto sensu em Saúde e Nutrição, da Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde e Nutrição.

Área de concentração: Bioquímica e Fisiopatologia da Nutrição

Orientador: Prof Dr. Albená Nunes da Silva – Centro Desportivo - UFOP

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Danielle da Glória de Souza – Departamento de Microbiologia – UFMG

Ouro Preto – Minas Gerais
2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

C355a Castro, Stéfani Miranda.

A suplementação de curcumina com piperina altera a resposta inflamatória induzida por uma sessão de corrida - estudo crossover duplo-cego. [manuscrito] / Stéfani Miranda Castro. - 2021.

43 f.: il.: color., gráf., tab..

Orientador: Prof. Dr. Albená Nunes Silva.

Coorientadora: Profa. Dra. Danielle da Glória Souza.

Dissertação (Mestrado Acadêmico). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de Nutrição. Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição.

Área de Concentração: Saúde e Nutrição.

1. Corridas (Atletismo). 2. Inflamação. 3. Desempenho - Avaliação. I. Silva, Albená Nunes. II. Souza, Danielle da Glória. III. Universidade Federal de Ouro Preto. IV. Título.

CDU 612.39:796.012.11

Bibliotecário(a) Responsável: Sônia Marcelino - CRB6/2247



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE NUTRICAÇÃO
COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE E NUTRICAÇÃO



FOLHA DE APROVAÇÃO

Stéfani Miranda Castro

A suplementação com curcumina altera a resposta inflamatória induzida por uma sessão de corrida – estudo crossover duplo cego

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Mestrado.

Aprovada em 27 de agosto de 2021.

Membros da banca

Dr. Albená Nunes da Silva - Orientador (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dra. Danielle da Glória de Souza - Coorientadora (Universidade Federal de Minas Gerais)
Lenice Kappes Becker Oliveira (Universidade Federal de Ouro Preto)
Dra. Débora Romualdo Lacerda (Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais)

Albená Nunes da Silva, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito no Repositório Institucional da UFOP em 10 de janeiro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Albená Nunes da Silva, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 10/01/2022, às 19:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0266773** e o código CRC **1C88AAA9**.

Referência: Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109.000363/2022-56

SEI nº 0266773

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35400-000
Telefone: - www.ufop.br

Dedico essa dissertação aos meus amados filhos
Alice Maciel Castro e Lucca Maciel Castro e à
minha querida esposa Kamilla Faria Maciel

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, por me abençoar e guiar todos os meus passos sempre. Agradeço por me permitir trilhar um caminho cheio de luz e amor.

Aos **meus pais**, por me educar, apoiar e encoraja em cada etapa de meu crescimento.

Aos **meus colegas de mestrado**, que me ajudaram a nesta jornada.

Ao **meu orientador Albená Nunes da Silva**, deixo expresso meu respeito e agradecimento! Obrigado por se dedicar com empenho e amor à pesquisa.

Ao **LABIIEX** e todos os seus membros, obrigada por me permitirem ser pesquisadora neste grupo.

Aos **voluntários** que se dispuseram a ajudar neste trabalho, meu respeito e agradecimento!

Ao **professor Kelerson Mauro de Castro Pinto**, por todo incentivo, conversas e ajuda na idealização do projeto. Muito obrigado!

Ao **Programa de Pós Graduação em Saúde e Nutrição (UFOP)**, pela oportunidade de qualificação profissional.

À **Universidade Federal de Ouro Preto e CAPES**, pela concessão de bolsa de estudo.

OBRIGADO!

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001”.

“Sem saber que era impossível,
foi lá e fez! ”

RESUMO

Introdução: A literatura científica, incluindo trabalhos publicados pelo nosso grupo de pesquisa, tem mostrado que o exercício físico, entre eles a corrida de rua, é capaz de alterar a contagem de células do sistema imune, tais como neutrófilos, monócitos e linfócitos na corrente sanguínea, além de alterar os níveis plasmáticos de mediadores associados à resposta inflamatória, tais como a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-10 (IL-10) e o fator de necrose tumoral (TNF). Neste sentido, os pesquisadores da área do exercício físico, tem testado suplementos com a perspectiva de modular a resposta inflamatória após eventos esportivos que induzem grande estresse fisiológico. Desta forma, recentemente, a curcumina passou a ser estudada como suplemento no meio esportivo devido ao seu efeito anti-inflamatório, o que poderia acelerar o processo de regeneração entre as sessões de treino. A curcumina é um composto bioativo presente na planta açafrão da terra (*Curcuma Longa L.*) que possui capacidade antioxidante e anti-inflamatória e para potencializar seu efeito tem sido administrada, nos estudos, associada à piperina. **Objetivo:** avaliar o efeito de uma semana de suplementação com 500mg de curcumina associada à 20 mg de piperina, no desempenho físico, na contagem de células do sistema imune, no dano do tecido muscular e sobre os níveis plasmáticos de marcadores pró e anti-inflamatórios após uma sessão de corrida na esteira ergométrica. **Método:** O delineamento do estudo, obedeceu a um ensaio clínico cruzado, duplo cego e randomizado. Foram recrutados para este estudo, 16 corredores do sexo masculino, com idade média de $36,17 \pm 9,05$ anos e VO_2 max de $60,6 \pm 9,03$ ml de O_2 $kg^{-1}.min^{-1}$ divididos aleatoriamente em 2 grupos: grupo suplementado diariamente por 7 dias com 500mg curcumina + 20mg piperina Grupo Curcumina (GC) e Grupo Placebo (GP). Após o 7º dia de suplementação, os voluntários foram submetidos ao protocolo experimental de corrida até a fadiga voluntária. O sangue foi coletado nos momentos Pré, Pós e 1H após o exercício para análise de hemograma, creatina quinase (CK) e concentração das citocinas IL-2, IL-6, IL-10, TNF e IFN por meio de citometria de fluxo. Este processo foi repetido 7 dias após o término da aplicação do protocolo experimental, invertendo a suplementação oferecida aos grupos Curcumina e Placebo. **Resultados:** A análise dos resultados mostra que o protocolo experimental até a fadiga foi capaz de alterar a contagem de leucócitos totais, neutrófilos e linfócitos na corrente sanguínea, porém não houve diferença entre os grupos GC e GP. Além disto, o protocolo experimental foi capaz de aumentar as concentrações de CK no GP quando comparados os momentos Pré ($161,68 \pm 85,70$), Pós ($205,08 \pm 117,01$) e 1H ($205,53 \pm 116,03$) e a curcumina não foi capaz de inibir este aumento. É possível observar que o protocolo experimental induziu aumento nos níveis plasmáticos das citocinas IL-2 (Pré ($49,75 \pm 14,41$), Pós ($49,93 \pm 10,49$) e 1 H ($59,40 \pm 10,35$)), TNF (Pré ($48,23 \pm 2,83$), Pós ($48,61 \pm 2,77$) e 1 H ($55,21 \pm 15,63$)), IFN (Pré ($128,82 \pm 30,95$), Pós ($139,85 \pm 27,69$) e 1 H ($165,07 \pm 31,40$)), IL-6 (Pré ($63,14 \pm 10,51$), Pós ($67,52 \pm 11,67$) e 1 H ($77,30 \pm 11,71$)) e IL-10 Pré ($47,00 \pm 13,98$), Pós ($48,18 \pm 12,54$) e 1H ($58,71 \pm 14,24$) no GP A curcumina foi capaz de inibir estas elevações excetuando a IL-10. **Conclusão:** a suplementação com curcumina não induziu nenhum efeito sobre o desempenho físico, sobre a contagem de células do sistema imune e sobre o dano muscular. Entretanto, ela foi capaz de modular a possível elevação de citocinas inflamatórias.

Palavras-chave: corrida; curcumina; piperina; inflamação; desempenho.

ABSTRACT

Scientific literature, including works published by our research group, has shown that physical exercise, including street running, is able to change the count of cells in the immune system, such as neutrophils, monocytes and lymphocytes in the bloodstream, in addition to altering plasma levels of mediators associated with the inflammatory response, such as interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) and tumor necrosis factor (TNF). In this sense, researchers in the field of physical exercise have been testing supplements with the perspective of modulating the inflammatory response after sporting events that induce great physiological stress. Thus, curcumin has recently been studied as a supplement in sports due to its anti-inflammatory effect, which could accelerate the regeneration process between training sessions. Curcumin is a bioactive compound present in the ground turmeric plant (*Curcuma Longa L.*) that has antioxidant and anti-inflammatory capacity and, in studies, it has been administered in association with piperine to enhance its effect. Objective: to evaluate the effect of a one-week supplementation with 500mg of curcumin associated with 20 mg of piperine, on physical performance, on immune system cell count, on muscle tissue damage and on plasma levels of pro and anti-inflammatory markers after a treadmill running session. Method: The study design followed a randomized, double-blind, crossover clinical trial. Sixteen male runners were recruited for this study, with a mean age of 36.17 ± 9.05 years and VO_2 max of 60.6 ± 9.03 ml of O_2 $kg^{-1} \cdot min^{-1}$ randomly divided into 2 groups: group supplemented daily for 7 days with 500mg curcumin + 20mg piperine Curcumin Group (GC) and Placebo Group (GP). After the 7th day of supplementation, the volunteers were submitted to the experimental running protocol until voluntary fatigue. Blood was collected in the moments Pre, Post and 1H after exercise for analysis of blood count, creatine kinase (CK) and concentration of cytokines IL-2, IL-6, IL-10, TNF and IFN by flow cytometry. This process was repeated 7 days after the end of the application of the experimental protocol, inverting the supplementation offered to the Curcumin and Placebo groups. Results: The analysis of the results shows that the experimental protocol until fatigue was able to change the count of total leukocytes, neutrophils and lymphocytes in the bloodstream, but there was no difference between the GC and GP groups. In addition, the experimental protocol was able to increase CK concentrations in the GP when comparing the Pre (161.68 ± 85.70), Post (205.08 ± 117.01) and 1H ($205.53 \pm 116, 03$) and curcumin was not able to inhibit this increase. It is possible to observe that the experimental protocol induced an increase in plasma levels of cytokines IL-2 (Pre (49.75 ± 14.41), Post (49.93 ± 10.49) and 1 H (59.40 ± 10.35)), TNF(Pre (48.23 ± 2.83), Post(48.61 ± 2.77) and 1 H(55.21 ± 15.63)), IFN (Pre ($128.82 \pm 30, 95$), Post(139.85 ± 27.69) and 1 H(165.07 ± 31.40)), IL-6(Pre(63.14 ± 10.51), Post($67.52 \pm 11, 67$) and 1H(77.30 ± 11.71)) and IL-10 Pre (47.00 ± 13.98), Post (48.18 ± 12.54) and 1H (58.71 ± 14.24) in GP Curcumin was able to inhibit these elevations except for IL-10. Conclusion: Curcumin supplementation induced no effect on physical performance, immune system cell count and muscle damage. However, it was able to modulate the possible elevation of inflammatory cytokines.

Keywords: running; curcumin; piperine; inflammation; performance.

LISTA DE ABREVIATURAS

TNF - fator de necrose tumoral

INF – interferon

IL-1 – interleucina-1

IL-2 – interleucina-2

IL-4 – interleucina-4

IL-6 – interleucina-6

IL-8 – interleucina-8

IL-10 – interleucina-10

DNA – ácido desoxirribonucleico

NF- κ B – fator kappa B nuclear

NK – natural Killer

COX-2 – ciclo-oxigenase-2

JAK – janus quinase

STAT – sinal transdutor

AP-1 – proteína ativadora 1

MCP-1 – quimioatrativa de monócitos-1

M1 – primeiro encontro

M2 – segundo encontro

M3 – terceiro encontro

M4 – quarto encontro

TCLE – termo de consentimento livre e esclarecido

CP – cápsulas contendo 250 mg de curcumina associado à 10 mg de Piperina

P – placebo

RA – questionário de recordatório alimentar

VO₂ max – volume máximo de oxigênio

SE – sessão experimental

PSE – escala perceptiva de esforço

RC – risco coronariano

IMC – índice de massa corporal

EDTA – ácido etilenodiamino tetra-acético

PI3K - fosfatidil inositol 3 quinase

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1. Exercício Físico	15
2.2. Corrida de Rua	15
2.3. Processo Inflamatório Induzido pelo Exercício Físico	16
2.4. Curcumina.....	19
2.5. Piperina	20
2.6. Curcumina, Piperina e Exercício Físico	21
3. JUSTIFICATIVA	23
4. OBJETIVOS	23
4.1. Objetivo geral	23
4.2. Objetivos específicos	23
5. MÉTODOS	24
5.1. Voluntários.....	24
5.2. Suplementação	25
5.3. Protocolo de esforço	25
5.3.1. Protocolo incremental na esteira (PIE).....	25
5.3.2. Protocolo experimental de corrida (PEC)	26
5.3.3. Inquérito alimentar	26
5.4. Delineamento do estudo.....	26
5.4.1. Primeiro Encontro (M1)	27
5.4.2. Segundo Encontro (M2)	27
5.4.3. Terceiro Encontro (M3)	27
5.4.4. Quarto Encontro (M4)	27
5.5. Avaliação Física.....	28

5.6.	Procedimentos e Técnicas Sanguíneas.....	28
5.7.	Análise de Citocinas	29
5.8.	Análise Estatística.....	29
6.	RESULTADOS	30
7.	DISCUSSÃO.....	34
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a prática regular de exercícios físicos popularizou-se entre todas as camadas sociais e cada vez mais pessoas ao redor do mundo têm buscado hábitos de vida fisicamente ativos (CRUZ; IVATA; CLARO, 2018). Trabalhos publicados em importantes revistas nas últimas décadas, tem mostrado claramente que a prática regular de exercícios físicos está associada a inúmeros benefícios à saúde, tais como redução do risco de morte por doenças cardíacas (FLEG, 2017), à prevenção de alguns tipos de cânceres (HOJMAN *et al.*, 2017), ao controle da obesidade e do diabetes tipo 2 (MELMER; KEMPF; LAIMER, 2018) e ainda à preservação da massa muscular e óssea (WINTERS-STONE *et al.*, 2011).

Recentemente, alguns trabalhos foram publicados mostrando que o exercício físico, seja ele, predominantemente anaeróbio, como treinos de força muscular, ou predominantemente aeróbio, como a corrida, é capaz de modular as funções do sistema imune (TIJARDOVIĆ *et al.*, 2019; COLLAO *et al.*, 2019 e ESTRUEL-AMADES *et al.*, 2020), alterando os níveis sanguíneos de marcadores inflamatórios tais como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), antagonista do receptor de IL-1, os receptores de rTNF1, rTNF2, bem como moduladores anti-inflamatórios, tais como interleucina-10 (IL-10) e interleucina-8 (IL-8) (NIMMO *et al.*, 2013).

No Brasil, a corrida de rua vem ganhando inúmeros adeptos, motivados pelo seu baixo custo e por sua acessibilidade (DALARI, 2009; BONANNO *et al.*, 2017). Em 2016, no Brasil, o número de praticantes ultrapassava 5 milhões de corredores (SANTOS, 2016) se tornando o segundo esporte mais praticado no país, (BONANNO *et al.*, 2017).

Durante a prática da corrida, o tecido muscular, que é um órgão endócrino, sintetiza e libera inúmeras citocinas (miocinas), que possuem funções autócrinas, parácrinas e endócrinas (PEDERSEN, 2019). Desta forma, estas citocinas atuam na própria musculatura e em tecidos adjacentes como o tecido adiposo, hepático, pancreático e ósseo, além de alterar a quantidade de células do sistema imune e alguns marcadores inflamatório na corrente sanguínea (PEDERSEN, 2019).

A corrida de rua tem a capacidade de alterar níveis plasmáticos de mediadores inflamatórios, desencadeados principalmente por neutrófilos e macrófagos, essenciais para a reparação, regeneração e promoção das vias de sinalização redox para adaptação ao treinamento (PAULSEN *et al.*, 2012; PEAKE *et al.*, 2017). O estresse mecânico promovido pela corrida resulta em danos musculares, desencadeando uma resposta inflamatória local que ativa o fator

de transcrição nuclear- κ B (NF- κ B) (KRAMER e GOODYEAR, 2007), podendo levar a piora de desempenho físico, caso esta inflamação se prolongue (HIGGINS *et al.*, 2020).

Sendo assim, vários compostos bioativos presentes nos alimentos que possuem ações antioxidantes e anti-inflamatórias tem sido estudados no campo esportivo, na tentativa de acelerar o processo de regeneração, retardar a fadiga e até mesmo melhorar o rendimento (KREIDER *et al.*, 2010; HUANG *et al.*, 2015; TANABE; CHINO; SAGAYAMA, *et al.*, 2019).

Nesse sentido, fica evidente a importância de estudar o papel anti-inflamatório da curcumina no cenário esportivo. A curcumina é um polifenol natural, de cor amarelo-alaranjado, extraído da planta açafrão da terra, também conhecida como cúrcuma (*Curcuma Longa L.*) (CHIBA *et al.*, 2012). Entre seus benefícios, estão descritas suas funções antioxidantes, antifúngicas, anti-inflamatórias, antitumorais, antivirais, cicatrizante e imunomoduladora (SANTIAGO *et al.*, 2015), além de manter a diversidade da microbiota intestinal e retardar o envelhecimento (BIELAK-ZMIJEWSKA *et al.*, 2019). Alguns autores (KIM *et al.*, 2012; MARQUARDT *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2019) relatam que a curcumina reduz a ativação de NF- κ B, a ligação de proteína-ativadora-1 (AP-1) ao DNA, podendo reduzir a produção da enzima Ciclo-oxigenase-2 (COX-2), que tem papel fundamental na inflamação. Outra via sub-regulada pela curcumina é a janus quinase/sinal transdutor e ativador da transcrição proteica (JAK/STAT), resultando na redução da produção de IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e IL-12, TNF e da proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1) (GHORBANI; MIRMIRAN; PARVIN, 2014; SANTIAGO *et al.*, 2015).

Como dito previamente, a curcumina passou a ser estudada no meio esportivo devido ao seu potencial anti-inflamatório, o que poderia agilizar o processo de regeneração (STEVEN *et al.*, 2019). Corroborando estes achados, outros estudos (DROBNIC *et al.*, 2014; McFARLIN *et al.*, 2016) relataram que a ingestão de curcumina foi responsável pela diminuição de marcadores inflamatórios, como a IL-8 e TNF após o exercício físico. Entretanto, a curcumina é de difícil absorção devido à sua característica hidrofóbica (ANAND *et al.*, 2008), o que pode ser amenizada ao ser consumida durante as refeições ricas em gorduras e coadministrada com piperina, que podem aumentar sua biodisponibilidade (BALDI *et al.*, 2011; VECCHIONE *et al.*, 2016). A piperina é uma alcalóide natural presente abundantemente em pimenta preta, tornando-se parte integrante da dieta diária humana (REHMAN *et al.*, 2015). Esse composto também possui numerosas propriedades biomédicas: antioxidante, anti-inflamatória, anti-artrítica, anti-hiperlipidêmica e antitumoral, exercendo sua função anti-inflamatória por meio da inibição da COX-2 e do NF- κ B (GORGANI *et al.*, 2017).

Apesar de ter seus benefícios muito estudados em diversas áreas da saúde (KIM *et al.*, 2012; DROBNIC *et al.*, 2014; SANTIAGO *et al.*, 2015; MARQUARDT *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2019), poucos estudos avaliaram seus efeitos em corredores. Portanto, a melhor compreensão das relações existentes entre o exercício físico, o sistema imune e a suplementação com curcumina associada à piperina podem resultar em alternativas eficientes no processo de recuperação muscular e melhora de desempenho atlético em praticantes desta modalidade. Esta abordagem pode contribuir para que treinadores e nutricionistas possam melhor modular a resposta inflamatória dos praticantes de exercício físico e desta forma aplicar a adequada carga de treinamento.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Exercício Físico

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define atividade física como sendo qualquer movimento corporal produzido pelos músculos esqueléticos que aumentam o gasto de energia – incluindo atividades físicas praticadas durante o trabalho, jogos, execução de tarefas domésticas, viagens e em atividades de lazer – além do gasto calórico de repouso. Existem diferentes modos de exercício físico que podem ser classificados em relação à intensidade (aeróbica e anaeróbica), ao tipo de ação muscular (isométrica, concêntrica e excêntrica) e em relação à resposta fisiológica (aguda e crônica) (McARDLE; KATCH; KATCH, 2016).

Os exercícios predominantemente aeróbicos são caracterizados por baixas intensidades e maior duração (tempos acima de 2-3 minutos), como por exemplo: provas longas de corrida, natação ou ciclismo. Já os exercícios predominantemente anaeróbicos aláticos, são exercícios de altíssima intensidade, com predomínio de fornecimento de energia das moléculas de adenosina trifosfato (ATP) e creatina fosfato (CP) e de curtíssima duração (aproximadamente 9-10 segundos), tendo como exemplo as provas de corrida de 100 metros rasos. Por fim, os exercícios predominantemente anaeróbicos lácticos, possuem uma intensidade alta e duração curta (até aproximadamente 180 segundos), com predomínio da via glicolítica. Tendo como exemplo as corridas de 400 m (McARDLE; KATCH; KATCH, 2016).

2.2. Corrida de Rua

A corrida é uma prática que perdura desde a pré-história, quando os homens precisavam se movimentar rapidamente para caçar ou fugir de seus predadores (YALOURIS, 2004). A primeira competição estruturada, com classificação e medida de tempo aconteceu na Inglaterra, em 1837, onde trabalhadores percorreram 84 km (DALLARIS, 2009). Porém, o marco fundamental da história das corridas de rua foi a criação da maratona Olímpica realizada no dia 10 de abril de 1896 na cidade de Atenas, que recebeu o nome de Maratona e teve uma distância de aproximadamente 40 km, em homenagem a lenda de Phidípides, um suposto

mensageiro que morreu após percorrer uma distância aproximada entre Maratona e Atenas para levar a mensagem de vitória dos Gregos sobre os Persas na Guerra Médica (DALLARIS, 2009).

Por ser acessível e de baixo custo, a corrida de rua vem ganhando muitos adeptos, sendo perceptível um grande aumento no número de provas desse tipo (DALARI, 2009; BONANNO *et al.*, 2017). Em 2010, o número de praticantes ultrapassava 4 milhões de corredores (SCALCO, 2010) e, em 2011, a corrida de rua já era o segundo esporte mais praticado no Brasil, tanto por atletas amadores quanto por atletas profissionais (GONÇALVES, 2011). A corrida de rua é um esporte em constante ascensão no Brasil tendo um aumento de mais de 50% somente no estado de São Paulo em cinco anos (BONANNO *et al.*, 2017).

2.3. Processo Inflamatório Induzido pelo Exercício Físico

A inflamação se caracteriza por uma cascata de eventos celulares e moleculares, que causam a elevação da temperatura corporal e produz componentes solúveis transmitidos pelo sangue (GONZALO-CALVO *et al.*, 2015). O processo inflamatório local e sistêmico são vitais para a defesa do hospedeiro, resgate da homeostase natural do tecido (ALLEN *et al.*, 2015) e essencial para reparar os danos resultantes de exercícios físicos (OISHI e MANABE, 2018). A modulação da resposta inflamatória acontece por meio das citocinas, que são responsáveis pela duração, coordenação e magnitude do evento inflamatório (SILVA e MACEDO, 2011).

O exercício físico realizado com intensidade e volume adequados, associado com tempo suficiente de recuperação, promove adaptações benéficas nos sistemas fisiológicos (LIRA *et al.*, 2012). Em contrapartida, o exercício físico intenso, de longa duração e com tempo insuficiente de descanso, pode levar ao desequilíbrio fisiológico prejudicando a recuperação muscular (LIRA *et al.*, 2012; JACKSON; VASILAKI; McARDLE, 2016). Neste sentido, o exercício físico é capaz de desencadear agudamente o processo inflamatório e, por consequência, aumentos na expressão de citocinas pró-inflamatórias (SILVEIRA *et al.*, 2016). Apesar disso, o treinamento físico regular pode ser visto como uma terapia anti-inflamatória, após a resolução do processo inflamatório (ALLEN, YI, WOODS, 2015).

A resposta imunológica induzida pelo exercício físico pode ser dividida em efeitos agudos (durante e imediatamente após uma sessão de exercício) e efeitos crônicos (alterações nos níveis basais) (PEDERSEN, 2017). Os parâmetros imunes afetados pelo exercício físico compreendem alterações no número de células sanguíneas, atividade citotóxica das células *Natural Killer* (NK), proliferação de linfócitos e níveis de citocinas no plasma (HENNIGAR *et al.*, 2017; PEAKE *et al.*, 2017). Dentre as alterações celulares induzidas pelo exercício físico,

está o aumento no número de leucócitos totais, dentre eles, os neutrófilos são a primeira subpopulação de leucócitos a migrar para o tecido muscular danificado. O infiltrado de neutrófilos no tecido muscular, após o exercício físico pode ser percebido de 60 minutos após o final do exercício físico, e pode durar até 5 dias (TIDBALL, 2005). Os monócitos formam a segunda subpopulação de leucócitos a aparecer no tecido muscular lesionado, seguidos pelos linfócitos, que também são importantes no processo de regeneração tecidual após o exercício (TIDBALL, 2005).

As citocinas são proteínas solúveis, produzidas e secretadas durante a inflamação que podem ativar, mediar ou regular a resposta imune total (CHEN *et al.*, 2018). As citocinas TNF, IL-1 e IL-6 são liberadas após exercícios moderados ou intensos, seguido pela liberação de citocinas reguladoras (IL-4, IL-10, IL-1RA e IL-13) que podem atenuar essa resposta (MOLDOVEANU *et al.*, 2001). Suzuki *et al.*, (2000) verificaram um aumento nas concentrações plasmáticas de IL-6 e IL-8 em maratonistas, sugerindo que a alteração no sistema imune induzida pelo exercício exaustivo pode ser atribuída, em parte, às alterações sistêmicas encontradas. Aparentemente, o aumento da IL-6 é dependente da intensidade e duração do exercício (NEVES *et al.*, 2015; MARCCUCI-BARBOSA *et al.*, 2019), sendo estes os principais agentes reguladores da fase aguda no exercício físico (HORN *et al.*, 2015).

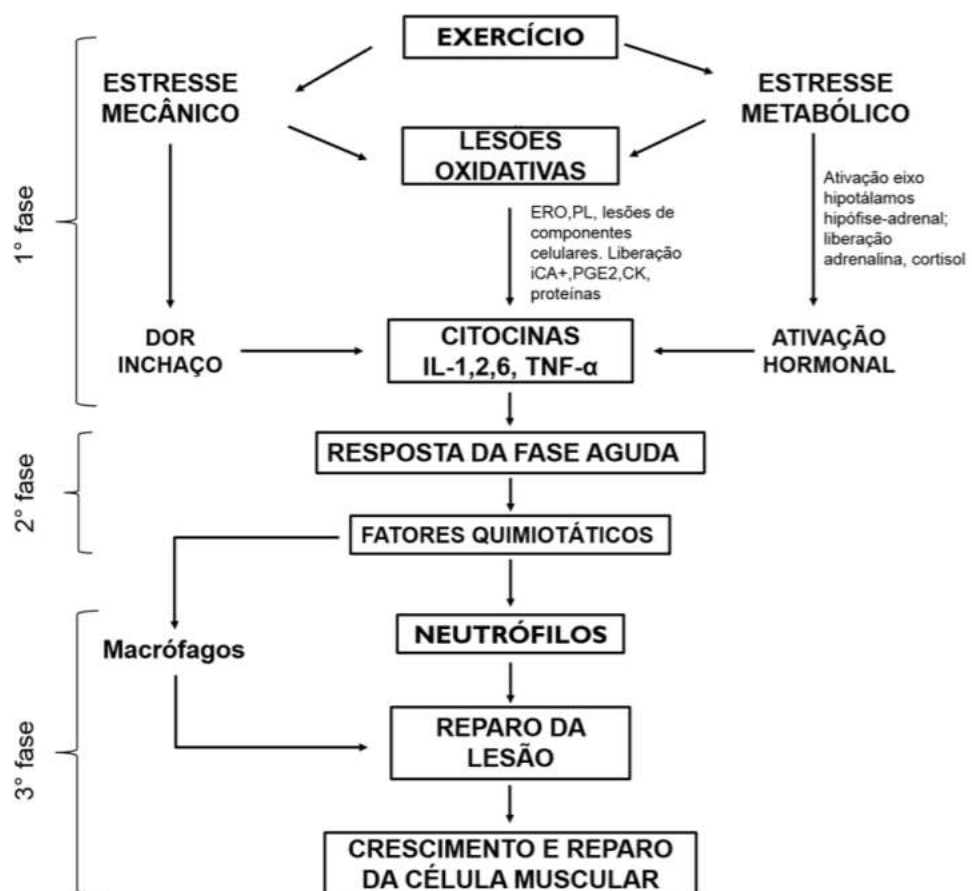
Em linhas gerais, níveis adequados de inflamação induzidos pelo exercício físico fazem parte do processo de regeneração do tecido muscular. Entretanto, se a resposta inflamatória for exacerbada e persistir por muito tempo, possivelmente haverá comprometimento no desempenho físico (KRAMER; GOODYEAR, 2007; HIGGINS *et al.*, 2020). Para melhor descrever o processo inflamatório induzido pelo exercício físico, podemos analisar a Figura 1. A primeira fase é iniciada após o estresse mecânico causado pelo exercício físico, que gera uma lesão do sarcolema, liberando prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos e tromboxanos (SILVA; MACEDO, 2011). Esses fatores geram as lesões oxidativas por meio da ação combinada de espécies reativas de oxigênio (EROs) e por outro lado, enzimas antioxidantes, fatores de crescimento, hormônios e citocinas, tentam manter o equilíbrio entre as atividades pró e antioxidantes e pró -inflamatórias ou modulatórias (CRUZAT *et al.*, 2007).

Na segunda fase, primeiramente os neutrófilos, seguidos pelos monócitos e linfócitos são recrutados para o local de inflamação, onde existe a produção de EROs e enzimas proteolíticas para reparar e limpar o tecido danificado (PALACIOS *et al.*, 2015). Os neutrófilos fagocitam a célula muscular lesada por meio da ativação da enzima nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato-oxidase (NADPH) e da liberação de enzimas proteolíticas a partir dos seus grânulos intracelulares (SILVA; MACEDO, 2011). Durante este processo, há síntese das

citocinas pró-inflamatórias como o TNF e IL-1 β , que estimulam a síntese de IL-6. Em sequência, a IL-6 atua como mediador primário da reação de fase aguda, estimulando a produção hepática de inibidores de proteases e proteína C reativa (PCR) (VANCINNI *et al.*, 2005).

Na terceira fase, os macrófagos regeneram o tecido danificado, exercendo estímulo à miogênese até que ocorra o crescimento do tecido (LESCAUDRON *et al.*, 1999). A miogênese ocorre por meio de células satélites/mioblastos ativados que se proliferam no local do dano após 24 horas. Durante os próximos três dias, estes mioblastos diferenciam-se e fundem-se para formar pequenas células multinucleadas denominados de miotubos e em seguida os miotubos se fundem e amadurecem para substituir as miofibras danificadas. Esse processo pode estar completo entre uma a duas semanas (GROUNDS *et al.*, 2014).

Figura 1. Mecanismo de lesão e reparo do dano muscular

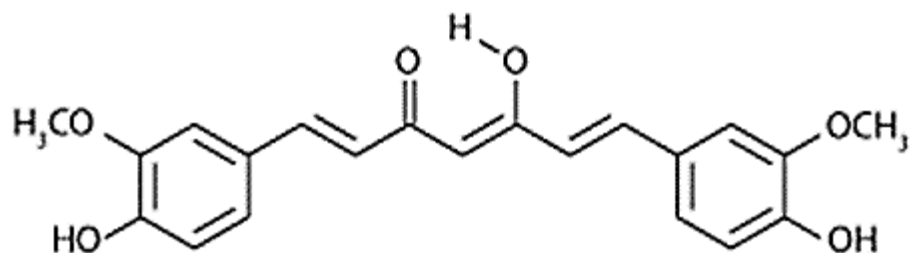


Fonte: Adaptado de Pyne (1994)

2.4. Curcumina

A curcumina (diferuloylmethane) é um polifenol natural, de baixo peso molecular, amarelo-alaranjado oriundo do açafrão da terra, também conhecido como cúrcuma (*Curcuma Longa L.*), (CHIBA *et al.*, 2012). Foi descoberta por Vogel em 1815 (VOGEL, 1815) e estruturalmente caracterizada (Figura 2) por Milobedeska; Kostanecki; Lampe (1910).

Figura 2 – Fórmula estrutural da curcumina



Fonte: Milobedeska; Kostanecki; Lampe (1910)

Derivada dos rizomas da planta cúrcuma (FIGURA 3), que é uma planta herbácea, perene, pertencente à família Zingiberácea, mesma família do gengibre (ZHOU, BEEVERS, HUANG, 2011; PRIYADARSINI, 2014) é constituída pelos curcuminóides: a curcumina (diferuloimetano, 77%), desmetoxicucumina (17%) e bisdemetozicurcumina (3%), além de óleos voláteis (turmerona, atlantone e zingibereno), proteínas, açúcares e resinas (SETHI, 2015).

Figura 3 - Planta cúrcuma longa



Fonte: <https://br.pinterest.com/pin/289074869836751151/> acessada em 15/07/2021

Desde a antiguidade, o rizoma da cúrcuma é utilizado como tempero, conservante de alimentos e corante (ALONSO, 2016), além de muito difundido na medicina chinesa e na Índia para tratamento de várias doenças com características inflamatórias (ZHOU; BEEVERS; HUANG, 2011). Quando consumida por via oral sofre conjugação, resultando em dois compostos: o glucuronido curcumina e sulfatos. Quando administrada por via endovenosa sofre redução, resultando em hexahidrocurcumina, tetrahydrocurcumina e dihydrocurcumina (ZHOU; BEEVERS; HUANG, 2011; SHEN; JI, 2012).

O uso de curcumina como suplemento é aprovado em diversos países, com várias formulações na tentativa de aumentar sua biodisponibilidade e função farmacológica (ANAND *et al.*, 2008). Nas últimas décadas, a curcumina vem sendo estudada devido às suas diversas funções farmacológicas: anti-inflamatória, antioxidante, antifúngica, antitumoral, antimalária, antiviral, esquistossomicida, cicatrizante, hipoglicemiante, leishmanicida, anti-aimiloidogênica, nematocida, neuroprotetora, e imunomoduladora (SANTIAGO *et al.*, 2015, BUDUMA *et al.*, 2016) e mais recentemente, tem desempenhado um papel coadjuvante no tratamento de vários cânceres (SUMIT *et al.*, 2020, AHMED *et al.*, 2020, CHEN *et al.*, 2020). Além de reduzir a ativação de NF-Kb e a produção da enzima COX-2 (KIM *et al.*, 2012), a curcumina é capaz de regular a via janus quinase/sinal transdutor e ativador da transcrição proteica (JAK/STAT), resultando na redução da produção de IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 e IL-12, TNF e da proteína quimioatrativa de monócitos-1 (MCP-1) (GHORBANI, MIRMIRAN, PARVIN, 2014; SANTIAGO *et al.*, 2015).

Não existe um consenso na literatura em relação à dosagem recomendada. Alguns estudos utilizaram doses entre 200mg a 8g por dia de forma segura, sem efeitos tóxicos aos usuários (CHEN *et al.*, 2001; DROBINIC *et al.*, 2014; HATAB *et al.*, 2019).

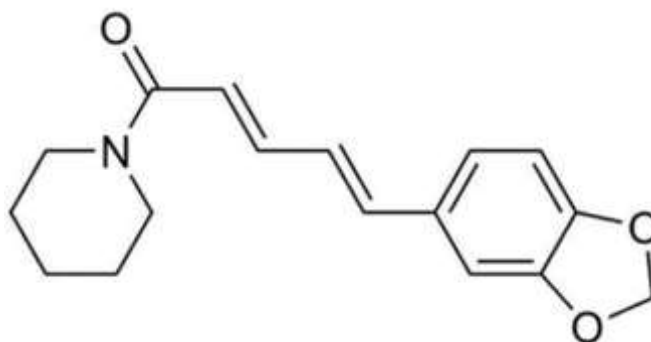
2.5. Piperina

A piperina (1- (5- [1,3-benzodioxol-5-il] -1-oxo-2,4-pentadienil) (FIGURA 4) é um alcalóide natural, nitrogenado e pungente que está presente nos frutos de pimenta longa (*Piper longum L.*), pimenta preta (*Piper nigrum L.*) e outras espécies de pimenta, tornando-se parte integrante da dieta diária humana (REHMAN *et al.*, 2015; GORGANI *et al.*, 2017). Ela tem numerosas propriedades biomédicas: antioxidante, anti-inflamatório, anti-artrítico, anti-

hiperlipidêmico e antitumoral, exercendo sua função antiinflamatória por meio da inibição da COX-2 e do NF- κ B (CHAVARRIA *et al.*, 2016; GORGANI *et al.*, 2017).

Além de suas funções biomédicas, há relatos que a piperina aumenta a biodisponibilidade de vários tipos de compostos, incluindo a curcumina e quercetina, inibindo a glucuronil transferase e a glicoproteína P (SINGH; JAMWAL; KUMAR, 2017). Corroborando estes achados, Baldi *et al.*, (2011) e Vecchione *et al.*, (2016) sugerem que a coadministração de curcumina com piperina, aumenta significativamente a biodisponibilidade da curcumina em até 2000%. Doses mais elevadas de curcumina, 4000 mg ao dia, associada à 40mg de piperina foram utilizadas no tratamento de câncer de forma segura e obtendo resultados positivos (HATAB *et al.*, 2019).

Figura 4 - Estrutura da piperina



Fonte: REHMAN *et al.*, (2015)

2.6. Curcumina, Piperina e Exercício Físico

Recentemente, a curcumina passou a ser estudada no meio esportivo devido ao seu potencial anti-inflamatório, o que poderia agilizar o processo de regeneração (JÄGER, PURPURA, KERKSICK, 2019). Evidências científicas sugerem que a ingestão de curcumina foi responsável pela diminuição de marcadores inflamatórios, como IL-8 e TNF (DROBNIC *et al.*, 2014; McFARLIN *et al.*, 2016), reduzir dor tardia e concentração de CK após o exercício físico (DELECROIX *et al.*, 2017) além de melhorar o desempenho de saltos verticais em

humanos, nos dias subsequentes aos danos musculares causados pelo exercício (JÄGER; PURPURA; KERKSICK, 2019).

Diante de tais evidências, o objetivo principal deste projeto foi investigar se a administração durante 7 dias consecutivos de curcumina é capaz de modular a possível resposta imunológica induzida por uma única sessão de treino na corrida em esteira em indivíduos bem treinados.

3. JUSTIFICATIVA

Embora a literatura relacione os benefícios da suplementação de curcumina em humanos (KIM *et al.*, 2012; DROBNIC *et al.*, 2014; SANTIAGO *et al.*, 2015; MARQUARDT *et al.*, 2015; PANAHI *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2019; ABDUL-MANAP *et al.*, 2019; HATAB *et al.*, 2019), poucos estudos avaliaram seus efeitos em corredores (KAWANISHI *et al.*, 2013; JÄGER; PURPURA; KERKSICK, 2019).

Portanto, a melhor compreensão das relações existentes entre o exercício físico, o sistema imune e a suplementação com curcumina associada à piperina pode resultar em alternativas eficientes durante o processo de recuperação orgânica após exercício físico intenso.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Avaliar o efeito de 7 dias de suplementação com curcumina associada à piperina em corredores após uma sessão de corrida em esteira até a fadiga voluntária.

4.2. Objetivos específicos

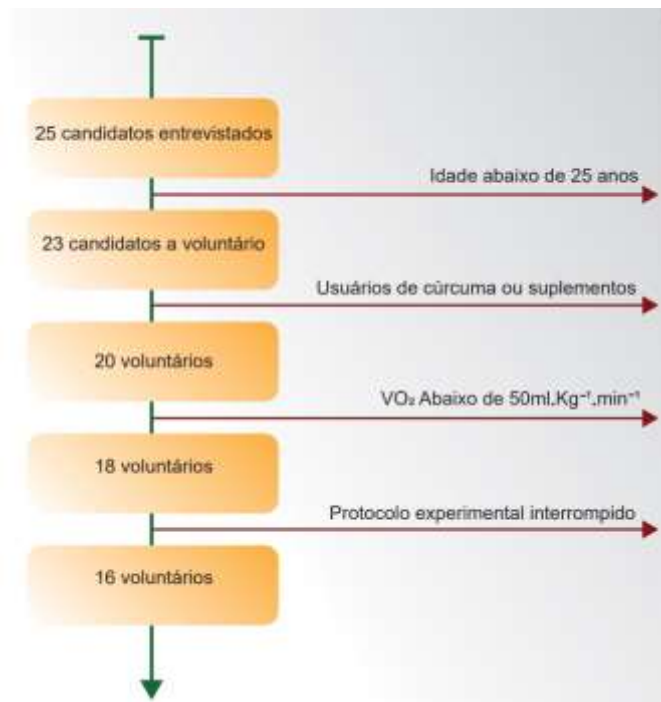
- Caracterizar o perfil físico (antropométrico, percentual de gordura e condicionamento aeróbio) dos voluntários corredores;
- Avaliar o possível efeito da suplementação de 500mg de curcumina associada à 20mg de piperina no desempenho físico dos voluntários corredores;
- Avaliar e comparar o efeito do exercício físico (corrida de rua) na contagem de células na presença e na ausência de suplementação com curcumina.
- Avaliar e comparar o efeito do exercício físico (corrida de rua) no dano tecidual na presença e na ausência de suplementação de curcumina.
- Avaliar e comparar o efeito do exercício físico (corrida de rua) sobre o perfil dos biomarcadores inflamatórios plasmáticos (IL-2, TNF, IFN, IL-6 e IL-10) após a realização do protocolo experimental.

5. MÉTODOS

5.1. Voluntários

Este projeto foi aprovado no comitê de ética (CEP) pelo número 4.144.351, CAAE 31073520.1.0000.5150. Participaram do estudo 16 corredores do sexo masculino que atenderam os seguintes critérios de inclusão: idade entre 25 e 55 anos; estar praticando corrida de rua há pelo menos 6 meses de forma contínua; correr 10 km no tempo abaixo de 50 minutos; não fazer uso de suplementos nutricionais, anti-inflamatórios, antibióticos ou esteroides anabolizantes; não apresentar doenças ou lesões; não realizar exercícios físicos por pelo menos 48 horas antes das coletas; não consumir alimentos que contenham curcumina; serem aprovados pelos questionários de risco coronariano (RC) e par-q (PQ). Foram excluídos (Figura 5) os voluntários que após a mensuração do condicionamento aeróbio, não atingiram o VO_2 max de pelo menos $50\text{ml de O}_2 \text{ kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$; os voluntários que não conseguiram completar a sessão experimental; os voluntários que faltaram em qualquer dia de coleta; os voluntários que após responderem ao questionário alimentar, tivessem ingerido alimentos que pudessem influenciar o desempenho físico.

Figura 5 - Fluxograma de exclusão de voluntários



Fonte: elaborado pelo autor

5.2. Suplementação

A suplementação foi produzida por uma farmácia de manipulação localizada em Belo Horizonte. Cada pote foi composto por 14 cápsulas contendo 250 mg de curcumina associado à 10mg de Piperina (CP) ou 260mg de celulose para constituição do placebo (P). As cápsulas foram compostas de gelatina vegetal coradas com clorofila. Tanto a curcumina quanto a piperina possuem um percentual de pureza próximo a 95%.

Foi conduzido randomização simples para a alocação (tabela de números aleatórios). Cada voluntário foi enumerado, de forma randomizada, de 1 a 16 e em seguida, foram sorteados 8 números alocados no grupo curcumina e 8 números alocados no grupo placebo.

Vale ressaltar que não existe consenso sobre a dosagem mais indicada de curcumina e piperina visando desempenho físico. Foi utilizado a dosagem de 500mg de curcumina, uma vez que esta dosagem já havia sido utilizada em outros estudos de forma segura (SCIBERRAS *et al.*, 2015; SZYMANSKI *et al.*, 2018 e FALGIANO *et al.*, 2018). Para aumentar a probabilidade de absorção, foi recomendado o consumo da suplementação preferencialmente durante as refeições ricas em gorduras (BALDI *et al.*, 2011; VECCHIONE *et al.*, 2016) durante 7 dias. A recomendação para o Placebo foi a mesma. Cada voluntário recebeu 1 pote contendo CP ou P e foram instruídos a consumir 1 cápsula no almoço e 1 cápsula no jantar ou nas 2 principais refeições do dia, durante 7 dias.

5.3. Protocolo de esforço

Foi recomendado aos voluntários que não realizassem quaisquer exercícios físicos até 48 horas antes da realização dos protocolos de esforço, afim de minimizar uma possível inflamação induzida pelos exercícios.

5.3.1. Protocolo incremental na esteira (PIE)

Para caracterização do condicionamento aeróbio dos voluntários, foi aplicado um protocolo máximo incremental na esteira adaptado (CASTAGNA, *et al.*, 2009) que avaliou o consumo de oxigênio (VO_2 max) utilizando o analisador de gases VO2000 INBRAMED. O protocolo consistiu em um aquecimento a 5km/h com 5% de inclinação durante 5 minutos

e a partir deste tempo, a velocidade foi acrescida em 1km/h a cada minuto até a fadiga voluntária.

5.3.2. Protocolo experimental de corrida (PEC)

O protocolo experimental de corrida foi realizado em esteira, iniciando com uma fase de aquecimento com intensidade de 40% do VO_2 max durante 5 minutos, sendo aumentado para 80% do VO_2 max até a fadiga voluntária. Em seguida, reduzimos a intensidade para 40% do VO_2 max durante 5 minutos. Foi utilizada a equação metabólica generalizada para caminhada e corrida, proposta pelo Colégio Americano Medicina Esportiva (ACSM, 2003) para determinar a velocidade correspondente ao percentual do VO_2 max.

5.3.3. Inquérito alimentar

Ao início de cada encontro, solicitamos aos voluntários que respondessem um questionário de recordatório alimentar (RA) das últimas 24 horas, descrevendo os horários, quantidades e tipos de alimentos consumidos. No dia anterior aos testes, recomendamos aos voluntários não consumissem álcool ou alimentos que pudessem interferir no desempenho físico.

5.4. Delineamento do estudo

Foram realizados quatro encontros com os voluntários (Figura 6). Após contato por e-mail, telefone ou rede social, os voluntários foram convidados a comparecer ao laboratório de fisiologia do exercício da Universidade Federal de Ouro Preto (LABFE) para coleta dos dados. Durante a intervenção, foi orientado aos voluntários que o treinamento físico, ingestão alimentar e as horas de sono fossem mantidas regulares, além de serem instruídos a não praticarem exercícios físicos por pelo menos 48 horas antes dos encontros.

5.4.1. Primeiro Encontro (M1)

Os voluntários receberam instruções sobre a pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Em seguida, eles responderam aos questionários de RC, PQ e RA, além de receberem 1 frasco contendo 14 cápsulas com Curcumina/piperina ou placebo. Em seguida, foi realizada uma avaliação física (AF) para a determinação da composição corporal e o protocolo incremental na esteira (PIE). Foi coletado sangue nos momentos pré, imediatamente após e 1 h após ao teste PIE.

5.4.2. Segundo Encontro (M2)

No M2, foi aferida pressão artéria sistêmica, aplicou-se o questionário RA e foi conduzida a sessão experimental. Ademais, foram coletadas amostras sanguíneas em 2 tubos de 4ml BD Vacutainer contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (edta) por um profissional capacitado nos momentos pré, pós e 1h após à realização do protocolo. Iniciou-se ainda, o período de limpeza do organismo (*wash out*) com duração de 7 dias.

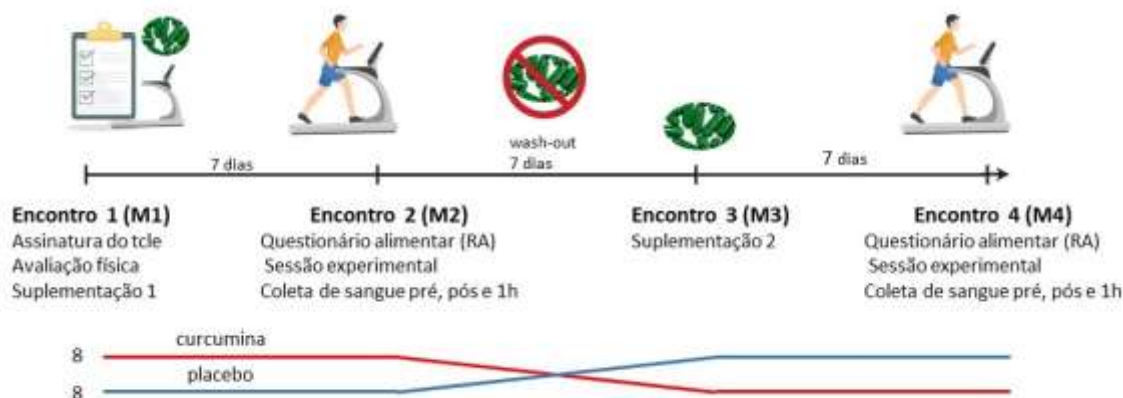
5.4.3. Terceiro Encontro (M3)

Após 7 dias à realização do M2, os voluntários receberam o segundo pote com a suplementação contrária daquela recebida no 1 encontro.

5.4.4. Quarto Encontro (M4)

No M4, foram conduzidos os mesmos procedimentos de M2.

Figura 6 – Delineamento do estudo



Fonte: elaborada pelo autor

5.5. Avaliação Física

Inicialmente, foi mensurado a massa corporal e estatura do voluntário por meio de uma balança antropométrica (FILIZOLA, Brasil) com precisão de 0,1 kg com um estadiômetro acoplado com precisão de 0,5cm. O percentual de gordura foi avaliado por meio da técnica de dobras cutâneas e o seu cálculo realizado de acordo com o protocolo utilizado por Jackson e Pollock (1978). A frequência cardíaca foi mensurada por meio do cardiofrequencímetro marca polar, modelo RS 800.

5.6. Procedimentos e Técnicas Sanguíneas

A punção venosa foi realizada em um ambiente preparado, por um profissional qualificado e materiais apropriados. Todos os procedimentos de punção venosa respeitaram os padrões de biossegurança adotados pelos laboratórios envolvidos na pesquisa.

Foram coletados 2 tubos, contendo anticoagulante EDTA, de 4ml de sangue na veia cubital. Este sangue foi resfriado imediatamente após a coleta em temperatura entre 2 a 8 graus celsius. Em seguida, destinamos 1 tubo para a realização de hemograma completo e o outro tubo foi centrifugado em centrífuga de bancada, estágio único, com a velocidade de 3000 rpm por 10 minutos. Em seguida, o plasma foi separado em 3 alíquotas em tubos com volume de 0,5 ml e congelados em freezer - 80° até a análise das citocinas e da CK.

5.7. Análise de Citocinas

As concentrações de citocinas IL-2, TNF, IFN, IL-6 e IL-10, foram analisadas por meio da técnica de citometria de fluxo no citômetro BD FACS Canto II do laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM) da escola de medicina da universidade federal de Minas Gerais (UFMG). Foi utilizado o kit de citocinas Th1 Humano Panel (5-plex)w/PFV02 - Legendplex TM, seguindo as recomendações do fabricante.

A análise de CK foi realizada no Laboratório Piloto de Análises Clínicas (Lapac) da Escola de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP), utilizando o kit Creatine Kinase - Referência 07190794 190 através do aparelho de Cobas Integra 400 plus (Roche), conforme as recomendações do fabricante. O hemograma completo foi realizado por laboratório particular.

5.8. Análise Estatística

Para realizar o cálculo amostral, adotou-se um poder de teste 0,85 e nível alfa de 0,05, resultando em uma amostra de 16, levando em consideração a variabilidade da IL-6 medida 2 horas após o exercício (OSTROWSKI; SCHJERLING; PEDERSEN, 2000). A amostra foi calculada pelo software BIOESTAT 5.3. Os dados foram analisados primeiramente pelo teste de normalidade Shapiro Wilk. Para aqueles dados que apresentaram distribuição paramétrica foi aplicado o teste *t student* para avaliar 2 variáveis e para mais que 2 variáveis, foi aplicado o teste *two-way* ANOVA e post hoc de Tukey. Aquelos dados com distribuição não paramétrica, foi utilizado o teste *Mann-Whitney* para análise de 2 variáveis independentes e o teste de Friedman para mais de 2 variáveis. O nível de significância adotado para as análises foi de $p \leq 0,05$. O software utilizado na análise estatística foi o GraphPad Prism 8.4.2.

6. RESULTADOS

A Tabela 1 mostra os resultados obtidos das medidas antropométricas e do condicionamento aeróbio realizados para caracterização da amostra.

Tabela 1 – Caracterização da amostra

	Média	±	DP
Idade (anos)	36,17	±	9,05
Estatura (cm)	175,9	±	0,05
Massa corporal (kg)	69,65	±	7,63
Percentual de gordura	12,78	±	3,95
Frequência cardíaca de repouso (bpm)	58,99	±	7,01
Frequência cardíaca máxima (bpm)	167,78	±	9,66
VO ₂ Max (ml de O ₂ .kg ⁻¹ .min ⁻¹)	60,6	±	9,03

Cm: centímetros; kg: quilograma; bpm: batimentos por minuto; DP: desvio padrão. Fonte: elaborado pelo autor

Para avaliar o desempenho físico (Figura 6), foram comparadas as variáveis distância percorrida e o tempo de duração da corrida no protocolo experimental entre as duas situações: GC (8,05 km ± 4,08 e 35,89 min ± 17,54) e GP (8,09 ± 3,72 km e 36,21 min ± 15,54). Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhuma das variáveis.

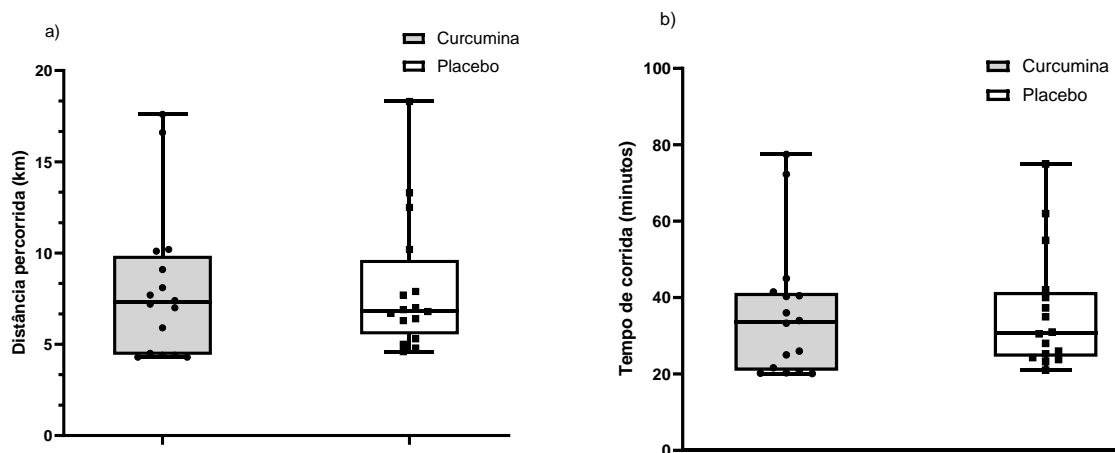


Figura 6 – Comparação do desempenho entre os grupos Curcumina e Placebo nas seguintes variáveis: a) distância percorrida entre e b) tempo de duração da corrida. Valores representados por média ± DP.

O protocolo experimental de corrida aumentou o número de leucócitos imediatamente após a corrida de forma semelhante nos grupos Curcumina ($p = 0,003$) e Placebo ($p = 0,007$), não apresentando diferenças em nenhum grupo no momento 1h após (Figura 7a). Os dados demonstram um aumento no número de neutrófilos circulantes imediatamente após o exercício nos grupos Curcumina ($p < 0,001$) e Placebo ($p < 0,001$) e um aumento semelhante 1h após a realização do protocolo experimental, nos grupos Curcumina ($p < 0,001$) e Placebo ($p < 0,001$) em comparação ao momento pós (Figura 7b). O número de monócitos não mudou após os protocolos corrida (Figura 7c). O número de linfócitos aumentou, de forma semelhante, imediatamente após o exercício nos grupos Curcumina ($p < 0,001$) e Placebo ($p < 0,001$), seguidos de uma redução no momento 1h à níveis pré exercício: Curcumina ($p < 0,001$) e Placebo ($p < 0,001$) (Figura 7d).

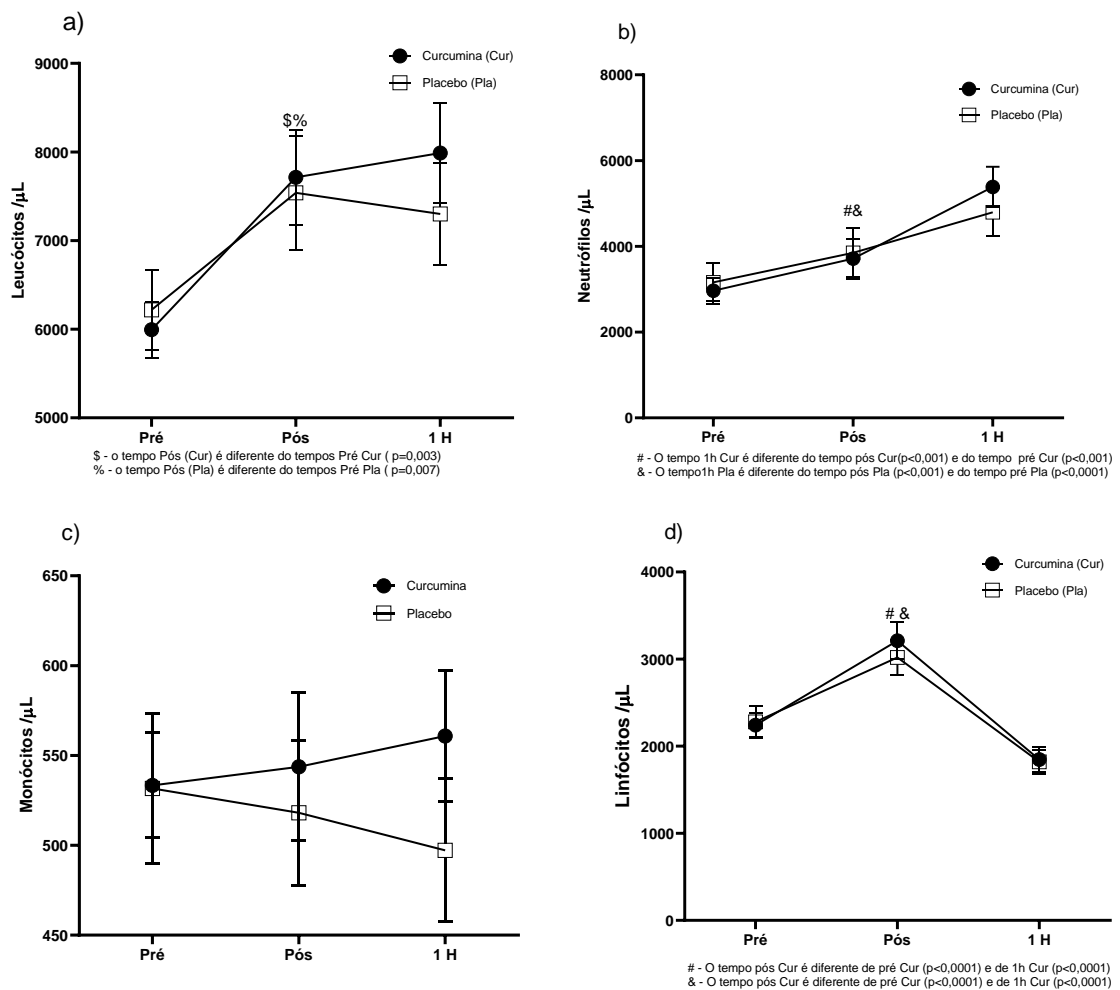


Figura 7 – Gráficos representando a contagem de leucócitos através dos tempos: Pré, Pós, 1h após a realização do protocolo experimental de corrida. a) Leucócitos totais; b) Neutrófilos; c) Monócitos; d) Linfócitos. Valores representados por média \pm DP, (\$) momento Pós é diferente do momento Pré curcumina, (%) momento Pós é diferente do momento Pré placebo, (#) momento Pós é diferente dos tempos Pré e 1H no grupo curcumina (Cur), (&) momento Pós é diferente dos tempos Pré e 1H no grupo placebo (Pla).

O protocolo experimental foi capaz de alterar a quantidade de CK, de forma semelhante, nos grupos Curcumina ($p < 0,001$) e Placebo ($p < 0,003$) no tempo pós em relação ao tempo Pré (Figura 8).

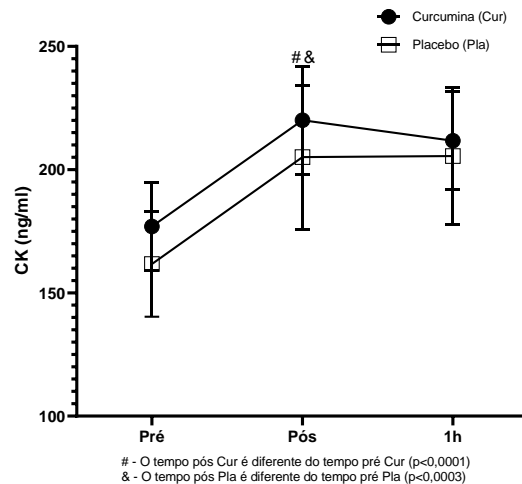


Figura 8 – Gráfico representa a concentração (ng/ml) CK no momento Pós a realização do protocolo experimental de corrida. Valores representados por média \pm DP, (#) diferença entre tempos Pós e Pré no grupo curcumina (Cur), (&) diferença entre tempo Pós e Pré no grupo placebo (Pla).

A tabela 2 apresenta a concentração das citocinas em cada tempo de coleta de cada grupo avaliado.

Tabela 2 - Concentração (pg/ml) de citocinas apresentados em Média \pm DP.

	Curcumina			Placebo		
	Pré	Pós	1H	Pré	Pós	1H
IL-2	58,39 \pm 11,47	53,51 \pm 15,37	47,95 \pm 10,72	49,75 \pm 14,41	49,93 \pm 10,49	59,40 \pm 10,35
TNF	50,34 \pm 2,88	49,16 \pm 3,73	48,65 \pm 4,43	48,23 \pm 2,83	48,61 \pm 2,77	55,21 \pm 15,63
IFN	151,6 \pm 24,08	152,25 \pm 46,92	135,97 \pm 29,7	128,82 \pm 30,95	139,85 \pm 27,69	165,07 \pm 31,40
IL-6	75,79 \pm 12,97	70,46 \pm 13,06	66,65 \pm 11,03	63,14 \pm 10,51	67,52 \pm 11,67	77,30 \pm 11,71
IL-10	50,10 \pm 11,26	50,79 \pm 15,33	50,04 \pm 15,22	47,00 \pm 13,98	48,18 \pm 12,54	58,71 \pm 14,24

Fonte: elaborada pelo autor

O protocolo experimental de corrida foi capaz de aumentar o nível de todas as citocinas analisadas (IL-2, TNF, IFN, IL-6 e IL-10) no grupo placebo (Figura 8). No grupo curcumina, as citocinas IL-2 e TNF tiveram uma redução em suas concentrações. Já as citocinas INF, IL-6 e IL-10 não tiveram alterações. Houve diferença significativa entre as condições suplementado e placebo no tempo de 1h: IL-2 ($p = 0,013$), TNF ($p = 0,004$), IFN ($p = 0,034$) e IL-6 ($p = 0,038$).

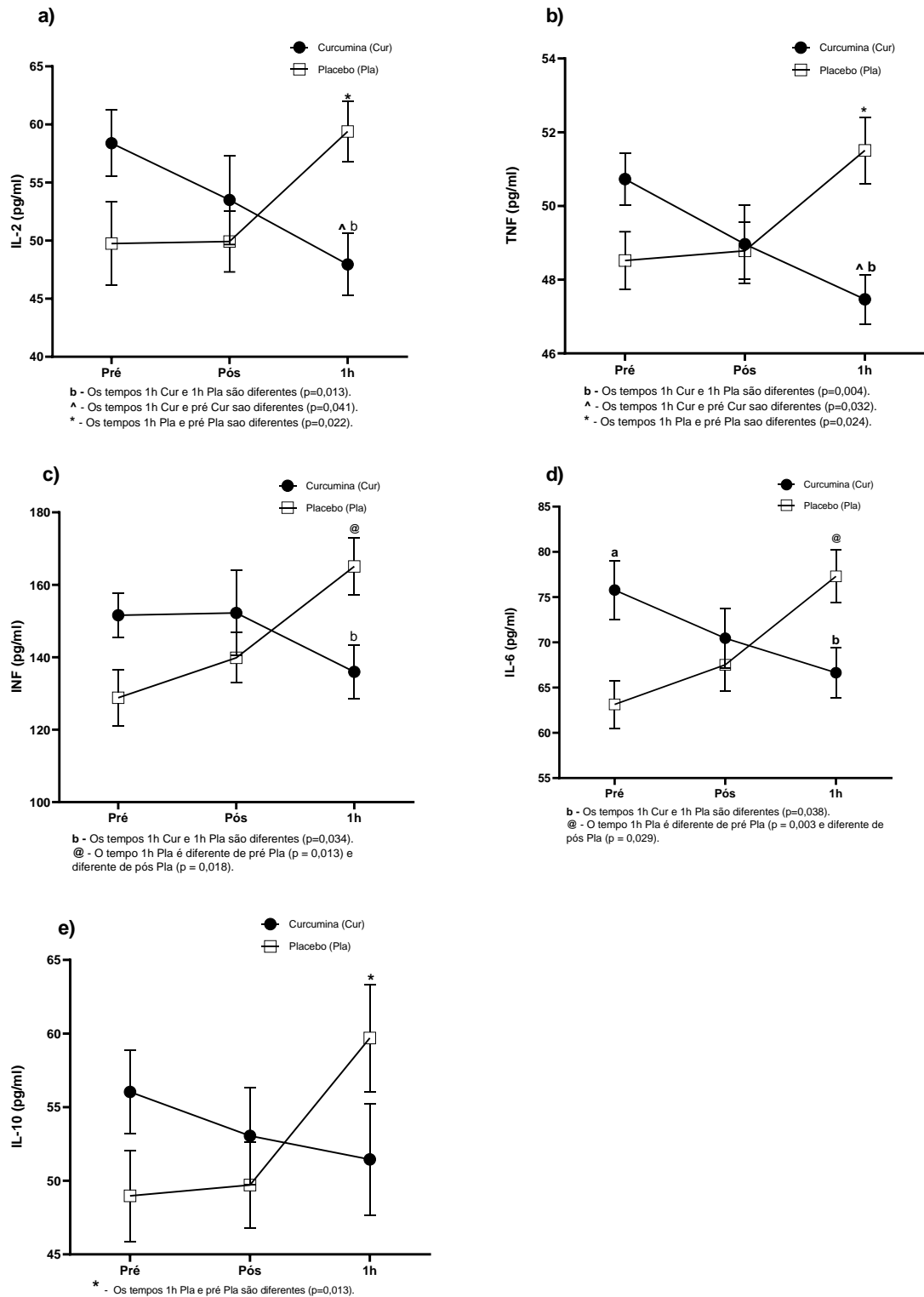


Figura 9 – Níveis circulantes de IL-2 (Figura 9a), TNF (Figura 9b), IFN (Figura 9c), IL-6 (Figura 9d) e IL-10 (Figura 9e). a é a diferença significativa entre os momentos Pré curcumina e Pré placebo; b é a diferença significativa entre os momentos 1H curcumina e 1H placebo; * é a diferença significativa entre os momentos 1H placebo e Pré placebo; @ é a diferença entre os momentos 1H e Pré placebo e 1H e Pós placebo; ^ é a diferença entre os momentos 1H e Pré curcumina.

7. DISCUSSÃO

Estudos envolvendo a suplementação de curcumina associada à piperina em corredores visando possíveis benefícios são recentes na literatura. Os achados mais importantes deste estudo podem ser descritos da seguinte forma: 1) uma única sessão de corrida de rua é capaz de induzir alteração na contagem de células do sistema imune, como Leucócitos, Neutrófilos e Linfócitos, embora não tenha alterado a contagem de Monócitos. 2) a administração do composto curcumina/piperina foi capaz de reduzir as concentrações de citocinas inflamatórias, como a IL-2 e TNF, manter as concentrações a níveis basais de IFN e IL-6, mas não teve efeito sobre as concentrações de IL-10. Ademais, a suplementação não foi capaz de promover aumento do desempenho físico, alterar a contagem de células do sistema imune, ou alterar a concentração de CK.

A busca por alternativas que possam melhorar o desempenho físico é foco de diversos estudos (MANOY *et al.*, 2017; FIELDING *et al.*, 2018; MIELGO-AYUSO *et al.*, 2019). Delecroix *et al.*, (2017) suplementaram 10 atletas de *rugby* com 6g de curcumina e 60mg de piperina todos os dias entre 48h antes e 48h após o dano muscular induzido pelo exercício, demonstrando um efeito positivo na recuperação de alguns aspectos da função muscular, como a redução na dor tardia, redução de CK e um moderado efeito na perda da potência média do *sprint* de uma perna 24h após o exercício. Entretanto, não foi avaliado os marcadores inflamatórios após o exercício. Em outro estudo (JÄGER; PURPURA; KERKSICK, 2019) a curcumina reduziu a dor tardia e melhorou o desempenho de saltos verticais, nos dias subsequentes aos danos musculares causados pelo exercício. Entretanto, no presente estudo, o consumo de 500mg de curcumina associada à 20mg de piperina por 7 dias não foi capaz de promover aumento de desempenho físico no protocolo experimental de corrida, avaliado pela distância e tempo percorrido até a fadiga voluntária (Figura 6a) (grupo Curcumina $8,05 \pm 4,08$ km e grupo Placebo $8,09 \pm 3,72$ km e tempo de corrida (Figura 6b) (grupo Curcumina $35,89 \pm 17,54$ minutos e grupo Placebo $36,21 \pm 15,54$ minutos).

Em seguida, foi avaliado o efeito da suplementação com curcumina e piperina na contagem de células do sistema imune. Na Figura 7a, foi possível observar um aumento na contagem de leucócitos totais no momento Pós no GP. Este aumento está de acordo ao trabalho de Shin e Lee (2013) que identificou um aumento na contagem de leucócitos após a realização de uma sessão de corrida. Uma possível justificativa para esse aumento pode estar relacionada

ao aumento de neutrófilos e linfócitos, estimulados pelo aumento de catecolaminas (NIEMAN *et al.*, 1994). A suplementação estudada não foi capaz de influenciar a contagem destas células.

Dentre os leucócitos circulantes, os neutrófilos são as células mais abundante e compõem a principal barreira do sistema imune inato contra microrganismos, entretanto apresentam um curto período de vida, em torno de 8 a 12 horas na circulação sanguínea, antes de migrarem para o tecido (MAYADAS *et al.*, 2013). Foi observado no presente estudo (Figura 7b), um aumento semelhante entre os grupos Curcumina e Placebo, na contagem de neutrófilos 1h após a realização do protocolo experimental. Este aumento está possivelmente relacionado à desmarginação, principalmente da medula óssea, de neutrófilos para a corrente sanguínea mediado pela ação do cortisol e da IL-6 (WOLACH, *et al.*, 2000; TIDBALL, 2005). Este resultado foi observado em outro trabalho (FORTUNATO *et al.*, 2018), onde uma sessão de exercícios de força também elevou a contagem de neutrófilos 1 hora após o exercício físico.

Os monócitos formam a segunda subpopulação de leucócitos a aparecer no local danificado, e ao migrarem para os tecidos danificados, diferenciam-se em macrófagos, desempenhando um papel muito importante na modulação da resposta inflamatória (TIDBALL, 2005). Em nosso estudo (Figura 7c), era esperado um ligeiro aumento na contagem de monócitos nos momentos posteriores ao término do exercício (SHIN; LEE, 2013). Entretanto, não observamos alterações em nenhum dos grupos ou tempos avaliados.

Assim como os monócitos, os linfócitos são importantes no processo de regeneração tecidual pós-exercício, quando respondem de uma forma bifásica. Exibem aumento durante e imediatamente após o esforço, especialmente, das células NK, seguido de queda, que pode perdurar por várias horas (GLEESON, 2007). No presente estudo, foi observado um aumento na contagem de linfócitos imediatamente após ao termino do exercício, porém sem diferença significativa entre grupos (Figura 7d). Tal aumento pode ser justificado devido a ativação do sistema simpático em resposta ao aumento de catecolaminas, provocando um recrutamento de células de órgãos linfoides secundários (VOLEK, 2012). Já a redução observada 1h após o termino do exercício foi semelhante entre os grupos e não há um consenso na literatura sobre suas possíveis causas.

A terceira variável avaliada neste estudo foi o dano muscular. A corrida de rua, de intensidade média ou alta, é capaz de gerar um estresse mecânico resultando em micro lesões ao tecido muscular (CLARKSON, 1997). Este dano pode ser mensurado pela produção de CK (QU *et al.*, 2020), que desencadeia uma inflamação que ativa o NF- κ B (KRAMER e GOODYEAR, 2007). Era esperado um aumento na concentração de CK no sangue após a realização do protocolo experimental de corrida, uma vez que este aumento já havia sido

observado (MILLET *et al.*, 2011). Entretanto, pesquisas recentes (DELECROIX *et al.*, 2017; TANAB *et al.*, 2019; JÄGER; PURPURA; KERKSICK, 2019) sugerem que a curcumina poderia apresentar um efeito protetivo ao tecido muscular, reduzindo o dano causado pela corrida. Era esperado que este efeito protetivo poderia influenciar a resposta inflamatória, ou seja, quanto menor dano muscular, menor a inflamação. Porém, nosso protocolo experimental (Figura 8) foi capaz de causar dano muscular aos corredores de forma semelhante, sem diferença significativa entre grupos. Estes resultados diferem-se de outro estudo (MCFARLIN *et al.*, 2016), onde a curcumina foi capaz de reduzir concentrações de CK após um protocolo de treinamento de força no aparelho de *leg press*. Esta divergência pode ser devido às diferenças entre as demandas específicas entre os exercícios aeróbios e anaeróbios. Outro fator que poderia justificar esta diferença foi a pouca duração do protocolo experimental de corrida, uma vez que maior exposição à corrida poderia aumentar o dano muscular e por consequência, o efeito protetivo da curcumina poderia ser mais evidente.

Além do sistema imunológico, procuramos avaliar os possíveis impactos da curcumina no sistema inflamatório. A primeira citocina inflamatória analisada foi a interleucina 2 (IL-2). Foi possível perceber o aumento na concentração de IL-2 no grupo placebo 1h após a realização do protocolo experimental, em relação ao momento pré protocolo ($p = 0,013$) (Figura 9a). Este aumento também foi demonstrado em um estudo com corredores (KONRAD *et al.*, 2011). Por outro lado, a suplementação de 500mg de curcumina associado à 20mg de piperina foi capaz de reduzir a concentração de IL-2 no momento 1h após à realização do protocolo experimental em relação ao momento pré exercício ($p = 0,041$) e ao momento 1h Placebo ($p = 0,022$), o que poderia ser justificado devido à capacidade da curcumina em inibir a ligação entre IL-2 e seu receptor alfa, o que poderia afetar a expressão de IL-2 (OH; HWANG; HEO, 2018).

Em seguida, analisamos a concentração do TNF (Figura 9b). Foi observado um aumento significativo ($p = 0,004$) na concentração de TNF no grupo Placebo no momento 1h em relação ao momento pré protocolo experimental, corroborando o estudo de Pedersen (2001) que avaliou a resposta inflamatória de maratonistas. Neste trabalho, observamos uma inibição na produção de TNF devido ao consumo de curcumina, promovendo uma redução significativa ($p = 0,032$) no momento 1h Curcumina em relação ao momento pré Curcumina. Constatamos também uma diferença significativa ($p = 0,024$) entre os momentos 1h GC e 1h GP, indicando que a curcumina foi capaz de reduzir a concentração de TNF, indo de acordo com o estudo de (ALI *et al.*, 2018). O TNF é a primeira citocina inflamatória liberada após o dano muscular causado pelo exercício físico, induzindo a cascata inflamatória (BERNECKER *et al.*, 2011).

Porém, a curcumina promoveu uma provável inibição sobre a via NF- κ B, afetando a produção de TNF (ALI *et al.*, 2018; TANAB, 2019).

O IFN é uma citocina pró-inflamatória, que pode induz a produção de radicais tóxicos pelos macrófagos e participar da produção de TNF (JANEWAY, TRAVERS, WALPORT, 2007). Na Figura 9c, podemos perceber um aumento significativo ($p = 0,013$) na concentração de IFN no GP entre os momentos 1H e Pré, e este aumento foi diferente ($p = 0,034$) entre os grupos. Este aumento está de acordo com outro estudo (KOSTRZEWA-NOWAK *et al.*, 2020) e pode estar relacionado ao dano muscular causado pelo protocolo experimental, induzindo uma resposta pró-inflamatória (KOSTRZEWA-NOWAK *et al.*, 2020). Porém, a concentração de IFN não se alterou no grupo suplementado, sugerindo que a curcumina foi capaz de inibir seu aumento, corroborando os achados de Zamani (2017), onde a curcumina foi capaz de inibir a sinalização de IFN e impedir seu aumento sanguíneo.

No presente estudo, foi possível perceber um aumento, no grupo placebo, na concentração de IL-6 entre o momento pré e 1h ($p = 0,003$), sendo que a concentração foi diferente ($p = 0,038$) entre os momentos 1h Curcumina e 1h Placebo (Figura 9d). Este aumento já havia sido relatado em um estudo com corredores que foram avaliados após uma corrida em aclive (YARGIC *et al.*, 2019). Em parte, a elevação observada na IL-6 muscular e circulante pós exercício pode ser devida a macrófagos residentes no músculo ativados no local da lesão (PEDERSEN *et al.*, 2008). Outra possível justificativa para seu aumento, é devido a elevação da concentração de citocinas pró-inflamatória, como o TNF, IL-2 e IFN, que poderia estimular a produção de IL-6 com característica regulatória (PEDERSEN, 2005; PEDERSEN *et al.*, 2008). Neste estudo, não foi percebido nenhuma alteração na concentração de IL-6 no grupo curcumina, indicando uma possível ação inibitória, uma vez que a curcumina é capaz de inibir o NF- κ B (GHORBANI; MIRMIRAN; PARVIN, 2014; SANTIAGO *et al.*, 2015). Outra possível justificativa o comportamento estável da IL-6 no grupo curcumina pode estar relacionado ao efeito inibitório da curcumina sobre as citocinas pró-inflamatórias (IL-2, TNF e IFN), diminuindo uma possível resposta regulatória de IL-6 (PEDERSEN, 2005).

A última citocina avaliada foi a IL-10. Na figura 9e foi possível observar o aumento na concentração de IL-10 entre os momentos Pré e 1H GP. Este aumento era esperado em virtude do aumento da concentração de citocinas pró-inflamatórias, induzindo uma resposta anti-inflamatória (JANEWAY *et al.*, 2007), já que a IL-10 por ser uma citocina anti-inflamatória, necessita de estímulos inflamatórios para ser produzida (LIN *et al.*, 2000). Talvez, a capacidade anti-inflamatória da curcumina, ao impedir a expressão de citocinas inflamatórias

(IL-2, TNF e IFN) poderia limitar o estímulo para produção de IL-10. Entretanto, não foi encontrado diferença significativa entre os grupos Curcumina e Placebo.

8. CONCLUSÕES

Com base nos resultados encontrados neste projeto, podemos concluir que mesmo não alterando o número de células do sistema imune, a suplementação diária com 500mg de curcumina associada à 20mg de piperina durante sete dias foi capaz de reduzir os níveis plasmáticos das citocinas IL2 e TNF e inibir o aumento nos níveis de IFN e IL-6, promovidos após a realização de um protocolo experimental de corrida em esteira até a fadiga voluntária. Entretanto, a suplementação estudada não proporcionou melhoria do desempenho físico e não foi capaz de promover efeito protetivo ao dano muscular causado pelo protocolo experimental.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahmed F., Ijaz B, Ahmad Z, Farooq N, Sarwar MB e Husnain T. Modification of miRNA Expression through plant extracts and compounds against breast cancer: Mechanism and translational significance. **Phytomedicine**. 2020 68:153-168.

Allen J, Yi Sun Y, Woods JA. Exercise and the Regulation of Inflammatory Responses Progress in Molecular Biology and Translational. **Science**, 2015.

Alonso, J. Curcuma. In: ALONSO, J. Tratado de Fitofarmácicos e Nutracêuticos. São Paulo: **A C Farmacêutica**. 2016; 364 – 373.

Anand P, Thomas SG, Kunnnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Sung B, Tharakan ST, Misra K, Priyadarsini IK, Rajasekharan KN, Aggarwal BB. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. **Biochem Pharmacol**. 2008 Dec 1;76(11):1590-611.

Baldi A, Piccolo MT, Boccellino MR, Donizetti A, Cardillo I, La Porta R, et al. Apoptosis Induced by Piroxicam plus Cisplatin Combined Treatment Is Triggered by p21 in Mesothelioma. **Plos One**. 2011;6(8):e23569.

Bernecker C., Scherr J., Schinner S., Braun S., Scherbaum W. S., Halle M. Evidence for an exercise induced increase of TNF-a and IL-6 in marathon runners. **Scand J Med Sci Sports**, 2011.

Bielak-Zmijewska, A.; Grabowska, W.; Ciolko, A.; Bojko, A.; Mosieniak, G.; Bijoch, Ł.; Sikora, E. The Role of Curcumin in the Modulation of Ageing. *Int. J. Mol. Sci.* 2019, 20, 1239.
Bonanno DR, Landorf KB, Munteanu SE, Murley GS, Menz HB. Effectiveness of foot orthoses and shock-absorbing insoles for the prevention of injury: a systematic review and meta-analysis. **Br J Sports Med**. 2017; 86-96.

Buduma, K.; Chinde, S.; Dommati A.K.; Sharma; Shukla, A.; Srinivas, K.V.; Arigari, N.K; Khan, F.; Tiwari, A.K.; Grover, P.; Jonnala, K.K. Synthesis And Evaluation Of Anticancer And Antiobesity Activity Of 1-Ethoxy Carbonyl-3,5-Bis (3'-Indolyl Methylene) -4- Piperidone Analogs. **Bioorganic e medicinal chemistry letters**, 2016, 73-77.

Chavarria D, Silva T, Magalhães D S, Remião F, Borges F. Lessons from black pepper: piperine and derivatives thereof. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, 2016, 245-264.

Chen S, Fang L, Guo W, et al. Control of T_{reg} cell homeostasis and immune equilibrium by Lkb1 in dendritic cells. **Nat Commun**. 2018;9(1):5298.

Chen T, Zhao L, Chen S, Zheng B, Chen H, Zeng T, Sun H, Zhong S, Wu W, Lin X e Wang L. The curcumin analogue WZ35 affects glycolysis inhibition of gastric cancer cells through ROS-YAP-JNK pathway. **Food Chem Toxicol**. 2020;137:111131.

Chiba, T.; Ishiguro, H.; Matsumoto, S.; Tsujiko, K.; Tsujiko, K.; Hashiguchi, M.; Sasaki, H.; Otsuka, Y.; Imaizumi, A.; Kanai, M. Escalating dose and pharmacokinetic study of

nanoparticles curcumin, a potential anticancer agent with improved bioavailability, in healthy human volunteers. **Cancer Chemother Pharmacol**, 2012; 65-70.

Collao N., Rada I., Francaux M., Deldicque L. & Zbinden-Foncea H. Anti-Inflammatory Effect of Exercise Mediated by Toll-Like Receptor Regulation in Innate Immune Cells – A Review. **International Reviews of Immunolog**, 2019.

Cruz, M. S., Ivata, R.B. e Claro, R.M. Tendência da prática de atividade física no lazer entre adultos no Brasil (2006-2016), **Cad. Saúde Pública** 2018; 34(10):e00114817.

Dallari MM. Corrida de rua: um fenômeno sociocultural contemporâneo. [dissertação]. São Paulo: **Universidade de São Paulo**; 2009.

Delecroix B, Abaïdia AE, Leduc C, Dawson B, Dupont G. Curcumin and Piperine Supplementation and Recovery Following Exercise Induced Muscle Damage: A Randomized Controlled Trial. **J Sports Sci Med**. 2017;16(1):147–153.

Drobnic, F. Riera, J.; Appendino, G.; Toqni S.; Franceschi, F.; Valle, X.; Pons, A.; Tur J.; Reduction of delayed onset muscle soreness by a novel curcumin delivery system (Meriva®): a randomised, placebo-controlled trial. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**. 2014; v. 11, n. p. 11-31.

Estruel-Amades, S., Camps-Bossacoma, M., Massot-Cladera, M. Changes in the innate immune system due to exhaustive exercise in intensely trained rats. **Sci Rep**, 2020; 10, 967.

Falgiano PA, Gillum TL, Schall ZJ, Strag HR, Kuennen MR. Dietary curcumin supplementation does not alter peripheral blood mononuclear cell responses to exertional heat stress. **Eur J Appl Physiol**. 2018 Dec;118(12):2707-2717.

Fielding R, Riede L, Lugo JP, Bellamine A. l-Carnitine Supplementation in Recovery after Exercise. **Nutrients**. 2018 Mar 13;10(3):349.

Fleg JL. Exercise Therapy for Older Heart Failure Patients. **Heart Fail Clin**. 2017;13(3):607-617.

Ghorbani, Z.; Hekmatdoost, A.; Mirmiran, P.; Anti-Hyperglycemic and Insulin Sensitizer Effects of Turmeric and Its Principle Constituent Curcumin. **International Journal of Endocrinology and Metabolism**, 2014v. 12, n.4, p. 1- 9.

Gleeson M. Immune function in sport and exercise. **J Appl Physiol**. 2007;103:693-9.

Gonçalves, G. H. T. Corrida de rua: um estudo sobre os motivos de adesão e permanência de corredores amadores em Porto Alegre. 2011. 52p. Monografia, Departamento de Educação Física da Escola de Educação Física, **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, 2011.

Gonzalo-Calvo D, Dávalos A, Montero A, García-González A, Tyshkovska I, González-Medina A, Soares S M. A., Martínez-Cambor P, Casas-Agustench P, Rabadán M, Díaz-Martínez Ál E., Úbeda N, Iglesias-Gutiérrez E. Circulating inflammatory miRNA signature in response to different doses of aerobic exercise. **J Appl Physiol**, 2015; 119: 124 –134.

Gorgani L, Mohammadi M, Najafpour GD, et al. Piperine-the bioactive compound of black pepper: from isolation to medicinal formulations. **Compr Rev Food Sci Food Safety**. 2017; 16: 124–140.

Grounds MD, Garrett KL, Lai MC, Wright WE, Beilharz MW. Identification of skeletal muscle precursor cells in vivo by use of MyoD1 and myogenin probes. **Cell Tissue Res**. 1992;267(1):99-104.

Hatab HM, Abdel Hamid FF, Soliman AF, Al-Shafie TA, Ismail YM, El-Houseini ME. A combined treatment of curcumin, piperine, and taurine alters the circulating levels of IL-10 and miR-21 in hepatocellular carcinoma patients: a pilot study. **J Gastrointest Oncol**. 2019; 10(4):766–776.

Hatcher, H.; Planalp, R.; Cho, J.; Torti, F. M.; Torti, S. V. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials. **Cellular and Molecular Life Sciences**, 2008; v. 65, n. 11, p. 1631–1652.

Hennigar S R, McClung, J P, Pasiakos, S M. Nutritional interventions and the IL-6 response to exercise. **Faseb Journal**, 2017.

Higgins MR, Izadi A, Kaviani M. Antioxidantes e desempenho em exercícios: com foco na suplementação de vitamina E e C. **Int J Environ Res Saúde Pública**. 2020; 17 (22): 8452.

Hojman P, Gehl J, Christensen JF, Pedersen BK. Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment. **Cell Metab**. 2018 Jan 9;27(1):10-21.

Horn .PL., WestD N.P., B. PyneG. KoerbinS. J. LehtinenP. A. FrickerA. W. Cripps. Routine exercise alters measures of immunity and the acute phase reaction. **European Journal of Applied Physiology**. 2015; 407–415.

Huang WC, Chiu WC, Chuang HL, et al. Effect of curcumin supplementation on physiological fatigue and physical performance in mice. **Nutrients**. 2015;7(2):905–921.

Jackson M J, Vasilaki A, McArdle A. Cellular mechanisms underlying oxidative stress in human exercise. **Free Radical Biology and Medicine**, 2016; v. 18, n.16, p 45-52.

Jäger R, Purpura M, Kerksick CM. Eight Weeks of a High Dose of Curcumin Supplementation May Attenuate Performance Decrements Following Muscle-Damaging Exercise. **Nutrients**. 2019; 11(7):1692.

Janeway CA, Travers P, Walport M, Capra J. *Imunobiologia: O sistema imune na saúde e na doença* – 6 ed. 2007; **Editora Artmed**.

Kawanishi N, Kato K, Takahashi M, Mizokami T, Otsuka Y, Imaizumi A, Shiva D, Yano H, Suzuki K. Curcumin attenuates oxidative stress following downhill running-induced muscle damage. **Biochem Biophys Res Commun**. 2013 Nov 22;441(3):573-8.

Kim JH, Gupta SC, Park B, Yadav VR, Aggarwal BB. Turmeric (Curcuma longa) inhibits inflammatory nuclear factor (NF)-κB and NF-κB-regulated gene products and induces death

receptors leading to suppressed proliferation, induced chemosensitization, and suppressed osteoclastogenesis. **Mol Nutr Food Res.** 2012; 56(3):454–465.

Konrad M., Nieman D. C., Henson D. A., Krista M. Kennerly K. M., Sandra J. Wallner-Liebmann F. J., The Acute Effect of Ingesting a Quercetin-Based Supplement on Exercise-Induced Inflammation and Immune Changes in Runners. **International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism**, 2011, 21, 338-346.

Kostrzewa-Nowak D, Ciechanowicz A, Clark JSC, Nowak R. Damage-Associated Molecular Patterns and Th-Cell-Related Cytokines Liberated after Progressive Effort. **J Clin Med.** 2020; 9 (3): 876. Publicado em 23 de março de 2020.

Kramer HF, Goodyear LJ. Exercise, MAPK, and NF-kappaB signaling in skeletal muscle. **J Appl Physiol** (1985). 2007 Jul;103(1):388-95.

Kreider R.B., Wilborn C.D., Taylor L., Almada A.L., Collins R., Cooke M., Earnest C.P., Greenwood M., Kalman D.S., Kerksick C.M., et al. ISSN exercise & sport nutrition review: Research & recommendations. **J. Int. Soc. Sports Nutr.** 2010.

Li Q., Sun J., Mohammadtursun N., Wu J., Dong J., Li L. . Curcumin inhibits cigarette smoke-induced inflammation via modulating the PPAR γ -NF- κ B signaling pathway. **Food Funct.** 2019 Dec 11;10(12):7983-7994.

Lira F.S, Neto J.R, Pimentel G.D, Caperuto E.C, Mello M.T, Bruno Rodrigues B., Marques S.O, Souza C. T, Santos R.V.T.Importance of the physiological effects of exercise on health promotion. **Revista Inova Saúde**, vol. 1, 2012.

Manoy P, Yuktanandana P, Tanavalee A, Anomasiri W, Ngarmukos S, Tanpowpong T, Honsawek S. Vitamin D Supplementation Improves Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients. **Nutrients.** 2017 Jul 26;9(8):799.

Marcucci-Barbosa L.S.; Martins-Junior F.; Lobo L.F.1; Morais M.G.; Moreira J.M.; Vieira E. L. M. e Nunes-Silva A. 10 km running race induces an elevation in the plasma myokine level. **Springer Nature**, 2019.

Marquardt J.U., Gomez-Quiroz L., Arreguin C. L.O., Pinna F., Lee Y.H., Kitade M., Domínguez M.P., Castven D., Breuhahn K., Conner E.A., Galle P.R., Andersen J.B., Factor V.M., Thorgeirsson S.S. Curcumin effectively inhibits oncogenic NF- κ B signaling and restrains stemness features in liver cancer. **J Hepatol.** 2015 Sep;63(3):661-9.

Mayadas, T. N.; Cullere, X.; Lowell, C. A. The multifaceted functions of neutrophils. *Annual Review of Pathology*, v. 9, p. 181-218, 2013.

Mcardle, W.D.; Katch, F.I. Katch, V.L. Fisiologia do Exercício: energia, nutrição e desempenho humano. **Editora Guanabara Koogan.** Oitava edição, 2016.

McFarlin BK, Venable AS, Henning AL, et al. Reduced inflammatory and muscle damage biomarkers following oral supplementation with bioavailable curcumin. **BBA Clin.** 2016; 5:72–78.

Melmer A, Kempf P, Laimer M. The Role of Physical Exercise in Obesity and Diabetes. **Praxis** (Bern 1994). 2018 Aug;107(17-18):971-976.

Mielgo-Ayuso J, Calleja-Gonzalez J, Del Coso J, Urdampilleta A, León-Guereño P, Fernández-Lázaro D. Caffeine Supplementation and Physical Performance, Muscle Damage and Perception of Fatigue in Soccer Players: A Systematic Review. **Nutrients**. 2019 Feb 20;11(2):440.

Mikkelsen UR, Raastad T, Peake JM. Leucocytes, cytokines and satellite cells: what role do they play in muscle damage and regeneration following eccentric exercise? **Exerc Immunol Rev**. 2012;18:42-97.

Millet GY, Tomazin K, Verges S, Vincent C, Bonnefoy R, Boisson R-C, et al. Neuromuscular consequences of an extreme mountain ultra-marathon. **PLoS One**. 2011;6:e17059.

Moldoveanu A.I, Shephard R.J, Shek P.N. The cytokine response to physical activity and training. **Sports Medicina**, 2001; n. 31, v.2, p. 1115-144.

Neves, P.; Tenorio, T.; Lins, T. A.; Muniz, M. T. C. Acute effects of high- and low-intensity exercise bouts on leukocyte counts. **J Exerc Sci Fit**, 13, n. 1, p. 24-28, 2015.

Nieman DC, Davis JM, Brown VA, Henson DA, Dumke CL, Utter AC, et al. Influence of carbohydrate ingestion on immune changes after 2 h of intensive resistance training. **J Appl Physiol**, 2004;96:1292-8.

Nimmo MA, Leggate M, Viana JL, King JA. The effect of physical activity on mediators of inflammation. **Diabetes ObesMetab**. 2013; 15Suppl 3:51-60.

Oh JG, Hwang DJ, Heo TH. Direct regulation of IL-2 by curcumin. **Biochem Biophys Res Commun**. 2018 Jan 1;495(1):300-305.

OISHI Y, MANABE I. MACROPHAGES IN INFLAMMATION, REPAIR AND regeneration, **International Immunology**, 2018; 511–528.

Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans-effect of intensity of exercise. **Eur J Appl Physiol**. 2000 Dec;83(6):512-5.

Panahi Y, Khalili N, Sahebi E, Namazi S, Simental-Mendía LE, Majeed M, Sahebkar A. Effects of Curcuminoids Plus *Piperine* on Glycemic, Hepatic and Inflammatory Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. **Drug Res** (Stuttg). 2018; 68(7):403-409.

Peake JM, Neubauer O, Walsh NP, Simpson RJ. Recovery of the immune system after exercise. **J Appl Physiol**, 2017.

Pedersen BK. Physical activity and muscle-brain crosstalk. **Nat Rev Endocrinol**. 2019 Jul;15(7):383-392.

Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. **Physiol Rev** 2008;88(4): 1379e406.

Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Exercise and interleukin-6. **Curr Opin Hematol.** 2001 May;8(3):137-41.

Pedersen, Bente Klarlund. Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. **European Journal of Clinical Investigation**, 2017;600-611.

Priyadarsini Kavirayani Indira. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. **Molecules**, vol. 19,12 20091-112. 1 Dec. 2014.

Pyne, D.B., Exercise-induced muscle damage and inflammation: a review. **Australian Journal of Science and medicine in sport**, v. 26, n. 34, p. 49-58, 1994.

Qu, C., Wu, Z., Xu, M., Qin, F., Dong, Y., Wang, Z., & Zhao, J. (2020). Cryotherapy Models and Timing-Sequence Recovery of Exercise-Induced Muscle Damage in Middle- and Long-Distance Runners. **Journal of athletic training**, 55(4), 329–335.

Rehman A, Mehmood H M, Haneef M, Gilani A H, Ilyas M, Siddiqui B S, Ahmed M. Potential of black pepper as a functional food for treatment of airways disorders. **J Funct Foods** 2015; 19: 126–140.

Santiago, V.S.; Silva, G.P.M.; Ricardo, D.D. Lima, M.E.F. Curcumina, o pó dourado do açafraão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. **Química Nova**, 2015; 38(4), 538-552.

Scalco, L. M. Por isso corro demais. Notas etnográficas de uma corredora iniciante. **Revista Brasileira de Sociologia da Emoção**, 2010; v9, n 25, p. 312-355.

Sciberras, J. N., S. Galloway, A. Fenech, G. Grech, C. Farrugia, D. Duca, and J. Mifsud. 2015. The effect of turmeric (Curcumin) supplementation on cytokine and inflammatory marker responses following 2 hours of endurance cycling. **Journal of the International Society of Sports Nutrition** 12 (1):5–10.

Sethi G.; Rane G.; Kanchi M.M ; Arfuso F; ChinnaThambi A. ; Zayed M.E. ; Alharbi S.A. ; Tan B.K ; Kumar A.P; Shanmugam M.K . The Multifaceted Role of Curcumin in Cancer Prevention and Treatment. **Molecules**, 2015; v.20, n. 2, p.2728-2729.

Shen L, Ji HF. The pharmacology of curcumin: is it the degradation products? **Trends Mol Med.** 2012;138-44.

Shin Y. O.; Lee J. B. Leukocyte chemotactic cytokine and leukocyte subset responses during ultra-marathon running. **Cytokine**, 2013; v. 61, p. 364-369.

Silva F O C, Macedo D V. Physical exercise, inflammatory process and adaptive condition: an overview. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, 2011.

Silveira, LS, Antunes Bde, M., Minari, AL, dos Santos, RV, Neto, JC. E Lira, FS. Polarização de macrófagos: implicações sobre doenças metabólicas e o papel do exercício. **Crit. Rev. Eukaryot.** 2016;26, 115–132.

Singh S, Jamwal S, Kumar P. Neuroprotective potential of Quercetin in combination with piperine against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity. **Neural Regen Res.** 2017;12(7):1137–1144.

Steven A. Basham, Hunter S. Waldman, Ben M. Krings, John Lamberth, JohnEric W. Smith & Matthew J. McAllister. Effect of Curcumin Supplementation on Exercise-Induced Oxidative Stress, Inflammation, Muscle Damage, and Muscle Soreness. **Journal of Dietary Supplements**, 2019.

Sumit Mukherjee S., Baidoo J.N.E., Fried A. e Banerjee P. Using Curcumin to Turn the Innate Immune System Against Cancer. **Biochemical Pharmacology**, 2020.

Suzuki, K.; Yamada, M.; Kurakake, S. Circulating cytokines and hormones with immunosuppressive but neutrophil-priming potentials rise after endurance exercise in humans. **European Journal Applied Physiology**, 2000; v.81, n.4, p.281-287.

Szymanski MC, Gillum TL, Gould LM, Morin DS, Kuennen MR. Short-term dietary curcumin supplementation reduces gastrointestinal barrier damage and physiological strain responses during exertional heat stress. **J Appl Physiol** (1985). 2018 Feb 1;124(2):330-340.

Tanabe Y, Chino K, Ohnishi T, Ozawa H, Sagayama H, Maeda S, Takahashi H. Effects of oral curcumin ingested before or after eccentric exercise on markers of muscle damage and inflammation. **Scand J Med Sci Sports.** 2019 Apr;29(4):524-534.

Tidball J.G. Inflammatory processes in muscle injury and repair. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** 2005;288:R345-R353.

Tijardović M, Marijančević D, Bok D, et al. Intense Physical Exercise Induces an Anti-inflammatory Change in IgG N-Glycosylation Profile. **Front Physiol.** 2019.

Vecchione R, Quagliariello V, Calabria D, Calcagno V, De Luca E, Iaffaioli RV, et al. Curcumin bioavailability from oil in water nano-emulsions: in vitro and in vivo study on the dimensional, compositional and interactional dependence. **J Control Release.** 2016;233:88–100.

Wei Tan AC, Leong WH, Vijayabalan S, Arya A, Wong EH, Rizwan F, Bindal U, Koshy S, Madhavan P. Synergistic Effects of Curcumin and Piperine as Potent Acetylcholine and Amyloidogenic Inhibitors With Significant Neuroprotective Activity in SH-SY5Y Cells via Computational Molecular Modeling and in vitro Assay. **Front Aging Neurosci.** 2019;11:206.

Winters-Stone KM, Dobek J, Nail L, Bennett JA, Leo MC, Naik A, Schwartz A. Strength training stops bone loss and builds muscle in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized, controlled trial. **Breast Cancer Res Treat.** 2011 Jun;127(2):447-56.

Yalouris, N. *Os Jogos Olímpicos na Grécia Antiga: Olímpia antiga e os Jogos Olímpicos Superv.*). Tradução Luiz Alberto Machado Cabral. 1ªed. São Paulo: **Odysseus Editora**, 334p, 2004.

Yargic M. P., Torgutalp S., Akin s., Babayeva N., Torgutalp M., Demirel A. H. Acute long-distance trail running increases serum IL-6, IL-15, and Hsp72 levels. **Appl Physiol Nutr Metab.** 2019 Jun;44(6):627-631.

Vogel, A.; Pelletier; **Journal de Pharmacie** 1815, I:289.

Milobedeska, J.; Kostanecki, V.; Lampe, V; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1910, 43, 2163; Lampe, V.; Milobedeska, J; **Ber. Dtsch. Chem. Ges.** 1913, 46, 2235.

Zhou, H.; Beevers, C.S.; Huang, S. The targets of curcumin. *Current Drug Targets.* **Hilversun**, 2011;v.12, n.3, p.332-347.