



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ - REITORIA DE PESQUISA E PÓS - GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL**

ISABELA CRISTINA BANDEIRA FRAGA

**Investigação do potencial da curcumina como agente imunoterápico contra a
salmonelose experimental**

**RECIFE - PE
2024**



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ - REITORIA DE PESQUISA E PÓS - GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL**

ISABELA CRISTINA BANDEIRA FRAGA

Investigação do potencial da curcumina como agente imunoterápico contra a salmonelose experimental

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito para título de Mestre em Biociência Animal.

Orientador: Prof. Dr. José Vitor Moreira Lima Filho.

**RECIFE - PE
2024**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- F811i FRAGA, ISABELA
Investigação do potencial da curcumina como agente imunoterápico contra a salmonelose experimental:
Avaliação da curcumina na modulação da resposta imune em modelos de salmonelose / ISABELA FRAGA. -
2024.
62 f. : il.
- Orientador: Jose Vitor Moreira Lima Filho.
Inclui referências.
- Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em
Bióciência Animal, Recife, 2024.
1. Curcumina. 2. fitoterápicos. 3. salmonelose. I. Filho, Jose Vitor Moreira Lima, orient. II. Título

CDD 636.089

ISABELA CRISTINA BANDEIRA FRAGA

Investigação do potencial da curcumina como agente imunoterápico contra a salmonelose experimental

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito para título de Mestre em Biociência Animal.

Aprovado (a) em: 29 / 02 / 2024.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. José Vitor Moreira Lima Filho (Orientador)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Valdemiro Amaro de Souza Junior (Examinador Interno)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Profa. Dra. Rossana de Aguiar Cordeiro (Examinadora Externa)
Universidade Federal do Ceará

Prof. Dr. Jefferson Soares de Oliveira (Examinador Externo)
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

Agradecimentos

À medida que concluo esta jornada acadêmica, é impossível não expressar minha sincera gratidão a todos aqueles que tornaram possível este feito. Primeiramente, quero expressar minha profunda apreciação ao meu orientador, o professor Dr. José Vitor Moreira Lima Filho, cuja orientação, sabedoria e constante incentivo foram fundamentais para a realização deste trabalho. Seu compromisso e visão crítica moldaram não apenas esta dissertação, mas também meu crescimento como estudante e pesquisadora.

À Universidade Federal Rural de Pernambuco, meu profundo reconhecimento pela infraestrutura, recursos e ambiente de aprendizado que proporcionaram o cenário ideal para o desenvolvimento deste estudo. Minha gratidão se estende aos meus colegas de laboratório LAMIM: Lucas, Kassia, Esther, Rose, Joyce e Victor, pela colaboração, troca de conhecimentos e momentos compartilhados.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo suporte financeiro. Seu investimento na pesquisa é um catalisador para o avanço do conhecimento e do potencial humano.

Ao Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA- UFPE), pela gentileza de fornecerem os animais para viabilizar este estudo e pela constante prontidão em auxiliar.

À equipe do Laboratório de Bacterioses da UFRPE, por todo o suporte e apoio durante a pesquisa.

Ao professor Valdemiro Amaro e à equipe do Laboratório de Histologia, em especial Alluanan, pela assistência nas análises histopatológicas;

Agradeço também aos membros da banca de avaliação, pela dedicação em analisar e aprofundar-se em meu trabalho, oferecendo valiosas contribuições e perspectivas enriquecedoras.

Não posso deixar de mencionar minha família e amigos, cujo apoio incondicional, encorajamento e paciência foram a força motriz que me impulsionou até aqui. Suas palavras de ânimo nos momentos mais desafiadores foram um lembrete constante do valor de persistir em busca dos meus objetivos.

Esta dissertação é o resultado do esforço coletivo, e é com profundo respeito e reconhecimento que expresso minha gratidão a todos que contribuíram para este sucesso. Cada um de vocês desempenhou um papel vital nessa conquista e sou imensamente grata por isso.

Muito obrigada!

Resumo

Dentre as bactérias que causam infecções alimentares, destacam-se espécies do gênero *Salmonella*, capazes de provocar gastroenterites e doença sistêmica que pode evoluir para óbito, o que gera uma demanda constante por novas abordagens terapêuticas. A curcumina tem sido relatada por suas propriedades medicinais, sendo um fitoterápico promissor. Nesta pesquisa, seu potencial foi examinado em um modelo de salmonelose experimental causada por *S. enterica* sorotipo Typhimurium, que acomete várias espécies animais de importância agropecuária e os seres humanos. Inicialmente, foi avaliado o efeito antimicrobiano direto da curcumina contra *S. Typhimurium* in vitro. Macrófagos peritoneais dos camundongos foram obtidos da cavidade peritoneal, infectados com *S. Typhimurium* e tratados com curcumina, adicionalmente, camundongos Swiss foram infectados, via intraperitoneal, com uma suspensão bacteriana e tratados com curcumina nas dosagens de 1 e 10 mg/kg. Como controle, foram utilizados animais infectados e tratados com 10 mg/kg de gentamicina e também animais não tratados (grupo PBS). Após 72 horas, os animais foram submetidos à eutanásia e foi realizada a coleta do fígado, fluido peritoneal e sangue. A seguir, foi quantificado o número de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) nessas amostras e a contagem total e diferencial de leucócitos no fluido peritoneal e sangue. Os resultados preliminares indicam que a curcumina não foi eficaz no controle da infecção por *S. Typhimurium* nos órgãos-alvo dos camundongos, porém não demonstrou citotoxicidade nas doses testadas. Entretanto, a análise histológica do fígado revelou benefícios estatisticamente significativos na administração de curcumina em relação aos grupos controle. Estes achados sugerem o potencial da curcumina contra a salmonelose, embora sejam necessários estudos adicionais para elucidar seus mecanismos de ação.

Palavras-chave: Curcumina, fitoterápicos, salmonelose.

Abstract

Among foodborne bacteria causing infections, species of the genus *Salmonella* can cause gastroenteritis and severe systemic disease that can lead to death. Thus, there is a constant demand for new therapeutic approaches. Curcumin has been reported for its medicinal properties, being a promising herbal medicine. Here, the therapeutic potential of curcumin was investigated in an experimental model of salmonellosis caused by *S. enterica* serotype Typhimurium. The disease affects various animal species of agricultural importance and humans. Initially, the direct antimicrobial effect of curcumin against *S. Typhimurium* was evaluated in vitro. Then, macrophages from the peritoneal cavity of Swiss mice were infected with *S. Typhimurium* and treated with curcumin. Additionally, Swiss mice were infected intraperitoneally with a bacterial suspension and treated with curcumin at doses of 1 and 10 mg/kg. Infected mice administered with gentamicin (10 mg/kg) or phosphate saline (PBS) were used as controls. After 72 hours, the animals were euthanized, and liver, peritoneal fluid, and blood were collected. Colony Forming Units (CFU) were quantified in these samples, and leukocyte counts were performed in peritoneal fluid and blood. Preliminary results indicate that curcumin was not cytotoxic to macrophages, however it was not effective in controlling *S. Typhimurium* infection in mice target organs. Histological analysis of the liver revealed statistically significant benefits of administration of curcumin in relation to the control groups. These findings suggest the potential of curcumin against salmonellosis, although further studies are needed to elucidate its action mechanisms.

Key-words: Curcumin, herbal remedies, salmonellosis.

Sumário

1. Introdução	10
2. Revisão bibliográfica	12
2.1 Curcumina	12
2.2 Ação anti-inflamatória da Curcumina.....	15
2.3 <i>Salmonella enterica</i> Sor. Typhimurium.....	16
2.4 Processo patogênico	18
2.5 Manifestações clínicas	20
2.6 Epidemiologia e impactos na saúde pública	21
3. Objetivos	23
3.1 Objetivo Geral	23
3.2 Objetivos Específicos	23
4. Material e métodos	24
4.1 Animais	24
4.2 Procedência da curcumina e <i>S. Typhimurium</i>	24
4.3 Ensaio de ação antimicrobiana direta da Curcumina.....	25
4.4 Citotoxicidade da curcumina em culturas de macrófagos peritoneais.....	25
4.5 Tratamento de macrófagos peritoneais infectados com <i>Salmonella</i>	26
4.6 Tratamento de camundongos Swiss infectados com <i>Salmonella</i>	27
4.7 Análises de amostras biológicas	27
4.8 Quantificação bacteriana.....	28
4.9 Contagem total e diferencial de leucócitos	28
4.10 Histopatologia	29
4.11 Estatística	29
5. Resultados	30
6. Discussão	39
7. Considerações finais	44
8. Referências	45

Lista de figuras

- FIGURA 1.** Ensaio de atividade antibacteriana in vitro da curcumina contra *Salmonella enterica* Sor. Typhimurium..... 30
- FIGURA 2.** Ensaio de citotoxicidade da curcumina com macrófagos peritoneais de camundongos Swiss..... 31
- FIGURA 3.** Efeito anti-infeccioso da curcumina em macrófagos peritoneais de camundongos Swiss infectados com *Salmonella enterica* Sor. Typhimurium..... 32
- FIGURA 4.** Peso médio do baço dos camundongos tratados com a curcumina e infectados com *S. Typhimurium*..... 33
- FIGURA 5.** Quantificação de bactérias nos órgãos de camundongos tratados com Curcumina e infectados com *S. Typhimurium* 34
- FIGURA 6.** Parênquima hepático de camundongos Swiss infectados por *Salmonella Typhimurium* tratados com gentamicina e diferentes concentrações de curcumina..... 36
- FIGURA 7.** Danos hepáticos causados por *Salmonella Typhimurium* em camundongos Swiss tratados com gentamicina e diferentes concentrações de curcumina..... 38

Lista de tabelas

Tabela 1. Contagem de leucócitos no líquido peritoneal e na corrente sanguínea de camundongos Swiss infectados com <i>S. Typhimurium</i> e tratados com Curcumina.....	35
---	----

Lista de abreviaturas

- ANOVA - Análise de Variância
- AP-1- Fator de transcrição
- CEUA - Comissão de Ética no Uso de Animais
- Células NK - células assassinas naturais
- CD8 e CD86 - Proteínas coestimuladoras na ativação de linfócitos T.
- CONCEA - Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal
- COX -2 - Enzima ciclooxygenase-2
- DMSO - Dimetilsulfóxido
- DRC - Doença renal crônica
- INOS - Indução da Óxido Nítrico Sintase
- IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12 - Interleucinas
- JAK-STAT - Via de sinaliz
- LOX - 5 - lipoxigenase-5
- MCP - Proteína quimioatraente de monócitos
- MIP - 1 alfa 0 - Proteína inflamatória 1 alfa de macrófagos
- MHC - Complexo Principal de Histocompatibilidade
- NTS - Não-tifoidal
- NF-k beta - Fator de transcrição
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- PAMPs - Padrões moleculares associados ao patógeno
- PBS - Tampão fosfato-salino
- PCR - Reação em Cadeia da Polimerase
- RPM - Rotações por minuto
- RPMI - Roswell Park Memorial Institute Medium
- S. Typhimurium - *Salmonella* Typhimurium
- TNF- alfa - Fator de Necrose Tumoral alfa

1. Introdução

Dentre as bactérias que causam infecções alimentares, destacam-se espécies do gênero *Salmonella*, bacilos gram-negativos e anaeróbios facultativos, capazes de provocar gastroenterites em uma grande variedade de animais, incluindo seres humanos, que podem evoluir para graves quadros clínicos e, em alguns casos, a morte (Tessari *et al.*, 2003; Cardoso *et al.*, 2006). São reconhecidas duas espécies de *Salmonella* spp.: *S. bongori* e *S. enterica*. *S. enterica* inclui seis subespécies, sendo que a subespécie I (*S. enterica* Subsp. *enterica*) apresenta mais de dois mil sorotipos, denominados em forma não itálica. Os sorotipos de *Salmonella* não-tifoidal (NTS) podem causar gastroenterite em humanos saudáveis e diversos grupos animais, sendo causa comum de sepse letal em indivíduos imunocomprometidos (Crump *et al.*, 2015). Já os sorotipos *S. enterica* sor. Typhi e *S. enterica* sor. Paratyphi, causam a febre tifoide e paratifoide, respectivamente, de grande relevância para a saúde pública humana, provocando mortalidade que varia de 150-250 mil anualmente (Crump e Mintz, 2010).

No Brasil, as salmoneloses estão relacionadas às gastroenterites agudas e não sistêmicas, mas a febre tifóide é responsável por mortalidade de 1,5%, segundo dados apresentados no Manual Integrado de Vigilância e Controle da Febre Tifóide, do Ministério da Saúde do Brasil (Ministério da Saúde, 2006; Ministério da Saúde, 2008; Ministério da Saúde, 2010). Os sorotipos de *Salmonella* provocam diferentes sintomatologias, em decorrência de variação no mecanismo de patogenicidade bacteriano e também da idade e resposta imune do hospedeiro (Maijala *et al.*, 2005; Carvalho *et al.*, 2005). As principais medidas preventivas para evitar a doença incluem acesso a fontes de água e alimento de boa qualidade higiênico-sanitária. Assim, o monitoramento microbiológico de alimentos é fator de grande interesse econômico para os países que são acometidos por essas patologias (Lustosa *et al.*, 2021). Os tratamentos para a salmonelose incluem anti-inflamatórios e antibióticos. Considerando os modelos de estudo da doença, o sorotipo *S. Typhimurium* tem sido utilizado para reproduzir infecções disseminadas graves em animais de laboratório e, portanto, investigar estratégias de combate à infecção (Libby *et al.*, 2010).

Nesse contexto, compostos imunoterapêuticos representam uma inovação no combate a infecções, pois tem como alvo a ativação das defesas imunes

antimicrobianas do hospedeiro. Assim, recursos naturais provenientes de plantas com propriedades profiláticas, curativas e paliativas têm sido investigados em pequena escala e em nível industrial (Macedo, 2019). Dentre esses fitoterápicos, a curcumina, substância que pertence à classe dos polifenóis e extraída do rizoma da espécie *Curcuma longa*, tem sido reportada por suas propriedades terapêuticas contra doenças crônicas e neurológicas e também, como, anti-inflamatório, antimicrobiano, antiparasitário, anticancerígeno, cicatrizante e digestivo (Teiten *et al.*, 2010; Aggarwal *et al.*, 2013; Sony, D.; Latheef, L.; Kamath, K. *et al.*, 2014; Maniglia *et al.*, 2014). É conhecida na culinária como “curry spice”, sendo um dos temperos mais utilizados, especialmente na Índia, geralmente consumido na forma de pó seco.

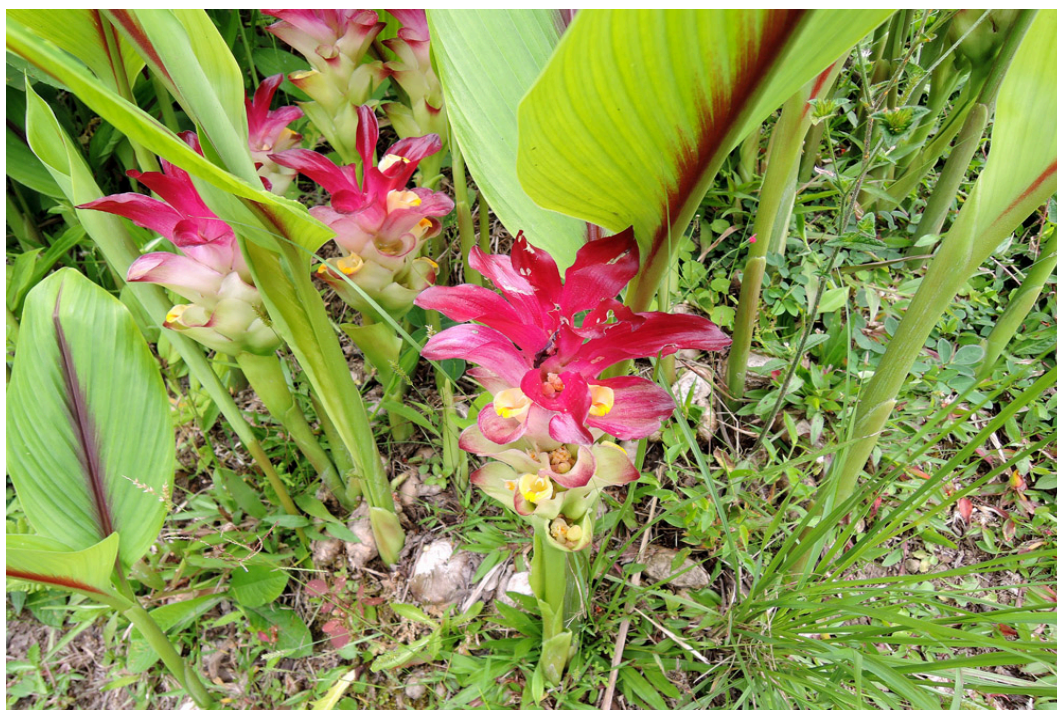
A curcumina possui composição química variada, incluindo terpenos voláteis e curcuminoides (componentes da porção não-volátil) (Tavares *et al.*, 2019).

Os mecanismos de ação da curcumina estão relacionados com a ativação/modulação da resposta imunológica, mas seu potencial imunoterapêutico não foi previamente explorado no contexto de infecções bacterianas disseminadas. Assim, no presente trabalho, a curcumina será avaliada em relação a sua capacidade anti-inflamatória e anti-infectiva em modelos de infecções experimentais causadas por *S. enterica* Subsp. *enterica* Sor. Typhimurium.

2. Revisão bibliográfica

2.1 Curcumina

A curcumina é o princípio ativo da cúrcuma ou açafrão - da - terra, elemento orgânico presente de forma natural nas raízes da planta *Curcuma longa* (Tavares *et al.*, 2019; Gupta *et al.*, 2012). Na gastronomia indiana e asiática, a curcumina é amplamente utilizada na forma de um pó de coloração amarelada (Sueth-Santiago *et al.*; 2015; Sony *et al.*, 2014).



Curcuma longa

Fonte: Plants y Hongos. (s.d.). *Curcuma longa*. Plants y Hongos Herbarium. Recuperado de https://www.plantasyhongos.es/herbarium/htm/Curcuma_longa.htm.

A curcumina tem sido extensivamente examinada devido às suas características contribuírem com vários efeitos positivos para a saúde. Esses efeitos englobam a capacidade de bloquear moléculas que promovem inflamação no organismo, atuar como antioxidante, antibacteriana, antifúngica, e potencialmente diminuir as chances de ocorrência de doenças neurológicas degenerativas e câncer (De Oliveira *et al.*; 2021; Aggarwal, 2013; Darvesh *et al.*, 2012) . A forma como ela é administrada influencia nos resultados apresentados (Sueth-Santiago *et al.*; 2015;

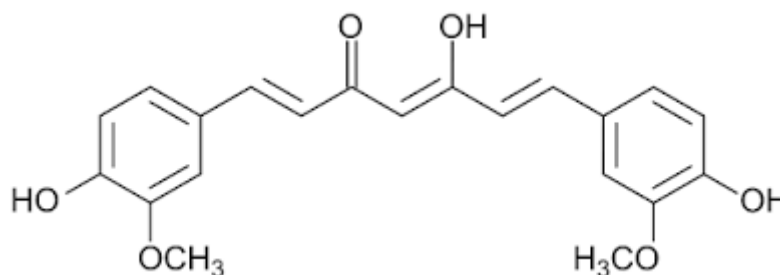
Carneiro, D. M, Prasad, S, *et al.*; 2014). No entanto, até agora, não foram registrados efeitos tóxicos ligados à utilização da curcumina em seres humanos ou animais, mesmo quando doses de até 12 gramas diárias foram administradas (Sueth-Santiago *et al.*; 2015; Carneiro, D. M, Prasad, S, *et al.*; 2014). Contudo, em alguns estudos foram observadas algumas complicações relacionadas ao uso da curcumina, como por exemplo, reações alérgicas na pele (Sueth-Santiago *et al.*; 2015; Goel *et al.*; 2008).

Apesar do uso com fins terapêuticos da *Curcuma* ter sido registrado desde 1748 (Loeber CC, 1748), apenas em 1937 o primeiro estudo relacionado à aplicação da curcumina em questões de saúde humana foi divulgado (Gupta *et al.*, 2013; Oppenheimer, 1937). Nessa pesquisa, o autor investigou os efeitos do composto chamado "curcumen" ou "curcunat", em doenças biliares em seres humanos. Ao tratar 67 pacientes com colecistite subaguda, recorrente ou crônica, o autor constatou que a administração oral do curcunat durante 3 semanas resultou em notáveis melhoras no quadro de colecistite (Gupta *et al.*, 2013; Oppenheimer, 1937). Importante destacar que nenhum efeito adverso foi registrado ou relatado, mesmo quando a administração da solução foi mantida de forma contínua por vários meses consecutivos. Desde esse primeiro estudo, houve um aumento notável no interesse pela investigação dos efeitos da curcumina em seres humanos (Oppenheimer, 1937).

Uma das questões centrais ligadas à aplicação clínica da curcumina está relacionada à sua capacidade limitada de ser absorvida pelo corpo (Gryniewicz & Slifirski, 2012). Esse problema surge devido à sua baixa biodisponibilidade, que é principalmente causada pela incapacidade de se dissolver adequadamente em água. Adicionalmente a isso, a substância é propensa ao metabolismo hepático de primeira passagem (Sueth-Santiago *et al.*; 2015). Ademais, sua estrutura é susceptível à degradação fotoquímica (Tomren *et al.*, 2007). Contudo, pesquisas indicam que a curcumina se dissolve facilmente em etanol, metanol, acetona, ácido acético, dimetilsulfóxido, e acetonitrila (Gryniewicz & Slifirski, 2012).

Em termos de sua estrutura química, a curcumina foi destacada em 1815 por Vogel e Pelletier (Sueth-Santiago *et al.*; 2015; Vogel e Pelletier, 1815). Entretanto, somente em 1910, Lampe e Milobedzka puderam reconhecer e validar a composição química da curcumina como [1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona] (Sueth-Santiago *et al.*; 2015; Gryniewicz &

Slifirski, 2012; Parimita *et al.*, 2007; Milobedeska, J. *et al.*, 1910; Lampe, V. *et al.*, 1913). Ela é constituída por dois anéis de metoxifenol que estão ligados de maneira simétrica, sendo conectados através da porção β -dicetona. Essa porção específica da molécula é responsável pela transferência interna de átomos de hidrogênio, o que viabiliza a curcumina a mostrar um fenômeno conhecido como tautomerismo ceto-enólico (De Oliveira *et al.*; 2021; Manolova *et al.*; 2014; Dutta *et al.*; 2013; Benassi *et al.*; 2009; Tennesen *et al.*; 1989). Em ambientes com pH entre 3 e 7, a forma cetônica prevalece, enquanto em valores de pH acima de 8, a forma enólica da curcumina se torna predominante (Sueth-Santiago *et al.*; 2015). A molécula de curcumina também exibe uma variação na sua geometria, permitindo que coexista em duas configurações distintas: "cis" e "trans" (Wang *et al.*, 1997).



Estrutura química da curcumina

Fonte: Synthesis and evaluation of antimalarial activity of curcumin derivatives - Scientific Figure on ResearchGate. Available from:

https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estrutura-quimica-da-curcumina_fig1_263579488

Devido às suas características químicas, a curcumina possui a capacidade pleiotrópica de modular múltiplas vias da sinalização celular e afetar vários alvos moleculares diferentes (Gupta *et al.*, 2012; Zhou *et al.*, 2012). A variedade de efeitos benéficos à saúde demonstrados pela curcumina reforça seu potencial como um polifenol versátil, capaz de ser empregado na prevenção e tratamento de diversas patologias (Sueth-Santiago *et al.*; 2015; Gupta *et al.*, 2012).

No contexto de doenças reproduzidas experimentalmente, múltiplas pesquisas evidenciam a eficiência da curcumina no enfrentamento de diversas condições patológicas, além de sua notável aceitabilidade e mínimos efeitos adversos (Collino, 2014). Entretanto, um dos desafios associados ao uso da curcumina reside em sua limitada biodisponibilidade (Collino, 2014; Dudhatra *et al.*, 2012; Gupta *et al.*, 2012; Anand *et al.*, 2007).

Portanto, têm sido investigadas abordagens para aprimorar este aspecto, como a aplicação de coadjuvantes capazes de bloquear o metabolismo da curcumina, ocasionando um aumento da sua biodisponibilidade (Collino, 2014; Gupta *et al.*, 2012). Exemplos dessas abordagens incluem: o uso de lipossomas, piperina, nanopartículas, além de também considerar a possibilidade de modificar a estrutura da curcumina por meio da síntese de compostos semelhantes em nível molecular (Collino, 2014; Gupta *et al.*, 2012; Dudhatra *et al.*, 2012; Park *et al.*, 2013;).

2.2 Ação anti-inflamatória da curcumina

A reação anti-inflamatória faz parte da defesa natural do corpo, ativada em resposta a uma agressão. Esse complexo processo representa a tentativa do organismo de combater infecções e restaurar o equilíbrio (Carriço, 2021). A grande maioria dos mensageiros inflamatórios encontra seus receptores específicos, enquanto outros operam através da ação direta de enzimas. Entre esses mensageiros, as aminas vasoativas, como histamina e serotonina, são uns dos pioneiros a emergir durante uma resposta inflamatória, desencadeando a vasodilatação e um aumento notável na permeabilidade vascular (Jales, 2015). Essa sequência de eventos da resposta inflamatória é moderada por uma variedade de substâncias biológicas que podem atuar como reguladoras ou mediadoras (Etienne *et al.*, 2021; Rodrigues, 2020).

A curcumina apresenta notáveis habilidades de neutralização de radicais livres e, adicionalmente, tem o poder de estimular as próprias enzimas antioxidantes do organismo. Além disso, ela desempenha um papel crucial na supressão de diversas vias pró-inflamatórias, como a NF-Kbeta e o TNF-alfa (De Almeida *et al.*, 2022; Grasso & Furlan, 2017). Embora o mecanismo completo de ação da curcumina ainda não esteja totalmente elucidado, acredita-se que seus principais mecanismos anti-inflamatórios estão relacionados com a modulação da via do ácido araquidônico, resultando na redução da atividade de enzimas precursoras de prostaglandinas e leucotrienos, mediadores importantes no processo inflamatório, e das enzimas INOS (De Almeida *et al.*, 2022; Carriço, 2021). Além disso, ela está envolvida na modulação de mediadores de adesão celular e age na regulação da

sinalização intracelular através de mecanismos como a via JAK-STAT (De Almeida *et al.*, 2022; Carriço, 2021).

Muitos estudos demonstram que a curcumina exibe potencial na atenuação eficaz dos processos inflamatórios, surgindo com uma considerável opção de tratamento (De Almeida *et al.*, 2022; Quemel *et al.*, 2021).

2.3 *Salmonella enterica* Sor. Typhimurium

O gênero *Salmonella* engloba um conjunto de microrganismos gram-negativos, intracelulares facultativos, geralmente móveis, pertencentes à família Enterobacteriaceae, e representam agentes patogênicos significativos (Mendonça, 2016). Este gênero possui variantes divididas em categorias distintas através da categorização Kauffmann-White, que se fundamenta nas suas características flagelares e somáticas (Façon e Desforges, 2022; Mendonça, 2016; Grimont P. & Weill F.X., 2007), ou por meio de métodos de tipagem que se baseiam no mapeamento genético (Façon e Desforges; 2022; Banerji S. *et al.*, 2020). Ele é subdividido em duas espécies: *S. enterica* e *S. bongori* e possui cerca de 2.500 sorotipos, dentre eles o sorotipo Typhimurium (Façon e Desforges, 2022; Mendonça, 2016; Dougan *et al.*, 2011, Zhang *et al.*, 2015).

Salmonella enterica subespécie Typhimurium, possui patogenicidade devido a elementos cromossômicos e plasmidiais de virulência, bem como os mecanismos de controle genético frequentemente ligados aos genes que conferem resistência a antibióticos (Façon e Desforges, 2022; Cadel-Six *et al.*, 2021) e uma notável habilidade para sobreviver e se disseminar (Façon e Desforges, 2022; Cheng *et al.*, 2019; Huang *et al.*, 2019; Guillén *et al.*, 2021). Ela se desenvolve de maneira diversificada com base na especificidade do hospedeiro e no padrão clínico desencadeado, podendo afetar tanto o ser humano, causando quadros de gastroenterites, quanto os animais (Muller *et al.*, 2009; Shinohara *et al.*; 2008; Back *et al.*; 2006).

Estes microrganismos têm o potencial de desencadear surtos, de menor a maior escala, atingindo tanto países em desenvolvimento quanto países desenvolvidos (Shinohara *et al.*; 2008; Maijala, Ranta e Seuna, 2005; Tessari, Cardoso e Castro, 2003), frequentemente associados ao consumo de produtos

alimentares de origem animal, como ovos, aves, carnes e derivados lácteos (Franciele *et al.*, 2019; Hofer *et al.*, 1997). No período compreendido entre 2013 e 2017, um estudo revelou a ocorrência de 3.556 casos de surtos de doenças transmitidas por alimentos (DTA) em várias regiões do Brasil, dos quais 123 casos, cerca 3,46%, foram atribuídos à *Salmonella* sp (Franciele *et al.*, 2019). Em 2022, a Organização Mundial de Saúde (OMS) emitiu um alerta sanitário confirmando um surto de salmonelose causada por *S. Typhimurium*, através do consumo de chocolates produzidos na Bélgica. Este surto impactou 151 indivíduos em cerca de 113 países, com risco moderado de disseminação na Europa, mas também globalmente (UN NEWS, 2022). O avanço da industrialização, a expansão global do fornecimento de alimentos e a crescente demanda por produtos alimentícios prontos são fatores que podem influenciar a epidemiologia da *Salmonella* e outros agentes causadores de doenças transmitidas por alimentos (Franciele *et al.*, 2019; Besser, 2018).

A fonte de contaminação muitas vezes está ligada aos animais, que podem abrigar esses microrganismos em seus corpos, podendo transferi-los para os alimentos durante o processamento (Franciele *et al.*, 2019, Picollo *et al.*, 1992). Além disso, a produção de animais destinados a fins comerciais, surge como uma problemática de extrema magnitude e de difícil controle, tendo em vista que muitos animais contaminados com *Salmonella* não manifestam qualquer sintoma aparente de infecção. O que, por sua vez, transforma-os em possíveis vetores da doença, transmitindo-a inadvertidamente aos seres humanos (Tavares *et al.*, 2017; Jay, 2005, Shinohara *et al.*, 2008). Ademais, a contaminação cruzada pode ocorrer devido à manipulação de equipamentos utilizados na produção de alimentos ou durante o preparo de refeições e ao contato com água contaminada (Franciele *et al.*, 2019, Picollo *et al.*, 1992).

De acordo com o Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde (Brasil; FUNASA, 2002) torna-se imprescindível a adoção de medidas preventivas para gerenciar os casos de salmoneloses e outras enfermidades originadas pela ingestão de alimentos. Essas ações englobam o uso de utensílios e equipamentos devidamente higienizados, a implementação de sistemas eficientes de saneamento básico e a realização de vigilância constante e organizada ao longo do processo de produção e distribuição alimentar (Franciele *et al.*, 2019; Shinohara *et al.*, 2008).

2.4 Processo patogênico

Salmonella spp. é amplamente reconhecida como um dos principais patógenos responsáveis por doenças transmitidas por alimentos em escala global (Da Costa, 2015). Este gênero está associado a duas formas distintas de enfermidade: a enterite não-tifóide, que pode ser originada pelos sorotipos *S. Typhimurium* e *S. Enteritidis* (Da Costa, 2015; Ribeiro *et al.*, 2010; Fernandes *et al.*, 2006), e a febre tifóide, que é desencadeada pelos sorotipos Typhi (*S. Typhi*) ou Paratyphi A, B ou C (*S. Paratyphi*) (Da Costa, 2015; Chiu *et al.*, 2004; Fang e Fierer, 1991).

A *Salmonella* possui um processo complexo de invasão e disseminação no corpo humano. Esta bactéria entra no organismo por meio da ingestão de alimentos contaminados e avança da camada intestinal para a submucosa, onde se multiplica. Uma vez lá, é capturada por células do sistema imunológico, macrófagos, desencadeando uma resposta inflamatória devido à atividade aumentada do sistema retículo-endotelial. Isso permite que ela se estabeleça no corpo e se espalhe para outras áreas e órgãos (Dougan, 2011; Shinohara *et al.*, 2008). Ao contrário da febre tifóide, onde a *Salmonella* pode se infiltrar mais profundamente, resultando em septicemia e infecção generalizada, nas enterocolites a infecção tende a se concentrar na mucosa intestinal, causando quadros mais brandos de diarreia aquosa (Shinohara *et al.*, 2008; Haimovich e Venkatesa, 2006; Mims, Playfair e Roitt, 2005; Franco e Landgraf, 2004; Hohmann, 2001). Dentro do corpo do hospedeiro, a bactéria demonstra a habilidade de permanecer viva mesmo em situações desfavoráveis, como o ambiente ácido do estômago. Além disso, a bactéria é capaz de criar respostas adaptativas que lhe permitem se ajustar às variações de pH no estômago, contribuindo assim para sua sobrevivência (Tavares *et al.*, 2017; Muller *et al.*, 2009).

As bactérias associadas ao desenvolvimento de doenças se distinguem das demais pela presença e ativação de genes responsáveis por fatores de virulência. Esses elementos possibilitam que o patógeno consiga penetrar e se estabelecer nas células hospedeiras, desencadeando uma sequência de processos interligados que resultam em patologias (Prescott *et al.*; 2022; Mendonça, 2016; Vieira, 2009). Grande parte dessa arquitetura genética encontra-se alojada nas chamadas Ilhas de Patogenicidade em *Salmonella* (IPS): IPS-1, IPS-2, IPS-3, IPS-4 e IPS-5, áreas do

cromossomo bacteriano (Mendonça, 2016; Ferreira, E. O.; Campos, L. C.; 2008). As IPS representam agrupamentos de genes de virulência que facilitam as táticas de infecção e colonização das bactérias no hospedeiro (Mendonça, 2016; Berchieri Júnior; Freitas Neto, 2009). No entanto, a bactéria encontra uma variedade de demandas metabólicas e condições adversas no organismo relacionadas ao sistema imune após o início da infecção (Mendonça, 2016; Hacker, J.; Carniel, E.; 2001). Contudo, sua adaptabilidade genética lhe permite regular suas respostas moleculares de forma a sobreviver a estas condições impostas (Mendonça, 2016; Zhang, 2013).

Além do fator genético, alguns mecanismos auxiliam o estabelecimento da bactéria no organismo do hospedeiro, como por exemplo: sua capacidade de locomover-se através das fimbrias (Mendonça, 2016). O deslocamento eficiente é uma estratégia para localizar possíveis sítios propícios à infecção, e após isso, a bactéria consegue penetrar nas células dos órgãos afetados, acessando nichos intracelulares protegidos, evitando assim a resposta imunológica extracelular. Já estabelecida, a mesma passa a multiplicar-se, e a colonização é um indicador da bactéria se estabelecendo em um nicho favorável (Mendonça, 2016; Bishop; Dougan; Baker, 2006; Gibson *et al.*, 2007). A expressão dos genes de virulência e a resposta adaptativa a diferentes ambientes e desafios no hospedeiro são intrinsecamente interligadas (Murray *et al.*, 2015).

Durante o curso da infecção causada pela *Salmonella*, os macrófagos e as células dendríticas atuam em conjunto para coordenar as respostas imunes tanto inatas quanto adaptativas, visando combater a salmonelose (Tavares *et al.*; 2017). Os macrófagos, ativados em resposta a elementos microbianos e sinais dos receptores do tipo Toll-like (TLR), desencadeiam a produção de mediadores inflamatórios, como IL-1 β , IL-6 e TNF, além de óxido nítrico. Os macrófagos juntamente com as células dendríticas, desempenham um papel crucial na defesa imunológica, envolvendo-se em processos como fagocitose, liberação de citocinas e apresentação de antígenos (Tavares *et al.*; 2017; Ng *et al.*, 2011; Abbas, 2008; Kalupahana *et al.*, 2005; Varella e Forte, 2001). Apesar de todos os mecanismos do sistema imunológico atuarem contra a infecção, a bactéria ainda consegue se disseminar resultando em patologias (Tavares *et al.*; 2017; Worley *et al.*, 2006).

2.5 Manifestações clínicas

A sintomatologia apresentada entre 12 e 36h após a ingestão de alimentos contaminados pelos indivíduos acometidos por *S. Typhimurium* (Shinohara *et al.*, 2008) inclui a presença de manifestações como: diarreia aquosa, febre persistente de até dois dias e cólicas abdominais, de intensidade variável (Franciele *et al.*, 2019; Rodrigues, 2016). Os sintomas clínicos desta doença são menos intensos em comparação com a febre tifóide, mas ainda podem levar a septicemia em alguns casos (Shinohara *et al.*, 2008). Além disso, de acordo com informações do MSD Manuals (2022), aproximadamente 10 a 30% dos adultos podem desenvolver artrite reativa semanas ou meses após o fim da doença, como sequela da infecção.

Nas gastroenterites bacterianas, o uso de antibióticos nem sempre é aconselhável (Franciele *et al.*, 2019). Contudo, em pacientes imunodeprimidos, a salmonelose não-tifóide invasiva pode evoluir para bacteremia, acarretando complicações sérias, como septicemia e meningite (Da Costa, 2015; Molyneux *et al.*, 2009; Milledge *et al.*, 2005). A presença de bacteremia por *Salmonella* não-tifóide é mais comum em pacientes HIV positivos, crianças com malária concomitante e desnutridas, especialmente em regiões da África Subsaariana (Da Costa, 2015; Okoro *et al.*, 2015; Okoro *et al.*, 2012; Gordon, 2008). Em situações mais críticas, o tratamento com antibióticos é recomendado, enquanto para casos menos graves de infecção, a reidratação oral ou intravenosa é aconselhada (MSD Manuals, 2022).

No caso da febre tifóide, causada pela bactéria *Salmonella typhi*, os sintomas são graves e incluem septicemia, febre alta, diarreia, vômitos, perda de apetite, e aumento do fígado e baço (Da Costa, 2015; Khanam *et al.*, 2015; Das *et al.*, 2014; Shinohara *et al.*, 2008). Essa enfermidade afeta exclusivamente os seres humanos, sendo disseminada principalmente de pessoa para pessoa e pelo consumo de água e alimentos contaminados com fezes humanas. Após a infecção, os indivíduos podem se tornar portadores por longos períodos, perpetuando a disseminação da doença (Shinohara *et al.*, 2008).

Mesmo as infecções gastrointestinais tendo manifestações características, muitos portadores da bactéria permanecem assintomáticos. Além disso, após o término do tratamento, a *Salmonella* pode continuar presente nas fezes por até cinco semanas após o desaparecimento dos sintomas (Shinohara *et al.*, 2008).

2.6 Epidemiologia e impactos na saúde pública

A *Salmonella* spp. emerge como uma das principais cepas bacterianas associadas aos surtos de Doenças Transmitidas por Alimentos (DTAs), representando um obstáculo significativo tanto para a economia quanto para a saúde coletiva (Dos Santos *et al.*, 2020; Machado, 2013; Ministério da Saúde, 2010).

A salmonelose, zoonose disseminada globalmente, representa uma preocupação significativa para a saúde pública, pois se trata de uma doença que afeta uma variedade de animais e seres humanos (Shinohara *et al.*, 2008). Além disso, para agravar o desafio de controle, muitos portadores, principalmente entre os animais, são assintomáticos (Shinohara *et al.*, 2008). Isso complica consideravelmente os esforços de rastreamento e contenção da doença antes ou durante o processo de inspeção dos produtos alimentícios de origem animal, ampliando, assim, a complexidade técnica na busca por estratégias eficazes para controlar a disseminação da salmonelose (Shinohara *et al.*, 2008). Além disso, múltiplos elementos contribuem para a prevalência da doença, incluindo o crescimento populacional em expansão, aumento na proporção de pessoas com sistemas imunológicos comprometidos, urbanização desordenada, crescente necessidade de produção de alimentos e administração de antibióticos na criação de animais para consumo humano (Dos Santos *et al.*, 2020; Franciele *et al.*, 2019; Tauxe *et al.*, 2010; Quested *et al.*, 2010). Bem como, a falta de saneamento eficiente, a qualidade inadequada da água, práticas deficientes de higiene pessoal, e a transferência de contaminação para outros alimentos de maneira cruzada, aumentam consideravelmente o risco de ocorrência desta doença (Dos Santos *et al.*, 2020; Franciele *et al.*, 2019; Ministério da Saúde, 2010; Picollo *et al.*, 1992).

No trabalho de Franciele *et al.* (2019), foi avaliado a prevalência de infecções causadas por *Salmonella* spp no Brasil no período de 2013 a 2017, no estudo foi observada uma redução significativa no número de pessoas expostas e afetadas pela salmonelose, com uma diminuição de 86,11% e 57,41%, respectivamente. Os autores atribuem essa redução a série de medidas implementadas que envolvem a higienização adequada dos alimentos e de utensílios e equipamentos, além da verificação da procedência dos ingredientes e vigilância regular e sistemática na produção e distribuição de alimentos (Franciele *et al.*, 2019).

O Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) indica que aproximadamente 700 surtos de doenças transmitidas por alimentos são registrados anualmente no Brasil. As regiões mais afetadas por essas doenças são o Sudeste, Sul, Nordeste, Centro-Oeste e Norte (Dos Santos *et al.*, 2020; Ministério da Saúde, 2019). No entanto, os registros de Doenças Transmitidas por Alimentos (DTAs) são muitas vezes subnotificados, pois muitos casos envolvidos com quadros de gastroenterites não resultam em hospitalização ou na identificação do microrganismo causador nos alimentos (Dos Santos *et al.*, 2020; Franciele *et al.*, 2019; Santos, Nascimento e Flores, 2002; Ranthum, 2002).

Uma questão adicional concernente à salmonelose é o crescente uso de antibióticos tanto por seres humanos quanto por animais. Este aumento é preocupante devido à capacidade em expansão das bactérias do gênero *Salmonella* em resistir aos tratamentos com antimicrobianos convencionais (Dos Santos *et al.*, 2020; Moreira *et al.*, 2013).

Em meio a esse cenário, é crucial buscar métodos e abordagens eficazes para controlar a propagação da *Salmonella*, com o objetivo de minimizar os impactos econômicos e assegurar tanto a saúde pública quanto a viabilidade das operações nos setores agrícolas e pecuários (Muniz, 2012; Shinohara *et al.*, 2008).

3. Objetivos

3.1 Objetivo geral

Explorar o potencial da curcumina como imunoterápico anti-infeccioso em um modelo de salmonelose experimental.

3.2 Objetivos específicos

- Avaliar a citotoxicidade da curcumina em culturas primárias de macrófagos peritoneais;
- Avaliar se o tratamento com curcumina aumenta a sobrevivência de culturas de macrófagos peritoneais infectadas por *S. Typhimurium* C5;
- Avaliar se o tratamento com curcumina aumenta a eliminação de bactérias no ambiente intracelular de culturas de macrófagos peritoneais infectadas por *S. Typhimurium* C5;
- Avaliar o efeito da curcumina sobre o recrutamento de leucócitos no sangue e fluido em modelo de peritonite causada por *S. Typhimurium* C5;
- Avaliar se o tratamento com curcumina aumenta a capacidade de eliminação bacteriana em diferentes órgãos em animais infectados com *S. Typhimurium* C5;
- Avaliar a influência da curcumina na prevenção de danos histológicos da infecção no fígado dos camundongos infectados.

4. Materiais e métodos

Para os experimentos que envolveram camundongos, todas as etapas seguiram as diretrizes estabelecidas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foram autorizados pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Federal Rural de Pernambuco (CEUA), nº 8481090822 - ID 001221.

4.1 Animais

Foram utilizados camundongos da linhagem Swiss (*Mus musculus*), especificamente fêmeas adultas com 6-8 semanas de idade. Esses animais foram adquiridos do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Ao longo do experimento, os animais foram mantidos em ambientes com iluminação e temperatura rigorosamente controladas. Além disso, eles foram alojados em gaiolas que permitiam acesso irrestrito a uma dieta padrão com ração comercial e água.

4.2 Procedência da curcumina e *S. Typhimurium*

A curcumina foi adquirida comercialmente (Sigma-Aldrich, USA), com as seguintes especificações: nome do produto: Curcumin - from *Curcuma longa* (Turmeric) powder; número do CAS: 458-37-7; fórmula: C₂₁H₂₀O₆; peso da fórmula: 368,38g/mol; e pureza (HPLC): >_ 65%. Inicialmente, uma solução estoque de curcumina foi preparada: 100 mg/ml em DMSO 100% (Dimetilsulfóxido). Vale salientar que a curcumina apresentou baixa solubilidade em PBS (solução salina tamponada com fosfato), de forma que foi necessário criar uma solução estoque do composto em DMSO puro (100%), que foi diluída para as concentrações desejadas em PBS, reduzindo o DMSO para 1%.

A cepa C5 de *S. enterica* Sor. Typhimurium foi gentilmente cedida pelo Prof. Pietro Mastroeni, da Universidade de Cambridge, Reino Unido, e pertence à bacterioteca do laboratório de Microbiologia e Imunologia LAMIM - UFRPE, onde foram realizados os experimentos. Para os experimentos, a cepa C5 virulenta de *S.*

Typhimurium, armazenada a -20°C em glicerol, foi previamente ativada com caldo MH (Mueller Hinton) incubado por 18-24h em uma estufa mantida a 37°C . Em seguida, as amostras de *S. Typhimurium* em suspensão no caldo Mueller Hinton passaram por uma centrifugação a 4.000 rotações por minuto, durante 10 minutos. O sobrenadante foi descartado e o pellet suspenso em 5 ml de PBS, pré-aquecido em banho-maria a 37°C . A concentração bacteriana foi ajustada de acordo com experimento com auxílio de um espectrofotômetro a 630 nm.

4.3 Ensaio de ação antimicrobiana direta da curcumina

A curcumina foi avaliada sobre sua capacidade de provocar efeito antimicrobiano diretamente na cultura de *S. Typhimurium* C5 in vitro. Culturas de *S. enterica* Sor. Typhimurium C5 foram diluídas em caldo Mueller Hinton e ajustadas para a concentração de 1×10^5 células/ml. Em seguida, as suspensões bacterianas foram transferidas para placas de cultura de 96 poços (200 μl /poço), e submetidas a tratamento com a curcumina em concentrações de 1000 $\mu\text{g/ml}$ a 1,95 $\mu\text{g/ml}$ em triplicata, por 24 horas em estufa a 37°C . O procedimento de diluição em meio líquido foi modificado conforme adaptação do protocolo descrito por Lima Filho e Cordeiro (2013). Como controles foram utilizadas suspensões bacterianas não tratadas e tratadas com gentamicina (100 $\mu\text{g/ml}$). Após o tempo de tratamento, foi realizada leitura em espectrofotômetro no comprimento de onda de 630 nm.

As absorbâncias dos grupos experimentais foram convertidas em valores percentuais, considerando a densidade ótica a 630 nm do grupo controle que contém as suspensões bacterianas sem tratamento como 100% de viabilidade celular. Os resultados foram utilizados para construção de gráficos e análise estatística com o software GraphPad Prism versão 8.0.1.

4.4 Citotoxicidade da curcumina em culturas de macrófagos peritoneais

Neste ensaio, os macrófagos foram obtidos da cavidade peritoneal por meio de lavagem, utilizando 10 ml de meio RPMI. Em seguida, ajustamos a concentração das células para 1×10^6 células por mililitro usando a câmara de Neubauer. Posteriormente, adicionamos 200 μl da suspensão celular a uma placa de cultura com 96 poços. Para promover a aderência das células, incubamos a placa em uma

estufa a 37 °C com 5% de CO₂ por um período de 24 horas. No total, utilizamos 27 poços da placa, alocando 21 deles para as concentrações de teste, todas em triplicata, e 6 poços para os controles: positivo (com Triton X-100 a 5%) e controle negativo (apenas meio RPMI), ambos também em triplicata. Após a incubação, retiramos os sobrenadantes e expusemos as células a diferentes concentrações de curcumina, preparadas a partir de diluições seriadas conforme adaptação do protocolo descrito por Lima Filho e Cordeiro (2013), durante 24 horas.

Por fim, tratamos as células com o corante resazurina (40 µl), e as incubamos novamente em uma estufa com CO₂ por 3 horas. Realizamos a leitura dos resultados em um espectrofotômetro, com medições a 570 nm e 600 nm (nanômetros), e representamos os resultados em gráficos usando o software GraphPad Prism versão 8.0.

4.5 Tratamento de macrófagos peritoneais infectados com *Salmonella*

Para conduzir este experimento, obtivemos macrófagos conforme mencionado anteriormente (seção 4.4). Numa placa para cultura celular de 96 poços, um total de 30 poços foram alocados para este propósito, sendo que 21 desses poços foram dedicados às concentrações testadas com curcumina, variando de 100 µg/ml a 1,56 µg/ml. Além das concentrações de curcumina, incluímos controles que consistiram em PBS com e sem infecção, bem como gentamicina a 10 mg/ml.

Em seguida, realizamos a remoção do sobrenadante e preparamos culturas de *S. enterica* Sor. Typhimurium, anteriormente suspensas em caldo Mueller-Hinton. Essas culturas foram submetidas à centrifugação a 4.000 rpm por 10 minutos, mantendo a temperatura a 15°C. O precipitado resultante foi ressuspensão em 5 ml de PBS, previamente aquecido em banho-maria a 37 °C. A concentração bacteriana foi ajustada para 1 x 10⁴ células por mililitro. A partir disso, adicionamos 200 µl dessa suspensão aos poços associados às concentrações de teste e aos controles com infecção. A placa foi incubada em estufa a 37 °C com 5% de CO₂ por um período de 4 horas. Após a incubação inicial, procedemos à lavagem dos poços e ao tratamento com gentamicina a uma concentração de 100 mg/ml durante 1 hora. Posteriormente, adicionamos os tratamentos suplementados com gentamicina a 10 mg/ml, e a placa foi incubada novamente em estufa com 5% de CO₂ por 24 horas.

Por fim, realizamos a leitura dos resultados em um espectrofotômetro, utilizando comprimentos de onda de 570 nm e 630 nm. As absorbâncias obtidas foram representadas graficamente através do software GraphPad Prism versão 8.0.

4.6 Tratamento de camundongos Swiss infectados com *Salmonella*

Uma suspensão de 200 µl contendo *Salmonella* (1×10^5 cél/ml) foi injetada via intraperitoneal em camundongos Swiss dos seguintes grupos (n = 4/ grupo):

- A. Animais infectados e não tratados;
- B. Animais infectados e tratados com 10 mg/kg de Gentamicina;
- C. Animais infectados e tratados com 1 mg/kg de Curcumina;
- D. Animais infectados e tratados com 10 mg/kg de Curcumina.

Após 30 minutos do inóculo bacteriano, foram injetados 200 µl da Curcumina (1 e 10 mg/kg) nos animais dos grupos com tratamento (C e D), por via intraperitoneal. As doses utilizadas neste ensaio foram baseadas em evidências prévias de segurança verificadas nos ensaios anteriores e na necessidade de avaliar a eficácia da curcumina frente à infecção causada por *Salmonella*. No grupo B, foi realizado o tratamento também via intraperitoneal com gentamicina (10 mg/kg) e o grupo não tratado (A) recebeu 200 µl de PBS. O tratamento foi repetido com 24 horas, e depois com 48 horas após a infecção. Os camundongos foram mantidos em suas gaiolas e após 72h os animais foram submetidos a eutanásia.

4.7 Análises de amostras biológicas

Cerca de 20 µl de sangue foram obtidos via plexo orbital para quantificação de bactérias e leucócitos. A seguir, os animais foram submetidos à eutanásia por meio da inalação de isoflurano. Após a confirmação da morte, os membros do animal foram fixados em uma placa de parafina, e realizamos um corte em formato de “U” na região abdominal, mantendo a preservação do peritônio parietal. Com o auxílio de uma seringa, foi administrado um volume de 10 ml de PBS na cavidade peritoneal. Após realizar massagens abdominais por 30 segundos, foi realizada a

coleta do fluido peritoneal por meio de uma pipeta estéril de 10 ml, através de uma pequena incisão na membrana do peritônio, para contagem de leucócitos.

Após essa etapa, foram removidos o baço e o fígado, dividindo-os em duas partes para a contagem de Unidades Formadoras de Colônias (UFC) e análises histológicas.

4.8 Quantificação bacteriana

Cada seção dos órgãos foi pesada, macerada e, em seguida, diluída em uma solução de PBS. As diluições resultantes foram posteriormente inoculadas em placas de Petri contendo ágar (MH) pelo método spread-plate. Paralelamente, amostras de sangue e fluido peritoneal dos animais foram também diluídas serialmente na proporção 1:10 para fins de quantificação bacteriana.

Todas as placas contendo ágar foram incubadas em estufa a 37°C por um período de 24 horas. Após esse intervalo de tempo, realizou-se a contagem das Unidades Formadoras de Colônias (UFC) de *S. Typhimurium*.

4.9 Contagem total e diferencial de leucócitos

A amostra de sangue foi diluída em 180 µl de corante Turk e, para análise e contagem dos linfócitos totais, foi utilizada uma câmara de Neubauer e microscópio ótico. O mesmo protocolo foi aplicado para a contagem total de leucócitos no fluido peritoneal, seguindo as etapas mencionadas acima.

Para a realização da contagem diferencial de leucócitos no fluido peritoneal e no sangue, foram preparados esfregaços com panótico rápido. Posteriormente, utilizando microscopia óptica, foi feita a contagem das células do sistema imunológico, incluindo linfócitos, neutrófilos, e monócitos. Os resultados obtidos foram expressos como a média ± erro padrão do número de células.

4. 10 Histopatologia

Os segmentos do baço e fígado destinados às análises histopatológicas foram imersos em uma solução de formol tamponado a 10% por um período de 24 horas. Em seguida, foram transferidos para álcool a 70%, onde permaneceram armazenados até o momento das análises.

Posteriormente, procedeu-se à fixação do material, seguida da desidratação em etanol, clarificação em xilol e inclusão em parafina. Os blocos de parafina foram cortados utilizando um micrótomo, e as partes resultantes dos tecidos foram montadas em lâminas de vidro. Essas lâminas passaram por um processo de lavagem para remover a parafina, seguido pela coloração com hematoxilina e eosina (HE).

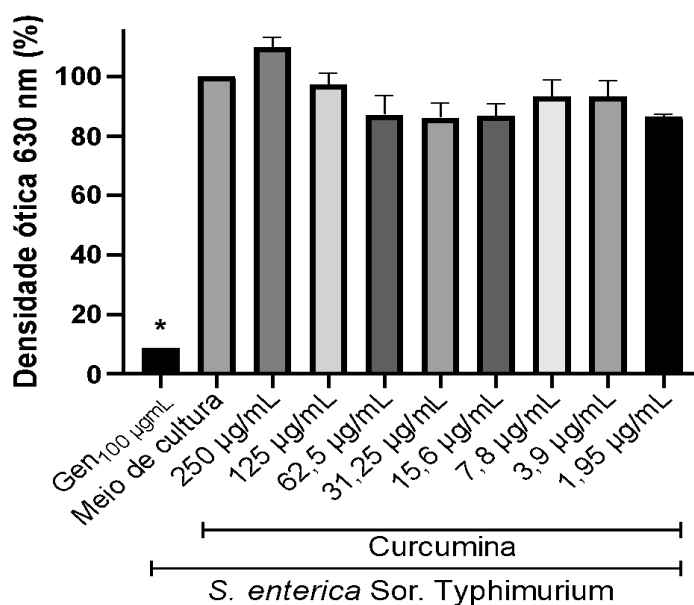
Por fim, foi realizada uma avaliação microscópica das lâminas por um especialista em histopatologia (Dr. Valdemiro Amaro, UFRPE), onde foram avaliados parâmetros como: tipos de lesão, intensidade e distribuição.

4.11 Estatística

Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão. A análise estatística dos grupos foi realizada por análise de variância (ANOVA) seguidas pelo teste de Tukey com intervalo de confiança de 95% ($P < 0.05$) utilizando-se o programa GraphPad Prism versão 8.0.1.

5. Resultados

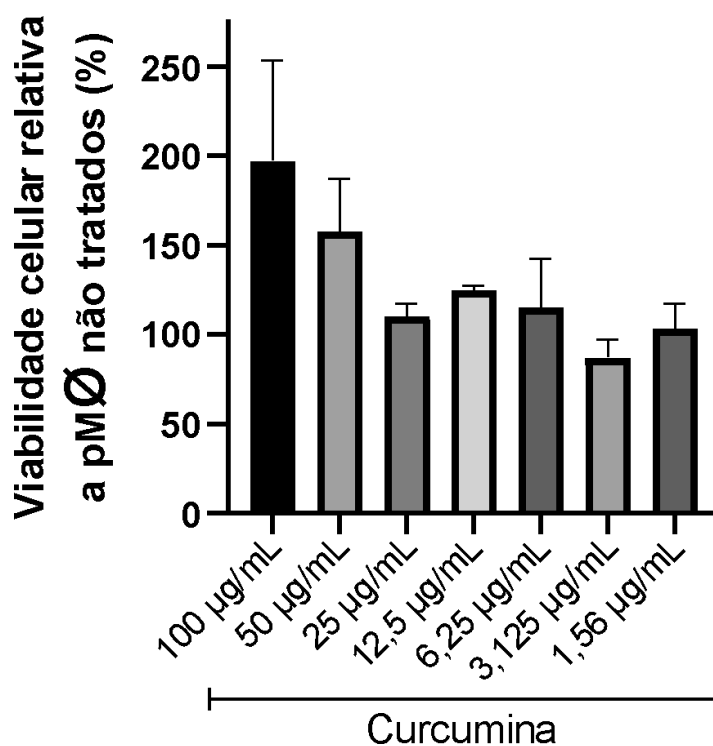
Inicialmente, os testes para determinar o potencial antimicrobiano direto da curcumina contra *S. Typhimurium* demonstraram que o composto não manifestou ação inibitória direta sobre a bactéria, conforme ilustrado na Figura 1.



* indica diferença significativa em relação ao grupos de teste com curcumina, com $p < 0,05$ de acordo com o teste ANOVA seguido pelo pós-teste Tukey.

FIGURA 1. Ensaio de atividade antibacteriana in vitro da curcumina contra *Salmonella enterica* Sor. Typhimurium.

Foi observado que a viabilidade celular dos macrófagos após exposição ao composto foi mantida nas dosagens testadas, sendo que a mesma não desenvolveu danos citotóxicos para as células, conforme (Figura 2).



pMΦ indica: macrófagos peritoneais.

FIGURA 2. Ensaio de citotoxicidade da curcumina com macrófagos peritoneais de camundongos Swiss.

Posteriormente, foram realizados testes para avaliar o potencial da curcumina no controle do processo infeccioso de *Salmonella* em culturas de macrófagos infectadas com a bactéria. Os resultados encontrados mostraram que as menores dosagens utilizadas de curcumina produziram maior aumento de viabilidade celular (Figura 3).

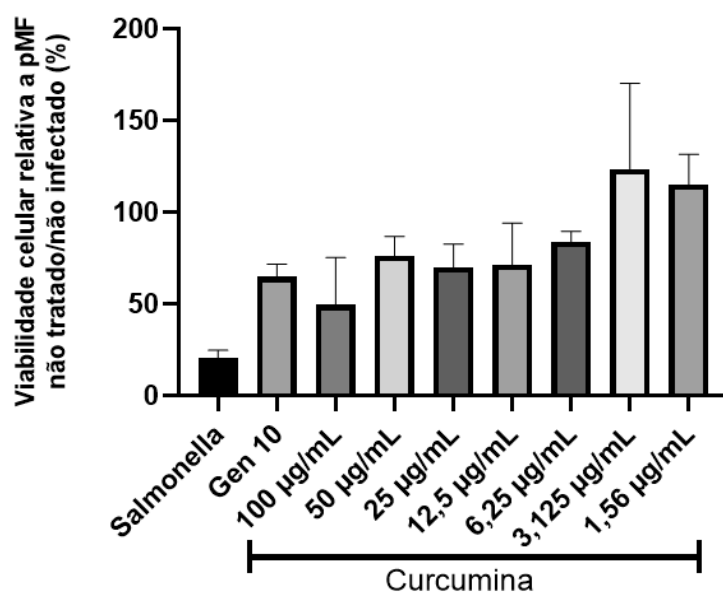


FIGURA 3. Efeito anti-infeccioso da curcumina em macrófagos peritoneais de camundongos Swiss infectados com *Salmonella enterica* Sor. Typhimurium.

Finalizados os testes in vitro, foram realizados ensaios in vivo com camundongos Swiss. Os animais foram infectados com *Salmonella* e tratados com 1 e 10 mg/kg de curcumina.

Os resultados da pesquisa indicaram que o peso médio do baço dos animais dos grupos submetidos ao tratamento com curcumina não apresentaram variações em relação aos grupos controles (infectados com ou sem tratamento), conforme ilustrado na Figura 4.

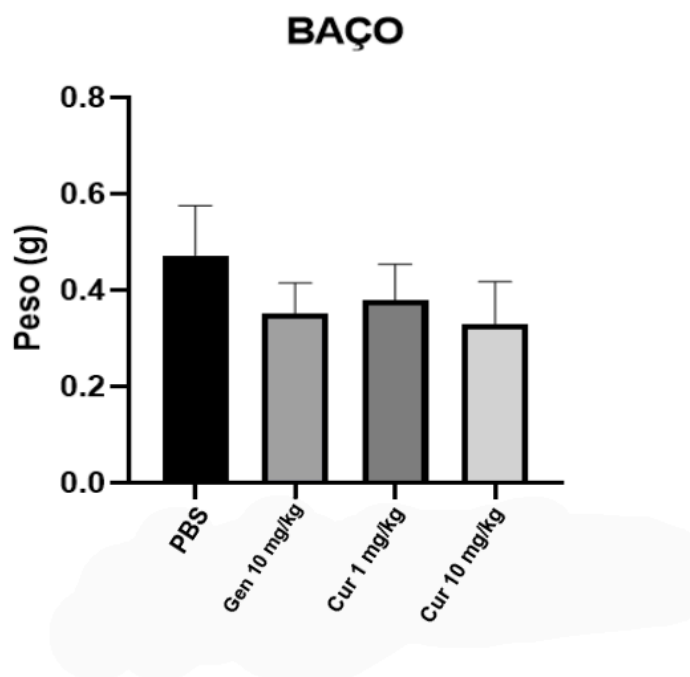


FIGURA 4. Peso médio do baço dos camundongos tratados com a curcumina e infectados com *S. Typhimurium*.

Quanto à quantificação bacteriana, as análises indicaram que o tratamento com curcumina não resultou em uma redução significativa na carga bacteriana do baço, fígado, sangue e fluido peritoneal dos animais nos grupos infectados por *S. Typhimurium*, como demonstrado na Figura 5.

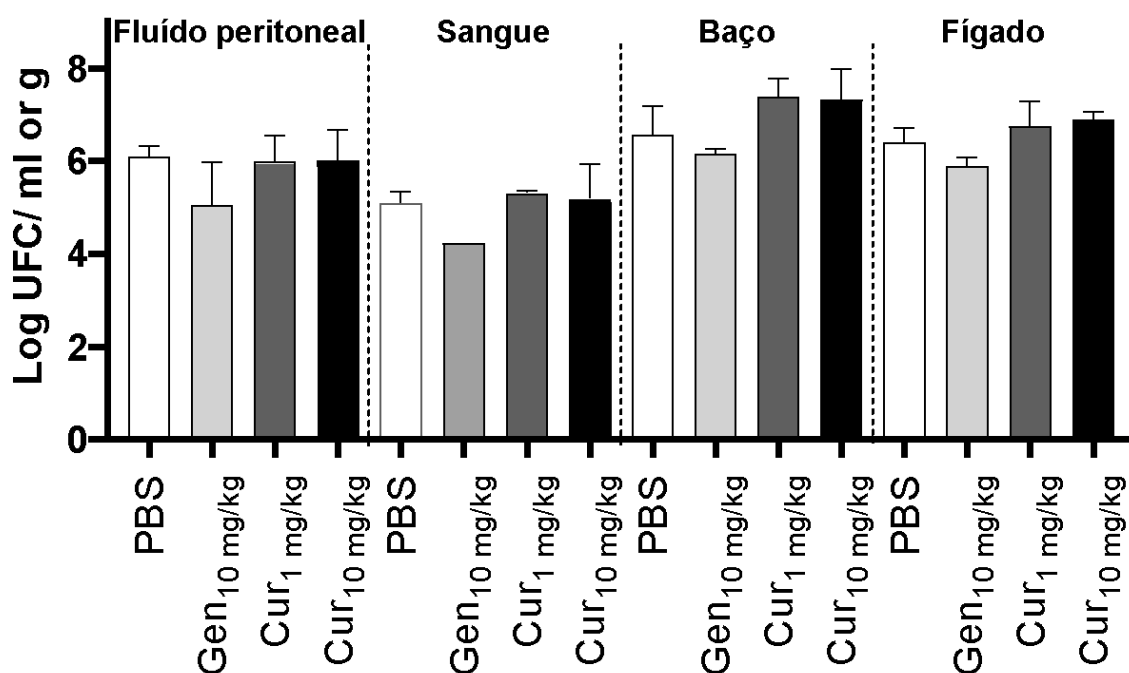


FIGURA 5. Quantificação de bactérias nos órgãos de camundongos tratados com curcumina e infectados com *S. Typhimurium*.

Ao analisar a contagem total e a distribuição diferencial de leucócitos nos grupos testados, não foram identificadas diferenças significativas, seja no sangue ou no fluido peritoneal, independentemente da concentração de curcumina utilizada, quando comparados aos grupos controle, incluindo aqueles com e sem tratamento (Tabela 1). Essa ausência de alterações provavelmente está relacionada ao curto período da infecção.

Tabela 1. Contagem de leucócitos no fluído peritoneal e sangue de camundongos Swiss infectados com *S. Typhimurium* e tratados com curcumina.

Grupos	Leucócitos totais (10 ³ /mm ³)	Fluído peritoneal (10 ³ /mm ³)			
		Neutrófilo	Linfócito	Monócito	Basófilo
PBS	1.6 ± 1.11	0.49 ± 0.35	0.79 ± 0.51	0.175 ± 0.08	0.0025 ± 0.01
Gentamicina (10 mg/kg)	3.1 ± 3.6	0.11 ± 0.02	0.81 ± 0.19	0.0625 ± 0.06	0.00 ± 0.000
Curcumina (1 mg/kg)	1.6 ± 0.51	0.12 ± 0.05	1.275 ± 0.43	0.0575 ± 0.04	0.00 ± 0.000
Curcumina (10 mg/kg)	1.1 ± 0.25	0.095 ± 0.04	1.008 ± 0.16	0.03 ± 0.02	0.00 ± 0.000

Grupos	Leucócitos totais (10 ³ /mm ³)	Sangue (10 ³ /mm ³)			
		Neutrófilo	Linfócito	Monócito	Basófilo
PBS	1.45 ± 0.6	0.53 ± 0.19	0.9875 ± 0.54	0.2575 ± 0.14	0.00 ± 0.00
Gentamicina (10 mg/kg)	1.97 ± 0.71	0.96 ± 0.35	0.39 ± 0.27	0.1325 ± 0.176	0.00 ± 0.00
Curcumina (1 mg/kg)	1.96 ± 0.65	0.6125 ± 0.39	0.9175 ± 0.223	0.16 ± 0.17	0.00 ± 0.00
Curcumina (10 mg/kg)	1.07 ± 0.33	0.4825 ± 0.34	0.4575 ± 0.16	0.075 ± 0.05	0.00 ± 0.00

Nota: Os resultados foram expressos como a média ± erro padrão de células x 10³ células/mm³ e a comparação dos dados foi por análise de variância (ANOVA) seguida pelo teste Tukey com P < 0.05.

No entanto, os resultados histológicos revelaram diferenças notáveis entre os grupos de tratamento. No Grupo A (Figura A-C), observou-se congestão vascular, focos inflamatórios e necrose. Notavelmente, o parênquima hepático apresentou hepatócitos com núcleos duplos e infiltrado neutrofilico. No Grupo B (Figura D-F), a congestão em veia centrolobular foi evidente, juntamente com focos inflamatórios e necrose. Além disso, foram observados focos de células inflamatórias neutrófilos e hepatócitos necróticos. No Grupo C (Figura G-I), a congestão das veias centrolobulares foi notada, assim como a presença de hepatócitos vacuolizados e foco inflamatório neutrofilico. Hepatócitos com microesteatose discreta também foram observados. Finalmente, no Grupo D (Figura J-L), veias congestionadas foram notadas, assim como hepatócitos com microesteatose discreta e congestão de capilares sinusóides (Figura 6).

FIGURA 6. Parênquima hepático de camundongos *Swiss* infectados por *Salmonella* Typhimurium tratados com gentamicina e diferentes concentrações de curcumina.

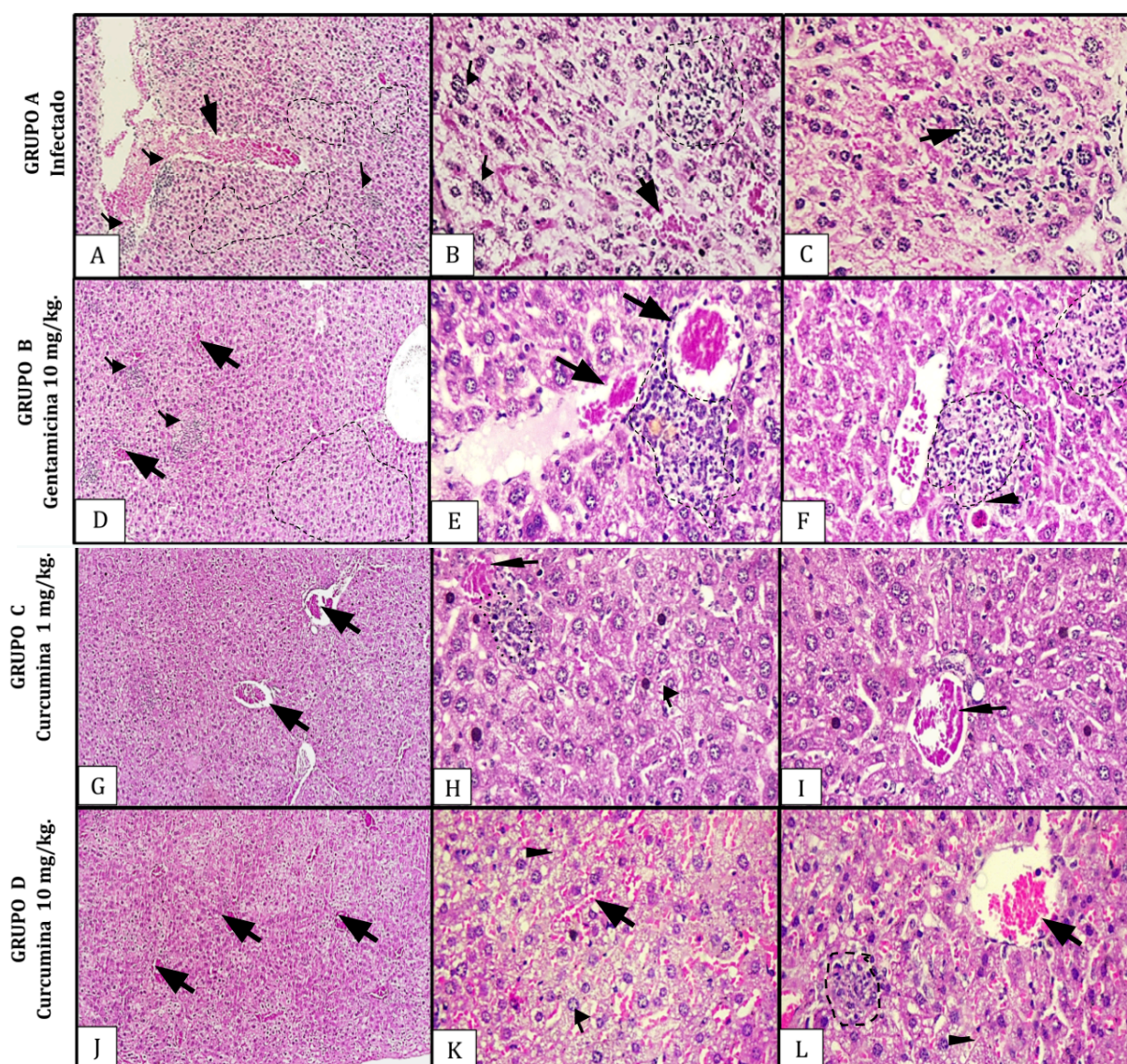
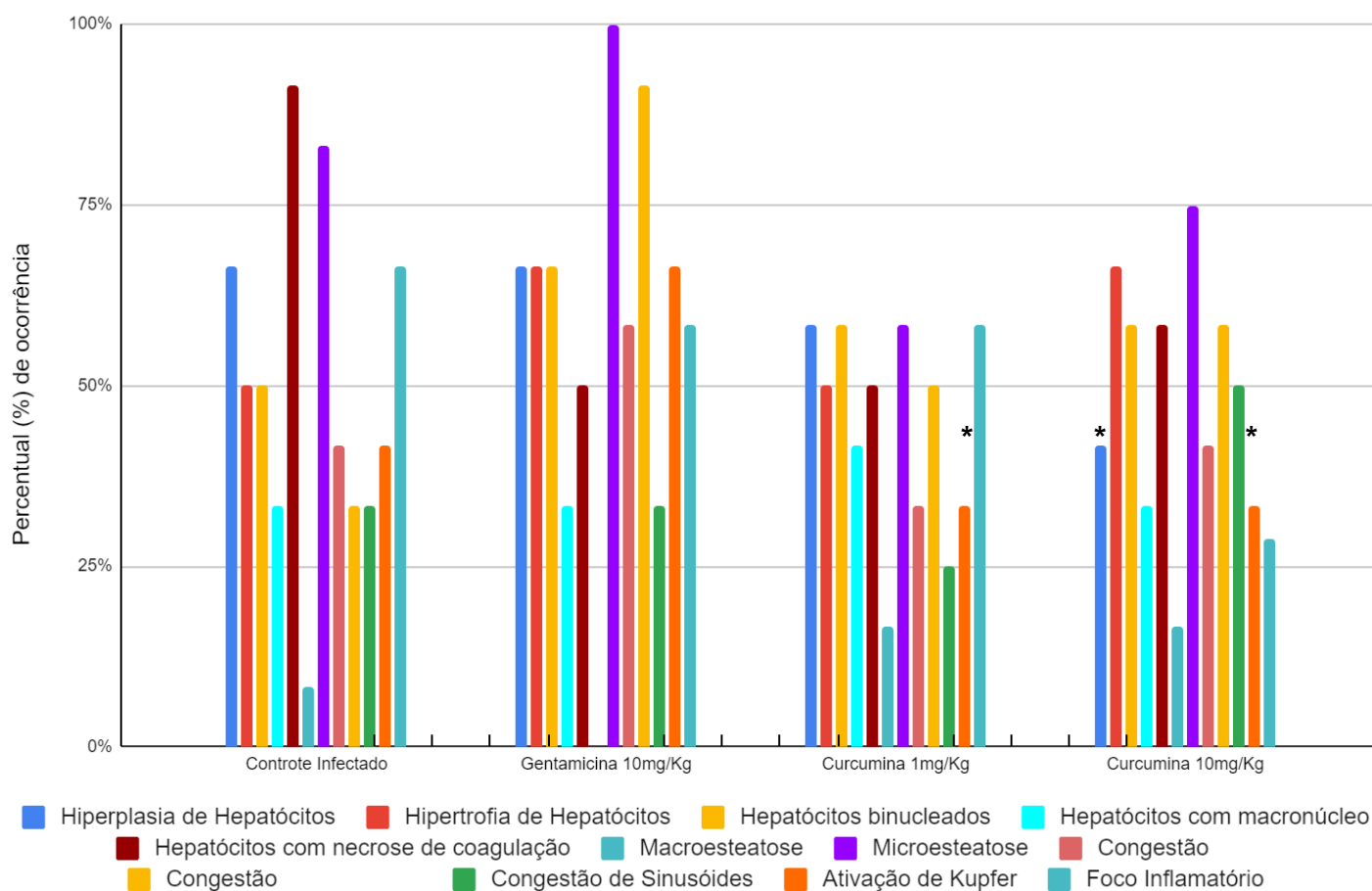


Figura A - Fragmento de fígado do grupo A. Notar vaso congestionado (seta), focos inflamatórios (seta curta) e de necrose (área tracejada) (100X; H-E). Figura B. Parênquima hepático. Observar hepatócitos com núcleos duplos (seta), detalhe de infiltrado neutrofílico (área tracejada) e vasos congestionados (seta longa); aumento de 400X. Figura C. Parênquima hepático. Notar infiltrado inflamatório neutrofílico em capilares sinusóides (seta); aumento de 400x. Figura D - Fragmento de fígado do grupo B. Notar congestão em veia centro lobular (seta curta), focos inflamatórios (seta longa) e foco de necrose (área tracejada) (100X; H-E). Figura E. Parênquima hepático com células inflamatórias em capilares sinusóides (área tracejada); e veias congestionadas (seta); aumento de 400X; H-E. Figura F. Em aumento de 400x notar focos de células inflamatórias neutrófilas (área tracejada) e

em detalhe hepatócito necrótico (seta). Figura G - Fragmento de fígado do grupo C (10X; H-E). Notar congestão das veias centro lobulares (seta). Figura H – Parênquima hepático com congestão (seta), hepatócitos vacuolizados (seta curta) e foco inflamatório neutrofílico (área tracejada); aumento de 400X; H-E. Figura I - Parênquima hepático com hepatócitos com microesteatose discreta e congestão (seta). Figura J - Fragmento de fígado do grupo D (10X; H-E) - Notar veias congestionadas (seta). Figura K - Parênquima hepático com hepatócitos com microesteatose discreta (seta) e congestão de capilares sinusoides (seta longa); aumento de 400X; H-E. Figura L - Parênquima hepático. Hepatócito com microesteatose (seta curta), congestão de veia (seta longa) e foco inflamatório neutrofílico; aumento de 400X; H-E.

Neste estudo, foi observado que a administração de curcumina teve um impacto significativo na redução dos danos hepáticos causados por *Salmonella* em camundongos infectados. Especificamente, houve uma redução na ocorrência de hiperplasia de hepatócitos e ativação de Kupffer quando a curcumina foi administrada, em comparação com os outros grupos (Figura 7).

FIGURA 7. Danos hepáticos causados por *Salmonella* Typhimurium em camundongos Swiss tratados com Gentamicina e diferentes concentrações de curcumina.



* indica diferença significativa em relação ao grupos controles, com $p < 0,05$ de acordo com o teste ANOVA seguido pelo pós-teste Tukey.

Em síntese, os resultados sugerem que o polifenol pode representar uma alternativa promissora para mitigar danos hepáticos específicos causados pela bactéria.

6. Discussão

A curcumina é reconhecida por suas diversas propriedades biológicas, destacando-se seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, anti-apoptóticos e antimicrobianos (Borges *et al.*, 2019; Hewlings & Kalman, 2017; Sueth-Santiago *et al.*, 2015). Além disso, demonstra a capacidade de suprimir a ativação da resposta inflamatória no organismo, com um perfil de segurança considerável (De Almeida *et al.*, 2022; Jesus & Cavalcante, 2020). Embora estudos anteriores tenham elucidado amplamente essas atividades biológicas e sua capacidade de modular processos inflamatórios (De Almeida *et al.*, 2022; Nascimento *et al.*, 2020), seu potencial na imunoterapia para o controle de infecções microbianas ainda requer uma investigação mais aprofundada.

Em nossos testes de citotoxicidade *in vitro*, verificou-se que a curcumina não apresentou toxicidade para os macrófagos em nenhuma das concentrações testadas, corroborando dados de outras pesquisas que indicam a praticamente inexistente toxicidade da curcumina para células normais (De Almeida *et al.*, 2022; Jesus & Cavalcante, 2020). No entanto, alguns estudos relatam efeitos tóxicos da curcumina em células tumorais. Em um estudo conduzido por Rabelo *et al.* (2007), no qual avaliaram a atividade citotóxica da curcumina em melanócitos malignos da pele humana (SK-MEL-37) e fibroblastos normais, utilizando um ensaio colorimétrico, os autores observaram que a curcumina foi capaz de inibir as células de melanoma (o valor de IC₅₀ foi 10 µM), e o efeito citotóxico mostrou-se dependente da concentração, mas não do tempo. Outra pesquisa avaliou a citotoxicidade da curcumina presente em nanopartículas de quitosana/sulfato de condroitina contendo lecitina por meio do ensaio MTT. O estudo evidenciou que tanto a curcumina na forma livre quanto encapsulada exerceram efeito citotóxico nas células tumorais da mama humana (MCF-7) (Paiva, 2015).

Estudos prévios sugerem que a curcumina possui a habilidade de desestabilizar a membrana celular bacteriana, inibir a produção de fatores de virulência, impedir a formação de biofilmes e induzir o microrganismo a enfrentar estresse oxidativo, resultando, por fim, na programação da morte celular (Dai *et al.*, 2022). Adicionalmente, a curcumina demonstra uma grande versatilidade como agente antibacteriano, uma vez que exerce sua ação contra um amplo espectro de

bactérias, incluindo bactérias gram-negativas, tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, e *Klebsiella pneumoniae*, bem como bactérias gram-positivas, a exemplo de *Staphylococcus aureus* (Dai *et al.*, 2022; Oliveira, Oliveira e Nagarajan, 2020; Oliveira, Ribeiro e Saadati Keyvan, 2020; Oliveira, Oliveira e Capalash, 2018; Bhawana *et al.*, 2011).

Com base nisso, foram realizados testes antimicrobianos *in vitro* com a curcumina para esclarecer sobre a susceptibilidade da cepa de *Salmonella* utilizada, porém os resultados corroboram com a ineficácia da curcumina em inativar diretamente a *Salmonella* Typhimurium. Um estudo comparativo, envolvendo ensaios *in vitro* com diferentes extratos aquosos, incluindo açafrão (*Curcuma longa*), mostrou que o extrato aquoso de *Curcuma longa* não exibiu atividade antimicrobiana significativa contra uma variedade de bactérias, incluindo *S. Typhimurium* (Sangaleti *et al.*, 2017). Além disso, em outra pesquisa, extratos de açafrão obtidos das folhas e rizomas da planta *Curcuma longa* L. foram testados quanto à atividade de inibição/inativação bacteriana utilizando testes de diluição em tubos múltiplos, e os resultados indicaram que a planta não demonstrou atividade bactericida (Paim *et al.*, 2010). Adicionalmente, o potencial antibacteriano *in vitro* de óleos essenciais contendo curcumina foi verificado por meio de técnica de microdiluição em caldo, utilizando 14 cepas de *S. enterica* isoladas de frango resfriado, incluindo o sorovar Typhimurium. Os resultados também apontaram a ineficácia do óleo à base de curcumina em relação às atividades bactericidas e bacteriostáticas (Majolo *et al.*, 2014).

Considerando que a curcumina não apresentou ação antimicrobiana direta contra *Salmonella* e se mostrou atóxica para macrófagos peritoneais, a hipótese de que a droga pudesse exercer influência na ativação dos mecanismos de defesa de macrófagos infectados foi testada. Os macrófagos do baço e o fígado desempenham um papel importante na captura de uma considerável quantidade de bactérias presentes na corrente sanguínea durante um processo infeccioso (Conlan, J. W.; North, R. J., 1991).

Nos testes *in vitro* para avaliar a influência da curcumina no combate à infecção por *Salmonella* em células de macrófagos infectadas, observamos que os tratamentos com baixas concentrações de curcumina (1,56 e 3,125 µg/ml) foram capazes de manter 100% da viabilidade celular de macrófagos cultivados e infectados por *Salmonella*, apontando para um possível efeito benéfico para

tratamentos *in vivo*. A constatação de que os macrófagos demonstraram maior viabilidade em concentrações reduzidas de curcumina encontra respaldo nas suas propriedades farmacocinéticas, como discutido por Nascimento *et al.* (2020). A curcumina é conhecida por sua baixa biodisponibilidade em seu estado natural, conforme observado por Souza (2019). Nesse contexto, concentrações menores podem facilitar a absorção e o aproveitamento pela célula, enquanto concentrações mais elevadas podem suscitar limitações na absorção ou até toxicidade (Do Nascimento, Da Silva Júnior e Branco, 2020; Kocaadam, Betül; Sanlier, Nevin, 2017).

Segundo a literatura, a curcumina possui a capacidade de ativar o sistema imunológico do hospedeiro, o que sustenta a ideia de que essa substância poderia efetivamente influenciar a modulação da resposta imunológica (De Almeida *et al.*, 2022; Grasso & Furlan, 2017; Zhou *et al.*, 2017). Com base nisso, nos testes com camundongos Swiss, foi realizada a quantificação da carga microbiana do baço, fígado, sangue e fluido dos animais infectados e submetidos ao tratamento com curcumina. Os resultados evidenciaram, no entanto, que nas concentrações testadas de curcumina (1 mg/kg e 10 mg/kg), não houve diminuição significativa da carga bacteriana infectante nos tecidos, sugerindo que os macrófagos não conseguiram efetuar com sucesso a diminuição bacteriana intracelular infectante.

Apesar disso, em um estudo que investigou o efeito antimicobacteriano da curcumina, utilizando a cepa de referência MTB H37Rv e dois isolados clínicos MDR de *Mycobacterium tuberculosis*, em uma linha celular de macrófagos murinos, foi observado um resultado diferente. Embora a curcumina não tenha demonstrado atividade antimicobacteriana direta contra as cepas de MTB, ela exibiu uma inibição dependente da dose no crescimento intracelular, tanto para a cepa de referência quanto para os isolados clínicos MDR. Isso sugere que o polifenol foi capaz de inibir o crescimento das bactérias dentro das células hospedeiras (Gupta *et al.*, 2013).

No estudo conduzido por Wang *et al.* (2020), investigou-se o potencial da curcumina em mitigar a colite experimental em camundongos, possivelmente por meio da modulação de células B de memória e da sinalização Bcl-6-Syk-BLNK. Os pesquisadores observaram uma diminuição na expressão de proteínas associadas à produção de anticorpos, regulação da resposta imune e migração celular em animais tratados com uma dose oral de 100 mg/kg/dia de curcumina, sugerindo uma resposta imune modificada em condições inflamatórias.

Numa outra pesquisa envolvendo tilápias-do-nilo submetidas a um tratamento com nanopartículas de curcumina, foi observado um aumento notável nos níveis de imunoglobulinas (Ig) nos animais tratados. Além disso, os peixes que receberam doses mais elevadas apresentaram níveis mais altos de monócitos e linfócitos, enquanto a presença de neutrófilos diminuiu em comparação com o grupo controle. Esses resultados sugerem uma alteração no sistema imunológico, possivelmente influenciada pela capacidade da curcumina de modular a resposta imunológica (Abdel-tawwab *et al.*, 2022).

Apesar destes achados, nas análises da contagem total e da distribuição diferencial de leucócitos nos grupos testados, não foram identificadas diferenças significativas, seja no sangue ou no fluido peritoneal. Isso ocorreu independentemente da concentração de curcumina utilizada, quando comparada aos grupos de controle, incluindo aqueles com e sem tratamento. Esses resultados sugerem que a curcumina não afetou significativamente a mobilização dos leucócitos. No entanto, é importante ressaltar que a ausência de diferenças estatísticas não descarta totalmente a possibilidade de que a curcumina tenha algum efeito sobre os leucócitos ou sobre a resposta inflamatória. Podemos entender que dentro dos limites do estudo, não foi possível detectar o impacto claro da curcumina, mas é possível que ela tenha efeitos mais sutis e específicos nos leucócitos, que não foram identificados. Os dados aqui expostos fornecem evidências sólidas de que a curcumina influencia a modulação do sistema imunológico, regulando a hiperativação dos leucócitos e fortalecendo a resposta imune humoral do organismo.

Por outro lado, as avaliações histopatológicas em nosso estudo revelaram um efeito significativo da curcumina na mitigação dos danos hepáticos resultantes da infecção por *Salmonella* em camundongos. Foi observada uma redução notável na incidência de hiperplasia de hepatócitos. Além disso, houve uma melhoria expressiva na supressão da ativação de Kupffer quando a curcumina foi administrada, diferenciando-se dos demais grupos. Esses achados estão alinhados com estudos anteriores que destacaram as propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes da curcumina (Sueth-santiago *et al.*, 2015). Adicionalmente, nossos resultados corroboram com um estudo que investigou o impacto da curcumina na estrutura e função renal de ratos machos *Sprague Dawley* com Doença Renal Crônica (DRC) induzida por adenina (Ali *et al.*, 2018). A curcumina demonstrou reduzir significativamente os efeitos tóxicos da adenina, além de reduzir o dano

morfológico renal e marcadores histopatológicos de inflamação, fibrose e apoptose (Ali *et al.*, 2018).

Em outro estudo conduzido por Dias (2021), investigou-se os impactos da curcumina em combinação com o consumo de concentrado protéico de soro de leite no equilíbrio oxidativo, inflamação e na histopatologia muscular de ratos *Wistar* submetidos a um teste de exaustão em natação. Os resultados revelaram que tanto o consumo da curcumina combinada com o concentrado protéico quanto isoladamente resultou na redução da resposta inflamatória e da peroxidação lipídica, além de diminuir as áreas de infiltrados inflamatórios e de tecido conjuntivo no músculo induzidas pelo teste de exaustão. Adicionalmente, observou-se um aumento na área e no diâmetro das fibras musculares, indicando um efeito protetor nos tecidos. Essas descobertas fortalecem a promessa terapêutica da curcumina em condições patológicas.

7. Considerações Finais

A análise dos resultados deste estudo revela que a curcumina não exerceu efeito antimicrobiano direto sobre a *Salmonella* Typhimurium e não demonstrou toxicidade, independentemente das concentrações utilizadas, preservando a viabilidade das culturas de macrófagos. No entanto, ao ser aplicada no tratamento de culturas de macrófagos infectadas por *Salmonella*, observou-se uma viabilidade celular maior em tratamentos com as menores concentrações de curcumina testadas, justificando assim a exploração de tratamentos in vivo com animais infectados.

Embora a curcumina não tenha controlado eficazmente a disseminação da bactéria nos órgãos alvos da infecção no tratamento da salmonelose experimental em camundongos, análises histológicas das lesões hepáticas revelaram sua influência na resposta inflamatória. Esses achados indicam o potencial da curcumina como adjuvante terapêutico no tratamento de infecções bacterianas causadas por *S. Typhimurium*. No entanto, novos estudos são necessários para elucidar o mecanismo completo de ação da substância, incluindo dosagens e tempo de tratamento.

Por fim, este estudo representa uma contribuição significativa para o desenvolvimento de pesquisas futuras, direcionadas à formulação de terapias alternativas aos tratamentos convencionais utilizados no combate às infecções causadas por *Salmonella*.

8. Referências

ABBAS, A.K.; LICHTMANN, A.; PILLAI, S. *Imunologia celular e molecular*. 6. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.

ABDEL-TAWWAB, M.; EISSA, E.H.; TAWFIK, W.A.; ABDELNABI, H.E.; SAADONY, S.; BAZINA, W.K.; AHMED, R.A. Dietary curcumin nanoparticles promoted the performance, antioxidant activity, and humoral immunity, and modulated the hepatic and intestinal histology of Nile tilapia fingerlings. *Fish Physiol Biochem*. 2022;48:585-601. doi: 10.1007/s10695-022-01066-4.

ABRANTES, J.A.; NOGUEIRA, J.M.R. Resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma revisão das principais espécies envolvidas em processos infecciosos. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 53, p. 219-223, 2021.

AGGARWAL, B. B.; WEI, Y.; SHIYOU, L. et al. Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of turmeric. *Molecular Nutrition & Food Research*, v. 57, n. 9, p. 1529–1542, 2013.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). *Procedimentos laboratoriais: da requisição do exame à análise microbiológica*. Módulo III. 45 p.

ANAND, P.; KUNNUMAKKARA, A. B.; NEWMAN, R. A. et al. *Mol. Pharmaceutics* 2007, 4, 807; HEGER, M.; VAN GOLEN, R. F.; BROEKGAARDEN, M. et al. *Pharmacol. Rev.* 2014, 66, 222.

Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Biodisponibilidade da curcumina: problemas e promessas. *Mol Pharm.* 2007; 4:807–18. [PubMed]

ANDRADE, Mariana Carvalho. *Efetividade da terapia fotodinâmica mediada pela curcumina em Candida spp.* 2011.

ALI, Badreldin H. et al. Curcumin ameliorates kidney function and oxidative stress in experimental chronic kidney disease. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 122, n. 1, p. 65-73, 2018.

ALVÍM, Luige Biciati. *Segurança e efeito probiótico de Weissella paramesenteroides WpK4 isolada de suíno na infecção experimental com Salmonella Typhimurium em camundongos.* 2015.

BACK, A.; BELTRÃO, N.; LEÃO, J. A. Monitoria e controle de salmonela: aspectos práticos. In: SIMPÓSIO BRASIL SUL DE AVICULTURA, 7., 2006, Chapecó, SC. Anais... Chapecó: Núcleo Oeste de Médicos Veterinários, 2006. , p. 95-103.

BANERJI, S. et al. Genome-based Salmonella serotyping as the new gold standard. *Nature Research*, 2020, 10:4333.

BAHARUDIN, M.; HAMID, S.; SUSANTI, D. Químico Composição e atividade antibacteriana de óleos essenciais de três plantas aromáticas da família Zingiberaceae na Malásia. *Journal of Physical Science*, v. 26, n. 1, p. 71-81, 2015.

Basniwal RK, Buttar HS, Jain VK, Jain N. Curcumin nanoparticles: preparation, characterization, and antimicrobial study. *J Agric Food Chem*, vol. 59, no. 5, p. 2056-61, 2011. doi: 10.1021/jf104402t.

Bhawana, Basniwal RK, Buttar HS, Jain VK, Jain N. Curcumin nanoparticles: preparation, characterization e estudo antimicrobiano. *J Agric Food Chem*. 2011;59(5):2056-61. doi: 10.1021/jf104402t.

Benassi, E.; Spagnolo, F.; *Theor. Chem. Acc.* 2009, 124, 235.

BERCHIERI JÚNIOR, A.; FREITAS NETO, O. C. Salmoneloses. In: BERCHIERI JÚNIOR, A. et al. (Ed.). *Doenças das aves*. 2 ed. Campinas: Fundação APINCO de Ciência e Tecnologia Avícolas, 2009.

BESSER, John M. Salmonella epidemiology: A whirlwind of change. *Food Microbiology*, v. 71, p. 55-59, 2018.

Biomérieux Industry. Biblioteca de Micro-organismos em 7. Disponível em: <https://www.biomerieux-industry.com/pt/seguranca-qualidade-de-alimentos/espaco-de-conhecimento/biblioteca-de-micro-organismos-em-7>.

BISHOP, A. L.; DOUGAN, G.; BAKER, S. The Salmonella genome: a global review. In: MASTROENI, P.; MASKELL, D. (Ed.) *Salmonella infections: Clinical, Immunological and Molecular Aspects*, 1. Ed. New York: University Press, 2006.

Borges, J., Saturnino, K., Cruz, V., & Araújo, E. (2019). Ação antioxidante da curcumina (*Curcuma longa* L.) na injúria de isquemia e reperfusão tecidual. *Enciclopédia Biosfera*, 16(29).

BORGES, K. A. et al. Detection of virulence-associated genes in *Salmonella* Enteritidis isolates from chicken in South of Brazil. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 33, n. 12, p. 1416-1422, 2013.

Carriço, C. E. D. M. G. (2021). Plantas medicinais com propriedades anti-inflamatórias *Curcuma longa* L (Doctoral dissertation). Faculdade de Farmácia. Universidade de Lisboa.

Carneiro, D. M.; Ayurveda: saúde e longevidade na tradição milenar da Índia. Pensamento: São Paulo, 2009; Prasad, S.; Tyagi, A. K.; Aggarwal, B. B.; *Can. Res. Treat* 2014, 46, 2.

CARDOSO, T. G.; CARVALHO, V. M. Food disease caused by *Salmonella* spp. *Journal of the Health Sciences Institute*, v. 24, n. 2, p. 95-101, 2006.

CARVALHO, A. C. F. B.; CORTEZ, A. L. L. *Salmonella* spp. em carcaças, carne mecanicamente separada, lingüiças e cortes comerciais de frango. *Ciência Rural*, v.35, n. 6, p.1465-1468, 2005.

Cadel-Six S. et al. The Spatiotemporal Dynamics and Microevolution Events That Favored the Success of the Highly Clonal Multidrug-Resistant Monophasic *Salmonella* Typhimurium Circulating in Europe. *Front. Microbiol.* 2021, 12:651124.

COLLINO, Luma. *Curcumina: de especiaria à nutracêutico*. 2014.

Conlan, J. W.; North, R. J. Neutrophil-mediated dissolution of infected host cells as a defense strategy against a facultative intracellular bacterium. *Journal of Experimental Medicine*, v. 174, n. 3, p. 741–744, 1991.

COVALI-PONTES, Henrique R.; DE LIMA, Danielle S. EFEITOS DA TINTURA DE CURCUMINA SOBRE O BIOENSAIO *Allium cepa* L.

Cheng RA. et al. Embracing Diversity: Differences in Virulence Mechanisms, Disease Severity, and Host Adaptations Contribute to the Success of Nontyphoidal *Salmonella* as a Foodborne Pathogen. *Front. Microbiol.* 2019, 10:1368.

CHIU, C.H.; SU, L.H.; CHU, C. *Salmonella enterica* serotype Choleraesuis: epidemiology, pathogenesis, clinical disease, and treatment. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 17, p. 311-322, 2004.

CRUMP, J.A., SJÖLUND-KARLSSON, M., GORDON, et al., Clin. Microbiol. Ver., 28, 901-37, 2015.

Dai C, Lin J, Li H, Shen Z, Wang Y, Velkov T, Shen J. The Natural Product Curcumin as an Antibacterial Agent: Current Achievements and Problems. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11 (3):459. doi: 10.3390/antiox11030459.

Darvesh, A. S.; Aggarwal, B. B.; Bishayee, A.; *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012, 13, 218.

DA COSTA, Luciana Fachini. Estudo de mecanismos de patogenicidade utilizados pela *Salmonella enterica* sorotipo typhimurium e *Salmonella enterica* sorotipo typhi no intestino de modelos animais de infecção. 2015.

da Silva Fernandes, B., de Sousa, T. M. M., & dos Santos Orssatto, C. (2022). Doenças causadas por *Salmonella* spp., formas de contaminação e prevenção: Uma revisão bibliográfica. *Fórum Rondoniense de Pesquisa*, 3(8°).

DA SILVA FILHO, Carlos RM et al. Avaliação da bioatividade dos extratos de cúrcuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) em *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 19, p. 919-923, 2009.

DAS, S.K. et al. Gastroenteritis due to typhoidal *Salmonella*: a decade of observation at an urban and a rural diarrheal disease hospital in Bangladesh. *BMC Infectious Diseases*, v. 14, p. 1-8, 2014.

DE ALMEIDA, Pablo Henrique Freitas et al. A ação anti-inflamatória da *Curcuma longa* L. como medicamento fitoterápico: uma revisão bibliográfica. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 11, n. 14, p. e600111436644-e600111436644, 2022.

DE OLIVEIRA, Drielly ETB et al. Curcumina como indicador natural de pH: uma abordagem teórica-experimental para o ensino de química. *Química Nova*, v. 44, p. 217-223, 2021.

DIAS, Kelly Aparecida. Efeito do concentrado proteico de soro de leite adicionado de curcumina no balanço oxidativo, inflamação e histopatologia do músculo de ratos Wistar submetidos a exercício exaustivo. 2021.

DOUGAN, G.; JOHN, V.; PALMER, S.; MASTROENI. Immunity to salmonellosis. *Immun Rev.* 240, 196-210, 2011.

DO NASCIMENTO, Pablo Rafael Serêjo; DA SILVA JÚNIOR, Edimilson Linhares; BRANCO, Alessandra Camillo da Silveira Castelo. Aplicações farmacológicas da Cúrcuma longa L. como planta medicinal: Uma revisão. *Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento*, v. 9, n. 10, p. e2629108430, 2020.

DOS SANTOS, Karina Paula Oliveira et al. *Salmonella* spp. como agente causal em Doenças Transmitidas por Alimentos e sua importância na saúde pública: Revisão. *Pubvet*, v. 14, p. 148, 2020.

DUDHATRA, G. B. et al. A Comprehensive Review on Pharmacotherapeutics of Herbal Bioenhancers. *Scientific World Journal*, v. 2012, p. 637-953, 2012.

Dutta, A.; Boruah, B.; Saikia, P. M.; Dutta, R. K.; *J. Mol. Liq.* 2013, 187, 350.

Elamin M, Al-Olayan E, Abdel-Gaber R, Yehia RS. Anti-proliferative and apoptosis induction activities of curcumin on *Leishmania major*. *Rev Argent Microbiol.* 2021 Jul-Sep;53(3):240-247. doi: 10.1016/j.ram.2020.08.004. Epub 2021 Jan 30. PMID: 33531168.

ETIENNE, Raquel; VIEGAS, Flávia Pereira Dias; VIEGAS JR, Cláudio. Aspectos fisiopatológicos da inflamação e o planejamento de fármacos: uma visão geral atualizada. *Rev. Virtual Quim*, v. 13, n. 1, p. 167-191, 2021.

FANG, F.C.; FIERER, J. Human infection with *Salmonella dublin*. *Medicine*, v. 70, p. 198-207, 1991.

FAÇON, Jean-Pierre; DESFORGES, Isabelle. *Salmonella: A common food chain contaminant.* 2022. Disponível em: <https://www.biomerieux-industry.com/pt/food-safety-quality/resources/scientific-library/salmonella-common-foodchain-contaminant>. Acesso em: 27/10/2023.

FERNANDES, S.A. et al. *Salmonella* serovars isolated from humans in São Paulo State, Brazil, 1996-2003. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, v. 48, p. 179-184, 2006.

FERREIRA, E. O.; CAMPOS, L. C. *Salmonella*. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. (Ed.). *Microbiologia*. 5 ed. São Paulo: Atheneu, 2008. p. 329-338.

Feitosa, J., & Andrade, P. (2022). Segurança dos alimentos e ferramentas da qualidade. *Enciclopédia Biosfera*, 19(39).

FRANCO, Bernadette D. G. M.; LANDGRAF, Mariza. Microbiologia dos alimentos. São Paulo: Atheneu, 2004.

FRANCIELE, MARIANA CAETANO et al. Prevalência de infecções causadas por *Salmonella* sp. no Brasil no período de 2013 a 2017. *Journal of Infection Control*, v. 8, n. 2, 2019.

FURTADO, Glória Tamiris Farias da Silva et al. Quitosana/curcumina: membranas de liberação controlada para tratamento de melanoma. 2014.

GIBSON, D. L. et al. AgfC and AgfE facilitate extracellular thin aggregative fimbriae synthesis in *Salmonella* Enteritidis. *Microbiology*, v. 153, n. 4, p. 1131-1140, 2007.

Goel, A.; Kunnumakkara, A. B.; Aggarwal, B. B.; *Biochem. Pharm* 2008, 75, 787.

GONÇALVES, V. P. Ação do curcumin sobre os períodos Iniciais da carcinogênese bucal induzida por 4-nqo em modelo murino. 2014. Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Estadual de Paulista – Faculdade de Odontologia de Araraquara.

GOPINATH, Smita; CARDEN, Sarah; MONACK, Denise. Shedding light on *Salmonella* carriers. *Trends in microbiology*, v. 20, n. 7, p. 320-327, 2012.

Gupta SC, Prasad S, Kim JH, Patchva S, Webb LJ, Priyadarsini IK, et al. *Nat Prod Rep*. 2011; 28(12):1937–1955. DOI: 10.1039/c1np00051a.

GUPTA, S. C. et al. Discovery of Curcumin, a Component of the Golden Spice, and Its Miraculous Biological Activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, v. 39, n. 3, p. 283–299, 2012.

GUPTA, Pramod Kumar; KULKARNI, Savita; RAJAN, Ramakrishna. Inhibition of intracellular survival of multi drug resistant clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophages by curcumin. *The Open Antimicrobial Agents Journal*, v. 4, n. 1, 2013.

GUPTA, Subash C.; PATCHVA, Sridevi; AGGARWAL, Bharat B. Papéis terapêuticos da curcumina: lições aprendidas de ensaios clínicos. *Revista AAPS*, v. 15, p. 195-218, 2013.

Grasso, E. D. C., Aoyama, E. M., & Furlan, M. R. (2017). Ação Antiinflamatória de *Curcuma longa* L.(zingiberaceae). *Revista Eletrônica Thesis, São Paulo*, 14(28), 117-129.

Grimont P., and Weill F.X. *Antigenic Formulae of the Salmonella Serovars*. 9th Edn. Paris: WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella. 2007: 167 p.

GORDON, M.A. *Salmonella infections in immunocompromised adults*. *Journal of Infection*, v. 56, p. 413-422, 2008.

Guillén, S. et al. Impact of the Resistance Responses to Stress Conditions Encountered in Food and Food Processing Environments on the Virulence and Growth Fitness of Non-Typhoidal Salmonellae. *Foods* 2021, 10, 617.

GRYNKIEWICZ, G.; ŚLIFIRSKI, P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta Biochim Pol*, v. 59, n. 2, p. 201-12, 2012.

HAIMOVICH, Beatriz; VENKATESA, Madhavi M. *Shigella e Salmonella: death as a means of survival*. *Microbes and Infection*, v. 8, n. 2, p. 568-577, 2006.

HACKER, J.; CARNIEL, E. Ecological fitness, genomic islands and bacterial pathogenicity – A Darwinian view of the evolution of microbes. *European Molecular Biology Organization*, v. 2, n. 5, p. 376-381, 2001.

Hans-Willi Mittrücker , Stefan H E Kaufmann, *Immune response to infection with Salmonella Typhimurium in mice*, *Journal of Leukocyte Biology*, Volume 67, Issue 4, April 2000, Pages 457–463, <https://doi.org/10.1002/jlb.67.4.457>

Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*, 6(10), 92.

HOFER, E. et al. Prevalência de sorovares de *Salmonella* isolados de aves no Brasil. *Pesq. vet. bras.* 7: 55-62, 1997.

HOHMANN, E. L. *Nontyphoidal salmonellosis*. *Clinical Infectious Diseases*, Chicago, v. 32, p. 263-269, 2001.

Huang X. et al. Transcriptional sequencing uncovers survival mechanisms of *Salmonella enterica* serovar Enteritidis in antibacterial egg white. *mSphere*, 2019, 4 (1): 19 p.

INSTITUTO DE PADRÕES CLÍNICOS E LABORATORIAIS (CLSI). Documento CLSI M07-A9: Métodos para testes de suscetibilidade antimicrobiana por diluição para bactérias que crescem aeróbias: Padrão aprovado. 19. ed. Wayne: CLSI, 2012.

Jagetia GC, Aggarwal BB. "Spicing up" of the immune system by curcumin. *J Clin Immunol.* 2007;27(1):19-35. doi: 10.1007/s10875-006-9066-7.

JAY, M.J. Gastreenterites de origem alimentar causadas por Salmonella e Shigela. *Microbiologia de Alimentos.* 6a ed. Porto Alegre: Artmed, 543-57, 2005.

Jesus, M., & Cavalcante, S. (2020). Os efeitos da cúrcuma longa L. na ação anti-inflamatória. Faculdade de Ciências da Educação. Centro Universitário de Brasília-UniCEUB.

Kalupahana, R. S., et al. Activation of murine dendritic cells and macrophages induced by Salmonella entérica serovar Typhimurium. *Immunology.* 115: 462-472, 2005.

KHANAM, F. et al. Typhoid Fever in Young Children in Bangladesh: Clinical Findings, Antibiotic Susceptibility Pattern and Immune Responses. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, v. 9, e0003619, 2015.

KOCAAADAM, Betül; ŞANLIER, Nevin. Curcumina, um componente ativo da cúrcuma (*Curcuma longa*), e seus efeitos sobre a saúde. *Revisões críticas em ciência dos alimentos e nutrição*, v. 57, n. 13, p. 2889-2895, 2017.

Lampe, V.; Milobedeska, J; Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1913, 46, 2235.

LIBBY SJ, BREHM MA., GREINER DL., et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:15589–15594.; CRUMP, J.A., MINTZ, E.D., 2010. *Clin. Infect. Dis.*, 50, 241-246.

Lima Filho, J. V., & Cordeiro, R. A. (2013). In vitro and in vivo antibacterial and antifungal screening of natural plant products: Prospective standardization of basic methods. In U. P. Albuquerque, L. V. F. C. da Cunha, R. F. P. de Lucena, & R. R. N. Alves (Eds.), *Methods and Techniques in Ethnobiology and Ethnoecology* (pp. 275-289). Humana Press.

LING, Ma Hui. Estudo comparativo da eficiência fotodinâmica da hipericina e da curcumina em células tumorais. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

LOEBER, Karl Christian. *Dissertatio inauguralis medica de curcuma officinarum ejusque genuinis virtutibus*. 1748. Tese de Doutorado. Hendel.

LOEBER, C. C.; BUECHNER, A. E. *Dissertatio Inauguralis Medica de Curcuma officinarum Ejusque Genuinis Virtutibus*. Diss Inaug Halae, eds Præs, Büchnero AE. 1748. Tese de Doutorado. Ph. D. Thesis, Halae Magdeburgicae, Halle, Germany.

LUSTOSA, A. G.; MONTEIRO, B. L. F.; SILVA, L. M. C. et al. General aspects of infections by bacteria of the genus *Salmonella*, a public and animal health problem. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 4, p. 1-8, 2021.

MACEDO, W. L. R. Uso da fitoterapia no tratamento de doenças crônicas não transmissíveis: revisão integrativa. *Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde (ReBIS)*, v. 1, n. 3, p. 36- 43, 2019.

MACHADO, A. S. R. Caracterização fenotípica e genotípica de salmonelas isoladas de área rural e urbana de Manaus, Amazonas. Dissertação (Mestrado em Saúde, Sociedade e Endemias na Amazônia) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus, 2013.

MAIJALA, R.; RANTA, J.; SEUNA, E. The efficiency of the Finnish *Salmonella* Control Programme. *Food Control*, v. 16, n. 8, p. 669–675, 2005.

MAJOLO, Cláudia et al. Atividade antimicrobiana do óleo essencial de rizomas de açafrão (*Curcuma longa* L.) e gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) frente a salmonelas entéricas isoladas de frango resfriado. *Revista brasileira de plantas medicinais*, v. 16, p. 505-512, 2014.

MANIGLIA, B. C.; DOMINGOS, J. R.; DE PAULA, R. L.; TAPIA-BLÁCIDO, D. R.; *LWT - Food Science and Technology*, v. 56, p. 269-277, 2014.

Manolova, Y.; Deneva, V.; Antonov, L.; Drakalska, E.; Momekova, D.; Lambov, N.; *Spectrochim. Acta, Part A* 2014, 132, 815.

Manual integrado de vigilância e controle da febre tifoide. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica. 92p. Brasília/DF, 2008. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Disponível em: bvsms.saude.gov.br/bvs/publicações/manual_controle_febre_tifoidel.pdf.

Manual integrado de vigilância e controle da febre tifoide. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância Epidemiológica. 92p. Brasília/DF, 2010. Disponível em: <http://bvsmms.saude>.

MASSIMINO, Lívia Contini. Nanopartículas de curcumina: obtenção e caracterização. 2016. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MENDONÇA, Eliane Pereira et al. Características de virulência, resistência e diversidade genética de sorovares de Salmonella com impacto na saúde pública, isolados de frangos de corte no Brasil. 2016.

MENDONÇA, E. P. Características de virulência, resistência e diversidade genética de sorovares de Salmonella com impacto na saúde pública, isolados de frangos de corte no Brasil. Tese (Doutorado em Ciências Veterinárias) – Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Federal de Uberlândia. Uberlândia, p. 134. 2016.

MILLEGE, J. et al. Aetiology of neonatal sepsis in Blantyre, Malawi: 1996–2001. *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health*, v. 25, p. 101-110, 2005.

Milobedeska, J.; Kostanecki, V.; Lampe, V; Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1910, 43, 2163;

MIMS, Cedric; PLAYFAIR, J. H. L.; ROITT, Ivan. *Microbiologia médica*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

Ministério da Saúde, 2006. 120p.: Série A. Normas e Manuais Técnicos. p.20/25. Disponível em: [leishmaniose_viscerar.pdf](#). BRASIL.

Ministério da Saúde (Brasil); Fundação Nacional da Saúde (FUNASA). *Guia de Vigilância Epidemiológica*. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Surtos de Doenças Transmitidas por Alimentos no Brasil. In Informe 2018. Secretaria de Vigilância em Saúde, 2019. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/fevereiro/15/Apresenta--o-Surtos-DTA---Fevereiro-2019.pdf>. Acesso em: 04/09/2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual integrado de vigilância, prevenção e controle de doenças transmitidas por alimentos. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2010. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_integrado_vigilancia_doencas_alimentos.pdf. Acesso em: 02/10/2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Manual Técnico de Diagnóstico Laboratorial da *Salmonella* spp. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/15/manual-diagnostico-salmonella-spp-web.pdf>. Acesso em: 10/09/2023.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Salmonella* (Salmonelose): o que é, causas, tratamento e prevenção. Disponível em: <[https://saude.gov.br/saude-de-a-z/Salmonella#:~:text=O que é Salmonella \(Salmonelose,enterica e S.>](https://saude.gov.br/saude-de-a-z/Salmonella#:~:text=O que é Salmonella (Salmonelose,enterica e S.>). Acesso em: 30/10/2023.

MOLYNEUX, E.M. et al. The outcome of non-typhoidal *Salmonella* meningitis in Malawian children, 1997–2006. *Annals of Tropical Paediatrics: International Child Health*, v. 29, p. 13-22, 2009.

Moreira, N. M., Sola, M. C., Feistel, J. C., Oliveira, J. J., & Freitas, F. A. (2013). Os mecanismos de resistência bacteriana da *Salmonella* sp. frente à utilização de antibióticos. *Enciclopédia Biosfera*, 9(16), 1131-1153. Recuperado de <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2013a/agrarias/os%20mecanismos%20de.pdf>

MULLER, C.; BANG, I., VELAYUDHAN, J.; KARLINSEY, J.; PAPENFORT, K.; VOGEL, J.; FANG, F. Acid stress activation of the σE stress response in *Salmonella* enterica serovar Typhimurium. *Mol Microbiol*. 71:1228-1238, 2009.

MUNIZ, E. C. Atualidades no estudo das salmoneloses aviárias. In: XIII Simpósio Brasil Sul de Avicultura e IV Brasil Sul Poultry Fair, 2012, Chapecó (SC). *Anais... Chapecó: Núcleo Oeste de Médicos Veterinários*, 2012. p. 13-26.

Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2015). *Medical microbiology*. Elsevier Health Sciences.

MSD Manuals. (2022). Infecções por *Salmonella* não tifóide. MSD Manuals. <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/bacilos-gram-negativos/infec%C3%A7%C3%B5es-por-salmonella-n%C3%A3o-tifoide>

MSD Manuals. (2023). Introdução à bacteremia, sepse e ao choque séptico. MSD Manuals. *Introdução à bacteremia, sepse e ao choque séptico - Infecções - Manual MSD Versão Saúde para a Família (msdmanuals.com)*.

NASCIMENTO, Gisele Mendanha et al. Efeitos do açafrão (*Curcuma longa* L.) em frangos de corte inoculados experimentalmente com *Salmonella* Typhimurium. 2016.

Nascimento, P. R. S.; da Silva Júnior, E. L.; Branco, A. C. D. S. C. Aplicações farmacológicas da *Cúrcuma longa* L. como planta medicinal: Uma revisão. *Research, Society and Development*, [S.l.], v. 9, n. 10, p. e2629108430-e2629108430, 2020.

Ng, S. C. et al. Relationship between human intestinal dendritic cells, gut microbiota, and disease activity in Crohn's disease. *Inflamm.* 17,2027–2037, 2011.

OIE - WORLD ORGANIZATION FOR ANIMAL HEALTH. List of antimicrobials of veterinary importance. Report of the 75th general session (Resolution n° XXVIII). Paris, France, 2007, 25 p.

OKORO, C.K. et al. Intracontinental spread of human invasive *Salmonella* Typhimurium pathovariants in sub-Saharan Africa. *Nature Genetics*, v. 44, p. 1215-1221, 2012.

OKORO, C.K. et al. Signatures of adaptation in human invasive *Salmonella* Typhimurium ST313 populations from sub-Saharan Africa. *PLoS Neglected Tropical Disease*, v. 9, p. e0003611, 2015.

Oliveira, A.S.; Oliveira, A.; Nagarajan, S. Inibição simultânea de marr por bombas de salicilato e efluxo por curcumina sensibiliza isolados clínicos resistentes à colistina de enterobactérias. *Microbial Pathogenesis*, v. 148, p. 104445, 2020.

Oliveira, A.; Ribeiro, F.; Saadati Keyvan, M. Nanopartículas de curcumina melhoraram feridas diabéticas infectadas com *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina sensibilizado com hamlet. *International Journal of Lower Extremity Wounds*, 2020.

Oliveira, A.; Oliveira, P.; Capalash, N. A curcumina alivia a persistência de *Acinetobacter baumannii* contra colistina. *Reports*, v. 8, p. 11029, 2018.

OPPENHEIMER, Albert. Turmeric (curcumin) in biliary diseases. *The Lancet*, v. 229, n. 5924, p. 619-621, 1937.

Oppenheimer, A. *Cúrcuma* (curcumina) em doenças biliares. *A Lancet*, v. 229, n. 5924, p. 619-621, 1937. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)98193-5.

Paim, Marcelo Pinto et al. Atividade antibacteriana "in vitro" de açafração-da-terra (*Curcuma longa* L.). CD de resumos, 2010.

Parimita SP, Ramashankar YV, Suresh S, Guru Row TN (2007) Redeterminação de curcumina (1 E, 4 Z, 6 E) -5-hidroxi-1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil) hepta-1,4,6-trien-3-ona, Acta Crystallogr Sect E E63: o860–o862.

PAIVA, Natália Araújo. Citotoxicidade de curcumina presente em nanopartículas de quitosana/sulfato de condroitina contendo lecitina. 2015.

PAIVA, N. A. Citotoxicidade de curcumina presente em nanopartículas de quitosana/sulfato de condroitina contendo lecitina. 2015.

PARK, W. et al. New perspectives of curcumin in cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila)*, v. 6, n. 5, p. 387–400, 2013.

PEREIRA, Loreany Gomes; DE CAMPOS JÚNIOR, Edimar Olegário; COCCO, Denise Dias Alves. A influência do Açafrão (*Curcuma longa* L.) no controle biológico da Dengue. *Revista GeTeC*, v. 5, n. 9, 2016.

PICOLLO, R. C. et al. Surto de salmonelose ocorrido em cantina escolar, no município de São Paulo, em 1991. *Higiene Alimentar*, v. 6, n. 23, p. 28-30, 1992.

PINTO, Fábio Henrique Villa. Avaliação dos efeitos da curcumina sobre a hepatotoxicidade induzida pelo mercúrio em células humanas HepG2. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

Prescott, J. F., MacInnes, J. I., Van Immerseel, F., Boyce, J. D., Rycroft, A. N., & Vázquez-Boland, J. A. (2022). Patogênese de infecções bacterianas em animais. John Wiley & Filhos, Incorporado.

Quemel, Gleicy et al., (2021). Revisão da literatura sobre o uso da *Curcuma longa* L. como terapêutica em processos inflamatórios. *International Journal of development Research*. 11, 46856-46863.

QUESTED, T.E. et al. Trends in technology, trade and consumption likely to impact on microbial food safety. *International Journal of Food Microbiology*, v. 139, Suppl. 1, p. 29-42, 2010.

RABELO, A. S.; BRETAS, Marcella L.; GUILLO, Lidia A. Ensaio da citotoxicidade da curcumina. In: VI Reunião Regional da SBBq, Anais eletrônicos, Fortaleza, Brazil, 2007. p. 905-918.

RANTHUM, M. A. Subnotificação e alta incidência de doenças veiculadas por alimentos e seus fatores de risco: causas e consequências no município de Ponta Grossa-Paraná. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2002.

Revista da Escola de Enfermagem da USP, vol. 56, n. speelocation, e20210440, 2022.

RIBEIRO, M.G. et al. Caracterização de sorotipos em linhagens do gênero *Salmonella* isoladas de diferentes afecções em animais domésticos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 30, p. 155-160, 2010.

Rodrigues, C. F. Pesquisa de coliformes e *Salmonella* spp. em ovos comercializados em feira livre, no município de Espigão do Oeste – Rondônia. Dissertação (Mestrado), São Paulo, 2016.

RODRIGUES, Mariana José Ferreira. A Resposta Inflamatória e a sua Aplicação na Prática Clínica. 2020. Dissertação de Mestrado.

Ruzon-Camargo FI, Fernandes EV, Bocchi M, Oliveira DM, Venancio EJ, Gómez RJHC. Effect of dietary plants on the production of immunoglobulinas A in healthy Wistar rats. *Semina Ciênc Biol Saúde*, vol. 43, no. 1, p. 119-28, 2022. DOI: 10.5433/1679-0367.2022v43n1p119.

Saha, D., & Paul, S. Atividade antibacteriana de extrato de metanol de *Alpinia conchigera* Griff (família: Zingiberaceae). *Albanian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 2, no. 1, p. 1-3, 2014.

Sangaleti, T. P., Geromel, M. R., Fazio, M. L. S. Atividade antibacteriana de extratos aquosos de açafraão, cominho, estragão, endro e tomilho. *Higiene Alimentar*, vol. 31, p. 266-267, 2017.

SANTANA, L. N. et al. Atividade anti-infecciosa da lectina de *Cratylia argentea* (CFL) contra infecção experimental por *Listeria monocytogenes* virulenta em camundongos Swiss. *Fitomedicina*, v. 94, p. 153839, jan. 2022. DOI: 10.1016/j.phymed.2021.153839. EPub em 30 out. 2021. PMID: 34781231.

SANTOS, L.R.; NASCIMENTO, V.P.; FLORES, M.L. *Salmonella enteritidis* isoladas de amostras clínicas de humanos e de alimentos envolvidos em episódios de toxinfecções alimentares, ocorridas entre 1995 e 1996, no Estado do Rio Grande do Sul. *Higiene Alimentar*, v. 16, n. 102/103, p. 93-99, 2002.

SILVA JR, E.A. Manual de controle higiênico-sanitário em serviços de alimentação. São Paulo: Varela, 2005.

Souza, Rafaela. (Curcuma longa): uma revisão dos seus efeitos farmacológicos no tratamento das complicações macrovasculares associadas ao diabetes. 2019. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/101095/316404.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

SOUZA, Fernanda França de et al. Efeito anti-proliferativo de curcumina associada a nanopartículas magnéticas funcionalizadas com bicamada de ácido láurico sobre células de melanoma humano skmel 37. 2011.

SONY, D.; LATHEEF, L.; KAMATH, K. et al. Polyphenols in Human Health and Disease. Academic Press: Waltham, vol. 1, p. 785, 2014.

Sony, D.; Latheef, L.; Kamath, K.; Khaled, M.; Wilkins, J.; Kochikuzhyil, B. M.; Baliga, M. S.; Polyphenols in Human Health and Disease, vol. 1, Academic Press: Waltham, 2014, p. 785; Dhanalakshmi, K.; Bhattacharya, S.; J. Food Eng. 2014, 120, 124.

SUETH-SANTIAGO, Vitor et al. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. Química Nova, v. 38, p. 538-552, 2015.

SUZUKI, Isabella Luiz. Viabilização da curcumina natural nanoencapsulada para inativação fotodinâmica. 2016. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

Shehzad, A., Rehman, G., & Lee, Y. S. Curcumin in inflammatory diseases. BioFactors, vol. 39, no. 1, p. 69-77, 2013.

Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., & Srinivas, P. S. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. Planta Medica, vol. 64, no. 04, p. 353-356, 1998.

SHINOHARA, N. K. S. et al. Salmonella spp., importante agente patogênico veiculado em alimentos. Scielo, vol. 13, p. 1675-1683, 2008.

STEPIEN, Gabriela Jachs; BALLESTRERI, Érica; GRIVICICH, Ivana. Avaliação da citotoxicidade da curcumina associada à cisplatina em linhagem de carcinoma de pulmão NCI-H460. In: XXII Salão de Iniciação Científica e Tecnológica, 2016.

Synthesis and evaluation of antimalarial activity of curcumin derivatives - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Figura-1-Estrutura-quimica-da-curcumina_fig1_263579488 [accessed 21 Mar, 2024]

TAVARES, I. M. et al. Effects of *Curcuma longa* on healthy animals undergoing chemotherapy. *Brazilian Journal of Development*, vol. 5, no. 12, p. 30697-30719, 2019.

TAVARES, Lethicia Souza et al. Caracterização imunomodulatória de proteases cisteínicas obtidas do látex de *Calotropis procera* em culturas de macrófagos. 2017.

Tauxe, R.V; Doyle, M.P; Kuchenmüller, T; Schlundt, J. e Stein, CE. Evoluindo abordagens de saúde pública para o desafio global das infecções transmitidas por alimentos. *Int. J. Food Microbiol.*, vol. 139, no. 1, p. 16-28, 2010.

TAUXE, R.V. et al. Evolving public health approaches to the global challenge of foodborne infections. *International Journal of Food Microbiology*, v. 139, Suppl. 1, p. 16-28, 2010.

Teva, A., Fernandez, J. C. C., & Silva, V. L. *Imunologia*. Págs 121 a 123. Disponível em: <https://www.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/cap1.pdf>.

TEITEN, M.H.; GAASCHT F.; EIFES S.; DICATO, M.; DIEDERICH, M. Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer. *Genes & Nutrition*, vol. 5, no. 1, p. 61-74, 2010.

Tennesen, H. H.; Karlsen, J.; Adhikary, S. R.; Pandey, R.; Z. *Lebensm. Unters. Forsch.* 1989, 189, 116.

TESSARI, E. N.C; CARDOSO A. L. S. P.; CASTRO, A. G. M.; Prevalência de *Salmonella enterica* em carcaças de frango industrialmente processadas. *Higiene Alimentar*, vol. 17, no. 107, p. 52-55, 2003.

Tessari, Eliana & Iba Kanashiro, Ana & Stoppa, Greice & Luciano, Renato & Castro, Antonio & Cardoso, Ana. Important Aspects of *Salmonella* in the Poultry Industry and in Public Health. 10.5772/30812, 2012.

TOMREN, M. A. et al. Studies on curcumin and curcuminoids XXXI. Symmetric and asymmetric curcuminoids: Stability, activity and complexation with cyclodextrin. *Int. J. Pharm*, vol. 338, p. 27-34, 2007.

Theuretzbacher U, Outtersson K, Engel A, Karlén A. The global preclinical antibacterial pipeline. *Nat Rev Microbiol*, vol. 18, no. 5, p. 275-85, 2020.

TURNIDGE, J. Antibiotic use in animals - prejudices, perceptions and realities. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 53, no. 1, p. 26-27, 2004.

UN News. (2022, abril). OMS: mais de 150 pessoas foram contaminadas com salmonela em chocolate | ONU News.

UKUKU, D.O. Effect of sanitizing treatments on removal of bacteria from cantaloupe surface, and re-contamination with *Salmonella*. *Food Microbiology*, v. 23, n. 3, p. 289-293, 2006.

VARELLA, P. e FORTE, W.C.N. Citokines: a review. *Rev. bras. alerg.imunopatol.*, vol. 24, p. 146-154, 2001.

VIEIRA, M. A. Ilhas de patogenicidade. *O Mundo da Saúde*, v. 33, n. 4, p. 406-414, 2009.

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

WANG, L. et al. Curcumin alleviates intestinal inflammation by ameliorating extracellular matrix receptor interaction and focal adhesion pathways in primary human colonic epithelial cells. *European Journal of Nutrition*, 2020.

WANG, Y. J. et al. Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J Pharm Biomed Anal*, vol. 15, no. 12, p. 1867-76, 1997.

WORLEY, M. J.; NIEMAN, G. S.; GEDDES K.; HEFFRON, F. *Salmonella Typhimurium* disseminates within its host by manipulating the motility of infected cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 103, p. 17915-17920, 2006.

WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Salmonella.*, 2015.

WHO - WORLD HEALTH ORGANIZATION. Critically important antimicrobials for human medicine. Categorization for the development of risk management strategies to contain antimicrobial resistance due to non-human antimicrobial use. Report of the

2nd WHO Expert Meeting held in Copenhagen. Geneva, Switzerland, mai. 2007, 34 p.

Yadav S, Singh AK, Agrahari AK, Sharma K, Singh AS, Gupta MK, Tiwari VK, Prakash P. Making of water-soluble curcumin to potentiate conventional antimicrobials by inducing apoptosis-like phenomena among drug-resistant bacteria. *Sci Rep*, vol. 10, no. 1, p. 14204, 2020. doi: 10.1038/s41598-020-70921-2.

ZHANG, N. A comparison of *Salmonella enterica* serovars: are prevalence, virulence and responses to environmental conditions serovar or strain dependent? 2013. 66 f. Tese (Doutorado em Ciência e Tecnologia de Alimento) - University of Tennessee, Tennessee, 2013.

Zhang, S., et al. *Salmonella* Serotype Determination Utilizing High-Throughput Genome Sequencing Data. *J Clin Microbiol*, vol. 53, p. 1685-1692, 2015.

ZHOU, H. et al. Targets of curcumin. *Curr Drug Targets*, vol. 12, no. 3, p. 332–347, 2012.

Zhou Z, Pan C, Lu Y, Gao Y, Liu W, Yin P, Yu. X. Combination of Erythromycin and Curcumin Alleviates *Staphylococcus aureus*-Induced Osteomyelitis in Rats. *Front Cell Infect Microbiol*, vol. 7, p. 379, 2017. doi: 10.3389/fcimb.2017.00379.