

## EFEITOS DA *CURCUMA LONGA L.* NO TRATAMENTO DA ARTRITE

### REUMATOIDE: UMA REVISÃO NARRATIVA

## EFFECTS OF *CURCUMA LONGA L.* IN THE TREATMENT OF RHEUMATOID

### ARTHRITIS: A NARRATIVE REVIEW

Ana Cristina de Oliveira Beltrão<sup>I</sup>  
Lidia Maria Marques da Silva<sup>II</sup>  
Prof. Dr. Fausto Pierdoná Guzen<sup>III</sup>

**Resumo:** A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica e autoimune, caracteriza-se pela inflamação das membranas sinoviais, podendo assim agredir qualquer articulação e dar origem a várias manifestações sistêmicas com destruição das articulações, dos tecidos periarticulares e também alterações extra-articulares. O tratamento é feito com anti-inflamatórios que amenizam as dores causadas pela inflamação das articulações, portanto, esses fármacos tendem a desenvolver inúmeros efeitos adversos nos pacientes, visto isso, surgiu à necessidade de desenvolver medicamentos fitoterápicos. A fitoterapia é uma técnica que estuda sobre os princípios ativos presentes em algumas plantas como terapia alternativa para tratar sinais e sintomas de doenças. Portanto, descobriu-se que a *Curcuma Longa L* possui propriedades anti-inflamatórias capazes de amenizar as dores da artrite reumatoide. Desse modo, esse estudo tem como objetivo reunir trabalhos da literatura sobre o uso da cúrcuma no tratamento da artrite reumatoide. A pesquisa trata-se de uma revisão narrativa na qual foram reunidos artigos encontrados nas bases de dados eletrônicas SCIELO, PUBMED, SCIENCE DIRECT, RESEARCH GATE e livro, onde após aplicação dos critérios de exclusão e inclusão foram escolhidos 29 artigos para compor essa revisão. Os estudos mostraram evidências positivas da cúrcuma no tratamento da artrite reumatoide, pois, ela reduz a produção de vários mediadores pró-inflamatórios, osteoclastos, a expressão de COX-2 e inibição do crescimento de fibroblastos sinoviais pela indução da apoptose.

**Palavras-chave:** Fitoterapia. Artrite reumatoide. Curcuma. Tratamento.

**Abstract:** Rheumatoid arthritis is a chronic inflammatory and autoimmune disease, characterized by inflammation of the synovial membranes, so can to attack any joint and give rise to many systemic manifestations with destruction of the joints, periarticular tissues and also extra-articular modifications. The treatment is done with anti-inflammatories that decrease the pain caused by inflammation of the joints, therefore, these drugs tend to develop numerous adverse effects in patients, thus, it was necessary to develop herbal medicines. Phytotherapy is a technique that studies the active principles present in some plants as an alternative therapy to treat signs and symptoms of diseases. So, it was discovered that *Curcuma Longa L* has anti-inflammatory properties efficient of relieve the pain of rheumatoid arthritis. Thereby, this study objectives to collect papers from the literature about the use of

I Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Potiguar (UNP) da rede Ânima Educação. E-mail: [cristina-beltrao@hotmail.com](mailto:cristina-beltrao@hotmail.com)

II Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Potiguar (UNP) da rede Ânima Educação. [lidiamms@outlook.com](mailto:lidiamms@outlook.com)

III Artigo apresentado como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Farmácia da Universidade Potiguar (UNP) da rede Ânima Educação. 2022. Orientador: Prof. Dr. Fausto Pierdoná Guzen.

turmeric in the treatment of rheumatoid arthritis. The research is a narrative review in that were joined articles found in the electronic databases SCIELO, PUBMED, SCIENCE DIRECT, RESEARCH GATE and book, where after applying the exclusion and inclusion criteria, 29 articles were chosen to compose this review. Studies have shown positive evidence of curcuma in the treatment of rheumatoid arthritis, as it reduces the production of several pro-inflammatory mediators, osteoclasts, COX-2 expression and inhibits the growth of synovial fibroblasts by inducing apoptosis.

**Keywords:** Phytotherapy. Rheumatoid arthritis. Turmeric. Treatment.

## 1 INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica e autoimune, que pode acometer as articulações de qualquer parte do organismo e dar origem a várias manifestações sistêmicas, não só a destruição das articulações e dos tecidos periarticulares, como, também, várias alterações extra-articulares (SEIXAS *et al.*, 2022). Ela caracteriza-se por apresentar uma inflamação na membrana sinovial, levando ao surgimento de deformidades e incapacidades funcionais importantes (FERRAZ, 2009). As articulações das mãos (metacarpofalângicas e inter-falângicas proximais) e a articulação do punho estão relacionadas com a artrite inflamatória mais comum (MOHAMMED; BANSAL, 2021).

A AR está entre as doenças autoimunes e inflamatórias crônicas de maior prevalência no mundo, tendo maior dominância na América Latina, com 1,25% (GERMANO, 2021). Em um estudo realizado em 1993, a prevalência da doença no Brasil foi entre 0,2% a 1,0%, sendo Belém, 1,0%; Natal, 0,57%; Brasília, 0,5%; Campinas, 0,6% e Curitiba, 0,2%. Estima-se que a incidência anual da doença seja cerca de 0,1 a 0,2/1.000 homens e 0,2 a 0,4/1.000 mulheres (FERRAZ, 2009). A AR acomete aproximadamente 1% da população adulta, podendo surgir, principalmente, entre os 25 aos 55 anos de idade (RIBEIRO, 2022).

Como não existe cura para a doença, o tratamento é realizado para controlar os sintomas, as dores, prevenir danos maiores e proporcionar uma maior expectativa de vida ao indivíduo (RIBEIRO, 2022). Nos últimos anos, com a evolução dos estudos e da ciência, o conhecimento em relação à fisiopatologia da AR e exames laboratoriais e de imagem evoluíram bastante, apresentando uma grande melhoria no tratamento e diagnóstico precoce da doença (GERMANO, 2021), fator importante para um tratamento adequado e eficaz a longo prazo. A escolha do melhor esquema terapêutico deve-se ter em conta pontos relacionados à duração da doença, gravidade, benefícios ao tratamento, possíveis efeitos colaterais, custo do tratamento, resposta a tratamentos anteriores e condições do paciente (FERRAZ, 2009).

A utilização de agentes biológicos no tratamento da AR nos últimos anos tem sido um grande avanço e várias drogas estão disponíveis para os pacientes. Devido a sua fisiopatologia multifatorial, a utilização de terapia combinada acontece com frequência no tratamento da AR, assim, a junção de drogas tem por objetivo atingir diferentes vias do processo inflamatório da doença, reduzindo a inflamação e permitindo o uso de doses menores, fazendo com que ocorram menos efeitos colaterais (FERRAZ, 2009). Além do tratamento farmacológico com medicamentos industrializados, a AR também pode ser tratada com alguns fitoterápicos, como, por exemplo, a *Curcuma Longa L.* Alguns estudos comprovam sua eficácia no tratamento devido às propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes presentes no seu princípio ativo.

A fitoterapia é uma técnica que estuda algumas plantas para tratamento ou prevenção de doenças, a utilização de plantas com finalidade medicinais é antiga, ocorria junto com rituais e orações. Com isso e através da etnobotânica foram feitas diversas descobertas de medicamentos fitoterápicos aplicados na medicina (FIRMO *et al.*, 2011; GIRALDI; HANAZAKI, 2010).

Foi possível observar um crescimento de fitoterápicos pela população brasileira por dois motivos, o primeiro foi os avanços na área científica que permitiram o desenvolvimento de fitoterápicos eficazes e seguros. Segundo a crescente tendência de busca da população por terapias menos agressivas (BRUNING; MOSEGUI; VIANNA, 2012).

Com isso, descobriu que a *Curcuma Longa L.* também conhecida por açafrão, açafroeira, açafrão-da-terra, açafrão-da-índia, batatinha amarela, gengibre dourado e mangarataia, é uma planta que possui propriedades farmacológicas, ela é uma monocotiledônea, pertence à família Zingiberaceae, é herbácea, perene, e possui folhas grandes que não caem e rizomas ovoides (caules subterrâneos) que podem chegar até 10 centímetros de altura (DE ALMEIDA TABOSA; DA SILVA SANTOS; DA PAIXÃO SIQUEIRA, 2020).

Classifica-se como planta condimentar originária da Índia e do sudoeste da Ásia e da Índia onde começou a ser utilizada por seu valor alimentício cerca de 4000 a.C e só chegou ao Brasil na década de 80, onde os bandeirantes utilizavam para marcar trilhas. Nos dias atuais a região com maior produção é o Centro-Oeste, no entanto, a que mais usa é a região Norte por conferir a cor amarela nas preparações de alguns alimentos. (BEZERRA *et al.*, 2013).

Ao longo dos anos ficou conhecida por suas inúmeras propriedades etnomedicinais como, atividade hepática, gastroprotetora, anti-inflamatória, antimicrobiana, anti-HIV,

hipolipemiante, hipoglicemiante, antiagregante, dermatológica, oftamológica (ALONSO, 2016). Os compostos químicos da *Curcuma Longa L.* são o óleo essencial, possuem os compostos fenólicos chamados de curcuminoides que estão presente em suas rizonas sendo eles: curcumina que é a principal substância ativa, desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina que se diferem por possui na sua estrutura química pela presença do radical metoxila (TELES, 2020).

O presente trabalho tem como finalidade produzir uma revisão narrativa sobre o uso da planta *Curcuma Longa L.* como tratamento complementar para pacientes portadores da doença crônica e autoimune artrite reumatoide. Desempenhar uma revisão narrativa dos artigos selecionados sobre o tema, apresentar os benefícios da *Curcuma Longa L.* no tratamento da artrite reumatoide e produzir uma discussão dos resultados obtidos nas pesquisas deste trabalho.

## **2 METODOLOGIA**

Esse estudo trata-se de uma revisão narrativa que teve como finalidade realizar um levantamento bibliográfico e com isso sintetizar os resultados das pesquisas sobre o assunto abordado. Este levantamento ocorreu entre os meses de agosto a novembro de 2022 e foram feitas em publicações científicas nacionais e internacionais, através das bases de dados: *Publisher Medline (PUBMED)*, *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*, *Science Direct*, *Research Gate* e o livro do autor Golan *et al.*, 2014.

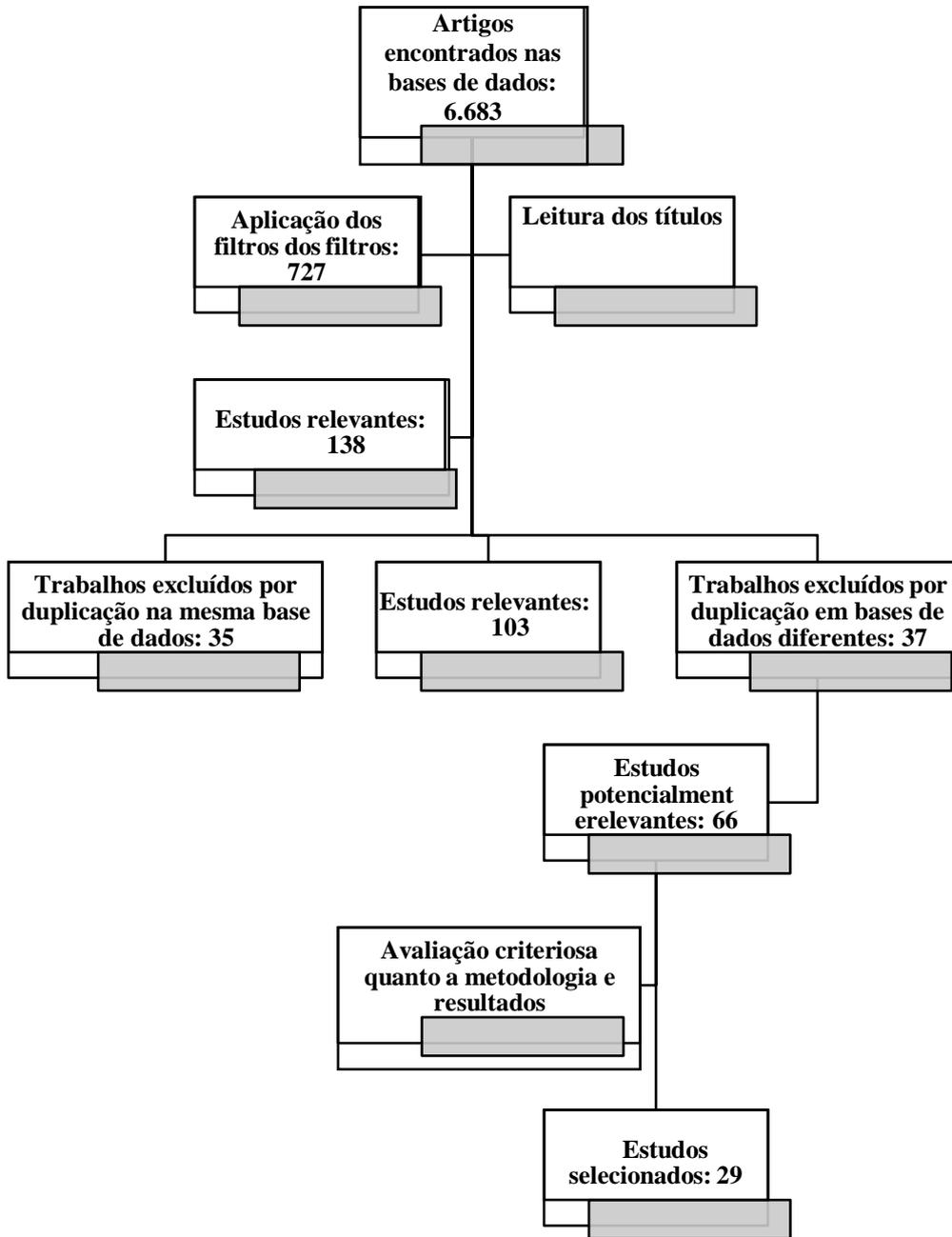
As pesquisas foram realizadas nos idiomas português e inglês com os descritores: “fitoterapia”, “artrite reumatoide”, “curcuma”, “tratamento” e suas combinações utilizando o operador booleano “OR” e “AND”. Os critérios de inclusão estabelecidos para esse estudo reuniram evidências científicas que se encontravam dentro do período de 2002 a 2022 e que estivessem ligados diretamente com o assunto e objetivo da pesquisa. Os critérios de exclusão foram artigos que estavam fora do período estabelecido, artigos duplicados e que fugiam do tema apresentado como demonstrado na Tabela 1 e Fluxograma 1.

Tabela 1 - Resultados da busca nas bases de dados utilizando as combinações.

Combinação 1: “Fitoterapia” OR “Curcuma”			
Plataforma	Scielo	PubMed	ResearchGate
<b>Total</b>	233	28	30
<b>Filtro</b>	7	9	10
<b>Pré-seleção</b>	6	2	1
Combinação 2: “Artrite reumatoide” OR “Curcuma”			
Plataforma	Scielo	PubMed	Science Direct
<b>Total</b>	579	1.384	1.188
<b>Filtro</b>	100	205	278
<b>Pré-seleção</b>	6	5	5
Combinação 3: “Artrite reumatoide” AND “tratamento”			
Plataforma	Scielo	PubMed	Science Direct
<b>Total</b>	154	3.057	30
<b>Filtro</b>	50	53	15
<b>Pré-seleção</b>	1	3	0

Fonte: Autoria Própria, 2022.

Fluxograma 1: seleção dos artigos para a revisão narrativa.



Fonte: Autoria Própria, 2022.

### 3 DESENVOLVIMENTO

#### 3.1 FISIOPATOLOGIA DA ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR) é definida devido vias inflamatórias que levam à proliferação de células sinoviais. Os danos articulares começam com o aumento de macrófagos sinoviais e fibroblastos depois de um desencadeamento inesperado, podendo ser autoimune ou infeccioso. Os linfócitos penetram nas regiões perivasculares, e as células endoteliais multiplicam, acontecendo a neovascularização. O tecido sinovial com inflamação começa a crescer de forma irregular, formando um tecido pannus invasivo, que invade a cartilagem e o ossos, destruindo-as. Diversas citocinas, interleucinas, proteinases e fatores de crescimento são liberados, causando assim, destruição conjunta e desenvolvendo complicação sistêmicas (RINDFLEISCH; MULLER, 2005).

Pacientes com AR possuem uma grande variedade de auto-anticorpos no soro e no líquido sinovial. Os auto-anticorpos são imunoglobulinas (Ig) que reagem contra antígenos próprios de tecido autólogo. Eles aparecem em indivíduos com diversas doenças inflamatórias, algumas infecciosas e neoplásicas, podendo aparecer até mesmo em pessoas saudáveis, principalmente com idade mais elevada. Entre eles, destacam-se os auto-anticorpos direcionados a proteínas citrulinadas, que são os específicos para AR. Eles aparecem primeiro durante a evolução da doença e são de grande importância para o diagnóstico da AR. Esses anticorpos podem ser detectados em mais ou menos 80% dos soros de pacientes acometidos pela doença com 95% a 99% de especificidade (ALARCON, 2007).

No começo, a doença manifesta-se através de um processo inflamatório atingindo, principalmente as articulações com maior proporção de sinóvia para cartilagem articular (RINDFLEISCH; MULLER, 2005). As articulações das mãos (metacarpofalângicas e interfalângicas) e dos punhos são a artrite inflamatória mais comum (MOHAMMED; BANSAL, 2021), e nos pés, as metatarso-falângicas. No período noturno e ao acordar, as dores ficam mais agudas e intensas. A dor, edema e rigidez articular são os sintomas inflamatórios mais comuns que estão relacionados com a perda dos movimentos das articulações do punho na fase inicial da doença. Essas manifestações podem fazer com que o indivíduo comece a perder a sua agilidade, pouco a pouco e, com o tempo, os sinais e sintomas passam a afetar outras articulações, levando à deformação da mesma (SEIXAS *et al.*, 2022). Outros sintomas como febre baixa, cansaço, mal-estar, entre outros, podem surgir, principalmente em uma fase mais aguda da doença (RINDFLEISCH; MULLER, 2005).

As lesões podem se tornar permanentes e irreversíveis e, além disso, também podem surgir manifestações extra-articulares (cardíacas, pulmonares, vasculares, entre outras) (GOMES, 2020). A AR pode atrapalhar a capacidade funcional dos doentes em suas atividades diárias, incluindo tarefas profissionais e domésticas, tal como a qualidade de vida relacionada com a saúde, fazendo com que aumente a mortalidade (HODGES; TUCKER, 2011). Alguns pacientes reclamam de mãos inchadas (Figura 1), isso acontece devido ao aumento do fluxo sanguíneo em áreas inflamadas e ocorre a atrofia de músculos próximos as articulações inflamadas (WASSERMAN, 2011).

Figura 1: Edema nas articulações interfalângicas proximais e metacarpofalângicas em paciente diagnosticado com artrite reumatoide.



Fonte: WASSERMAN, 2011.

Para um diagnóstico seguro e eficaz é importante a realização de uma avaliação correta e vários exames, pois a AR tem um diagnóstico diferencial com outras doenças reumatológicas, por exemplo, artrite psoriática, doenças inflamatórias intestinais com atingimento articular e lúpus eritematoso sistêmico. O exame físico completo é indispensável para a avaliação das articulações atingidas e para caracterizar uma possível limitação da mobilidade articular (GOMES, 2020).

A AR é diagnosticada, principalmente, com base nas manifestações clínicas. Nenhum teste único é capaz de dar o diagnóstico da AR, é importante a realização de vários exames para fornecer dados objetivos para o diagnóstico correto da doença e, assim, acompanhar a progressão da mesma (RINDFLEISCH; MULLER, 2005).

O Colégio Americano de Reumatologia recomenda que os exames laboratoriais incluam a contagem de células sanguíneas com diferencial, fator reumatoide (FR), velocidade

de hemossedimentação (VHS) e proteína C-reativa (PCR) (RINDFLEISCH; MULLER, 2005).

Também é necessário se basear nos critérios de classificação do Colégio Americano de Reumatologia, que são eles: rigidez matinal; artrite de três ou mais áreas com edema de partes moles ou derrame articular; artrite de articulações das mãos; artrite simétrica; nódulos reumatoides; fator reumatoide sérico; alterações radiográficas. Pelos menos quatro dos critérios citados são necessários para classificar a artrite reumatoide em um paciente (LAURINDO, 2004). Algumas outras avaliações são necessárias para o diagnóstico da doença como mostra o Quadro 1.

Quadro 1: avaliações para o diagnóstico da artrite reumatoide.

<b>AVALIAÇÕES PARA DIAGNÓSTICO</b>	
Medidas subjetivas	• Duração da rigidez matinal
	• Intensidade da dor articular
	• Limitação da função
Exame físico	• Número de articulações inflamadas (contagem de articulações dolorosas e edemaciadas)
	• Problemas articulares mecânicos: limitação da amplitude de movimento, crepitação, instabilidade e deformidades
	• Manifestações extra-articulares
Exames laboratoriais	• Hemograma completo
	• Velocidade de hemossedimentação e/ ou proteína C reativa
	• Função renal
	• Enzimas hepáticas
	• Exame qualitativo de urina
	• Fator reumatóide *
• Análise do líquido sinovial **	
Radiografia	• Radiografia das articulações das mãos, dos pés e das demais articulações comprometidas.
Outros	• Avaliação global da atividade da doença feita pelo paciente
	• Avaliação global da atividade da doença feita pelo médico
	• Questionários de avaliação da capacidade funcional ou qualidade de vida

Fonte: LAURINDO, 2004.

Em um estudo com indivíduos diagnosticados com AR precocemente, onde o tratamento médico foi mais ativo, apresentam parâmetros inflamatórios mais baixos, com menor atividade de doença (ANDERSSON *et al.*, 2017). A retirada da inflamação nos estágios iniciais, a partir do diagnóstico e tratamento precoce podem resultar em melhoria substancial do prognóstico da AR a longo prazo (SPR, 2020). A doença não sendo

diagnosticada e tratada precocemente, pode ocorrer a deformação e destruição articular permanente, causando danos funcionais importantes (GOMES, 2020).

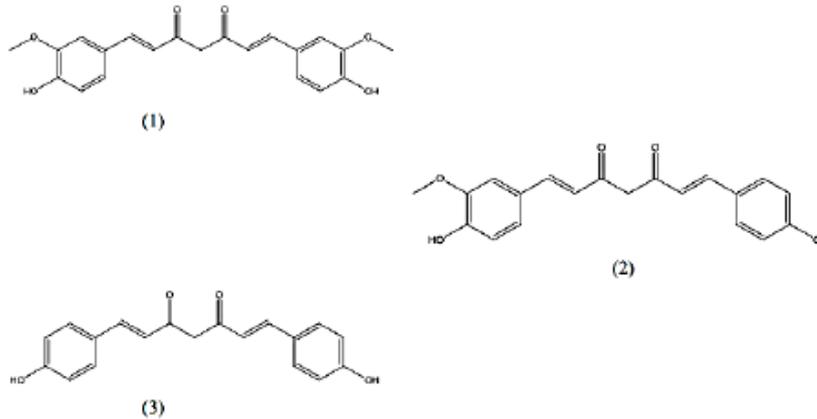
A partir do diagnóstico, pode-se dar início a abordagem terapêutica, começando com a educação do paciente e de seus familiares em relação a doença, as formas e possibilidades de tratamentos disponíveis, deixando sempre claro seus riscos e benefícios. Deve ser presente durante todo o tratamento um acompanhamento multidisciplinar, tendo como orientação, de preferência, um reumatologista (LAURINDO, 2004).

### 3.2 AÇÕES ANTI-INFLAMATÓRIAS E ANTIOXIDANTES DA *CURCUMA LONGA L.*

A *Curcuma Longa L.* possui inúmeras substâncias ativas, 69,4% da massa total de seus rizomas são compostas de hidratos de carbono, 5,8% de óleo essencial formado por sesquiterpenos (53%) e zingibereno (25%), cineol e  $\alpha$ -felandreno (1%), sabineno (0,6%) e borneol (0,5%). Zingibereno, curcumeno, turmerona aromática,  $\alpha$ -turmerona e  $\beta$ - turmerona compõem os monos e sesquiterpenos. Além disso, contém material mineral (3,5%), polipéptidos, resinas, proteínas (6,3%) e água (13,1%) (CARRIÇO, 2021).

O grupo de curcuminóides é formado por três moléculas diferentes, a curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina (Figura 2). Considera-se a curcumina como principal curcuminóide, pois, essa molécula é responsável pela cor amarela vibrante da cúrcuma. Segundo Carriço, foi comprovado que ela possui uma grande capacidade de interagir com diferentes alvos e mediadores inflamatórios e antioxidantes. A curcumina possui na sua estrutura química ligações duplas de carbono-carbono, um grupo  $\beta$ -dicetona e anéis fenílicos com substituintes hidroxilo e metoxilo que são responsáveis pelas ações antioxidantes e neutralizantes de radicais (CARRIÇO, 2021).

Figura 2: princípios ativos presentes na *Curcuma Longa L*  
(1) curcumina; (2) demetoxicurcumina; (3) bisdemetoxicurcumina



Fonte: CARRIÇO, 2021.

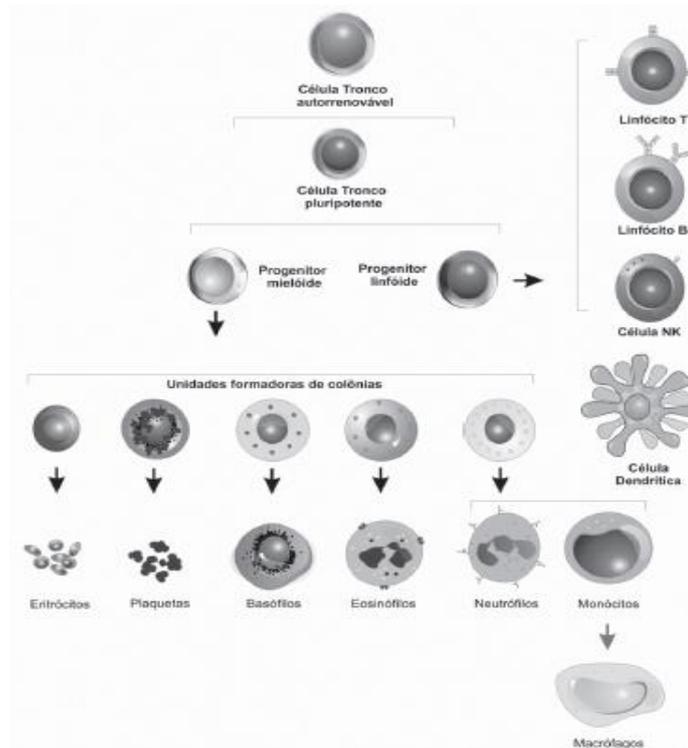
Os 95% de pureza dos curcuminóides são extraídas dos rizomas de cúrcuma, utilizando o solvente de qualidade alimentar etanol e a oleoresina resultante são cristalizados para obtenção dos curcuminóides em pó. Já o óleo essencial da cúrcuma é obtido pela separação da destilação a vapor (AMALRAJ *et al.*, 2017).

O pó da cúrcuma é extraído com água adquirir os carboidratos (40%), fibra alimentar (5%) e proteína de cúrcuma (2%) que são capazes de atravessar com eficiência a bicamada lipídica. Os três compostos são combinados combinação curcuminóides através de um procedimento único de patente pendente de tecnologia sanduíche polar-não-polar por intervenção da qual curcumina e curcuminóides são protegidos no interior da matriz resultante. Diante disso, a *Curcuma Longa L*. tem despertado diversos interesses pelo seu grande potencial farmacológico em algumas enfermidades, sobretudo por possuir atividades anti-inflamatórias e antioxidantes presentes no seu principal princípio ativo, a curcumina (AMALRAJ *et al.*, 2017).

O primeiro processo biológico de defesa do organismo quando há um processo inflamatório por algum agente infeccioso é a resposta inflamatória, ela abrange componentes vasculares, celulares e diversas substâncias solúveis. O sistema imunológico é responsável por esses processos e é dividido em imunidade inata que é uma resposta mais rápida e estereotipada há grande número, porém limitado, de estímulos. Tem como principais células efetoras os macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células *Natural Killer* – NK (Figura

3). Já a imunidade adaptativa é dependente da ativação de células especializadas chamadas linfócitos e das moléculas solúveis produzidas por eles (CRUVINEL *et al.*, 2010).

Figura 3: Origem das diversas linhagens de células do sistema imunológico.



Fonte: CRUVINEL *et al.*, 2010.

A inflamação pode ocorrer de duas maneiras: aguda ou crônica (Tabela 2). A aguda é coordenada por mediadores liberados pelas células residentes que são divididos em dois grupos: pré-formados (histamina, serotonina e heparina) e pós-formados (mediadores lipídicos, as citocinas e espécies reativas de oxigênio). Esses mediadores são responsáveis pelo aumento da permeabilidade vascular e do fluxo sanguíneo que facilita a migração dos leucócitos e extravasamento das proteínas plasmáticas (GABAY, 2006).

Define-se a inflamação crônica como um processo prolongado que podem durar meses, anos ou a vida inteira. Caracteriza-se pela presença de células mononucleares, remodelamento tecidual, angiogênese e fibrose (AIOKY; NARUMIYA, 2016; FERNANDES *et al.*, 2015; WANG; DUBOIS, 2015). Esse tipo de inflamação na maioria das vezes está associado a algumas doenças autoimunes como, por exemplo, a artrite reumatoide e esclerose sistêmica, que são chamadas assim devido a altos níveis de anticorpos circulantes (CRUVINEL *et al.*, 2010).

Tabela 2: Características dos processos inflamatórios agudos e crônicos

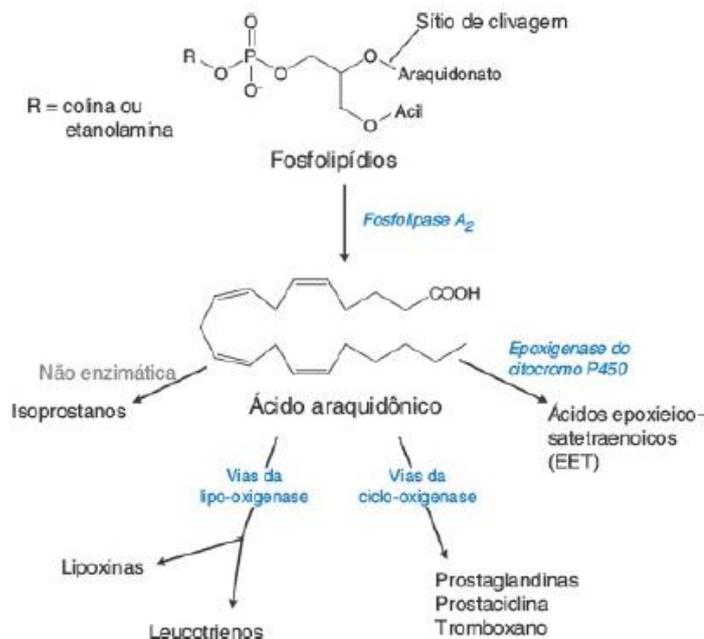
	<b>Inflamação Aguda</b>	<b>Inflamação Crônica</b>
<b>Agente Causador</b>	Patógenos orgânicos, radiação ionizantes, agentes químicos, trauma mecânico	Persistência do estímulo inflamatório inicial, autoimunidade
<b>Células Envolvidas</b>	Neutrófilos, monócitos, macrófagos, mastócitos	Macrófagos, linfócitos, fibroblastos
<b>Mediadores Primários</b>	Aminas vasodilatadoras, eicosanoides, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio	IFN- $\gamma$ , citocinas, fatores de crescimento, enzimas hidrolíticas
<b>Início</b>	Imediato	Demorado
<b>Período</b>	Poucos dias	Meses ou anos
<b>Desenvolvimento</b>	Cicatrização com restituição ad integrum, formação de abscesso ou cronificação	Destruição tecidual ou fibrose

Fonte: CRUVINEL *et al.*, 2010.

Antioxidante caracteriza-se como molécula capaz de atrasar, prevenir ou remover um dano oxidativo de alguma molécula alvo (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007). Essas biomoléculas são protegidas de diversas formas como, impedindo a formação de radicais livres, inibindo a oxidação dos substratos, interceptando os radicais livres gerados pelo metabolismo por intermédio da ação enzimática ou pelos agentes de sacrifício que possuem como função a proteção dessas biomoléculas (LIRA *et al.*, 2021).

A ação anti-inflamatória da cúrcuma acontece em decorrência de vários mecanismos sobre a cascata do ácido araquidônico (AA) (Figura 4), ou seja, cascata da inflamação (ALONSO, 2016; BASTOS; ROGERO; ARÊAS, 2009; CHAINANI-WU, 2003). A biossíntese do ácido araquidônico acontece a partir do ácido linoleico que é um ácido graxo essencial obtido na alimentação (GOLAN *et al.*, 2014).

Figura 4: visão geral das vias do ácido araquidônico.



Fonte: GOLAN *et al.*, 2014

A primeira etapa da cascata do AA ocorre no interior da célula onde ele não existe como ácido graxo, com isso, acontece a esterificação do mesmo na posição sn<sub>2</sub> dos fosfolípidos de membrana, principalmente fosfatidilcolina e fosfatiletanolamina. A enzima fosfolipase A<sub>2</sub> libera e hidrolisa-o a ligação acil éster. Portanto, essa etapa é de grande importância, visto que, determina a velocidade global no processo de produção dos mediadores inflamatórios (GOLAN *et al.*, 2014).

A fosfolipase A<sub>2</sub> age sobre os fosfolípidos (PC), fosfatidiletanolamina (PE) e fosfatidilinositol (PI) que liberam o AA. Posteriormente, o AA não esterificado irá servir como substrato para as vias da ciclo-oxigenase, lipo-oxigenase e epoxigenase. As vias da ciclo-oxigenase são responsáveis por produzir prostaglandinas, prostaciclina e tromboxano, já as da lipo-oxigenase leucotrienos e lipoxinas, por fim, as da epoxigenase produzem o ácido epóxi-eicosatetraenoico (EET). A peroxidação não enzimática do AA produz isoprostanos e a fosfolipase A<sub>2</sub> quebra a ligação éster liberando o ácido araquidônico (GOLAN *et al.*, 2014).

Segundo Golan *et al.*, 2014, nos seres humanos existem duas isoformas das ciclo-oxigenase denominadas COX-1 e COX-2 onde cada uma catalisa duas reações sequências e se diferenciam no perfil celular, genético, fisiológico, patológico e farmacológico. A COX-1 age em atividades fisiológicas como, homeostasia vascular, manutenção do fluxo sanguíneo renal e gastrointestinal, função renal, proliferação da mucosa intestinal, função plaquetária e antitrombogênese. A COX-2 é responsável pela ativação das atividades em inflamação como,

febre, dor, transdução de estímulos doloosos na medula espinal, mitogênese, adaptação renal a estresses, deposição de osso trabecular, ovulação, placentação e contrações uterinas no trabalho de parto (GOLAN *et al.*, 2014).

Com base nisso, a curcumina atua inibindo diversas moléculas presentes no processo inflamatório tais como, fosfolipase A<sub>2</sub>, lipo-oxigenase (LOX), ciclo-oxigenase (COX), leucotrienos, tromboxanos, prostaglandinas (CHAINANI-WU, 2003). Também age regulando negativamente o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ), interleucinas (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12) e quimiocinas, isso acontece, provavelmente, devido à inativação do fator de transcrição nuclear (NF-K $\beta$ ). Por fim, consegue modular a ativação de células-T, células-B, macrófagos, neutrófilos, células *natural killer* - NK e células dendríticas (BASNET; SKALKO-BASNET, 2011).

De acordo com Sueth Santiago *et al.*, a curcumina é capaz de inibir a vida do NF-K $\beta$  e isso acontece em conjunto de diferentes pontos da via de ativação. Primeiramente, os estímulos extracelulares responsáveis pela ativação da cascata de formação do NF-K $\beta$  são dependentes da presença de espécies reativas de oxigênio (SUETH SANTIAGO *et al.*, 2015).

Por causa da inativação da NF-K $\beta$  e com intermédio do impedimento da fosfolipase da I-K $\beta$  cinase e AKT, a curcumina interfere diretamente na COX-2 e iNOS que inibe a formação de óxido nítrico (NO). Diferentes estudos confirmaram que esse princípio ativo também é capaz de bloquear a via JAK-STAT responsável pela sinalização de citocinas e fatores de crescimento, bloqueia também a síntese de IL-12 e linfócitos T (CARRIÇO, 2021).

Além da ação anti-inflamatória, estudos relatam grande ação antioxidante, ou seja, no estresse oxidativo que acontece devido a um desequilíbrio na produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade de neutralização e restauração de danos. O nível elevado dessa condição gera consequências na modificação de lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos, que acaba ocorrendo uma piora na função mitocondrial e morte celular (JAKUBCZYK *et al.*, 2020).

Em razão disso, a curcumina age na redução de peroxidação lipídica, aumenta a atividade de enzimas antioxidantes e neutraliza os radicais livres (MANIKANDANA *et al.*, 2009; DEL POZO (2008). E juntamente com a bisdemetoxicurcumina atuam no controle e liberação da proteína  $\beta$ -amiloide responsável por induzir o estresse oxidativo além de favorecer a deterioração neural que é observada na doença de Alzheimer (PARK; KIM, 2002).

### 3.3 UTILIZAÇÃO DA *CURCUMA LONGA L.* NA ARTRITE REUMATOIDE

A *Cúrcuma Longa L* vem despertando os interesses dos pesquisadores como uma terapia fitoterápica alternativa para doenças reumáticas, principalmente a artrite reumatoide (DIÁRIO; YANG; PARQUE, 2016). Os três principais curcuminóides extraídos dos rizomas da *Cúrcuma* são demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina e a curcumina sendo ela, principal bioativo. De acordo com Zeng *et al*, vários estudos da atualidade apresentaram que a curcumina, possuem boas atividades anti-inflamatórias e estudos clínicos evidenciaram a redução da experiência subjetiva de dor dos pacientes (ZENG *et al.*, 2022).

Devido aos inúmeros efeitos adversos, ineficácia e insegurança dos fármacos existentes no mercado para o tratamento de doenças reumáticas, surgiram à necessidade de novos medicamentos anti-inflamatórios mais seguros e eficazes, essencialmente para doença autoimune como a artrite reumatoide (AR) que precisam de tratamento em longo prazo (CHAINANI-WU, 2003).

Por causa disso, apenas umas pequenas quantidades dos pacientes portadores de doenças reumáticas conseguem a remissão completa de sua doença. Isso acontece por causa dos inúmeros efeitos colaterais dos fármacos e uma alta proporção dos não respondedores farmacológicos primários e secundários, desse modo à alteração da terapia é muito comum (TOMARAS; KEYBER; FEIST, 2022).

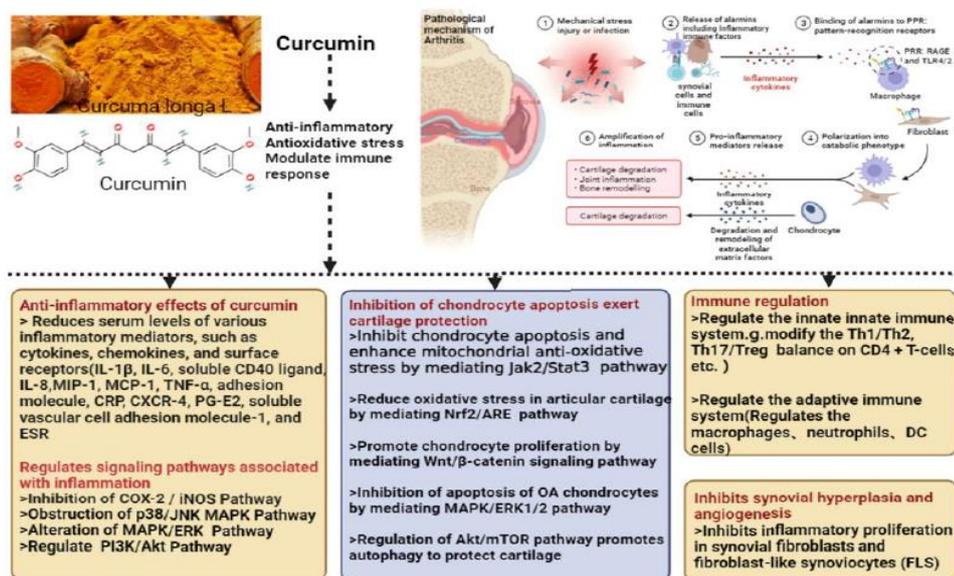
A curcumina vem sendo bastante utilizada devido as suas inúmeras atividades farmacológicas, como por exemplo, a inibição da via de sinalização da artrite, isto acontece pela regulação negativa de expressão dos genes envolvidos. Ela inibe a metaloproteinase da matriz (MMP) 1, MMP 3 e MMP 13 e também o bloqueador tecidual da metaloproteinase-3 (TIMP-3). Funk *et al*, realizou uma pesquisa com uma fração emprodecida da curcuma utilizando um microarray, onde verificou que a mesma age como regulador da expressão gênica de genes envolvidos na via de sinalização da artrite, desde do começo da resposta inflamatória até a degradação da cartilagem (PAREEK *et al.*, 2019)

De acordo com Kloesch *et al*, a curcumina exerce uma importante atividade na regulação da inflamação na artrite, bem como da AR, diminuindo a produção de vários mediadores pró-inflamatórios. Nesta pesquisa pode-se verificar que o tratamento para AR com a curcumina consegue reduzir significativamente a expressão de IL-6 na linha celular de fibroblastos sinoviais incentivados por IL-1 $\beta$  e sinoviócitos parecidos a fibroblastos (FSP) (KLOESCH *et al.* 2013)

Estudos feitos *in vitro* também relatam que a curcumina é capaz de inibir mediadores pró-inflamatórios decorrentes do ácido araquidônico pela regulamentação negativa da COX-2 e da 5-lipoxigenase (5-LOX). Além disso, foi notório um achado da crescente relevância da inibição da via JAK/STAT no tratamento de doenças reumáticas, visto que, é uma via de sinalização de citocinas (TOMARAS; KEYBER; FEIST, 2022).

Com base nisso, pesquisadores começaram a realizar estudos em para detalhar mais ainda o importante papel da curcumina no tratamento da AR (Figura 5). ZENG *et al.*, 2022, realizou uma meta-análise a qual analisou sistematicamente a eficácia clínica e segurança da curcumina no tratamento da artrite reumatoide. Mostrou-se que a curcumina é capaz de reduzir a produção de osteoclastos pela inibição da ativação da sinalização de NF-Kb em pacientes com AR. Ela também inibe a proliferação das células sinoviais similar a fibroblastos, reduz a secreção de TFN- $\alpha$  e IL-6, também reduz a degradação de ikBa e a expressão da COX-2 em células RAW 264.7. Além disso, observou-se que a mesma em combinação com o fármaco metotrexato pode melhorar os sintomas articulares, sistêmicos e destruição óssea.

Figura 5: mecanismo de ação da curcumina e do extrato da curcuma longa no tratamento da artrite.



Fonte: ZENG *et al.*, 2022.

Outro estudo com piloto randomizado, duplo-cego, três braços, foi realizado com o objetivo de determinar a segurança e eficácia. Foram utilizadas duas (2) doses diferentes de um medicamento novo (Acumin) com curcumina biodisponível em uma formulação de matriz de cúrcuma com placebo em indivíduos com artrite reumatoide ativa. Este medicamento foi

fornecido pela Aurea Biolabs (P) Ltd., Cochin, Kerala e Índia. Foram escolhidos 36 pacientes diagnosticados com artrite reumatoide de acordo com o American College of Rheumatology (ACR) revisado de 2010, numa proporção de 1:1:1 para receberem doses por três (3) meses de 250mg curcumina baixa dose, 500mg curcumina alta dose e 500mg de placebo, neste caso, utilizou-se o amido de milho de qualidade alimentar (AMALRAJ *et al.*, 2017).

A eficácia desses testes foi avaliada pelos parâmetros resposta ACR, escala visual analógica (VAS), proteína C reativa (PCR), pontuação de atividade da doença (DAS28), velocidade de hemossedimentação (VSH) e valores de fatores reumatoide (FR) (AMALRAJ *et al.*, 2017). Os pacientes foram divididos da seguinte forma como mostra na tabela 3:

Tabela 3: divisão dos pacientes por doses.

<b>Baixa dose (250mg)</b>	<b>Alta dose (500mg)</b>	<b>Placebo (500mg)</b>
4 mulheres	4 mulheres	7 mulheres
8 homens	8 homens	5 homens

Fonte: AMALRAJ *et al.*, 2017.

Ao final dos 90 dias, os grupos de tratamento, principalmente o de alta dose, mostraram que a curcumina possui propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, ou seja, o novo produto de matriz de cúrcuma é seguro e eficaz no controle das dores relacionadas a AR. Além disso, demonstrou melhoras significativas às respostas de PCR, VAS, VSH, FR, ACR e DAS28 com relação à linha de base. Por fim, o grupo placebo não houve nenhuma alteração significativa (AMALRAJ *et al.*, 2017).

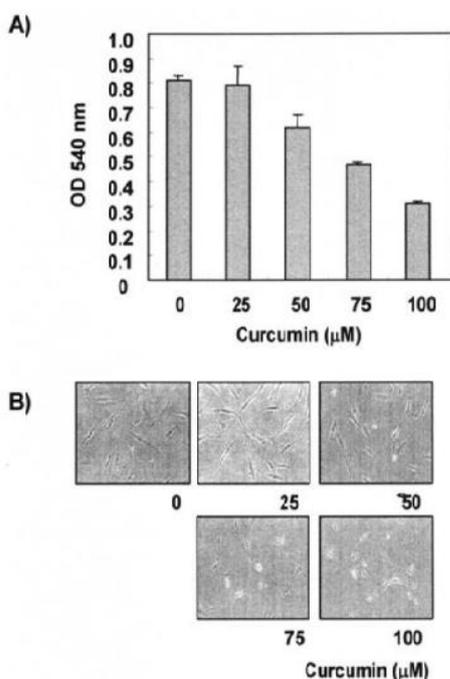
Em outra meta-análise, relatou que em um ensaio randomizado e controlado (RCT) feito em 2017 foi possível observar que a suplementação de 250mg de curcumina duas vezes ao dia obteve resultados significativos na diminuição da proteína C reativa (PCR) em 12 pacientes com AR. Já em outro estudo parecido, houve também uma redução significativa da PCR depois da administração de curcumina em pacientes com AR por três (3) meses (EBRAHIMZADEH *et al.*, 2021).

Resultados obtidos em um estudo randomizado, controlado por placebo e duplo-cego feito em humanos com a curcumina bastante biodisponível, observou-se uma evolução boa e significativa no alívio de sinais e sintomas da doença artrite reumatoide. Realizou-se o estudo com a construção de uma matriz com frações solúveis em água de açafraão, curcuminóides e óleo essencial, na qual protege a curcumina hidrofóbica, por causa disso, houve um aumento de 10 vezes mais da biodisponibilidade desse ativo (TOMARAS; KEYBER; FEIST, 2022).

Esse estudo foi realizado com indivíduos divididos em três grupos para receberem doses de curcumina matriz duas (2) vezes ao dia, o primeiro grupo dose de 250mg, segundo grupo doses de 500mg e o terceiro grupo foi o placebo. Houve redução nos seguintes parâmetros: no grupo de 250mg, diminuiu DAS28 de  $4,51\pm 0,64$  a  $2,14\pm 0,16$  em ambos os braços de tratamento, no grupo de 500mg diminuiu de  $5,29\pm 0,54$  a  $1,80\pm 0,36$ , também houve redução significativa dos níveis de PCR, VSH, FR e as quantidades das articulações inchadas e dolorosas reduziram e resposta ACR20 foi observada (TOMARAS; KEYBER; FEIST, 2022).

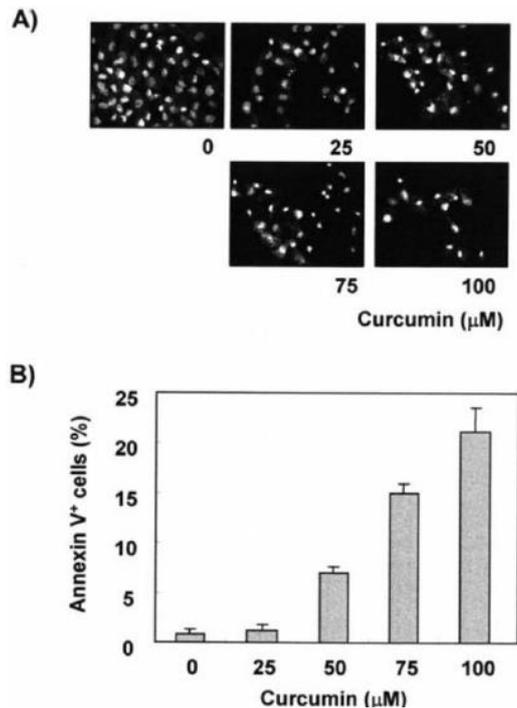
Realizou-se uma pesquisa em pacientes com AR em tratamento com a curcumina, com o objetivo de analisar os efeitos desse princípio ativo na inibição do aumento e apoptose de fibroblastos sinoviais, a modulação da expressão de COX-2 e a produção de prostaglandinas-E2 (PGE2) nesses fibroblastos. Para analisar esses efeitos da curcumina, as células foram cultivadas na presença de forma crescente de curcumina com variação de 25-100  $\mu\text{M}$  e foram estabelecidas pelo ensaio de MMT. Depois de 24 horas foi possível verificar que a curcumina levou a uma viabilidade diminuída de fibroblastos sinoviais de acordo com a concentração da mesma (Figura 6 e Figura 7) (PARK *et al.*, 2007).

Figura 6: inibição do crescimento e alterações morfológicas nos fibroblastos sinoviais pela curcumina.



Fonte: PARK *et al.*, 2007.

Figura 7: indução de apoptose pela curcumina em fibroblastos sinoviais.



Fonte: PARK *et al.*, 2007.

As técnicas de RT-PCR e Western blot foram utilizadas no estudo de Park *et al* para analisar a expressão das COX, para isso as células foram cultivadas na presença de curcumina. Dessa forma, verificou-se uma diminuição significativa na expressão de Mrna e proteína de COX-2, mas com pouco efeito na COX-1. Devido a esse resultado e a concentração da curcumina, foi possível observar que a produção de PGE2 diminuiu ao longo do tempo de tratamento (PARK *et al.*, 2007).

Park *et al* concluiu nesse estudo que a curcumina é capaz de inibir o crescimento de fibroblastos sinoviais por meio da indução de apoptose. Além disso, a ocorrência da apoptose desses fibroblastos sinoviais ocorreram por intermédio de uma alteração na relação Bax/Bcl-2 que são responsáveis por proteger a célula de sinais que levam a morte celular, neste caso, houve uma diminuição na expressão de Bcl-2 e um aumento de Bax de acordo com a concentração da curcumina e também pela ativação de caspase-3 e caspase-9. Por fim, esse princípio ativo causou simultaneamente a perda da expressão de COX-2 e a liberação de PGE2 (PARK *et al.*, 2007).

As análises realizadas demonstraram que a curcumina foi segura, pois nenhum efeito toxicológico foi relatado pelos indivíduos que fizeram uso prolongado desse princípio ativo. Os efeitos adversos são raros, porém, em alguns casos com doses elevadas muito acima de

500mg foram observados náuseas leves e diarreia (AMALRAJ *et al.*, 2017). Em outro estudo foi relatado os mesmos problemas estomacais, além disso, a sonolência e algumas interações medicamentosas, visto que, a curcumina inibe as isoenzimas P-450. Por fim, a curcumina é contraindicada para grávida por possui efeito estimulante uterino (ANTUNES *et al.*, 2019).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As análises das pesquisas incluídas nesta revisão narrativa certificaram-se que as substâncias ativas presentes na *Curcuma Longa L.* apresentam propriedades anti-inflamatórias que são de grande importância para o tratamento de doenças reumáticas, principalmente a artrite reumatoide (AR). Os autores relataram que o princípio ativo mais importante, a curcumina, é eficiente na redução da produção de vários mediadores pró-inflamatórios, osteoclastos, a expressão de COX-2 e inibição do crescimento de fibroblastos sinoviais pela indução da apoptose.

Portanto, comprovou-se o alto grau de confiabilidade da capacidade de interagir com diferentes alvos e mediadores inflamatórios. A curcumina possui na sua estrutura química substâncias capazes de fortalecer o sistema de defesa do corpo, trazendo diversos benefícios, responsáveis pela melhora dos sintomas articulares, sistêmicos e diminuição da destruição óssea.

Os estudos evidenciaram que as atividades anti-inflamatórias da curcumina obtiveram ótimos resultados contra os sintomas da AR, tornando-se uma terapia alternativa e/ou complementar para o tratamento dessa doença, visto que, alguns indivíduos relatam inúmeros efeitos adversos quando utilizam alguns anti-inflamatórios não esteroides. Com isso, pode-se perceber que o objetivo dessa pesquisa foi amplamente alcançado uma vez que, foram encontradas as evidências sobre a curcumina no tratamento da AR. Contudo, espera-se que o estudo contribua de forma positiva servindo como incentivo para análises mais profundas sobre esse princípio ativo, para assim, desenvolver novos fármacos com o objetivo de proporcionar aos indivíduos portadores dessa doença uma boa qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

- ALARCON, Renata Trigueirinho; ANDRADE, Luís Eduardo Coelho. Anticorpos antiproteínas citrulinadas e a artrite reumatóide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 47, p. 180-187, 2007.
- AMALRAJ, Agostinho *et al.* Uma nova formulação de curcumina altamente biodisponível melhora os sintomas e indicadores de diagnóstico em pacientes com artrite reumatóide: um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de duas doses, três braços e de grupos paralelos. **Revista de alimentos medicinais**, v. 20, n. 10, pág. 1022-1030, 2017.
- ANTUNES, Rodrigo *et al.* Artrite reumatoide e uso de *Curcuma longa* L. sem tratamento; Artrite reumatoide e o uso da *Curcuma longa* L. no tratamento. **Revista Saúde em foco**. 11. ed, p. 1290, Indaiatuba, 2019.
- BRUNING, Maria Cecilia Ribeiro; MOSEGUI, Gabriela Bittencourt Gonzalez; VIANNA, Cid Manso de Melo. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu-Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & saúde coletiva**, v. 17, p. 2675-2685, 2012.
- CARRIÇO, Carolina Espinha de Mendonça Gasiba *et al.* **Plantas medicinais com propriedades anti-inflamatórias *Curcuma longa* L.** 2021. Tese de Doutorado.
- CHAINANI-WU, Nita. Segurança e atividade anti-inflamatória da curcumina: um componente da cúrcuma (*Curcuma longa*). **O Jornal de Medicina Alternativa e Complementar**, v. 9, n. 1, pág. 161-168, 2003.
- CRUVINEL, Wilson de Melo *et al.* Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, p. 434-447, 2010.
- DE ALMEIDA TABOSA, Angélica Silva; DA SILVA SANTOS, Ismael Manassés; DA PAIXÃO SIQUEIRA, Lidiany. Ação anti-inflamatória do extrato de cúrcuma longa l.(açafão da terra) no tratamento de radiodermatites-uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, v. 6, n. 12, p. 94970-94985, 2020.
- DIÁRIO, James W.; YANG, Mini; PARQUE, Sunmin. Eficácia de extratos de açafão e curcumina para aliviar os sintomas da artrite articular: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Revista de alimentos medicinais**, v. 19, n. 8, pág. 717-729, 2016.
- EBRAHIMZADEH, Armin *et al.* Efeitos da suplementação de curcumina em biomarcadores inflamatórios em pacientes com artrite reumatóide e colite ulcerativa: uma revisão sistemática e meta-análise. **Terapias Complementares em Medicina**, v. 61, p. 102773, 2021.
- FERRAZ, M. B. *et al.* Conduta no diagnóstico e tratamento dos pacientes com artrite reumatoide no Brasil – repostas dos médicos a um questionário de avaliação. **Acta Reumatológica Portuguesa**, v. 34, n. 1, 2009.

FREITAS, Priscilla Ramos *et al.* **Abordagens terapêuticas nas doenças inflamatórias: uma revisão.** 2019.

GERMANO, Jaqueline L. *et al.* Prevalência de artrite reumatoide na América do Sul: uma revisão sistemática e metanálise. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 5371-5382, 2021.

GOLAN, David *et al.* **Princípios da Farmacologia: A base Fisiopatológica da Farmacologia.** 3. ed. Guanabara Koogan, 2014. 1889 p.

GOMES, Helder Jose Ferreira. Artrite reumatoide com sete anos de evolução sem seguimento médico. **Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar**, v. 36, n. 5, p. 436-40, 2020.

GRASSO, Eliane da Costa; AOYAMA, Eisa MITSUKO; FURLAN, Marcos Roberto. Ação Antiinflamatória de Curcuma longa L.(zingiberaceae). **Revista Eletrônica Thesis, São Paulo**, v. 14, n. 28, p. 117-129, 2017.

JAKUBCZYK, Karolina *et al.* Potencial antioxidante da curcumina—Uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados. **Antioxidantes**, s, v. 9, n. 11, p. 1092, 2020.

LAURINDO, Iêda Maria Magalhães *et al.* Artrite reumatóide: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, p. 435-442, 2004.

LIRA, Ana Luiza *et al.* Atividades antioxidante, antimicrobiana e compostos fenólicos de extratos comercial e in natura de Curcuma longa. **Revista Perspectiva**, v. 45, n. 169, p. 107-114, 2021.

MARCHI, Juliana Pelissari *et al.* Curcuma longa L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, v. 20, n. 3, p. 189-194, 2016.

MOHAMMADIAN HAFTCHESHMEH, Saeed *et al.* Efeitos imunomoduladores da curcumina na artrite reumatoide: evidências dos mecanismos moleculares aos resultados clínicos. **Resenhas de Fisiologia, Bioquímica e Farmacologia**, p. 1 a 29 de 2020.

RIBEIRO, Ana Almeida *et al.* Determinantes psicológicos da qualidade-de-vida em pessoas com artrite reumatoide. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 35, 2022.

RINDFLEISCH, Adam J.; MULLER, Daniel. Diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. **Médico de família americano**, v. 72, n. 6, pág. 1037-1047, 2005.

SEIXAS, Diana *et al.* Dor e articulação do punho na artrite reumatoide: O impacto na capacidade funcional. **Revista de Enfermagem Referência**, v. 6, n. 1, 2022.

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.

PAREEK, Shalini *et al.* Curcumina: um composto antiinflamatório da cúrcuma e seu papel no alívio da artrite. In: Alimentos **Bioativos como Intervenções Dietéticas para Artrite e Doenças Inflamatórias Relacionadas.** Imprensa Acadêmica, 2019. p. 425-435

PARK, Cheol *et al.* A curcumina induz apoptose e inibe a produção de prostaglandina E2 em fibroblastos sinoviais de pacientes com artrite reumatoide. *Jornal internacional de medicina molecular*, v. 20, n. 3, pág. 365-372, 2007.

TOMARAS, Stylianos; KEYBER, Gernot; FEIST, Eugênio. Curcumina: complemento útil para doenças reumáticas?. **Revista de medicina clínica**, v. 11, n. 10, pág. 2908, 2022.

WASSERMAN, Amy. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. **American family physician**, v. 84, n. 11, p. 1245-1252, 2011.

ZENG, Liuting *et al.* Eficácia e segurança do extrato de curcumina e curcuma longa no tratamento da artrite: uma revisão sistemática e meta-análise de estudo controlado randomizado. **Fronteiras da imunologia**, v. 13, 2022.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao nosso grande Deus que nunca nos abandonou e sempre nos deu força e nunca nos abandonou nesses 5 anos de graduação. Ele é nosso pastor e por isso nada nos faltou.

As nossas famílias que foram alicerces nessa caminhada longa, principalmente minha mãe Ana Rita, meu pai Genivaldo Beltrão e minha vó Raimunda Beltrão (Ana Cristina); minha mãe Maria Elisabeth e meu pai João Eudes que hoje não está presente fisicamente, mas me abençoa e cuida de mim lá do céu (Lídia Maria). Obrigada a todos por terem sido nossa rede de apoio durante todos esses anos, principalmente na reta final do curso.

A todos os nossos amigos, em especial a minha amiga de longas datas Nadja Kaline (Ana Cristina) que me ajudou diretamente no desenvolvimento desse trabalho e a todos os amigos que conhecemos durante a graduação que tornou nossos dias mais leves.

Ao meu noivo Aleff Felipe por todo apoio e paciência que teve e tem comigo sempre. Obrigada por ser incrível.

Aos nossos professores que passaram por nossas vidas durante a graduação e ao orientador Prof. Dr. Fausto Pierdoná Guzen por toda dedicação e paciência que teve com a gente nessa etapa tão importante para nossa formação. Obrigada de coração.