

**UniAGES
Centro Universitário
Bacharelado em Farmácia**

CINTHIA SANTOS SOUZA

**O USO TERAPÊUTICO DA *CÚRCUMA LONGA* L. NAS
OSTEOARTRITES:
uma análise dos ensaios clínicos**

**Paripiranga
2021**

CINTHIA SANTOS SOUZA

**O USO TERAPÊUTICO DA *CÚRCUMA LONGA* L. NAS
OSTEOARTRITES:
uma análise dos ensaios clínicos**

Monografia apresentada no curso de graduação do Centro Universitário AGES como um dos pré-requisitos para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Adriano Santos Souza

Paripiranga
2021

CINTHIA SANTOS SOUZA

**O USO TERAPÊUTICO DA *CÚRCUMA LONGA L.* NAS
OSTEOARTRITES:
uma análise dos ensaios clínicos**

Monografia apresentada como exigência parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia, à Comissão Julgadora designada pela Coordenação de Trabalhos de Conclusão de Curso do UniAGES.

Paripiranga, _____ de _____ de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Carlos Adriano Santos Souza
UniAGES

Dedico este trabalho à Maria Cecília, o maior amor da minha vida, é por ela todo meu esforço.

AGRADECIMENTOS

Meu primeiro agradecimento, a DEUS que me permitiu está nesse plano gozando de capacidade física e mental para buscar meus objetivos. Me permitindo ter garra e determinação para que não desanimasse nos momentos difíceis. A ele agradeço todo o sofrimento que me permitiu experimentar durante determinada fase da graduação, a profissional que serei nasceu naquelas horas de dor e angústia. A espiritualidade amiga que me acompanha, me protege e coloca as pessoas necessárias em meu caminho.

Aos meus pais, que me deram a vida e me educaram da melhor forma que podiam. Ao meu pai (Pedro Silva) homem determinado que nunca se deixou abater nos momentos de crise e que muito me inspira com sua generosidade. A minha querida mãe (Joseny Gonçalves dos Santos) que não mediu esforços e lutou por esse sonho comigo muitas vezes abdicando de suas necessidades para me ajudar.

A minha irmã (Suely Santos Souza) que vibra e torce pelas realizações de meus sonhos e está sempre disposta a me socorrer, ao meu sobrinho (João Pedro) nas muitas vezes em que estive longe de Maria ele se demonstrou muito mais que primo um grande amigo. A minha irmã (Sarah Ferreira de Souza) que me incentiva, me inspira a correr atrás de meus objetivos estando sempre solicita nos momentos em que preciso, se dispondo a ficar com minha filha diversas vezes em que precisei.

Ao companheiro de vida, marido e pai de minha filha (Anfilóbio Correia Latrilha) que se sacrificou de forma generosa durante esses cinco anos para me ajudar a conquistar essa formatura. Me apoiando nos momentos difíceis em que pensei que não fosse dar conta e sobretudo por acreditar e imaginar um sucesso profissional tão grandioso para mim, que nem nos meus melhores sonhos ousei deslumbrar tamanho sucesso. GRATIDÃO POR TUDO!

A minha filha (Maria Cecília Souza Latrilha), razão de todo meu esforço, obrigada por tentar compreender minhas ausências e me inspirar a ser um ser humano melhor digna do seu amor.

Aos meus filhos de quatro patas, (Thor e Dom) pelo amor incondicional, carinho e companheirismo em todos os momentos, principalmente os momentos de ansiedade e nervosismo em que me fizeram feliz e me acalmaram.

A todos os colegas de curso, por toda partilhada vivenciada nesses cinco anos. Em especial ao (Erivaldo Moreira), sempre solicito em oferecer carona todas as semanas para Paripiranga com toda generosidade e boa vontade sempre. A minha colega e companheira de quarto nesses cinco anos (Francielza Neri) que apesar de nossas diferenças sempre estivermos uma do lado da outra ajudando nesse percurso, principalmente no período em que estive doente e sua ajuda e companhia foi muito significativa durante todo processo.

Aos presentes que a faculdade e espiritualidade me trouxe, (Evillim Cedraz) minha amiga querida, sempre disposta a me ouvir da maneira mais compreensível que pode haver, torcendo e vibrando por minha felicidade e sucesso. A minha linda (Sayuri Andrade) uma amizade que levarei para vida toda, obrigada por todos os momentos que vivemos nesses cinco anos, risos, choros, confidências e todas as bestagens vividas na faculdade. A minha amiga, dupla de estágios e parceira fitness (Rachel Montino) obrigada por partilhar sua amizade, lealdade e generosidade durante esse tempo.

As minhas companheiras de república desde o início da jornada, (Sabrina Gama) sempre nos divertindo com suas histórias hilárias, (Joseane Sena) amiga sempre disposta a nos ouvir em todos os momentos e fazer as colocações mais sábias que pode haver. (Débora Coelho) pela amizade, confiança e companheirismo partilhado nesse tempo.

Agradeço ao meu coordenador, o professor (Fábio Kovacevic) por sempre está disponível em todos os momentos que precisei durante estes cinco anos que se passaram, em especial durante o momento que estive em crise da autoimune em que me ofereceu todo apoio e ajuda necessária naquele momento.

Agradeço ao professor e orientador desse trabalho (Carlos Adriano) por ter aceitado acompanhar-me neste projeto. O seu empenho, dedicação e compromisso foram essenciais para a minha motivação à medida que as dificuldades iam surgindo ao longo do percurso.

Expresso minha gratidão a todos os professores do curso de (farmácia) da Universidade (Universidade Ages) Valéria Matos, Gabriela Trindade e Gustavo Arraes, Carlos Adriano e Fábio kovacevic por todo conhecimento partilhado e apoio que me deram ao longo dos cinco anos da graduação.

Aos professores que não fazem mais parte da instituição (Ingrid Siqueira) (Anderson Leite) e (Judson Wallace) mas que seus exemplos de mestre, amigo e a

maneira grandiosa e generosa com que partilharam seus conhecimentos ficará para sempre guardada em minha memória. Em especial minha gratidão ao mestre que ministrou as melhores aulas que assistir durante a graduação, um exemplo de humildade, generosidade e inteligência que me fez ficar apaixonada pelas aulas de hematologia e parasitologia minha imensa gratidão a você Judsinho.

RESUMO

Introdução: A osteoartrite (AO) é uma doença crônica degenerativa progressiva de origem inflamatória que acomete principalmente idosos. Diversas articulações podem ser atingidas com a osteoartrite resultando em piora significativa na qualidade de vida dos portadores dessa patologia. Considerando que os anti-inflamatórios utilizados no tratamento dos sintomas das osteoartroses de forma crônica provocam uma série de efeitos adversos como problemas cardiovasculares, renais e gastrointestinais. Dessa forma, novas terapias com menores efeitos adversos são importantes nesse cenário. Pesquisa-se sobre o uso terapêutico da *Cúrcuma Longa* L. no tratamento das osteoartroses. Metodologia: Nesse sentido esta revisão buscou avaliar a eficácia do uso de cúrcuma longa L no tratamento das osteoartroses. Assim sendo, realizou-se uma busca nas bases de dados SciELO, LILACS, Google acadêmico e PubMed/MedLine. Para a identificação dos artigos, foi realizada uma busca com os termos MESH e DECS: "Curcumina", "Curcuma Longa L.", "Osteoartrite" "Tratamento", "Osteoarthritis", "treatment". Resultados: o exposto, verificou-se que 100% dos estudos consideraram ter obtido desfechos positivos quanto à eficácia da planta medicinal utilizada. O tempo de tratamento variou de 42 a 139 dias. Todos os ensaios clínicos avaliados foram randomizados, os grupos controle presente nos ensaios foram voluntários diagnosticados com osteoartrite. No que concerne ao grupo controle foram utilizados o paracetamol, diclofenaco, ibuprofeno e o placebo. Conclusão: Apesar de todos os ensaios clínicos apontarem efeito terapêutico dos extratos de *Cúrcuma longa* L. são necessários mais ensaios clínicos randomizados, duplo cego e multicêntrico para avaliar qual a dose ideal no tratamento de osteoartrite.

PALAVRAS-CHAVE: *Cúrcuma longa* L. Osteoartrite. Curcumina.

ABSTRACT

Introduction: Osteoarthritis (OA) is a progressive chronic degenerative disease of inflammatory origin that mainly affects the elderly. Several joints can be affected with osteoarthritis resulting in a significant worsening in the quality of life of patients with this pathology. Whereas anti-inflammatory drugs used to treat the symptoms of osteoarthritis chronically cause a number of adverse effects such as cardiovascular, renal and gastrointestinal problems. Thus, new therapies with lower adverse effects are important in this scenario. Research on the therapeutic use of Long Turmeric L. in the treatment of osteoarthritis. **Methodology:** In this sense, this review aimed to evaluate the efficacy of the use of long turmeric L in the treatment of osteoarthritis. Therefore, a search was performed in the SciELO, LILACS, Google academic and PubMed/MedLine databases. For the identification of the articles, a search was performed with the terms MESH and DECS: "Curcumin", "Curcuma Longa L.", "Osteoarthritis" "Treatment", "Osteoarthritis", "treatment". **Results:** the above, it was found that 100% of the studies considered having obtained positive outcomes regarding the efficacy of the medicinal plant used. Treatment time ranged from 42 to 139 days. All clinical trials evaluated were randomized, the control groups present in the trials were volunteers diagnosed with osteoarthritis. Paracetamol, diclofenac, ibuprofen and placebo were used for the control group. **Conclusion:** Although all clinical trials indicate therapeutic effect of long Turmeric L. extracts, more randomized, double-blind and multicenter clinical trials are needed to assess the optimal dose in the treatment of osteoarthritis.

KEYWORDS: Long turmeric L. Osteoarthritis. Curcumin.

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

1: Fluxograma das etapas para triagem e seleção dos artigos.....	16
2: Esquema mostrando a diminuição de marcadores anti-inflamatórios e produção de citocinas pró-inflamatórias.....	23
3: Cúrcuma Longa L. (planta).....	24
4: Cúrcuma Longa L. (partes da planta).....	24
5: Cúrcuma Longa L. (rizoma).....	25
6: Compostos de cúrcuma longa L. podem influenciar positivamente em várias patologias.....	25
7: Estrutura química da curcumina).....	26
8: Descrição do desenvolvimento de um ECR.....	28

LISTA DE QUADROS

1: Estratégia de Busca.....	14
2: Descrição e objetivos das variáveis analisados pela escala de Jadad.....	17

LISTA DE TABELAS

1: Características e análise dos desfechos dos ensaios avaliados.....	18
2: Avaliação da metodologia dos ensaios clínicos.....	19
3: Descrição das formas farmacêuticas e principais desfechos.....	19-20

LISTA DE SIGLAS

AINES	Anti-Inflamatórios Não Esteroidais
AO	Osteoartrite
CL	Cúrcuma Longa L.
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca Registrada
---	------------------

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	12
2 METODOLOGIA.....	14
2.1 Estratégia de Busca.....	14
2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	15
2.3 Seleção de Estudos.....	15
2.4 Avaliação da Qualidade Metodológica.....	15
2.5 Análise Estatística.....	17
3 DISCUSSÃO.....	21
3.1 Uso de Plantas como Tratamento Medicinal.....	21
3.2 Fisiopatologia da Osteoartrite.....	21
3.3 Curcuma Longa L: Características Etnobotânica e Etnofarmacológica.....	23
3.4 Avaliação dos Ensaios Clínicos.....	28
4 CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS.....	33

1 INTRODUÇÃO

A osteoartrite (AO) é uma doença de cunho inflamatório degenerativa crônica que atinge uma parcela expressiva de indivíduos em todo mundo. O número de pessoas acometidas aumenta com a idade podendo afetar diversas articulações resultando no comprometimento da qualidade de vida e em algumas vezes invalidez. Desta maneira, a AO é problema de saúde que representa um gasto significativo em saúde pública (AKURI et al., 2017).

As articulações mais atingidas são as mãos, quadris, ombros, pés, tornozelos, coluna, sendo mais comuns nos joelhos. Caracteriza-se pela perda de cartilagem, remodelação do osso adjacente e crescimento excessivo de osso resultado de uma disfunção no sistema de reparo da cartilagem. Os sintomas mais comuns incluem dor e rigidez nas articulações, dificuldade de movimento, derrame articular, crepitação e inflamação local (YANG M et al., 2016).

Os tratamentos farmacológicos disponíveis para osteoartrites em primeira linha incluem paracetamol (acetaminofeno), agentes Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINES) orais e tópicos. Na segunda linha de tratamento estão tramadol e injeções intra-articulares de corticosteroides. Quando esses tratamentos iniciais falham recomenda-se o uso de opióides, duloxetina e injeções intra-articulares de corticosteroides (YANG M et al., 2016).

A Cúrcuma (*Curcuma longa* L) pertence à família Zingiberaceae, possuem componentes bioativos, como a curcumina e demetoxicurcumina, bis-demetoxicurcumina e óleos essenciais. É uma planta herbácea de origem asiática. É muito utilizada como tempero em diversas culinárias, descrita há muitos anos como remédio pela medicina indiana ayurveda. A parte da cúrcuma que é utilizada como medicamento alternativo ou suplemento é um extrato padronizado para 80–95% de curcuminóides, especialmente a curcumina (DAILY; YANG; PARK, 2016).

A cúrcuma padronizada possui efeito anti-inflamatório, antioxidante, antitumoral, antifúngica, liberação de citocinas, antioxidante, imunomoduladora, potencializa o processo apoptótico e propriedades antiangiogênicas. A raiz é comercializada como especiaria podendo ser encontrada em feiras livres e loja de produtos naturais. É também vendido em forma de chás, pó, óleo essencial. A curcumina padronizada 95% é facilmente encontrada como suplemento em forma

cápsulas, gomas vegetais, comprimidos. A associação com piperina a torna mais biodisponível (SCHAFFER; SCHAFFER; ZIDAN, 2011).

Logo, visto que o tratamento da Osteoartrite é acompanhado por diversos efeitos adversos como problemas gastrointestinais e cardiovasculares especialmente quando utilizados de forma crônica. Esse cenário necessita de novos agentes que tratem a dor e reduzam a evolução da doença. Portanto, este trabalho justifica-se pela necessidade em investigar a eficácia da *Cúrcuma longa* L. e seus benefícios n tratamentos dos sintomas da OA, considerando que esta possui efeitos adversos menos agressivos que o tratamento convencional.

Por fim, esta pesquisa tem como desfecho primário avaliar a eficácia do uso de Cúrcuma Longa L no tratamento das osteoartrites. Ademais, buscamos avaliar desfechos relacionados a dor, melhora na rigidez e qualidade de vida.

2 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão integrativa com base nos assuntos mais atuais disponíveis na literatura. Desta maneira, consiste na análise e síntese de informações a respeito de um tema específico que visa sintetizar o corpo de conhecimento acerca do tema de interesse (MANCINNI, 2006; PEREIRA, 2018).

2.1 Estratégia de Busca

Os estudos disponíveis na literatura foram identificados de janeiro de 2010 a janeiro de 2020. A busca dos estudos foi realizada nas seguintes bases de dados: SciELO, Lilacs, Google acadêmico e PubMed/MedLine. Adicionalmente, foi realizada uma busca manual por meio da análise das referências dos artigos incluídos (Quadro 1). A busca dos artigos, livros, dissertações, diretrizes e teses foi realizada nos idiomas inglês, espanhol e português. Para a identificação dos artigos, foi realizada uma busca com os termos MESH e DECS: “*Curcumina*”, “*Curcuma Longa L.*”, “Osteoartrite” “Tratamento”, “Osteoarthritis”, “treatment” Os descritores foram adaptados para cada base de dados e combinados por meio dos operadores booleanos (OR, AND e NOT).

Base de dados: Scielo, Lilacs, Google Acadêmico e PubMed/ MedLine

Estratégias de busca: A: Curcumina AND tratamento AND Osteoartrite.

B: Curcumina AND Osteoarthritis AND treatment.

C: *Curcuma Longa L.* AND Osteoartrite AND Tratamento

D: *Curcuma Longa L.* AND Osteoarthritis AND treatment

E: *CURCUMIN* AND Osteoarthritis

Quadro 1: Estratégia de Busca

Fonte: Construção da autora (2021)

2.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Esta revisão inclui estudos observacionais, ensaios clínicos e estudos de intervenção que avaliassem o uso de *Cúrcuma Longa* L. no tratamento de osteoartrites. Comentários, editoriais, teses de doutorado, dissertações de mestrado, artigos que não estavam em português, espanhol e inglês ou artigos que não estavam disponíveis na íntegra foram categorizados como critérios de exclusão.

2.3 Seleção de Estudos

Dois revisores (CASS e CSS) de forma independente conduziram a avaliação inicial de títulos relevantes, posteriormente resumos e por fim texto completo. A partir desta ação, foi criada uma coleção com oito estudos a serem avaliados pelos revisores. No caso de divergências, um terceiro avaliador (CASS) julgou a inclusão ou a exclusão do estudo (figura 1).

2.4 Avaliação da Qualidade Metodológica

A avaliação dos estudos experimentais foi realizada pela escala tema de Jadad, que consta de três tópicos, diretamente relacionados com a redução de vieses (centrados na validade interna). Todas as questões têm a opção sim/não. Seu escore de qualidade possui cinco pontos: três vezes um ponto para as respostas sim, e dois pontos adicionais para métodos apropriados de randomização e sigilo de alocação (quadro 2).

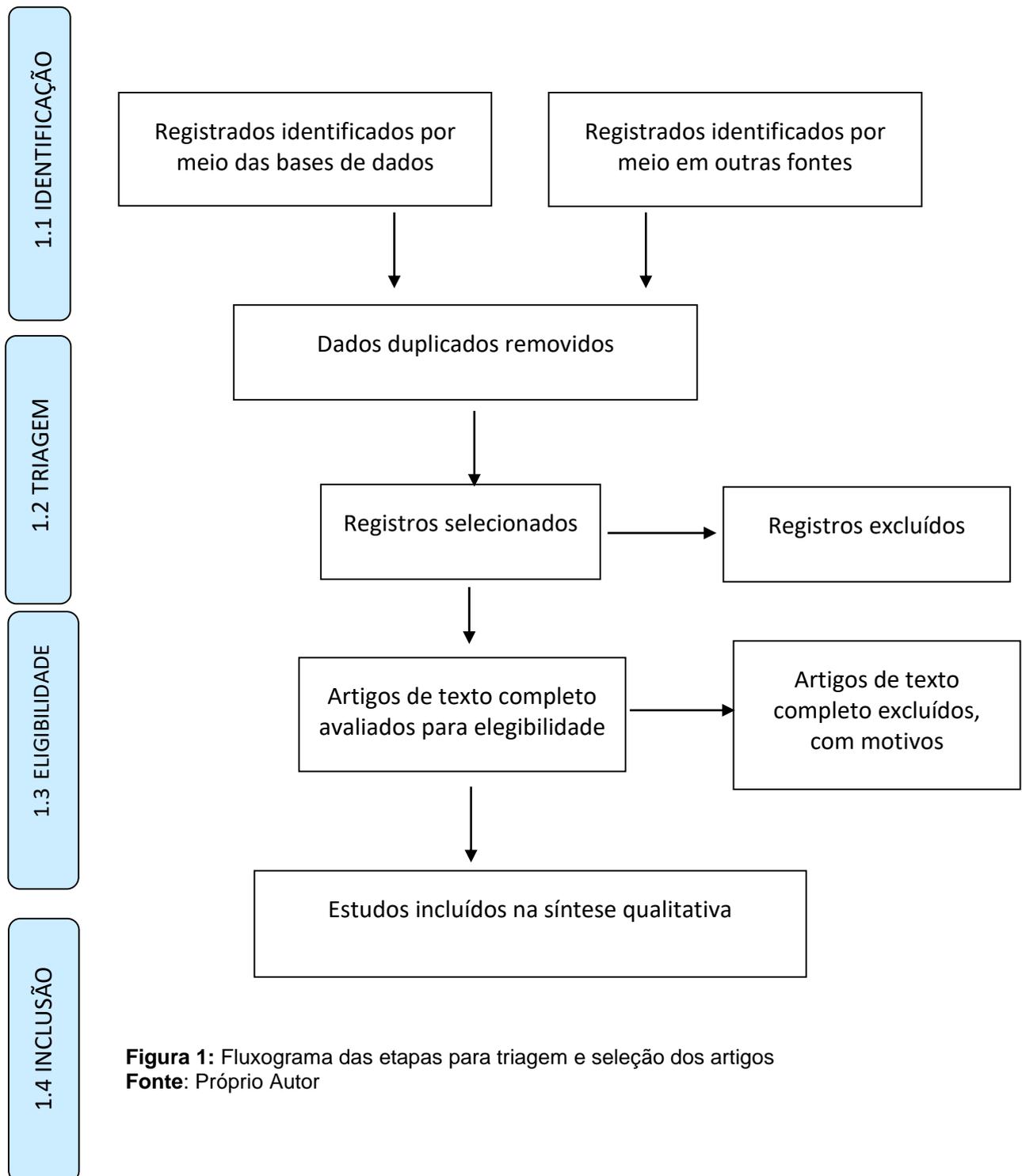


Figura 1: Fluxograma das etapas para triagem e seleção dos artigos
Fonte: Próprio Autor

PERGUNTA	OBJETIVO
O estudo foi descrito como randomizado?	A randomização busca evitar o viés de seleção
A randomização foi descrita e é adequada?	Além de citar a randomização é necessário descrever para avaliar a adequação ao ECR
Houve comparações e resultados?	Verificar a eficácia e a melhora dos desfechos quando comparado com outro substância/medicamento
As comparações e resultados foram descritos e são adequados	Evitar superestimar os resultados obtidos
Foram descritas as perdas de exclusões	As perdas podem mascarar os resultados e gerar conclusões equivocadas

Quadro 2: Descrição e objetivos das variáveis analisados pela escala de Jadad

Fonte: Adaptado de Jadad, AR et al., 1996

2.5 Análise Estatística

Para a extração e construção de dados relativos às características dos artigos incluídos no estudo foi utilizada uma tabela que permitia a identificação do autor, ano e local de publicação, amostra, metodologia, instrumento utilizado no artigo e resultados.

PRODUTO UTILIZADO	GRUPO CONTROLE	DESFECHOS
Extrato de rizoma de cúrcuma longa (46,67mg)	Placebo óleo de semente de girassol (500mg)	Seguro e bem tolerado, sem evidência de efeitos adversos graves. A análise de eficácia uma diminuição rápida e significativa da dor na OA do joelho.
Cápsula curcumina 500mg três vezes ao dia	Diclofenaco 50mg duas vezes ao dia	A curcumina tem eficácia semelhante ao diclofenaco, mas demonstrou melhor tolerância entre pacientes com OA ¹ de joelho.
Cúrcuma biodisponível (BCM-95®) cápsula de 500 mg duas vezes ao dia	paracetamol 650 mg três vezes ao dia	Os resultados do estudo sugerem que o extrato de cúrcuma biodisponível é tão eficaz quanto o paracetamol na redução da dor e outros sintomas da osteoartrite do joelho e considerado seguro e mais eficaz na redução da PCR ² e do TNF- α .
Extrato seco de <i>Cúrcuma longa</i>	placebo	No geral, uma melhora significativa foi observada nos pacientes do grupo de extrato de CL ³ em comparação ao grupo de placebo.
Extrato de rizoma de <i>Cúrcuma longa</i> NR-INF-02® (cápsulas 500 mg duas vezes ao dia)	Placebo (cápsulas 400 mg duas vezes ao dia). Sulfato de glucosamina (GS) (cápsulas 750 mg duas vezes ao dia). Combinação de NR-INF-02 (500mg) associado Glucosamina (GS) (750 mg) duas vezes ao dia	Este estudo efetivamente demonstrou eficácia aceitável e perfil de tolerabilidade de NR-INF-02
Fórmula patenteada Theracurmin® contendo (180 mg uma vez ao dia)	placebo	A Theracurmin mostra um potencial modesto para o tratamento da osteoartrite do joelho humano.
<i>curcumina</i> 5% pomada	Placebo vaselina	A administração tópica de <i>curcumina</i> a 5% pomada pode reduzir significativamente a dor no joelho em idosos com osteoartrite de joelho.
Extratos de Cúrcuma. doméstica 1.500 mg / dia	Ibuprofeno 1.200 mg / dia	Os extratos de <i>C. domestica</i> são tão eficazes quanto o ibuprofeno no tratamento da osteoartrite do joelho. O perfil de efeitos colaterais foi semelhante, mas com menos relatos de EA gastrointestinais no grupo de extratos de <i>C. domestica</i>

Tabela 1: Características e análise dos desfechos dos ensaios avaliados

Legenda: ¹OA = Osteoartrite; ²PCR = Reação em cadeia da polimerase; ³CL = Cúrcuma longa

Fonte: Construção da autora (2021)

Autor, ano e país	Duração do estudo	Limitações do estudo
Madhu K. et al., 2013	42 dias	mono-cego
Nakagawa Y. et al 2014	56 dias	Não descrição do método de randomização
Kuptniratsaikul V. et al., 2014	28 dias	Não descreveu o processo de cegamento
Srivastava S. et al., 2019	120 dias	Cumpriu os critérios elencados
Shep D. et al., 2019	28 dias	Não houve cegamento dos participantes
Henrotin Y. et al., 2019	90 dias	Cumpriu os critérios elencados
Jamali N. et al., 2020	42 dias	Cumpriu os critérios elencados
Singhal S. et al., 2021	42 dias	Cumpriu todos os critérios

Tabela 2: Avaliação da metodologia dos ensaios clínicos
Fonte: Construção da autora (2021)

Autor, ano e país	Título	Tipo de extrato e forma farmacêutica	Método	Participantes	Desfecho
Madhu K. et al., 2013	Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial.	Extrato do rizoma (NR-INF-02), cápsulas gelatinosas	Randomizado, duplo cego	N = 120	Melhora dos sintomas relacionados a OA
Nakagawa Y. et al 2014	Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study	Curcumina (Theracurmin®), cápsulas vegetais	Randomizado, duplo cego.	N = 50	Potencial modesto para tratamento da AO.
Kuptniratsaikul V. et al., 2014	Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study	Extrato alcoólico de rizoma (curcuminóides entre 75% e 85%), cápsulas vegetais	Randomizado, multicêntrico	N = 367	Eficácia quanto o Ibuprofeno no tratamento da OA.

Srivastava S. et al., 2019	Curcuma longa extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial	Extrato Padronizado de CL extraído com solvente orgânico (95% do total de curcuminóides), cápsulas vegetais.	Randomizado, duplo cego	N = 160	Melhora significativa nos pacientes em comparação com o grupo de placebo
Shep D. et al., 2019	Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study	Extrato oleoso do rizoma (curcuminóides 95%), (curcumina BCM-95®) Cápsulas gelatinosas.	Randomizado	N = 139	A curcumina tem eficácia semelhante ao diclofenaco, e melhor tolerância.
Henrotin Y. et al., 2019	Bio-optimized <i>Curcuma longa</i> extract is efficient on knee osteoarthritis pain: a double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study	Extrato do rizoma <i>Cúrcuma longa</i> bio-otimizada extratos (BCL), cápsulas	Randomizado, duplo cego, multicêntrico	N = 150	Eficiente e seguro para o alívio da dor em pacientes com OA do joelho.
Jamali N. et al., 2020	The effect of curcumin ointment on knee pain in older adults with osteoarthritis: a randomized placebo trial	Pomada de <i>curcumina</i> a 5% , (95 g de vaselina e cinco gramas de extrato seco de <i>curcumina</i> 90 % em pó)	Randomizado, duplo cego	N = 72	A administração tópica de curcumina 5% pomada pode reduzir significativamente a dor no joelho em idosos com osteoartrite de joelho.
Singhal S. et al., 2021	Bioavailable turmeric extract for knee osteoarthritis: a randomized, non-inferiority trial versus paracetamol	O extrato de cúrcuma (BCM-95®), cápsula de gelatina dura	Randomizado, unicêntrico	N = 73	O extrato de cúrcuma biodisponível é tão eficaz quanto o paracetamol na redução da dor e outros sintomas da AO.

Tabela 3: Descrição das formas farmacêuticas e principais desfechos

Fonte: Construção da autora (2021)

3 DISCUSSÃO

3.1 Uso de Plantas como Tratamento Medicinal

Estudos demonstram que uso de plantas medicinais acompanha a evolução humana, sendo os primeiros recursos terapêuticos a serem utilizados. Muito antes da escrita os povos antigos usavam as plantas como alimento e com finalidade de cura. É uma prática baseada em crenças existentes muito antes do desenvolvimento da medicina. Desta maneira, uso terapêutico vem sendo passado de geração para geração e representa fator de significativa importância na recuperação e manutenção da saúde da população. (TOMAZZONI; NEGRELLE; CENTA, 2006).

A utilização de plantas medicinais ocorre desde os primórdios e a crescente busca por medicamentos fitoterápicos tem impulsionado a pesquisa clínica de plantas medicinais no tratamento de diversas doenças (DA ROSA; MACHADO, 2007). Os medicamentos fitoterápicos são usados de diferentes formas no tratamento das Osteoartrites. Embora os mecanismos de ação não sejam amplamente descritos, já se sabe que ocorre a interação com mediadores de inflamação havendo melhora dos sinais e sintomas da inflamação nos usuários (CAMERON; CHRUBASIK, 2014).

3.2 Fisiopatologia da Osteoartrite

A osteoartrite (OA) acomete cerca de 240 milhões de pessoas em todo mundo, uma média de 10% dos homens e 18% de mulheres. Os sintomas da OA são característicos de rigidez matinal que melhora ao longo do dia, crepitação ao movimento articular. Tais sintomas característicos da doença deterioram a qualidade de vida diária das pessoas acometidas levando ao sedentarismo e sobrepeso podendo ocasionar aumento na morbidade e mortalidade. A prevalência dessa doença vem aumentando devido ao aumento da expectativa de vida da população e aumento nos índices de obesidade (HENROTIN Y et al., 2019).

Por ser uma doença crônica sem cura o tratamento da OA visa apenas controle dos sintomas e melhora na qualidade de vida dos acometidos. Desta maneira, há uma enorme disponibilidade de opções terapêuticas que incluem tratamentos farmacológicos e não farmacológicos como fisioterapias e cirurgias. As recomendações para tratamento de OA são basicamente sintomáticos objetivando alívio das dores e melhora da função articular. A terapia de primeira linha ocorre com uso de paracetamol e anti-inflamatórios não esteroidais. Entretanto, os estudos demonstram pouca analgesia transitória destes fármacos nas AO de joelho e diversos efeitos adversos principalmente em usuários idosos com comorbidades (HENROTIN Y et al., 2019).

A osteoartrite é um tipo de artrite que mais acomete os indivíduos seu estado inflamatório alterado é associado como causa subjacente e o estresse mecânico é o que induz a instalação da doença. É uma doença inflamatória de toda a articulação sinovial e tem vários fenótipos. Sua etiologia é multifatorial, que incluem predisposição genética, obesidade, desalinhamento articular, lesão articular anterior e cirurgia. Desta forma, sua etiologia pode ser dividida em influências mecânicas, as decorrências do envelhecimento e fatores genéticos (MOBASHERI A; BATT M, 2016).

Com os avanços na metodologia de sequenciamento de DNA foi possível aumentar a compreensão acerca da genética e epigenética da doença reconhecendo que há envolvimento de fatores mecânicos, inflamatórios e metabólicos. Contudo, a fisiopatologia da doença envolve uma variedade de fatores como força biomecânicas, mediadores pró-inflamatórios, desregulação metabólica e mudanças no metabolismo tecidual (PAULTRE et al., 2021).

Com a perda da integridade da cartilagem que altera a composição da articulação e resulta no aumento da possibilidade de ocorrer danos físicos. A progressão do dano articular aumenta a atividade de condrócitos que resulta na degradação secundária e mediadores pró-inflamatórios em toda sinovial. Complexos de proteínas, como NF-KB aumentam a atividade de citocinas inflamatórias.

O surgimento da doença está relacionado com a diminuição de marcadores anti-inflamatórios como (MMP9, INF-y) e o aumento de mediadores inflamatórios como (MMP1-13, MMP12, MMP13, MMP16, TNF-a, IL-1B, IL-6, IL-8. Com base nesse conjunto de fatores entende-se que a inflamação desempenha um papel maior na patogênese da OA (PAULTRE et al., 2021).

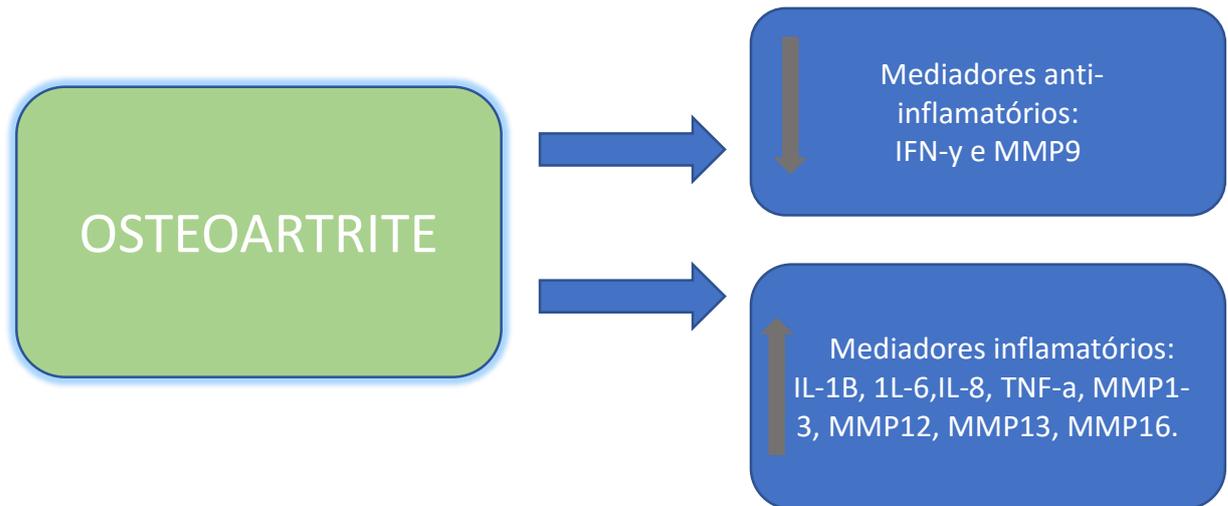


Figura 2: Esquema mostrando a diminuição de marcadores anti-inflamatórios e produção de citocinas pró-inflamatórias.

Fonte: Próprio Autor

Estudos demonstram que é possível induzir um modelo de OA através de lesão ligamentar Meniscal (MLI) tornando-se um modelo em camundongos bem definido em que imita a situação clínica da Osteoartrite permitindo estudar o desenvolvimento e progressão da doença. Há também alguns casos raros de osteoartrite envolvendo a mutação dos colágenos tipo II, IV e VI. Os estudos in vitro demonstram o envolvimento de citocinas inflamatórias, como prostaglandinas, TNF- α , interleucina-1, interleucina-6 e óxido nítrico na importância do surgimento da doença. Pesquisas apontam que os fatores genéticos favorecem a suscetibilidade para OA, diversos estudos demonstram que mecanismos moleculares podem estar relacionados com a patogênese da doença (XIA B et al., 2014).

3.3 Cúrcuma Longa L: Características Etnobotânica e Etnofarmacológica

A cúrcuma (*Cúrcuma longa*) é uma planta herbácea e perene que pode atingir cerca de cento e cinquenta centímetros de altura. Possui folhas grandes, longas, que quando maceradas exalam um aroma característico da planta. A parte utilizada da planta é o rizoma, estrutura bastante rica em corante curcumina e óleos essenciais que possui coloração amarelo avermelhada. Suas flores são amarelas ou brancas que possuem cheiro agradável e ficam organizadas na espiga. Pertence à família

Zingiberaceae, mas apresentam diferentes componentes bioativos do gengibre, como a curcumina e demetoxicurcumina, bis-demetoxicurcumina e óleos essenciais (DAILY; YANG; PARK, 2016).



Figura 3: *Curcuma Longa* L. (planta)

Fonte: BRASIL ESCOLA, 2021. Disponível em: <https://brasilecola.uol.com.br/saude/curcuma.htm>

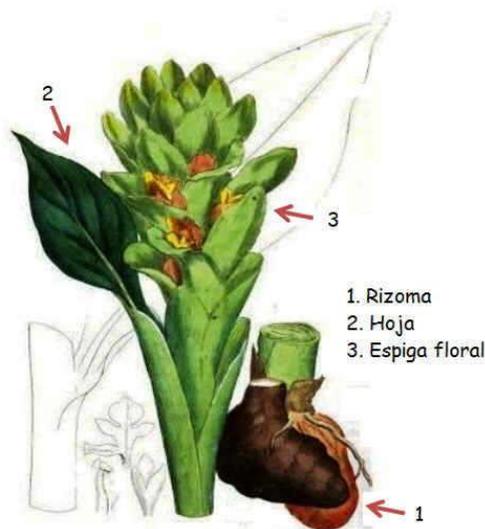


Figura 4: *Curcuma Longa* L. (partes da planta)

Fonte: BOTANICAL-ONLINE, 2021. Disponível em: <https://www.botanical-online.com/plantas-medicinales/curcuma-caracteristicas>

É uma planta originária do sudeste da Ásia, bastante encontrada nos morros das florestas tropicais na Índia. Na região da América do Sul, foi introduzida no Brasil sendo encontrada em diversos estados. Nos países de língua inglesa é popularmente conhecida como “turmeric”, é também conhecida como “jiang huang” em países orientais, e como “haldi” no Paquistão. No Brasil, é conhecida popularmente como “cúrcuma”, “açafrão”, “gengibre dourado”, e “açafrão da terra” (BRASIL, 2012).



Figura 5: *Cúrcuma Longa* L. (rizoma)

Fonte: DIE GELBWURG, 2021. Disponível em: <acrescenteosite>. <https://naturheilpraxis.de/artikel/die-gelbwurz-curcuma-longa-L/>

Esse crescente interesse das pessoas nessa especiaria dourada tem impulsionado o interesse em investigações científicas acerca das propriedades biológicas e farmacológicas do principal componente farmacológico da cúrcuma, a curcumina. Os estudos têm demonstrado diversas funções biológicas como anti-inflamatória, antioxidante, anti-infeccioso, antitrombótico, propriedades antiaterosclerótica, anticonvulsivantes, anticâncer, atividades cardiovasculares e neuroprotetoras, além de melhorar a memória, reduzir o envelhecimento (MICUCCI et al., 2013).

Devido as diversas ações farmacológicas presente, a curcumina e seus análogos têm sido incluídas em várias pesquisas que envolvem diversas doenças como doenças cardiovasculares e oftálmicas, diabetes, depressão, HIV, vitiligo, doença de Alzheimer, endometriose, osteoporose, doença inflamatória intestinal, epilepsia, Parkinson doença e câncer (AKURI et al., 2017).

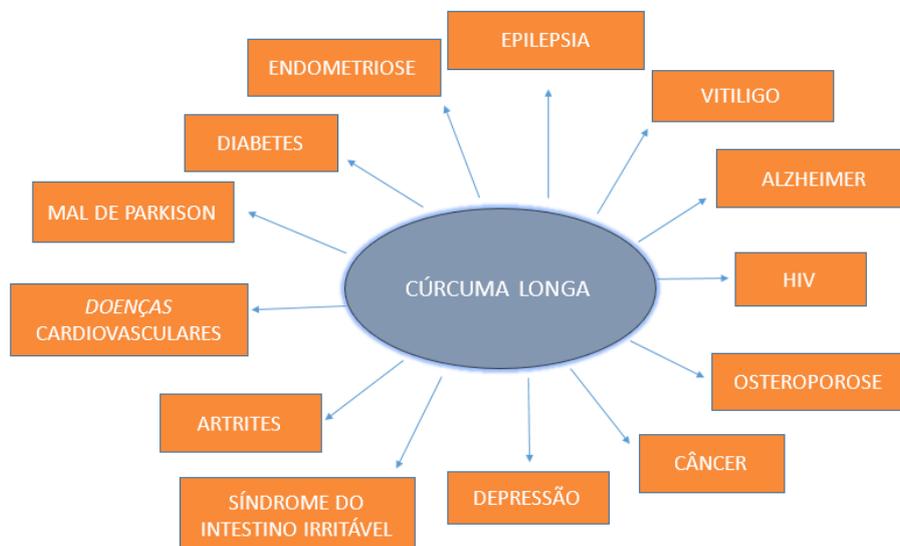


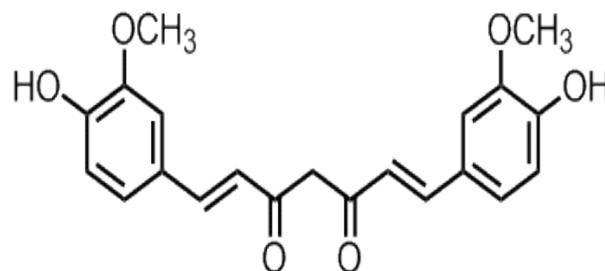
Figura 6: Compostos de *cúrcuma longa* L. podem influenciar positivamente em várias patologias.

Fonte: Próprio Autor

Devido as suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias a curcumina é fitoquímico multifuncional que pode se relacionar com diversos alvos moleculares, modulando o crescimento celular, a inflamação e as vias de apoptose. Além das funções citadas anteriormente, a curcumina demonstra proteger da síndrome metabólica, melhorando a resistência insulínica, obesidade, hipertrigliceridemia e hipertensão podendo prevenir complicações decorrentes (MICUCCI et al., 2013).

A curcumina representa cerca de 3% a 10% do pó da *Cúrcuma longa*. Seu extrato isolado possui funções farmacológicas comparáveis aos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES). Ensaios clínicos demonstraram que o extrato de curcumina interage com a sinalização de citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas, fosfolipase A2, enzima 5-lipoxigenase e COX-2 determinado a atividades do NF kappa beta. A curcumina demonstrou possuir um efeito inibitório de macrófagos da metalproteinase da matriz MMP-1 (colagenase intersticial) e enzimas MMP-3 (estromelina). Essas enzimas ativadas nos fibroblastos sinoviais, estimulam as alterações catabólicas da cartilagem articular resultando no desenvolvimento da OA. Tais evidências preliminares justificam o potencial da curcumina como agente antiosteoartrítico (PAULTRE et al., 2021).

Após o consumo de curcumina seus metabólitos se encontram em altas concentrações na circulação. Estes são responsáveis pelas ações anti-inflamatória e antioxidantes que diminuem os sintomas das doenças metabólicas, como a osteoartrite. Entretanto, apesar da curcumina se encontrar em baixas quantidades da corrente sanguínea ela foi detectável como conjugados de glicuronídeo e sulfato em pacientes com consumo oral de 8g/dia de curcumina por mais de dois meses. Desta maneira, entende-se que a curcumina é um possível agente terapêutico para artrite (DAILY et al., 2016).



curcumina

Figura 7: Estrutura química da curcumina).

Fonte: KALAYASA AUSHADI, 2021. Disponível em:

<http://farmaciakalayasaushadi.blogspot.com/2010/08/curcumina.html>

Após trinta minutos ingerida é degradada em trans-6- (4'-hidroxi-3'-metoxifenil) -2,4-dioxo- 5-hexenal, aldeído ferúlico, ácido ferúlico, feruloil metano, vanilina, ácido vanílico e outros produtos finais de dimerização (DAILY et al., 2016). Ao ser administrada por via oral a curcumina é metabolizada em glucuronídeo de curcumina e sulfonato de curcumina pelo fígado nas reações de fase II. Estes processos tornam a curcumina bastante solúvel em água resultando na diminuição de sua eficácia e aumento na remoção pela urina (RINKUNAITE et al., 2021).

Diversos ensaios clínicos descrevem que a mesma apresenta concentrações extremamente baixas ou inexistentes no soro e tecido após uma a quatro horas de ingestão de dose única oral de 500-800mg em humanos, o mesmo padrão se repetiu na dosagem oral de longo prazo de 440-2200mg de curcumina ou extrato de cúrcuma por dia. Esse desfecho ocorre em razão da baixa estabilidade da curcumina em solução aquosa em pH fisiológico. A baixa biodisponibilidade da curcumina é fator que dificulta sua eficácia terapêutica. Dessa forma, diferentes estratégias foram propostas para aumentar biodisponibilidade da curcumina (DAILY et al., 2016).

A biodisponibilidade da curcumina pode ser aumentada ao ser associada com óleo essencial de açafrão. A associação de curcuminóides com óleo essencial de açafrão foi sete vezes maior quando comparado com a curcumina normal. Foram encontrados valores expressivos de curcumina após oito horas de administração sendo considerado atóxico e seguro. Um estudo que utilizou um complexo de curcuminóide-óleo essencial e demonstrou que esta combinação possui eficiência terapêutica em diversas doenças como transtornos depressivos maiores, doença de Alzheimer e artrite reumatoide, possuindo potencial para aplicação generalizada e ação radioprotetora em vários tipos de câncer (SHEP et al., 2019).

Uma das maneiras de aumentar a biodisponibilidade da curcumina é associando com piperina. A piperina, extraída da pimenta preta é um dos intensificadores da biodisponibilidade natural mais utilizados. Há duas maneiras possíveis da piperina aumentar a biodisponibilidade da curcumina. A primeira é a partir da estimulação da excreção biliar, pois a curcumina é uma molécula lipofílica e a aumentar a excreção biliar resultará no aumento da absorção de lipídios e também das curcuminas dissolvidas. A outra forma é com a inibição do metabolismo da curcumina pela piperina (RINKUNAITE et al., 2021).

3.4 Avaliação dos Ensaio Clínicos

De acordo com o National Institute of Health, os ensaios clínicos podem fornecer informações valiosas sobre como a saúde e a doenças progridem na população. Nesta revisão, os ensaios clínicos analisaram o tratamento da osteoartrite por meio da erva medicinal *Cúrcuma Longa* L., com o objetivo de analisar e buscar novas evidências para tratamento alternativos, corroborando com a melhora da qualidade de vida para as pessoas portadoras dessa doença crônica.

Todos os estudos encontrados foram ensaios clínicos randomizados, os quais buscavam comparar o uso de fitoterápico com o placebo ou medicamento. Quando um ensaio clínico é randomizado, há menos fontes de viés em comparação aos ensaios clínicos não randomizados, apesar da susceptibilidade a possíveis erros. A randomização não garante que os grupos tenham exatamente a mesma proporção de pacientes com bom e mau prognóstico, porém, permite calcular a probabilidade de acontecer uma diferença entre os grupos supondo que os tratamentos sejam semelhantes e a única diferença entre os grupos seja a proporção de bons e maus prognósticos (figura 8).

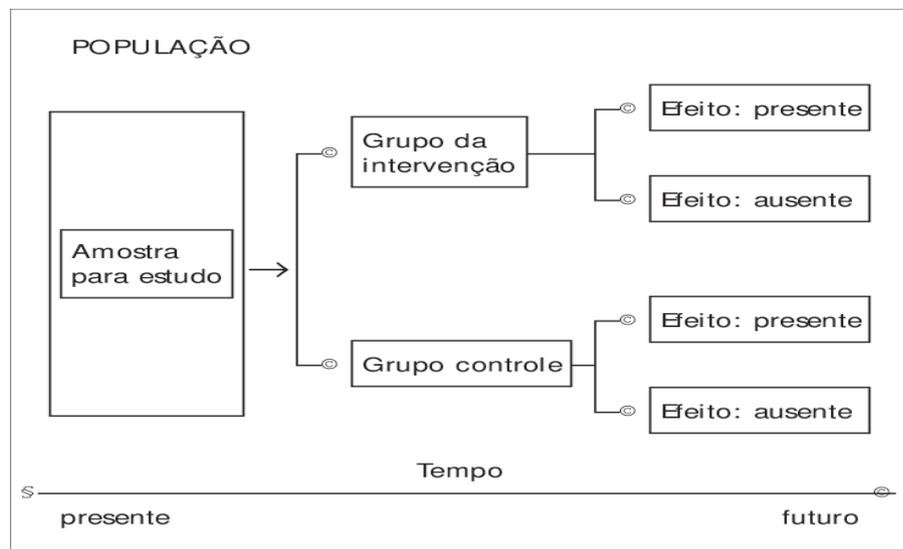


Figura 8: Descrição do desenvolvimento de um ECR

Fonte: https://www.researchgate.net/publication/262556723_curso_de_epidemiologia_basica_para_pneumologistas_3_parte_-_estudos_de_intervencao

Ambos os ensaios clínicos buscaram avaliar a eficácia do extrato de cúrcuma ou curcumina no tratamento dos sinais e sintomas da AO. Henrotin et al. (2019), avaliou a eficácia de extratos bio-otimizados de *Cúrcuma Longa* (BCL) no tratamento

da osteoartrite sintomática do joelho (OA) concluiu que houve uma diminuição rápida e significativa da dor, sendo seguro e bem tolerado, sem evidência de efeitos adversos graves. Esta pesquisa destaca-se por ser um estudo multicêntrico, sendo o melhor tipo de estudo para avaliar a eficácia no tratamento. O estudo multicêntrico é capaz de abranger maior parte da população aumentando a representatividade da amostra e corroborando com a confiabilidade da pesquisa. Segundo Bohula et al. (2019), estudos multicêntricos apresentam mudanças substanciais no panorama da assistência em termos de diagnóstico, precisão e comorbidades.

De maneira similar, Kuptniratsaikul et al. (2014), avaliaram a eficácia do extrato seco de *Cúrcuma longa* L. comparada ao ibuprofeno para o tratamento de OA de joelho, concluindo que o extrato de Cúrcuma é tão eficaz quanto o ibuprofeno para tratar OA de joelho, porém com muito menos efeitos adversos. Apesar de ser um estudo randomizado duplo cego o estudo não descreveu o processo de cegamento.

Srivastava et al. (2019), concluíram que, o extrato de *Cúrcuma Longa* L. (CL) suprime a inflamação e traz melhora clínica em pacientes com Osteoartrite de joelho, o que pode ser observado pela diminuição dos níveis de IL-1 β e escores, Escala Visual Analógica (VAS) e índice de osteoartrite das universidades Western Ontario e McMaster (WOMAC), respectivamente. Ao mesmo tempo, o CL também diminui o estresse oxidativo. Estudos apontam a ligação entre osteoartrite com a regulação do estresse oxidativo em condrócitos, sendo citado como um possível alvo potencial na terapia de AO. O estresse oxidativo é danoso em diversas células, ocorrendo durante a doença e também com o envelhecimento (POULET, BEIER; 2016). Este ensaio clínico chama atenção pelo relato da sua pesquisa, no qual é possível verificar o detalhamento da metodologia em todos os itens avaliados nesta revisão.

Nakagawa et al. (2014), desenvolveram anteriormente uma forma de curcumina dispersível em água com superfície controlada que batizaram de Theracurmin[®]. A área sob a curva de concentração no sangue-tempo do Theracurmin em humanos foi 27 vezes maior do que a da curcumina em pó. O estudo concluiu que a patente de cúrcuma tem um potencial relevante para tratar a AO. A curcumina tem afinidade lipofílica a forma patenteada aumentou de maneira significativa a biodisponibilidade.

Nakagawa et al. (2014), foi o estudo que teve a menor amostra de participantes. A realização de um ensaio clínico com um pequeno número de participantes acarreta um risco considerável de não conseguir demonstrar estatisticamente diferenças de tratamento quando comparados com o placebo. Em geral, os estudos com pequeno

tamanho amostral são capazes de detectar apenas grandes efeitos de intervenção com poder estatístico adequado (EVANS, 2017). O estudo teve outro ponto negativo pois, não descreveu a randomização. A descrição do método de randomização buscar evitar o viés de seleção e resultados tendenciosos.

Shep et al. (2019), analisaram o extrato oleoso de curcumina (BCM-95[®]) uma fórmula já patenteada e constataram que no dia 07, pacientes que receberam curcumina relataram uma redução significativamente maior de episódios de flatulência que os pacientes que receberam diclofenaco. Dos dias 14 ao 28 do estudo foi observado que pacientes que receberam curcumina demonstraram evolução semelhante na gravidade da dor e na escala KOOS em relação ao grupo com diclofenaco. Nenhum dos pacientes que recebeu a curcumina necessitaram de bloqueadores H2 no grupo diclofenaco 28% necessitaram. Desta maneira, o estudo concluiu que a curcumina pode ser uma opção alternativa de tratamento em pacientes com OA de joelho intolerantes aos efeitos colaterais dos anti-inflamatórios não esteroidais.

Madhu et al. (2013), verificaram a eficácia e segurança da forma patenteada de Cúrcuma (NR-INF-02) como uma opção de tratamento útil para pacientes com OA dolorosa primária do joelho. Constatou a melhora clínica e subjetiva em comparação com o placebo. Apesar do estudo ser randomizado foi apenas mono-cego sendo um ponto negativo, visto que os investigadores podem relatar resultados de maneira sistematicamente tendenciosa, superestimando o efeito da intervenção e/ou subestimar quando examinam o grupo controle (PANUTTI, 2011).

Singhal et al. (2021), o estudo avaliou a eficácia e segurança da curcumina com as do diclofenaco no tratamento da osteoartrite do joelho (OA). Concluindo que a curcumina tem eficácia semelhante ao diclofenaco, mas demonstrou melhor tolerância entre pacientes com OA de joelho. A curcumina pode ser uma opção alternativa de tratamento em pacientes com OA de joelho intolerantes aos efeitos colaterais dos anti-inflamatórios não esteroidais. O uso crônico dos Anti-Inflamatórios (AINES) podem causar diversos danos à saúde, especialmente nos sistemas cardiovascular, renal e em altas doses pode ocasionar sangramento gastrointestinal (MONTEIRO et al., 2012).

Jamali et al. (2020), foi um único estudo com a forma farmacêutica diferente. Nesse ensaio clínico foi investigado o efeito da pomada de *curcumina* na dor no joelho

em idosos com osteoartrite. Teve como pontos positivos o cegamento dos grupos e a descrição do método utilizado.

Outro ponto positivo ao realizar a análise foi que todos os ECR descreveram a dose utilizada no tratamento da AO. O fornecimento do regime de dose e a descrição quantitativa da dose, são essenciais para garantir a repetibilidade, além de possibilitar estabelecer a eficácia ou dano para dosagens específicas. O perfil químico, utilizando as técnicas adequadas é essencial para fornecer um relatório claro dos constituintes com informações quantitativas e qualitativas (GAGNIER, 2006).

4 CONCLUSÃO

Os conhecimentos sobre plantas medicinais e uso terapêutico acompanham a evolução do ser humano pela própria necessidade humana, pois as plantas foram os primeiros recursos terapêuticos utilizados. Levando em consideração que uma parcela significativa de pessoas faz uso de plantas medicinais se faz muito importantes estudos que comprovem os reais benefícios destas plantas.

Sabendo que a maioria dos fármacos utilizados para tratar os sintomas da osteoartrite podem trazer diversos efeitos colaterais como problemas cardíacos e gastrointestinais ocasionando muitos danos à saúde e piora na qualidade de vida de usuários. Desta forma, o conhecimento sobre outras terapias para tratar tal doença é de suma importância, todos os estudos analisados relataram não haver efeitos adversos graves, apenas enjoo ou diarreia em doses mais altas. Logo esse tipo de estudo apresenta significativo valor para a qualidade de vida das pessoas com AO.

Estudos avaliados concluíram a eficácia do uso dos diferentes extratos de *Cúrcuma longa* L. no tratamento da osteoartrite quando comparados com placebo. Em relação a segurança, todos os estudos declaram que tanto a *Cúrcuma longa* quanto a curcumina são seguras e bem toleradas. Apesar de todos os ensaios clínicos apontarem efeito terapêutico dos extratos de *Cúrcuma longa* L. são necessários mais ensaios clínicos randomizados, duplo cego e multicêntrico para avaliar qual a dose ideal no tratamento de osteoartrite.

REFERÊNCIAS

Akuri MC, Barbalho SM, Val RM, Guiguer EL. Reflexões sobre Osteoartrite e *Curcuma longa*. **Pharmacogn Rev.** 2017; 11 (21): 8-12. doi: 10.4103 /phrev_54_16.

BELCARO G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, Togni S, Appendino G. Efficacy and safety of Meriva®, a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. **Altern Med Rev.** 2010 Dec;15(4):337-44. PMID: 21194249.

BRASIL. Ministério da Saúde. **MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Curcuma longa* L. (CURCUMA)**. Brasília, 2012.

CAMERON M, Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. **Cochrane Database Syst Rev.** 2014 May 22;5(5):CD002947. DOI: 10.1002/14651858.CD002947.pub2. PMID: 24848732; PMCID: PMC4494689.

CHIN KY. The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. **Drug Des Devel Ther.** 2016 Sep 20; 10:3029-3042. doi: 10.2147/DDDT.S117432. PMID: 27703331; PMCID: PMC5036591.

DA ROSA, Caroline; MACHADO, Clarice Azevedo. Plantas medicinais utilizadas no tratamento de doenças reumáticas: revisão. **Rev. Bras. Farm,** v. 88, n. 1, p. 26-32, 2007.

DAILY JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. **J Med Food.** 2016 Aug;19(8):717-29. doi: 10.1089/jmf.2016.3705. PMID: 27533649; PMCID: PMC5003001.

HENROTIN Y, Malaise M, Wittoek R, de Vlam K, Brasseur JP, Luyten FP, Jiangang Q, Van den Berghe M, Uhoda R, Bentin J, De Vroey T, Ercicum L, Donneau AF, Dierckxsens Y. Bio-optimized *Curcuma longa* extract is efficient on knee osteoarthritis pain: a double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study. **Arthritis Res Ther.** 2019 Jul 27;21(1):179. doi: 10.1186/s13075-019-1960-5. PMID: 31351488; PMCID: PMC6661105.

JADAD, A. R. et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized. **semanticscholar,** 1996.

JAMALI N, Adib-Hajbaghery M, Soleimani A. The effect of curcumin ointment on knee pain in older adults with osteoarthritis: a randomized placebo trial. **BMC Complement Med Ther.** 2020 Oct 8;20(1):305. doi: 10.1186/s12906-020-03105-0. PMID: 33032585; PMCID: PMC7545864.

KUPTNIRATSAIKUL V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, Saengsuwan J, Tantayakom K, Laongpech S.

Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clin Interv Aging*. 2014 Mar 20; 9:451-8. doi: 10.2147/CIA.S58535. PMID: 24672232; PMCID: PMC3964021.

MADHU K, Chanda K, Saji MJ. **Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis:** a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology*. 2013 Apr;21(2):129-36. doi: 10.1007/s10787-012-0163-3. Epub 2012 Dec 16. PMID: 23242572.

MANCINI, Marisa Cotta; SAMPAIO, Rosana Ferreira. Quando o objeto de estudo é a literatura: estudos de revisão. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 10, n. 4, p. 0-0, 2006.

MICUCCI M, Aldini R, Cevenini M, Colliva C, Spinozzi S, Roda G, Montagnani M, Camborata C, Camarda L, Chiarini A, Mazzella G, Budriesi R. Curcuma longa L. **As a therapeutic agent in intestinal motility disorders. 2: Safety profile in mouse.** *PLoS One*. 2013 Nov 18;8(11): e80925. DOI: 10.1371/journal.pone.0080925. PMID: 24260512; PMCID: PMC3832444.

MOBASHERI A, Batt M. An update on the pathophysiology of osteoarthritis. *Ann Phys Rehabil Med*. 2016 Dec;59(5-6):333-339. doi: 10.1016/j.rehab.2016.07.004. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27546496.

MONTEIRO, E. C. A. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). **Rev. Temas de Reumatologia Clínica**, v. 9, 2008.

NAKAGAWA Y, Mukai S, Yamada S, Matsuoka M, Tarumi E, Hashimoto T, Tamura C, Imaizumi A, Nishihira J, Nakamura T. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. **J Orthop Sci**. 2014 Nov;19(6):933-9. doi: 10.1007/s00776-014-0633-0. Epub 2014 Oct 13. PMID: 25308211; PMCID: PMC4244558.

ONAKPOYA IJ, Spencer EA, Perera R, Heneghan CJ. Effectiveness of curcuminoids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. **Int J Rheum Dis**. 2017 Apr;20(4):420-433. doi: 10.1111/1756-185X.13069. Epub 2017 May 4. PMID: 28470851.

PAULTRE K, Cade W, Hernandez D, Reynolds J, Greif D, Best TM. Therapeutic effects of turmeric or curcumin extract on pain and function for individuals with knee osteoarthritis: a systematic review. **BMJ Open Sport Exerc Med**. 2021 Jan 13;7(1): e000935. doi: 10.1136/bmjsem-2020-000935. PMID: 33500785; PMCID: PMC7812094.

POULET B, Beier F. Targeting oxidative stress to reduce osteoarthritis. **Arthritis Res Ther**. 2016 Jan 27; 18:32. doi: 10.1186/s13075-015-0908-7. PMID: 26818766; PMCID: PMC4730642.

RINKUNAITE I, Simoliunas E, Alksne M, Dapkute D, Bukelskiene V. **Anti-inflammatory effect of different curcumin preparations on adjuvant-induced arthritis in rats.** BMC Complement Med Ther. 2021 Jan 21;21(1):39. doi: 10.1186/s12906-021-03207-3. PMID: 33478498; PMCID: PMC7819195.

SANTOS, José Wilson dos; BARROSO, Rusel Marcos B. **Manual de Monografia da AGES:** graduação e pós-graduação. Paripiranga: AGES, 2019.

SCHAFFER M, Schaffer PM, Zidan J, Bar Sela G. Curcuma as a functional food in the control of cancer and inflammation. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care.** 2011 Nov;14(6):588-97. doi: 10.1097/MCO.0b013e32834bfe94. PMID: 21986478.

SHEP D, Khanwelkar C, Gade P, Karad S. **Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study.** Trials. 2019 Apr 11;20(1):214. doi: 10.1186/s13063-019-3327-2. PMID: 30975196; PMCID: PMC6460672.

SINGHAL S, Hasan N, Nirmal K, Chawla R, Chawla S, Kalra BS, Dhal A. **Bioavailable turmeric extract for knee osteoarthritis: a randomized, non-inferiority trial versus paracetamol.** Trials. 2021 Jan 30;22(1):105. doi: 10.1186/s13063-021-05053-7. PMID: 33516238; PMCID: PMC7847013.

SRIVASTAVA S, Saksena AK, Khattri S, Kumar S, Dagur RS. **Curcuma longa extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial.** Inflammopharmacology. 2016 Dec;24(6):377-388. doi: 10.1007/s10787-016-0289-9. Epub 2016 Oct 19. PMID: 27761693.

TOMAZZONI, M. I.; NEGRELLE, R. R. B. CENTA, M. L. **Fototerapia Popular: A Busca Instrumental Enquanto Prática Terapêutica.** Texto Contexto Enferm, V. 15, n. 1, 2006.

WANG Z, Singh A, Jones G, Winzenberg T, Ding C, Chopra A, Das S, Danda D, Laslett L, Antony B. **Efficacy and Safety of Turmeric Extracts for the Treatment of Knee Osteoarthritis: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomised Controlled Trials.** Curr Rheumatol Rep. 2021 Jan 28;23(2):11. doi: 10.1007/s11926-020-00975-8. PMID: 33511486.

WHITE CM, Pasupuleti V, Roman YM, Li Y, Hernandez AV. Oral turmeric/curcumin effects on inflammatory markers in chronic inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Pharmacol Res.** 2019 Aug; 146:104280. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104280. Epub 2019 May 20. PMID: 31121255.

WU J, Lv M, Zhou Y. Efficacy and side effect of curcumin for the treatment of osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Pak J Pharm Sci.** 2019 Jan;32(1):43-51. PMID: 30772789.

XIA B, Di Chen, Zhang J, Hu S, Jin H, Tong P. Osteoarthritis pathogenesis: a review of molecular mechanisms. *Calcif Tissue Int.* 2014 Dec;95(6):495-505. doi:

10.1007/s00223-014-9917-9. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25311420; PMCID: PMC4747051.

YANG M, Akbar U, Mohan C. **Curcumin in Autoimmune and Rheumatic Diseases.** *Nutrients*. 2019 May 2;11(5):1004. doi: 10.3390/nu11051004. PMID: 31052496; PMCID: PMC6566522.

ZHANG G, Cao J, Yang E, Liang B, Ding J, Liang J, Xu J. **Curcumin improves age-related and surgically induced osteoarthritis by promoting autophagy in mice.** *Biosci Rep*. 2018 Jul 2;38(4): BSR20171691. doi: 10.1042/BSR20171691. PMID: 29802156; PMCID: PMC6028754.



TERMO DE RESPONSABILIDADE

RESERVADO AO REVISOR DE LÍNGUA PORTUGUESA

Anexar documento comprobatório de habilidade com a língua, exceto quando revisado pelo orientador.

Eu, FÁBIO LUIZ OLIVEIRA DE CARVALHO, declaro inteira responsabilidade pela revisão da Língua Portuguesa do Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia), intitulado:

O USO TERAPÊUTICO DA CÚRCUMA LONGA L. NAS OSTEOARTRITES:
uma análise dos ensaios clínicos

a ser entregue por CINTHIA SANTOS SOUZA, acadêmico (a) do curso de FARMÁCIA.

Em testemunho da verdade, assino a presente declaração, ciente da minha responsabilidade no que se refere à revisão do texto escrito no trabalho.

Paripiranga, 26 de Junho de 2021.

Assinatura do revisor



TERMO DE RESPONSABILIDADE

RESERVADO AO TRADUTOR DE LÍNGUA ESTRANGEIRA: INGLÊS, ESPANHOL
OU FRANCÊS.

Anexar documento comprobatório da habilidade do tradutor, oriundo de IES ou
instituto de línguas.

Eu, PEDRO HENRIQUE DE GOUVÊA, declaro inteira responsabilidade pela
tradução do Resumo (Abstract/Resumen/Résumé) referente ao Trabalho de
Conclusão de Curso (Monografia), intitulada:

O USO TERAPÊUTICO DA CÚRCUMA LONGA L. NAS OSTEOARTRITES:
uma análise dos ensaios clínicos

a ser entregue por CINTHIA SANTOS SOUZA, acadêmico (a) do curso de FARMÁCIA.

Em testemunho da verdade, assino a presente declaração, ciente da minha
responsabilidade no que se refere à revisão do texto escrito no trabalho.

Paripiranga, 26 de junho de 2021.

Assinatura do tradutor



TOEIC

LISTENING AND READING TEST OFFICIAL SCORE REPORT

Name: Gouvêa De Pedro Henrique
Date of Birth: 29-jan-1982
Identification Number: 350839384
Test Date: 13-nov-2019
Client/Test Center: WIZARD

EPA - ETS PREFERRED ASSOCIATE - BRAZIL

LISTENING	495	TOTAL SCORE 965
READING	470	

Report is valid for two years from the test administration date.



The back of this document contains a watermark. Hold at an angle to view.
Copyright © 2007 by Educational Testing Service. All rights reserved. ETS, the ETS logos, and TOEIC are registered trademarks of Educational Testing Service.

64192-57639 • SR127E100 • Printed in U.S.A.
IN 738403