



## Curcumina como adjuvante no tratamento de artrite reumatoide

Emilly Porto Rodrigues Macedo<sup>1</sup>, Ítalo Rufino de Queiroz Fernandes<sup>2</sup>, Cristiane Raquel Dias Francischini<sup>3</sup>, Kênia Alves Barcelos<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Acadêmica de Medicina, Universidade de Rio Verde – UniRV; participante do Programa de Iniciação Científica (PIBIC UniRV)

<sup>2</sup> Acadêmico de Medicina, Universidade de Rio Verde – UniRV

<sup>3</sup> Professora, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Rio Verde - UniRV

<sup>4</sup> Coordenadora da Faculdade de Medicina de Rio Verde, Orientadora, Universidade de Rio Verde – UniRV

### Reitor:

Prof. Me. Alberto Barella Netto

### Pró-Reitor de Pesquisa e Inovação:

Prof. Dr. Carlos César E. de Menezes

### Editor Geral:

Prof. Dra. Andrea Sayuri Silveira Dias Terada

### Editores de Seção:

Profa. Dra. Ana Paula Fontana

Prof. Dr. Hidelberto Matos Silva

Prof. Dr. Fábio Henrique Baia

Pra. Dra. Muriel Amaral Jacob

Prof. Dr. Matheus de Freitas Souza

Prof. Dr. Warley Augusto Pereira

### Fomento:

Programa PIBIC/PIVIC UniRV/CNPq 2022-2023

**Resumo:** A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica caracterizada por uma poliartrite simétrica de etiologia multifatorial, cujo manejo requer uma abordagem multidisciplinar. Considerando que o tratamento alvo seja a diminuição da inflamação, a *Curcuma longa L.* vem sendo utilizada com esta finalidade, sendo uma espécie vegetal muito utilizada na medicina popular por ser apontada como constituinte de propriedades farmacológicas aplicáveis no contexto anti-inflamatório e anti-tumoral. O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar todos os estudos sobre a eficácia da forma pura de curcumina (curcumina não formulada) na artrite reumatoide (AR). A pesquisa abrangente da literatura foi feita até junho de 2023 nos bancos de dados PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Scielo. Grande parte dos estudos demonstraram os efeitos benéficos da curcumina nos parâmetros clínicos e inflamatórios da AR sendo relatado diferentes mecanismos. Os principais mecanismos associados à função anti-inflamatória da curcumina na AR é a inibição: da família da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK), da proteína quinase regulada por sinal extracelular (ERK1/2) da proteína ativadora 1 (AP-1) e do fator nuclear kappa B (NF-kB). A curcumina pode ter efeitos benéficos sobre a AR por meio da supressão da inflamação e do estresse oxidativo e da melhoria das alterações histológicas, faz-se necessária a condução de novos estudos prospectivos e controlados para avaliação desse seu potencial.

**Palavras-Chave:** Artrite Reumatoide. Curcuma longa L.. Curcumina.

### ***Curcumin as an Adjunct in the Treatment of Rheumatoid Arthritis***

**Abstract:** *Rheumatoid Arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by a symmetrical polyarthritis of multifactorial*



etiology, whose management requires a multidisciplinary approach. Assuming that the target treatment is to decrease inflammation, *Curcuma longa* L. it has been used for this purpose, being a plant species widely used in folk medicine because it is pointed out as a constituent of properties applicable in the anti-inflammatory and anti-tumor context. The aim of this systematic review was to evaluate all studies on the efficacy of the pure form of curcumin (unformulated curcumin) in rheumatoid arthritis (RA). The comprehensive literature search was done until June 2023 in the databases PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Scielo. Most studies have shown the beneficial effects of curcumin in the clinical and inflammatory parameters of RA, and different mechanisms have been reported. The main mechanisms associated with anti-inflammatory function of curcumin in RA is the inhibition: of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) family, of the extracellular signal-regulated protein kinase (ERK1/2) activating protein 1 (AP-1) and nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B). Curcumin may have beneficial effects on RA through the suppression of inflammation and oxidative stress and improvement of histological changes, it is necessary to conduct new prospective and controlled studies for evaluation of your potential.

**Keywords:** *Curcuma longa* L.. Curcumin. Rheumatoid arthritis.

### Introdução

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica caracterizada por uma poliartrite simétrica, manifestada clinicamente por poliartralgia associada à disfunção articular, redução da força muscular e perda da mobilidade, levando a dificuldade nas atividades de vida diária. Além disso, apresenta manifestações extra-articulares, como neuropatia periférica, vasculite e complicações sistêmicas (Alghadir *et al.*, 2020).

Estudos evidenciaram que a prevalência da AR em mulheres é de duas a três vezes maior que em homens, sendo o risco de 3,6% (1 em 28) para mulheres e 1,7% (1 em 59) para homens, devido ao declínio do nível de estrogênio durante a menopausa em mulheres (Shahcheraghi *et al.*, 2021).

A etiologia da AR é multifatorial, sendo desencadeada pela interação ente fatores genéticos, hormonais e ambientais, com associação à mutação do gene do antígeno leucocitário humano (HLA) e interleucinas (IL-4, IL-10), que aumentam o risco de desenvolver artrite reumatoide. Fatores ambientais como tabagismo e exposição a vírus e bactérias também são associados (Akbari-Papkiadehi *et al.*, 2023).

Atualmente, o manejo da AR requer uma abordagem multidisciplinar, que visa reduzir a atividade da doença, preservar a mobilidade articular, reduzir a dor e a inflamação e evitar incapacidades. (Akbari-Papkiadehi *et al.*, 2023). A terapia medicamentosa com antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs), além de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e glicocorticoides, otimiza a qualidade de vida, mas gera efeitos adversos relacionados aos sistemas gastrointestinal e cardiovascular (da Silva *et al.*, 2019). Portanto, fitoterápicos tradicionais tem sido utilizados por terem menores efeitos colaterais a longo prazo. A *Curcuma longa* L. vem sendo utilizada no tratamento e prevenção de doenças em razão de sua ampla gama de efeitos biológicos e farmacológicos associadas (Mohapatra *et al.*, 2019).

A *Curcuma longa* L. é uma espécie vegetal de origem asiática pertencente à família do gengibre (Zingiberaceae), sendo largamente cultivada e desenvolvida no Brasil, que possui propriedades medicinais graças à presença dos curcuminoides, como a curcumina (Alghadir *et al.*, 2020).

Considerando a relevância para a saúde pública, o potencial terapêutico da curcumina e a escassez de revisões recentes acerca de seu uso no tratamento da AR, justifica-se a importância de pesquisas que compreendam tal utilização e o impacto na terapêutica dessa doença reumatológica, com o objetivo de embasar melhor o uso dessa substância natural no tratamento da doença. Nesse sentido, o objetivo dessa revisão sistemática é analisar aspectos bioquímicos, farmacológicos e perspectiva de uso terapêutico da curcumina, com ênfase na sua ação e eficácia no tratamento da artrite reumatoide.



## Material e Métodos

### Protocolo

O desenho do estudo foi elaborado com base nas diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses – PRISMA e Systematic Review Center for Laboratory Animal Experimentation (SYRCLE). Um protocolo foi publicado no banco de dados International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) – Review of animal data from experimental studies (CRD42021256588). Foram incluídos nesta revisão sistemática estudos pré-clínicos (in vitro e in vivo), com modelos experimentais animais. Foi realizada uma busca eletrônica em cinco bases de dados: PubMed, Embase, Scopus, Web of Science, Scielo. O período de pesquisa foi limitado a Junho de 2023. Também foram realizadas pesquisas no Google Scholar e na lista de referência de estudos primários para identificar estudos adicionais. Os descritores MeSH utilizados foram “*curcumina AND rheumatoid arthritis*” e “*Curcuma longa AND rheumatoid arthritis*”.

### Critérios de inclusão e exclusão

Foram considerados como critérios de inclusão nessa revisão somente os artigos originais disponibilizados na íntegra publicados entre 2000 e 2023 nos idiomas inglês e português, e que utilizaram em seu estudo a terapêutica com a cúrcuma no tratamento da artrite reumatoide.

Foram excluídos os trabalhos não disponibilizados na íntegra, aqueles publicados antes de 2000 e em outro idioma, se não inglês e português, os que não utilizaram em seu estudo a terapêutica com *Curcuma longa L.* para artrite reumatoide (AR), os que abordam o uso terapêutico da cúrcuma para outras patologias que não sejam a AR, além de relatos de caso.

### Avaliação da qualidade da literatura e extração de dados

A análise inicial foi feita com base nos títulos e resumos dos trabalhos, sendo excluídos aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão. Na segunda fase, os artigos foram lidos na íntegra por dois autores, de forma independente, para selecionar os artigos que se encaixam nos critérios de inclusão, e quaisquer discordâncias foram resolvidas por meio de brainstorming com outros revisores.

## Resultados

### Seleção do estudo

Para a pesquisa inicial, foram identificados 1135 artigos. Retirando as duplicatas, restaram 582 artigos, cujos títulos e resumos foram avaliados. Foram excluídos 470 e 112 publicações foram selecionadas para avaliação do texto completo. Por fim, 15 artigos foram incluídos.

### Características do estudo

Dos 15 artigos incluídos, 5 eram *in vitro* (Ahn *et al.* 2015; Kloesch *et al.* 2013; Wada *et al.* 2014; Shahcheraghi *et al.* 2021; Akbari-Papkiadehi *et al.* 2023) 10 eram animais (da Silva *et al.* 2019; Dai *et al.* 2018; Fan *et al.* 2018; Pandey *et al.* 2018; Wang *et al.* 2019; Yan *et al.* 2019; Yoshikawa *et al.* 2018; Zhang *et al.* 2019; Alghadir *et al.* 2020; Mohapatra *et al.* 2019). Os estudos *in vitro* incluídos avaliaram os efeitos da curcumina sobre os fibroblastos (FLS), sangue periférico, células mononucleares do sangue periférico (PBMCs), e células sinoviais de pacientes com AR. Tendo as doses de curcumina adicionadas às culturas de células variando de 1  $\mu$ M a 100  $\mu$ M em diferentes pesquisas. Os estudos em animais revisados foram realizados em camundongos (DBA/1J); ou ratos (Wistar), ou Sprague-Dawley. A indução da AR foi realizada por injeção de Freund (CFA), tipo II colágeno, CFA e colágeno tipo II. A curcumina foi administrada por via oral. As concentrações orais de curcumina variaram de 0,1 mmol/kg a 2 g/kg e as concentrações de curcumina injetada variaram de 1,75 mg/kg a 200 mg/kg.

### Estudos *in vitro*

Estudos *in vitro* mostraram que a curcumina em diferentes doses tem efeitos anti-inflamatórios e apoptóticos nas células de animais ou pacientes com AR.

Cinco estudos *in vitro* investigaram o efeito da curcumina sobre os marcadores inflamatórios e a matriz metaloproteinase (MMPs). Alguns estudos relataram que a curcumina diminuiu significativamente a produção de IL-8 (Ahn *et al.* 2015), IL-6 (Ahn *et al.* 2015; Kloesch *et al.* 2013; Wada *et al.* 2014), IL-1 $\beta$  [42, 43] e MMP-1 e MMP-3 (Shahcheraghi *et al.* 2021; Akbari-Papkiadehi *et*



*al.* 2023). Ahn *et al.* 2015 relataram que a curcumina diminuiu significativamente a proliferação celular e o interferon gama (IFN-  $\gamma$ ). Kloesch *et al.* 2013 demonstraram que a curcumina diminuiu significativamente a ciclooxigenase-2 (COX-2) induzida pela IL-1 $\beta$  e a prostaglandina E2 (PGE2). Além disso, a atividade do fator nuclear kappa B (NF-kB) foi reduzida de forma acentuada.

Um estudo realizado por Wada *et al.* 2014 mostrou que a curcumina inibiu de forma dependente da dose (2,5-10  $\mu$ M) a produção de osteoclastos em PBMCs. Kloesch *et al.* 2013 demonstraram que a curcumina, de maneira dependente da concentração (0,1-50  $\mu$ M), inibiu significativamente a expressão e a produção de VEGF. Shahcheraghi *et al.* 2021, demonstraram que a curcumina de 25-100  $\mu$ M induziu a célula pró-apoptótica BCL2 (Bax) e inibiu a expressão antiapoptótica do linfoma de células B 2 (Bcl-2). Além disso, o tratamento com curcumina aumentou a atividade da caspase-3 e da caspase-9 e diminuiu a expressão do mRNA e os níveis de proteína dos inibidores ligados ao X da proteína da apoptose. Portanto, a curcumina levou à redução da viabilidade e da apoptose dos fibroblastos sinoviais de maneira dependente da dose.

### Estudos em animais

Os resultados de vários estudos em animais demonstraram que a curcumina melhorou significativamente as alterações inflamatórias e histopatológicas relacionadas à AR.

O efeito anti-inflamatório da curcumina nos modelos animais de AR foi examinado em 10 dos estudos incluídos. Desses estudos, dois artigos investigaram o efeito da curcumina sobre as MMPs (Dai *et al.* 2018). Zhang *et al.* 2019 descobriram que 50 mg/kg de curcumina reduziram significativamente os níveis sinoviais de IL-1 $\beta$  em comparação com o metotrexato. Em outro estudo, 50 mg/kg de curcumina reduziram significativamente os níveis séricos do fator ativador de células B pertencente à família TNF (BAFF), IFN $\gamma$  e IL-6 (Fan *et al.* 2018). Pandey *et al.* 2018 descobriram que 100 mg/kg de curcumina diminuíram consideravelmente as células secretoras de IL-17 e a produção de IL-17 no baço. Além disso, a gavagem oral de 100 mg/kg de curcumina reduziu significativamente a atividade inflamatória, seis horas após a indução da artrite (Yan *et al.* 2019). Wang *et al.* 2019 demonstraram que 200 mg/kg de curcumina suprimiram os níveis sinoviais de IL-17, IL-1 $\beta$ , fator de crescimento transformador-beta (TGF- $\beta$ ) e os níveis sinoviais e séricos de TNF-a.

Em relação ao papel da curcumina no estado inflamatório, a curcumina em diferentes doses inibiu significativamente os níveis séricos de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, proteína C-reativa (CRP), anticorpo de peptídeo citrulinado cíclico, IFN e produção de MMP-1 e MMP-3 (Dai *et al.* 2018; Fan *et al.* 2018; Pandey *et al.* 2018; Wang *et al.* 2019; Yan *et al.* 2019; Yoshikawa *et al.* 2018; Zhang *et al.* 2019; Alghadir *et al.* 2020; Mohapatra *et al.* 2019).

Dez estudos avaliaram o efeito da curcumina nos escores histológicos e de artrite em modelos animais de AR. Yoshikawa *et al.* 2018 demonstraram que a curcumina reduziu significativamente o escore de artrite. da Silva *et al.* 2019, demonstraram que a curcumina, na dose de 25 mg/kg, reduziu significativamente a formação de edema, a hiperalgesia térmica e o escore de artrite. Tratamento com 110 mg/kg de curcumina reduziu significativamente o escore de artrite e a erosão óssea nas articulações artríticas (Pandey *et al.* 2018; Zhang *et al.* 2019) e também a infiltração de células no tecido sinovial Pandey *et al.* 2018;. Dai *et al.* 2018 relataram que 4-100 mg/kg de curcumina reduziram significativamente as alterações histológicas e o índice de artrite. Em dois estudos, 50 mg/kg de curcumina reduziram significativamente as alterações histopatológicas, a taxa de inchaço da pata, o escore de artrite e a atividade de neutrófilos Fan *et al.* 2018. da Silva *et al.* 2019 demonstraram que 1,75 mg/kg de curcumina reduziu significativamente a infiltração e a fibrose da membrana sinovial. No entanto, Mohapatra *et al.* 2019 e Fan *et al.* 2018 não detectaram uma redução significativa no volume do edema da pata traseira.

Seis estudos avaliaram o efeito da curcumina sobre as enzimas antioxidantes e peroxidase. Os níveis séricos de superóxido dismutase (SOD), glutathiona (GSH), catalase (CAT) e glutathiona peroxidase (GPx) aumentaram significativamente com a curcumina (Pandey *et al.* 2018, Zhang *et al.* 2019).

Em cinco estudos, a curcumina reduziu significativamente a contagem de glóbulos brancos (WBC) (Dai *et al.* 2018; Fan *et al.* 2018; Wang *et al.* 2019; Yan *et al.* 2019; Yoshikawa *et al.* 2018) e também a contagem total de leucócitos (Zhang *et al.* 2019). Eles também mostraram uma melhora significativa na contagem de plaquetas. Mohapatra *et al.* 2019 descobriram que a curcumina reduziu



significativamente os níveis séricos de ureia e creatinina. Além disso, a curcumina aumentou significativamente os níveis de linfócitos, albumina e proteína total Pandey *et al.* 2018. Alghadir *et al.* 2020 mostraram que a curcumina aumentou significativamente os níveis séricos de Hb e RBC e diminuiu a contagem de leucócitos.

### Discussão

A maioria dos estudos *in vitro* demonstrou os efeitos favoráveis da curcumina na redução dos marcadores inflamatórios, indução da expressão pró-apoptótica e inibição da expressão antiapoptótica e inibição de osteoclastos nas células humanas da AR (Ahn *et al.* 2015; Kloesch *et al.* 2013; Wada *et al.* 2014; Shahcheraghi *et al.* 2021; Akbari-Papkiadehi *et al.* 2023). Além disso, em vários estudos com animais, a curcumina melhorou significativamente as alterações inflamatórias e histopatológicas relacionadas à AR (da Silva *et al.* 2019; Dai *et al.* 2018; Fan *et al.* 2018; Pandey *et al.* 2018; Wang *et al.* 2019; Yan *et al.* 2019; Yoshikawa *et al.* 2018; Zhang *et al.* 2019; Alghadir *et al.* 2020; Mohapatra *et al.* 2019).

Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6, intensificam a AR ao aumentar a produção de COX-2 e PGE2 (Shahcheraghi *et al.* 2021). Em vários estudos, a curcumina reduziu significativamente esses marcadores inflamatórios (Akbari-Papkiadehi *et al.* 2023; Alghadir *et al.* 2020). Alguns mecanismos anti-inflamatórios subjacentes da curcumina são sua eficácia na redução dos níveis séricos de IFN $\gamma$ , expressão de BAFF induzida por IFN $\gamma$  e inibição da via de sinalização dos transdutores de sinal e ativadores da transcrição 1 (STAT1) (Fan *et al.* 2018).

A regulação negativa da atividade do NF- $\kappa$ B leva à supressão de várias vias de sinalização celular relacionadas ao TNF, inclusive JNK, MAPK e fosfatidilinositol-3-quinase/proteína quinase B (PI3K/Akt) [90]. De acordo com os artigos incluídos, a curcumina pode reduzir a inflamação ao bloquear a fosforilação da quinase I $\kappa$ B  $\alpha$  (Mohapatra *et al.* 2019) e, subsequentemente, reduzir a regulação da expressão de NF- $\kappa$ B e COX-2 (Wang *et al.* 2019).

Outro mecanismo é seu efeito na inibição dos mecanismos osteoclastogênicos e na destruição óssea na AR (Wang *et al.* 2019). As citocinas inflamatórias estão envolvidas na osteoclastogênese por meio de um mecanismo dependente de RANKL-RANK (Mohapatra *et al.* 2019). Foi demonstrado que a curcumina suprime a ativação de ERK1/2, p38, JNK e a expressão de c-Fos e NFATc1.

O aumento das atividades das MMPs (metaloproteinases) tem sido associado a AR (Mohapatra *et al.* 2019). O TNF- $\alpha$  e a IL-1 $\beta$  levam à produção e ativação de várias metaloproteinases por meio da ativação das vias MAPKs, NF- $\kappa$ B e AP-1 (Pandey *et al.* 2018). A curcumina inibe a síntese de muitas MMPs por meio da regulação negativa de MAPK, AP-1 e NF- $\kappa$ B [21]. Os efeitos benéficos da curcumina na AR também podem ser mediados por seus efeitos antioxidantes no aumento dos níveis séricos de GSH, SOD, CAT e GPx (Pandey *et al.* 2018; Alghadir *et al.* 2020; Yoshikawa *et al.* 2018).

A apoptose insuficiente foi identificada nas articulações de pacientes com AR. Um aumento na ativação das vias NF- $\kappa$ B, PI3K/Akt-1, mTOR e STAT3 leva à expressão de várias moléculas antiapoptóticas (Alghadir *et al.* 2020). Com base em artigos revisados, a curcumina inibiu a via mTOR e a expressão de Akt1 (Dai *et al.* 2018), além de inibir a expressão do antiapoptótico Bcl-2 e aumentar a expressão do pró-apoptótico Bax (Wang *et al.* 2019). As propriedades anti-inflamatórias da curcumina na AR são associadas a capacidade da mesma de modular a atividade dos linfócitos T e macrófagos e o número de neutrófilos (Zhang *et al.* 2019).

**Pontos Fracos e Fortes:** A limitação da revisão atual foi o pequeno número de ensaios clínicos nesse campo. O ponto forte do presente estudo foi avaliar todos os estudos relacionados *in vitro*, em animais e em humanos e analisar os possíveis mecanismos da curcumina na AR.

### Conclusão

Em conclusão, a curcumina pode ter efeitos benéficos sobre a AR por meio da supressão da inflamação e do estresse oxidativo e da melhoria das alterações histológicas. Além disso, os efeitos da curcumina sobre a apoptose e o potencial osteoclastogênico foram sugeridos em estudos *in vitro*. Apesar do grande potencial, ainda se faz necessário avaliar a bioatividade dos derivados da cúrcuma em modelos *in vitro*, em animais e em estudos clínicos, especificamente considerando-se a escassez de informações cientificamente relevantes sobre farmacocinética e farmacodinâmica, incluindo



posologia, formulações e vias de administração. Diante disso, faz-se necessária a condução de novos estudos prospectivos e controlados para avaliação do potencial como planta medicinal em diferentes sistemas, com grande potencial de beneficiar a saúde humana.

**Declaração de conflito de interesses:** Não há conflito de interesses a declarar.

#### Agradecimentos

À Universidade de Rio Verde (UniRV) que financiou a execução do Projeto de Iniciação Científica (PIBIC).

#### Referências Bibliográficas

AHN, J. K.; KIM, S.; HWANG, J.; KIM, J.; LEE, Y. S.; KOH, E.; KIM, H. K.; CHA, H. Metabolomic elucidation of the effects of curcumin on fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. **PloS one**, Houston, Estados Unidos, v. 10(12): p. e0145539, 2015.

AKBARI-PAPKIADEHI, F.; SABOOR-YARAGHI, A. A., FARHADI, E.; TAHMASEBI M. N.; SHARAFAT VAZIRI, A.; AGHAGHAZVINI, L.; ASGARI, M.; POURSANI, S.; MANSOURI, F.; JAMSHIDI, A.; MAHMOUDI, M. Effect of curcumin on the expression of NOD2 receptor and pro-inflammatory cytokines in fibroblast-like synoviocytes (FLSs) of rheumatoid arthritis (RA) patients. **Adv Rheumatol**, V. 63, P. 27, 2023.

ALGHADIR, A., MIRAJ, M.; ALI, S. Efficacy of Curcumin with Iontophoretic Application on Paw Edema and Hematological Responses in Collagen-Induced Arthritis Rat Models. **Evid Based Complement Alternat Med**. ID:4606520, 2020.

DA SILVA, J. L. G.; PASSOS, D. F.; BERNARDES, V. M.; CABRAL, F. L.; SCHIMITES, P. G.; MANZONI, A. G.; DE OLIVEIRA, E. G.; DE BONA DA SILVA, C.; BECK, R. C. R.; JANTSCH, M. H.; MACIEL, R. M.; LEAL, D. B. R. Co-Nanoencapsulation of Vitamin D<sub>3</sub> and Curcumin Regulates Inflammation and Purine Metabolism in a Model of Arthritis. **Inflammation**, v. 42(5). p. 1595-1610, 2019.

DAI, Q.; ZHOU, D. I.; XU, L., SONG, X. Curcumin alleviates rheumatoid arthritis-induced inflammation and synovial hyperplasia by targeting mTOR pathway in rats. **Drug Des Devel Ther**, v. 12: p. 4095, 2018.

FAN, Z.; LI, J.; LIU, J.; JIAO, H.; LIU, B. Anti-inflammation and joint lubrication dual effects of a novel hyaluronic acid/curcumin nanomicelle improve the efficacy of rheumatoid arthritis therapy. **ACS applied materials & interfaces**, v. 10(28): p. 23595-23604, 2018.

KLOESCH, B.; BECKER, T.; DIETERSDORFER, E.; KIENER, H.; STEINER, G. Anti-inflammatory and apoptotic effects of the polyphenol curcumin on human fibroblast-like synoviocytes. **International immunopharmacology**, v. 15(2): p. 400-405, 2013.

MOHAPATRA, T. K.; MOHAPATRA D.; SUBUDHI B. B. Complimentary Effects of Curcumin for Enhancing Efficacy of Acetylsalicylic Acid against Prostate Cancer. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v. 53(4): p. S666-S677, 2019.

PANDEY, D.; JOSHI, A.; MISHRA, S.; SAIRAM, K.; HEMALATHA, S. Antinociceptive, anti-inflammatory and antiarthritic activity of ethanol root extract and fraction of *Aganosma dichotoma* (Roth) K. Schum. **NISCAIR-CSIR**, India. v. 56. P 646-656, 2018.

SHAHCHERAGHI, S. H.; SALEMI, F.; PEIROVI, N.; AYATOLLAHI, J.; ALAM, W.; KHAN, H.; SASO, L. Nrf2 regulation by curcumin: molecular aspects for therapeutic prospects. **Molecules**, v. 27(1): p. 312-4, 2021.



WADA, T. T.; ARAKI, Y.; SATO, K.; AIZAKI, Y.; YOKOTA, K.; KIM, Y. T.; ODA, H.; KUROKAWA, R.; MIMURA, T. Aberrant histone acetylation contributes to elevated interleukin-6 production in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 444(4): p. 682-686, 2014.

WANG, Q.; YE, C.; SUN, S.; LI, R.; SHI, X.; WANG, S.; ZENG, X.; KUANG, N.; LIU, Y.; SHI, Q.; LIU, R. Curcumin attenuates collagen-induced rat arthritis via anti-inflammatory and apoptotic effects. **Imunofarmacologia internacional**, v. 72: p. 292- 300, 2019.

YAN, F.; LI, H.; ZHONG, Z.; ZHOU, M.; LIN, Y.; TANG, C.; LI, C. Co-Delivery of Prednisolone and Curcumin in Human Serum Albumin Nanoparticles for Effective Treatment of Rheumatoid Arthritis. **Jornal Internacional de Nanomedicina**, v. 14: p. 9113, 2019.

YOSHIKAWA, Y.; KATAYANAGI, Y.; KAMIYA, M.; YAMAMOTO, Y.; FUKUTOMI, R.; IMAI, S.; MIYOSHI, N.; OHASHI, N. Tomato saponin supplementation ameliorates the development of experimental arthritis by regulating inflammatory responses. **Journal of Functional Foods**, v. 49: p. 458-464, 2018.

ZHANG, N.; LIU, Z.; LUO, H.; WU, W.; NIE, K.; CAI, L.; TAN, S.; CHEN, X.; HUANG, Y.; LIU, J.; LV, M.; ZHANG, X.; FAN, Y.; LIN, Y.; YE, S.; LIU, Y.; WU, L.; XU, J. FM0807 decelerates experimental arthritis progression by inhibiting inflammatory responses and joint destruction via modulating NF- $\kappa$ B and MAPK pathways. **Biosci Rep**, v. 39, p. 9, 2019.