

USO DA CURCUMA LONGA LINN NO TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE

Vítor Emanuel Andrade dos Santos¹
Ana Vitória Soares da Silva Carvalho²
Maria Eduarda Santos Rodrigues³
Maria Eduarda Silva Moreira⁴
Cristiane Metzker⁵

RESUMO: A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica e progressiva caracterizada por inflamação persistente nas articulações periféricas. Sua etiologia é complexa, envolvendo fatores genéticos, ambientais, hormonais e manifestações extra intestinais. A doença causa inflamação simétrica nas articulações, especialmente nas mãos e nos pés, levando à tumefação, edema, dor e, se não tratada adequadamente, à destruição permanente das articulações. A AR afeta aproximadamente 0,5% a 1% da população e tem um impacto significativo na qualidade de vida e na economia. O tratamento da AR envolve educação do paciente, medicamentos, fisioterapia, apoio psicossocial, terapia ocupacional e, em alguns casos, cirurgias. Com o avanço da tecnologia, novas abordagens terapêuticas têm sido desenvolvidas para controlar a doença, incluindo o uso de fitoterapia. A Curcuma longa, também conhecida como cúrcuma, tem sido estudada devido às suas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. Originária do Sudeste Asiático, a cúrcuma é utilizada como tempero, corante e na medicina tradicional.

2759

Palavras-chave: Artrite reumatoide. Inflamação articular. Fitoterapia. Curcuma longa. Tratamento adjuvante.

INTRODUÇÃO

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica e progressiva. Ela é caracterizada por inflamação persistente que afeta principalmente as articulações periféricas (I). Sua etiologia é desconhecida, caracterizada por uma poliartrite simétrica. Porém fatores de riscos como genéticos, ambientais, hormonais, e manifestações extra intestinais contribuem para desencadear a resposta inflamatória

¹ Graduando em farmácia, Universidade Salvador – UNIFACS.

² Graduanda em farmácia, Universidade Salvador- Unifacs.

³ Graduanda em farmácia, Universidade Salvador- Unifacs.

⁴ Graduanda em Farmácia Universidade Salvador - UNIFACS.

⁵ Orientadora do curso de Farmácia Universidade Salvador – UNIFACS.

da AR (JAMESON, J. L. et al. Medicina interna de Harrison. 20. ed. Porto Alegre: AMGH, 2020. 2 v. Capítulo 351: Artrite Reumatoide).

Os sintomas incluem inflamação simétrica das articulações, sendo mais comum as das mãos e dos pés, gerando tumefacção, edema ou dor e que pode levar à destruição definitiva da articulação. A incapacidade funcional e laboral, devido a destruição definitiva da articulação, ocorre quando não é tratada na fase inicial e de forma eficiente ou quando o paciente apresenta um quadro clínico mais grave e/ou resistência ao tratamento (3).

Esta Artropatia afeta cerca de 0,5% a 1% da população e mesmo não sendo diretamente letal, acarreta a diminuição da qualidade de vida, além de causar também danos econômicos à sociedade. A AR acomete majoritariamente a população feminina, numa relação de 2:1 se comparado aos homens, e quanto maior a idade, maior a probabilidade de desenvolver a doença (4). O nível de ocorrências, sua gravidade e prognóstico variam de acordo com a origem étnica, e isso acontece devido ao poder socioeconômico e de desenvolvimento do país, bem como, está relacionado também aos fatores genéticos e/ou ambientais (4).

O tratamento da AR começa desde a educação do paciente e da família, além de medicamentos, fisioterapia, apoio psicossocial, terapia ocupacional e em alguns casos, cirurgias (5). Com o avanço da tecnologia e conhecimento sobre os mecanismos da doença, houve o desenvolvimento de novas classes terapêuticas, assim como inclusão de novas abordagens terapêuticas, a fim de ter um controle mais incisivo na fase inicial da doença (6). Sendo assim, a fitoterapia tem sido bastante escolhida como tratamento adjuvante desta patologia, em especial, a *Curcuma longa*, em virtude da ação anti-inflamatória e antioxidante em seu princípio ativo, comprovada por estudos.

O termo fitoterapia (“Phytotherapy”) advém do grego “phyton” que significa “vegetal”, e “therapeia”, remetente a palavra “tratamento”, o seu propósito está relacionada diretamente ao uso da técnica que utiliza como base o estudo, compreensão e emprego das funções terapêuticas obtidas exclusivamente do uso de plantas e vegetais (7). Graças aos avanços das tecnologias químicas e farmacêuticas através de pesquisas mais avançadas, atualmente a humanidade se tornou capaz de isolar diversos produtos das plantas que são capazes de afetar o metabolismo e defesas de algumas

células, se tornando assim, fitoquímicos de suma importância para atuar no combate de diversos agentes que possam vir a gerar problemas ou até doenças humanas. (8)

A cúrcuma (*Curcuma Longa L.*) advinda do Sudeste Asiático, é conhecida como “turmeric” em países de língua inglesa, porém, no Brasil suas denominações principais são açafrão-da-terra, açafrão-da-Índia e gengibre dourado, pertencente à família Zingiberácea e normalmente são encontradas em encostas de morros das florestas tropicais da Índia (9). Além de ser utilizada como conservantes, a cúrcuma é consumida desde a antiguidade como tempero, corante, cosméticos e nos sistemas tradicionais de medicina (P. N. Ravindran, K. Nirmal Babu, Kandaswamy Sivaraman, Turmeric The genus *Curcuma*, 1 edition, March 1, 2007, by CRC Press).

Este artigo revisional tem como principal objetivo estudar o uso da cúrcuma no auxílio do tratamento da Artrite Reumatoide (AR), bem como, identificar o seu mecanismo de ação, possíveis reações adversas e como o profissional farmacêutico é de suma importância na orientação dos processos fitoterápicos.

METODOLOGIA

Esse estudo corresponde a um artigo de revisão, e assim, foi realizado um levantamento bibliográfico, objetivando analisar os efeitos da *Cúrcuma longa* na Artrite Reumatóide. Este levantamento foi conduzido por meio de consultas às bases de dados U.S National Library of Medicine (Pubmed), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram pesquisados os seguintes descritores, nos idiomas português e inglês: “artrite reumatoide”, “fitoterapia”, plantas medicinais”, “cúrcuma” “fisiopatologia da Artrite Reumatóide”. Foi considerado também documentos governamentais e livros sobre os temas abordados. Sendo assim, a análise das publicações permitiu compor sobre as contribuições da *Cúrcuma longa* no tratamento da artrite reumatoide. Os critérios utilizados para inclusão, foram artigos que correspondiam ao tema escolhido e artigos que estivessem dentro do período dos anos de 2007 à 2023, ou seja, artigos recentes. Já os fatores que foram utilizados para excluir artigos foram, artigos duplicados na mesma plataforma, que estivessem fora do período selecionado e que não tivesse relação com o tema escolhido. Diante do exposto, inicialmente foram encontrados 658 artigos, sendo excluídos 44 desses por serem duplicados. Por conseguinte, a partir dos critérios de inclusão, restaram 120

artigos, assim sendo, estes após serem lidos de forma integral, foram levados em consideração 26 para produzir este artigo de revisão.

DESENVOLVIMENTO

A artrite reumatoide (AR), é definida como uma doença autoimune determinada por poliartrite periférica, simétrica, que ocasiona não só deformidade no tecido articular, como também destruição, devido às erosões ósseas e cartilaginosas.

(II)

O metacarpo, metatarso, falange, tornozelo e punho, são as articulações sinoviais periféricas mais prejudicadas, embora também possa acometer outras articulações, como joelhos, ombros, cotovelos e quadris. Porém, quando o acometimento se estende para as articulações temporomandibular, sinoviais da coluna e a laringe, acaba dificultando o diagnóstico da doença (12).

Comprometimentos extra articulares também são observados na AR, em cerca de 50% dos casos, como os nódulos reumatoides (um sintoma típico da doença), que levam à vasculite de pequenos vasos, gerando conseqüentemente necrose com proliferação de fibroblastos e histiócitos epiteliais, e também a síndrome de Sjögren, que é a mais comum (12).

A etiologia da AR ainda é desconhecida, entretanto a sua fisiopatologia chama bastante atenção devido aos processos que acontecem na sinóvia articular e no líquido sinovial, enquanto os macrófagos sinoviais liberam citocinas, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), que juntos, induzem a atividade dos osteoclastos com inflamação e sinoviócitos parecidos com os fibroblastos (FLS), gerando o aumento da erosão óssea. Ademais, a degeneração cartilaginosa acontece devido a ativação do FLS, que pode produzir metaloproteínase de matriz (MMP). O Nuclear factor-kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-kB) está ligado à patogênese de doenças inflamatórias crônicas, e o FLS induz a via de sinalização de NF-kB, fazendo com que as células T se liguem a proteínas na superfície dos osteoclastos, acarretando o desenvolvimento da erosão óssea, de forma diretamente proporcional ao aumento da atividade dos osteoclastos. Além disso, o FLS pode ir de uma articulação para outra, gerando o sintoma típico da AR, destruição articular simétrica (13).

Os principais medicamentos utilizados para tratar pacientes portadores da AR são, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (DMARDs) e agentes biológicos, porém eles causam efeitos colaterais graves, o que pode gerar desistência no tratamento e conseqüentemente a falha do mesmo (14).

A busca por um tratamento fora da medicina tradicional, por alguns pacientes com doença reumatológica, acontece devido a dor persistente (15). A cúrcuma é uma das plantas, em que o uso contra a artrite é incentivado, devido ao seu histórico secular de uso como anti-inflamatório na medicina Ayurvédica, em que é utilizada como tônico e purificados sanguíneo (16).

A cúrcuma (*curcuma longa*), planta originária a princípio do sul da Ásia, foi descoberta e passada pelos povos antigos através dos ditos e contos populares que se espalharam ao longo dos anos. Inicialmente, seu uso era concebido a partir do rizoma da planta e designadas para atividades não farmacológicas como temperos, iguarias e entre outros, entretanto, ainda na antiguidade pequenas civilizações se atentaram que começaram a utilizá-las em detrimento de suas poderosas propriedades medicinais, na época, usadas para amenização das dores ou no tratamento de alguma enfermidade específica e de forma totalmente empírica.

A sua composição química é bastante complexa e variada, tendo como principais componentes de sua classe os terpenos voláteis (FIGURA 1) E os curcuminoides que, em sua grande maioria, ocupam a maior parte das substâncias que fornecem conhecidas e que são mais utilizadas para pesquisas para seus usos farmacológicos como a curcumina. A curcumina que se apresenta especialmente nos caules (rizoma) da planta pode ser encontrada em concentração variável de 2,8 a 8%, onde, a curcumina é nome dado ao conjunto de três compostos: curcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina (9).

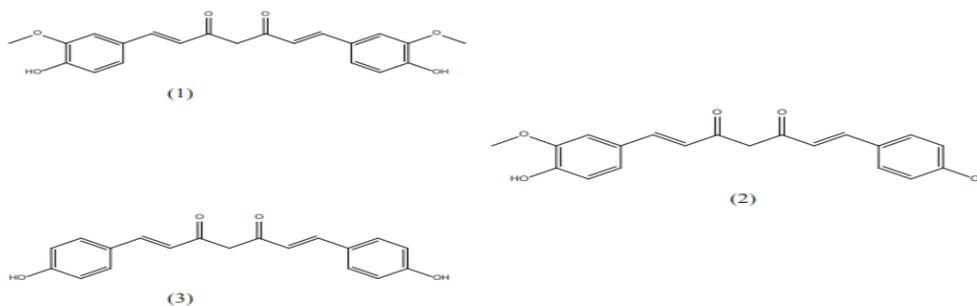
A sua ação farmacológica e capacidade curativa está diretamente relacionada ao efeito que os componentes podem exercer em diferentes áreas do corpo (FIGURA 2), onde estudos relatam benéficos do uso da curcuma e curcumina em casos de melhoria da digestão, a redução do risco de doenças cardíacas, a proteção contra danos oxidativos, potencial de prevenção certos tipos de câncer e como principal intuito desse trabalho, a sua ação anti-inflamatória.

Estudos comprovaram que os efeitos antirreumáticos da curcumina são parecidos aos de alguns AINEs, e devido a segurança que oferece, é uma opção viável de tratamento (17).

A curcumina possui propriedades anti-inflamatórias, inibindo várias vias e processos associados à inflamação, como o metabolismo do ácido araquidônico, a atividade das enzimas ciclooxigenase e lipoxigenase, a ação de citocinas inflamatórias (como interleucinas e fator de necrose tumoral) e o fator nuclear kb (nf-kb). Além disso, ela estabiliza membranas lisossomais e tem a capacidade de eliminar radicais de oxigênio, o que contribui para suas propriedades anti-inflamatórias.

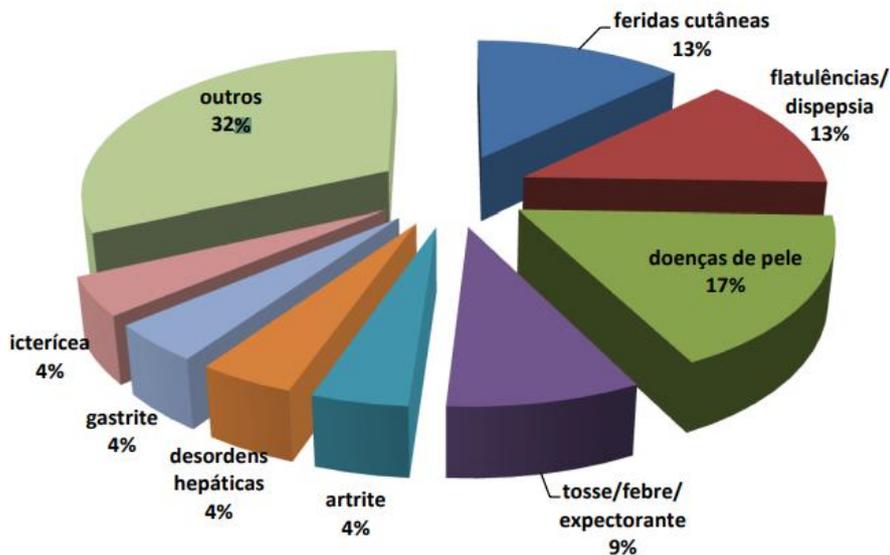
O princípio ativo da cúrcuma, atinge a expressão e atividade de componentes do sistema nf-kb, conseqüentemente mitigando a indução de nf-kb por citocinas inflamatórias. E isso engloba a inibição da fosforilação da proteína inibitória kb α (ikb α), a degradação de ikb, a fosforilação da proteína p65 e sua translocação nuclear. Segundo Shang, através de um estudo realizado, objetivando identificar os efeitos da curcumina no desenvolvimento de osteoclastos de células mononucleares do sangue periférico (PBMCs) de pacientes portadores da AR, notou-se a capacidade de supressão da ocorrência e progressão da AR, principalmente através da inibição de citocinas inflamatórias e metaloproteinases de matriz (MMPs) e bloqueando as vias de sinalização, por meio da proteína quinase/RANK/c-Fos/NFATc ativadas por mitógenos, a proteína ativadora-1 e o ligante ativador do receptor do fator nuclear-kB, além de ser eficaz também na supressão da angiogênese, protegendo assim, a membrana sinovial das articulações. Dessa forma, pode-se tornar uma opção terapêutica alternativa viável que trata a perda óssea em doenças inflamatórias como a AR. (18)

Figura 1: componentes químicos descritos na droga vegetal de c. Longa.



Nota: (1) curcumina; (2) demetóxicurcumina; (3) bisdemetóxicurcumina.

Figura 2: Principais usos etnofarmacológicos descritos para os rizomas de *C. longa*.



Conforme o livro, Plantas Medicinais de interesse ao sus- *Cúrcuma longa* L., Zingiberaceae A *Cúrcuma* tem ação anti-inflamatória e antioxidante, incluindo diminuição da peroxidação lipídica. Adicionalmente, também, destacaram-se os efeitos de *cúrcuma* para tratamento de distúrbios gastrointestinais, como dispepsia flatulências, tratamento de desordens dermatológicas, cicatrização de feridas e efeitos analgésicos (9).

A *Cúrcuma* apresenta ação fotossensibilizante para pacientes que recebem o tratamento diário. Assim, o indivíduo fica susceptível a alterações cutâneas quando expostos ao sol (radiação ultravioleta). Para indivíduos que apresentam estômago hipersensível, o uso da *Cúrcuma* pode agravar os sintomas. Já o uso prolongado ou em altas doses, pode desencadear úlceras gástricas. Desta forma, seu uso fica restrito para pacientes que apresentam úlceras gástricas e uso cauteloso para aqueles que apresentam histórico pessoal ou familiar de úlceras. Ainda é contraindicado para portadores de distúrbios hemorrágicos e obstrução de ductos biliares. (19)

Além disso, ela é descrita como estimulante hormonal, assim, pode induzir ao aborto. O óleo essencial em doses inadequadas também foi descrito como abortivo. Portanto, o uso da *cúrcuma* para gestantes, lactantes e crianças é contraindicado. (19)

Em estudos fotoquímicos que abrangem a utilização de vegetais, é comum observar que existe o pensamento de que plantas medicinais de uso tradicional já foram

testadas e aprovadas, acarretando assim o uso inadequado e abusivo, principalmente pela população de baixa renda que acredita na autossugestão e na esperança de cura, não cogitando que as plantas medicinais que podem aliviar sintomas, também podem induzir o paciente a desconsiderar sinais importantes, mascarar sintomas e retardar o atendimento médico, podendo levar então à patologias graves. Corre o risco de consequências às vezes irremediáveis, visto que a adesão para um tratamento com um medicamento fitoterápico está arraigada ao paradigma, “se é natural não faz mal”, estabelecido por falta de informação ou pelo conhecimento popular, trazido através do tempo e contribuindo para o uso indiscriminado (20).

O farmacêutico é um dos profissionais da saúde que pode auxiliar de forma segura e eficaz no combate à não adesão e à automedicação, oferecendo à população, orientações e cuidados referentes ao uso de medicamentos, por meio da Atenção Farmacêutica (ATF). Sendo assim, a partir do perfil farmacoterapêutico, a ATF tem o intuito de ajudar os pacientes com a manutenção da terapia usual, potencializar a adesão ao tratamento, alertar sobre reações adversas, sobre os possíveis Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM's), e dessa forma, promover o Uso Racional de Medicamentos (URM), em busca da melhoria da qualidade de vida das pessoas (21).

CONCLUSÃO

A partir dos estudos apresentados nesse artigo de revisão, pode-se concluir que o principal ativo presente na espécie *Curcuma Longa L.*, a curcumina, apresenta um grande potencial no tratamento complementar das doenças reumáticas, em foco da nossa pesquisa, a artrite reumatoide, de forma segura e eficaz, devido a sua capacidade anti-inflamatória apresentada através da capacidade de reduzir a produção de vários mediadores pró-inflamatórios, inibir a osteoclastogênese e angiogênese, suprimir a expressão da atividade das enzimas ciclo-oxigenase e lipoxigenase, dessa forma diminuindo a inflamação e conseqüentemente mitigando a erosão óssea e degradação da cartilagem.

REFERÊNCIAS

1- Rheumatoid Arthritis. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.aped-dor.org/images/FactSheets/DorMusculoEsqueletica/en/RheumatoidArthritis.pdf>>.

2- JAMESON, J. L. et al. Medicina interna de Harrison. 20. ed. Porto Alegre: AMGH, 2020. 2 v. Capítulo 351: Artrite Reumatoide.

3-FERREIRA, L.; FERREIRA, P.; RODRIGUES BALEIRO, R. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<https://www.uc.pt/feuc/pedrof/docs/Publicacoes/AN200805.pdf>>. Acesso em: 19 out. 2023.

4- ALMEIDA, M. DO S. T. M.; ALMEIDA, J. V. M.; BERTOLO, M. B. Características demográficas e clínicas de pacientes com artrite reumatoide no Piauí, Brasil – avaliação de 98 pacientes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 54, n. 5, p. 360–365, set. 2014.

5- MARIA HENRIQUE DA MOTA, L. et al. Diretrizes para o tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.54, n.2, p. 158 – 183, abr. 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/txvghqpZhQ3kYDG9rzsZhVD/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 19 out. 2023.

6- Rahman M, Beg S, Verma A, Al Abbasi FA, Anwar F, Saini S, Akhter S, Kumar V. Phytoconstituents as pharmacotherapeutics in rheumatoid arthritis: challenges and scope of nano/submicromedicine in its effective delivery. *J Pharm Pharmacol.* 2017 Jan;69(1):1-14. doi: 10.1111/jphp.12661. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27774648. Disponível em: <

[2767](https://watermark.silverchair.com/jphp12661.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kkhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485ysgAAAswggNHBgkqhkiG9woBBwagggM4MIIDNAIBADCCAyoGCSqGSIb3DQEHATAeBgIghkgBZQMEAS4wEQQMQLvnuqgcWH5gTuLIAgEQgIIC_ozNtqfZscQMNY6oVtnRFBvRTpW9TCZ7nK2caUaJ9Fo51qrB6oD058JFKvNGIqnFSjNCMx-WtdeZnubPPvrGle267xQSI_8VXyPgUyB8sdzEMLWDtilBjHkd9v3oJ9uAUZy-H34SuLa4f2mU9J4P6QnWLy2rV9TsxvC9MMqm3be2GnvfZhHhNB61CgkPoknGtyPzvPINXMBkICzdji55R4OxpiB6b8JJWOCf_1p2YgvMVq51ZYRotFAFWsAL1xaGLMNUyDhU7jq6XNCYqwdjllZb1uJVFw57QNIXNFI5KN2dEr_dRinsf6ucwgoNYp3Tlirp9JSInHMsHni7_dYbXnuYLSolBbOgel28Q8RQ-lroeUCHFGGAmKXvvggQNq7k6j8koOoVSV8DbpTJc18zaA75Sw7dob_qNFyIgiqaimKABK8FOuG-Ng6x4vEidxwfVrwRkDRJnCow5F4As1Ur7DdFTvOAhAYoXyJjkfuNil76adQCtIDVn5ynHGn8vkbowu5NIJYEv8I53tygroQFrLbn3ji5-ZO35gpOupVPfnaLeN3gKksG7i2bam3oHoTWid3Yt-pmov9hs-bKZ8YaVBa9z39b-OFdohTxH1Zyzi4OTrcmEfbZZL8vPzrDoFpAGI14RIKJWXVi-SPQ2nVCm4ogGZ3bZzuCjVJkbo8_3pU4vSfsNhSza1PbMaGkOEijbzaSbk2U1IUnXu8awKdVklmS5AMcjNTa2ojBrnBsRiy6Qclz2-4TNiHoy8pnjVHj3VaoxVnEcWNr_IEZpuhjJSiyIve59k8cVWEhYFHqzWJRqlvs-F3vLVYffHNyXNjdEuhmfXGjILR6hfLAw1BUf_j-Uy19M_IpBPHSBRjtvPaKFyl14tyyTccwizY3vgWmlGTSTbRhOoOnY6GRcjw-</p></div><div data-bbox=)

25tBq7HdpTCnrYobE8oxLWDDQsMooE7eEyzmIf5KFqO1Yu2loZ_tHkil4Jok5S6xMB6y8E_eFH8tmoCiuA3aPcs4hMzGcq_oyHbSJ_tw>. Acesso em: 19 out. 2023.

7- TOMAZZONI, M. I.; NEGRELLE, R. R. B.; CENTA, M. DE L. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêuta. **Texto & contexto enfermagem**, v. 15, n. 1, p. 115-121, 2006. Disponível em : <https://www.scielo.br/j/tce/a/YmDTSJkvRQFB5f7q9YQnL4s/#:~:text=Nas%2orefer%C3%AAncias%2ohist%C3%B3ricas%2osobre%2oplantas,que%2oremonta%20a%202800%20a.C> Acesso em: 19 out. 2023.

8- LOPES, C. M. C. et al. Phytotherapy: yesterday, today, and forever? **Revista da Associação Médica Brasileira (1992)**, v. 64, n. 9, p. 765-768, 2018. Disponível em : <https://www.scielo.br/j/ramb/a/sWGM5BTcHqfqCrDXXBTYyTM/?lang=en> Acesso em: 19 out. 2023

9- DA SILVA, A. H. J. M. DE M. A. R. B. **Informações Sistematizadas da Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS: Curcuma longa L., Zingiberaceae – Açafrão-da-terra**. 1ª ed. CEP: 71200-040 Brasília/DF: Ministério da Saúde, [s.d.].

10- P. N. Ravindran, K. Nirmal Babu, Kandaswamy Sivaraman, Turmeric The genus Curcuma, 1 edition, March 1, 2007, by CRC Press

11- BARROS, M. et al. **Update on the Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis**. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/vdNyHgtsWq3TYrKBqymY7fq/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 19 out. 2023.

12-GOELDNER, I.; SKARE, T. L. **Artrite reumatoide: uma visão atual Rheumatoid arthritis: a current view**. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpm/a/yD9q5TbmKmRhcKZ39rVKF6D/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 19 out. 2023.

13- WU, D. et al. Systemic complications of rheumatoid arthritis: Focus on pathogenesis and treatment. **Frontiers in immunology**, v. 13, 2022.

14- ZENG, L. et al. Curcumin and Curcuma longa Extract in the treatment of 10 types of autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis of 31 randomized controlled trials. **Frontiers in immunology**, v. 13, 2022.

15- MARQUES, P. A. et al. Prescrição farmacêutica de medicamentos fitoterápicos. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 2, n. 1, p. 15, 2019.

16- Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem*. 2017 Mar 9;60(5):1620-1637. doi: 10.1021/acs.jmedchem.6b00975. Epub 2017 Jan 11. PMID: 28074653; PMCID: PMC5346970

17- SUSANA, M. C. **Curcumina: propriedades biológicas e aplicações terapêuticas.** [s.l: s.n.].

https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/36170/1/MICF_Marta_Caldeira_Susana.pdf

18- SHANG, W. et al. Curcumin inhibits osteoclastogenic potential in PBMCs from rheumatoid arthritis patients via the suppression of MAPK/RANK/c-Fos/NFATc1 signaling pathways. **Molecular medicine reports**, v. 14, n. 4, p. 3620–3626, 2016.

19- MARCHI, J. P.; TEDESCO, L.; MELO, A. da C.; FRASSON, A. C.; FRANÇA, V. F.; SATO, S. W.; LOVATO, E. C. W. Curcuma longa L., o açafrão da terra, e seus benefícios medicinais. *Arq. Cienc. Saúde UNIPAR, Umuarama*, v. 20, n. 3, p. 189-194, set./dez. 2016.

20- MARQUES, P. A. et al. Prescrição farmacêutica de medicamentos fitoterápicos. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 2, n. 1, p. 15, 2019.

21- BONFIM, L. L. S.; PORTELA, F. S.; FREITAS, S. P. Pharmaceutical care directed to patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: survey of a pharmacotherapeutic profile. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 16, p. e203111638026, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i16.38026. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/38026>. Acesso em: 20 oct. 2023.

22- Nygaard G, Firestein GS. Restoring synovial homeostasis in rheumatoid arthritis by targeting fibroblast-like synoviocytes. *Nat Rev Rheumatol* (2020) 16 (6):316–33. doi: 10.1038/s41584-020-0413-5

23- Hu XX, Wu YJ, Zhang J, Wei W. T-Cells interact with b cells, dendritic cells, and fibroblast-like synoviocytes as hub-like key cells in rheumatoid arthritis. *Int Immunopharmacol* (2019) 70:428–34. doi: 10.1016/j.intimp.2019.03.008

24- Yoshitomi H. Regulation of immune responses and chronic inflammation by fibroblast-like synoviocytes. *Front Immunol* (2019) 10:1395. doi: 10.3389/fimmu.2019.01395

25- Hu Q, Ecker M. Overview of MMP-13 as a promising target for the treatment of osteoarthritis. *Int J Mol Sci* (2021) 22(4):1742. doi: 10.3390/ijms22041742

26- Xia ZB, Meng FR, Fang YX, Wu X, Zhang CW, Liu Y, et al. Inhibition of NFκB signaling pathway induces apoptosis and suppresses proliferation and angiogenesis of human fibroblast-like synovial cells in rheumatoid arthritis. *Med (Baltimore)* (2018) 97(23):e10920. doi: 10.1097/MD.0000000000010920

27- Køster D, Egedal JH, Lomholt S, Hvid M, Jakobsen MR, Müller-Ladner U, et al. Phenotypic and functional characterization of synovial fluid-derived fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Sci Rep* (2021) 11(1):22168. doi: 10.1038/s41598-021-01692-7