

UNIVERSIDADE DE MARÍLIA

LUIZ HENRIQUE ALVARENGA MARTINES

**EFEITOS DA *CURCUMA LONGA* NA OSTEOARTRITE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

MARILIA

2022

LUIZ HENRIQUE ALVARENGA MARTINES

**EFEITOS DA *CURCUMA LONGA* NA OSTEOARTRITE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientadora: Profa. Dra. Elen Landgraf Guiguer
Coorientador: Prof. Dr. Jefferson Aparecido Dias

MARÍLIA

2022

M385e Martines, Luiz Henrique Alvarenga
Efeitos da cúrcuma longa na osteoartrite: uma revisão sistemática / Luiz Henrique Alvarenga Martines. - Marília: UNIMAR, 2022.
46f.

Dissertação (Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação – Arquitetura, Estrutura e suas Relações com a Reabilitação Funcional) – Universidade de Marília, Marília, 2022.

Orientação: Profa. Dra. Elen Landgraf Guiguer

1. Curcuma Longa 2. Curcumina 3. Curcuminóides
4. Osteoartrite I. Martines, Luiz Henrique Alvarenga

CDD – 616.72

FOLHA DE APROVAÇÃO

LUIZ HENRIQUE ALVARENGA MARTINES

EFEITOS DA *CURCUMA LONGA* NA OSTEOARTRITE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Dissertação apresentada ao Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação da Universidade de Marília para obtenção do título de Mestre em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação, na área de concentração Bases Estruturais e Funcionais da Reabilitação.

Orientador: Profa. Dra. Elen Landgraf Guiguer

Aprovado em: ____/____/_____

Coordenação do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação

Considerações: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os que um dia me disseram que estudar não era importante e que eu nunca iria chegar aonde cheguei...

e a minha mãe, por nunca me deixar acreditar neles!

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros e cordiais agradecimentos aos que fizeram parte desse caminho que escolhi trilhar:

À minha orientadora Profa. Dra. Elen Landgraf Guiguer,

Ao meu coorientador Prof. Dr. Jefferson Aparecido Dias,

A Profa. Dra. Sandra Maria Barbalho,

Ao Prof. Dr. Adriano Cressoni Araújo,

A Gabriela Fracaro e Gabrielle Marconato, alunas da Graduação do Curso de Medicina da UNIMAR,

A todos os professores do Mestrado Interdisciplinar em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação - UNIMAR,

A UNIMAR, pela minha graduação, pós-graduação, especialização e agora mestrado,

Ao seu olhar de motivação e admiração que recebo todos os dias ao acordar.

...só tenho a agradecer!

AGRADECIMENTOS INSTITUCIONAIS

Agradeço enormemente:

Ao Dr. Márcio Mesquita Serva, Magnífico Reitor da Universidade de Marília;

A Profa. Regina Lúcia Ottaiano Losasso Serva, Magnífica Vice-reitora da Universidade de Marília;

A Profa. Dra. Fernanda Mesquita Serva, Digníssima Pró-reitora de Pesquisa, Pós-graduação e Ação Comunitária da Universidade de Marília;

Ao Sr. Marco Antônio Teixeira, Digníssimo Pró-reitor Administrativo da Universidade de Marília;

Ao Prof. José Roberto Marques de Castro, Digníssimo Pró-reitor de Graduação da Universidade de Marília;

A Dra. Márcia Mesquita Serva Reis, Diretora Superintendente do Hospital Beneficente UNIMAR;

Ao coordenador do programa de pós-graduação: Prof. Dr. Adriano Cressoni Araújo;

Aos docentes do Programa de Mestrado em Interações Estruturais e Funcionais na Reabilitação;

Às secretárias da Pós-graduação Thaís Helena Camprubi Brunetti e Andréa dos Santos Infante Hermínio.

Obrigado a todos!

EFEITOS DA *CURCUMA LONGA* NA OSTEOARTRITE:
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO: A osteoartrite (OA) é uma desordem articular caracterizada por inflamação crônica, degenerativa e irreversível que conduz à dor e incapacidade. Os medicamentos padrões não são eficazes para muitos pacientes e normalmente estão associados a numerosos efeitos colaterais secundários tais como queixas gastrointestinais. A *Curcuma longa* e os seus compostos bioativos têm sido considerados para tratamento da OA. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática dos efeitos da *Curcuma longa* e dos seus derivados sobre a OA. Foram realizadas pesquisas nos bancos de dados Pubmed, Cochrane, e Embase e as diretrizes do PRISMA foram seguidas para construir esta revisão. Foram incluídos apenas ensaios clínicos randomizados (RCTs) que realizaram comparação com placebo. A maioria dos estudos incluídos mostrou que a *Curcuma longa* ou formulações preparadas com curcuminóides podem trazer benefícios nas pontuações de OA tais como Escala Visual Analógica, Knee injury e Osteoarthritis Outcome Score, Western Ontario e McMaster Universities Osteoarthritis Index; e o índice funcional da dor de Lequesne. O uso de extratos de *Curcuma longa* ou curcuminóides pode trazer benefícios aos doentes com OA. No entanto, os RCTs disponíveis mostram heterogeneidade no que diz respeito ao tempo de tratamento, doses e formulações. Assim, a padronização dos RCTs pode orientar os investigadores e médicos sobre as dosagens e formulações mais eficazes na abordagem desta condição que é muito prevalente na população mundial.

Palavras-chave: *Curcuma longa*; cuminoides; curcumina; artrite; Osteoartrite

EFFECTS OF *CURCUMA LONGA* ON THE OSTEOARTHRITIS:
A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT: Osteoarthritis (OA) is a joint disorder characterized by chronic, degenerative, and irreversible inflammation leading to pain and disability. The standard drugs are not effective for many patients and are usually associated with numerous side effects such as gastrointestinal complaints. *Curcuma longa* and its bioactive compounds have been considered for OA. The objective of this study was to perform a systematic review of the effects of *Curcuma longa* and its derivatives on OA. Pubmed, Cochrane, and Embase were searched, and PRISMA guidelines were followed to build this review. Only Randomized Clinical Trials (RCTs) that performed placebo-comparison were included. Most included studies showed that *Curcuma longa* or formulations prepared with curcuminoids can bring benefits in the OA scores such as Visual Analog Scale, Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score, Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; and Lequesne's pain functional index. The use of *Curcuma longa* extracts or curcuminoids can bring benefits to patients with OA. Nevertheless, the available RCTs show heterogeneity regarding treatment time, doses, and formulations. Thus, the standardization of RCTs can guide researchers and physicians on the dosages and formulations that are most effective in addressing this condition, which is very prevalent in the world's populations.

Keywords: *Curcuma longa*; curcuminoids; curcumin; arthritis; Osteoarthritis

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fatores de risco relacionados com o desenvolvimento da Osteoartrite.....	14
Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos (diretrizes PRISMA).....	22
Figura 3. Os anti-inflamatórios e antioxidantes da <i>Curcuma longa</i> e os seus compostos bioativos.....	24
Figura 4. Associação da osteoartrite com a regulamentação da expressão de biomarcadores pró-inflamatórios.....	25
Figura 5. Inibição do stress oxidativo com a utilização da curcumina.....	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Ensaios clínicos randomizados mostrando os efeitos da curcumina na Osteoartrose.....	33
Tabela 2. Tabela descritiva dos vieses dos ensaios clínicos incluídos.....	36

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. OBJETIVO	17
3. MÉTODOS	19
3.1 Questão focal	19
3.2 Idioma	19
3.3 Bases de dados	19
3.4 Seleção do estudo	19
3.5 Extração de dados	19
3.6 Avaliação da qualidade e riscos de viés.	20
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	21
4.1 Alguns aspectos da <i>Curcuma longa</i>	22
4.2 Fisiopatologia da Osteoartrite: uma visão geral	24
4.3 Osteoartrite, <i>Curcuma longa</i>, e curcuminóides	27
4.4 Biodisponibilidade e efeitos adversos da <i>Curcuma longa</i>	32
6. CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41



1. INTRODUÇÃO



1. INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é uma doença articular caracterizada por inflamação crónica, degenerativa, progressiva, e irreversível podendo ter acometimento mono ou poliarticular, ou seja, de uma ou múltiplas articulações. Sua etiologia pode ser decorrente naturalmente do envelhecimento (Osteoartrite primária ou idiopática) ou devido a trauma, infecções, ou malformações que resultam na degeneração precoce das articulações devido a uma sobrecarga articular (Osteoartrite secundária). Os seus sintomas são geralmente caracterizados por dor, limitação da amplitude de movimento da articulação acometida, fraqueza funcional e até mesmo incapacidade em fases mais avançadas da degeneração podendo causar hipotrofismo muscular em musculaturas adjacentes. Estas condições impõem um prejuízo substancial aos indivíduos, ao sistema de saúde e à sociedade, uma vez que não é tratável de forma eficaz e o tratamento definitivo é essencialmente cirúrgico por meio de artroplastias que consiste na substituição da superfície articular por componentes metálicos. (BRUCE et al. 2020).

Apesar da artroplastia ser um tratamento definitivo e eficaz ela está sujeita a limitações como faixa etária do paciente devido moderado tempo de duração dos componentes com necessidade de revisão (reavaliação em ato cirúrgico) devido aos desgastes dos componentes, iatrogenias, complicações intra e pós-operatória, custo elevado entre outros (AKURI et al., 2017; GALLOTTI et al. 2020; LOO e WONG, 2021).

Nas fases iniciais da degeneração, os condrócitos (formadores da matriz cartilaginosa) são estimulados numa tentativa de reparar tecidos, com o conseqüente aumento da produção de proteoglicanos e colagénio. Por sua vez, não ocorre somente a migração de células benéficas como condrócitos e condroblastos mas também há um aumento de enzimas que degradam a cartilagem, tais como metaloproteinases (colagenase e gelatinase), associadas à libertação de citocinas inflamatórias, tais como o Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), Interleucinas 1- β (IL-1 β), IL-6, IL-17. A perda da cartilagem que cobre a superfície articular leva ao atrito persistente da superfície óssea que será seguida de deformação adaptativa dos ossos que está relacionada com os sintomas habituais de dor e limitação de movimento. Além disso, observa-se a formação de osteófitos (neoformação óssea), remodelação óssea e alterações na sinóvia e na cápsula articular podendo ficar mais espessada e fibrosada. O processo degenerativo pode afetar quaisquer articulações, mas os joelhos (gonartroses), dedos, pescoço, lombares (espondiloartroses) e quadris (coxartroses) são mais comumente encontradas nos indivíduos por serem articulações de maior suporte no esqueleto axial e os quirodáctilos (dedos das mãos)

por serem utilizados demasiadamente ao longo da vida do indivíduo. (RIEGGER e BRENNER, 2020; SCHULZE-TANZIL, 2021).

A figura 1 mostra os fatores de risco para o desenvolvimento da OA.

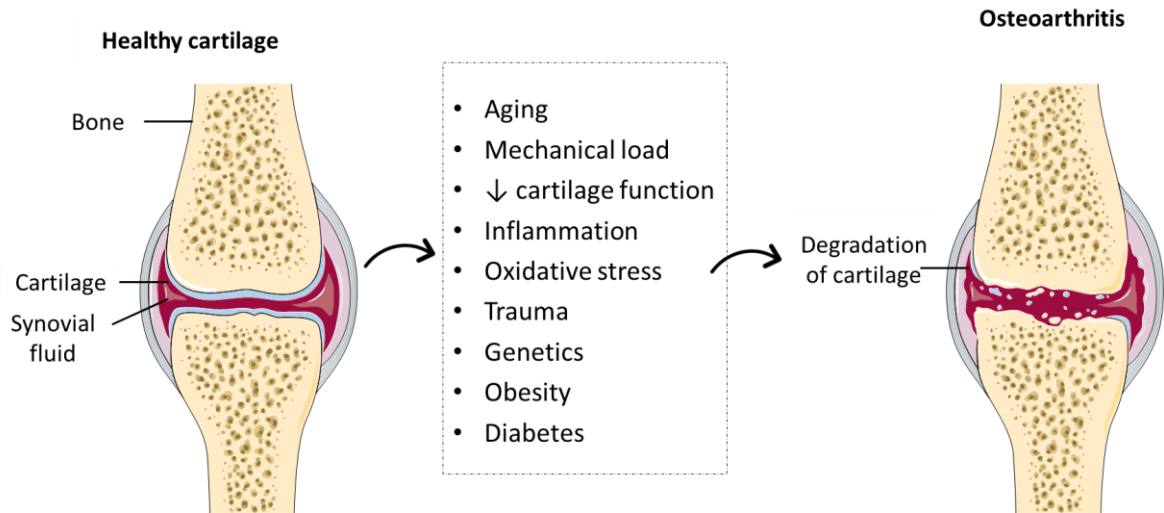


Figura 1. Fatores de risco relacionados com o desenvolvimento da Osteoartrite.

As terapias disponíveis para o tratamento da OA continuam sendo um desafio. A abordagem terapêutica tradicional consiste no uso de analgésico, corticosteróides, e anti-inflamatórios não esteróides (AINES). Contudo, além do custo elevado, o uso destes medicamentos está associado à ocorrência de numerosos efeitos colaterais secundários, tais como comprometimentos gastrointestinais, cansaço, hiperglicemia, problemas de imunidade, edemas, agitação e insônia, principalmente quando prescritos por longos períodos. Em muitos casos, o uso prolongado destes medicamentos leva a eventos adversos renais e cardiovasculares (ARAYA-QUINTANILLA ET AL, 2020; MCLARNON e HERON, 2021; MARTON et al., 2020; SCHULZE-TANZIL, 2021). Por estas razões, há necessidade de novas abordagens terapêuticas que ajudem a tratar a OA de uma forma mais eficaz e com menores efeitos colaterais. Assim, diversos estudos demonstraram que plantas com potencial anti-inflamatório podem melhorar os sintomas dos pacientes colaborando assim para a redução da utilização de medicamentos anti-inflamatórios que promovem muitos efeitos adversos (BOWDEN et al., 2021; VALSAMIDOU et al., 2021; YU et al., 2020)

A *Curcuma longa* e os seus derivados bioativos são os mais estudados para o tratamento da OA. O principal composto bioativo desta planta é o curcuminóide somado aos derivados dele que são; curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina. Vários estudos mostraram que a curcumina possui ações antioxidantes e anti-inflamatórias notáveis devido à

inibição de vias pró-inflamatórias como a ciclooxigenase-2 (COX-2), prostaglandinas, leucotrienos, e a liberação de biomarcadores pró-inflamatórios como TNF- α , IL-1 β , IL 6, IL-8. Ao inibir as vias de sinalização mediadas pelo Fator Nuclear Kappa β (NFk β) e Inibidor do fator nuclear kappa-B kinase subunit beta (IKK), há uma redução nos processos associados à dor e outros sintomas relatados pelos portadores de OA (BILLESBERGER et al., 2020; NICOLICHE et al., 2020). Neste sentido, segundo Wang et al (2020), a *Curcuma longa* pode trazer benefícios para o paciente com OA, uma vez que está relacionada com a redução do processo inflamatório característico nestes pacientes.

Por estas razões, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos da *Curcuma longa* e dos curcuminóides na OA.



2. OBJETIVO



2. OBJETIVO

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sistemática sobre os efeitos da *Curcuma Longa* sobre a osteoartrite.



3. MÉTODOS



3. MÉTODOS

3.1 Questão focal

A questão focal utilizada para esta revisão foi: Quais são os efeitos da *Curcuma longa* na Osteoartrite?

3.2 Idioma

Foram selecionados apenas estudos em inglês.

3.3 Bases de dados

Para este estudo, foram pesquisadas as bases de dados PubMed, EMBASE e COCHRANE. Os descritores utilizados foram *Curcuma longa* ou curcumina e Osteoartrite. Estes termos ajudaram a identificar ensaios que relatavam o uso de *Curcuma longa* ou curcuma ou curcumina ou curcuminóides e osteoartrite do joelho. As diretrizes PRISMA (MOHER et al, 2009 - Preferred Reporting Items for a Systematic Review and Meta-Analysis) foram seguidas para realizar esta revisão (Figura 1).

3.4 Seleção do estudo

Neste estudo, foram incluídos ensaios que relatavam os efeitos da *Curcuma longa* ou dos seus derivados na abordagem terapêutica da OA. Os critérios de inclusão foram ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados (RCTs), e estudos controlados por placebo. Foram incluídos apenas estudos que eram textos completos não servindo resumos. Apenas foram incluídos os estudos que utilizavam um placebo.

Os critérios de exclusão foram estudos in vitro, estudos com animais, ensaios clínicos que associaram diferentes formulações de ervas, revisões, estudos não em inglês, apresentações de posters, relatórios de casos, e editoriais. As revisões foram consultadas para ajudar na secção de discussão, mas não foram incluídas na sistematização dos dados.

3.5 Extração de dados

O período selecionado para a pesquisa foi de Janeiro de 2012 a Maio de 2021. Os estudos incluídos são apresentados no Quadro 1.

3.6 Avaliação da qualidade e riscos de viés.

A avaliação do possível risco de vieses dos ensaios clínicos selecionados foi realizada utilizando o Manual Cochrane para Revisões Sistemáticas (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions) para realizar esta avaliação de qualidade - HIGGINS et al., 2021).



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO



4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com os critérios de inclusão e exclusão (Figura 2), foram selecionados quatorze RCT que se encontram descritos na Tabela 1. Todas estas RCT utilizaram *Curcuma longa* ou os seus extratos ou formulações orais totalizando um número absoluto de 1.167 pacientes objetos de estudos sendo esses compostos predominantemente por mulheres (cerca de 70% eram mulheres). Os estudos foram realizados principalmente na Índia (cinco estudos) e em outros países em todo o mundo sendo: Tailândia (um estudo), Irã (dois estudos), Bélgica (um estudo), Japão (um estudo), Itália (um estudo), Arménia (um estudo), Espanha (um estudo), e Austrália (um estudo).

A maioria dos estudos avaliou, por meio de escalas de pontuações, o comprometimento da OA tais como VAS (Visual Analog Scale), KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), LPFI (Lequesne's pain functional index), e PGADA (Patient Global Assessment of Disease Activity). Estes estudos mostraram que a utilização de extratos e formulações de *Curcuma longa* com curcuminóides pode melhorar as pontuações acima mencionadas podendo ainda agir reduzindo os biomarcadores do processo inflamatório tais como IL-4, IL-6, TNF- α , proteína C reativa, e marcadores oxidativos tais como malonaldeído (a redução do stress oxidativo e da inflamação contribui para a melhoria das pontuações de OA).

Com exceção de Rahimina et al. (2015), que não encontraram diferenças entre o placebo e o grupo tratado, para a proteína C reactiva, IL-4, IL-6, e Prostaglandina E2, todos os demais ensaios incluídos indicaram que a *Curcuma longa* pode trazer benefícios para o doente com AO. Como previamente mencionado, a *Curcuma longa* reduz a dor e melhora a função física bem como reduz a rigidez articular apresentando diferentes resultados positivos em escalas, como; VAS, KOOS, LPFI, WOMAC e PGADA.

Gupt et al. (2019) e Ross et al. (2016) realizaram ensaios clínicos que compararam a planta com o ibuprofeno (anti-inflamatório não esteroide) por sua vez Shep et al. (2019) comparou os efeitos da *Curcuma longa* com o diclofenaco. Em síntese mostraram que a *Curcuma longa* apresenta efeitos semelhantes quando comparado com estes medicamentos porém sem os efeitos adversos secundários relatados regularmente pelos doentes que são tratados com essas classes de anti-inflamatórios.

Os eventos adversos mais comuns observados nos ensaios foram náuseas, dispepsia e diarreia, mas o uso de extratos ou formulações de *Curcuma longa* é considerado bem tolerado e seguro.

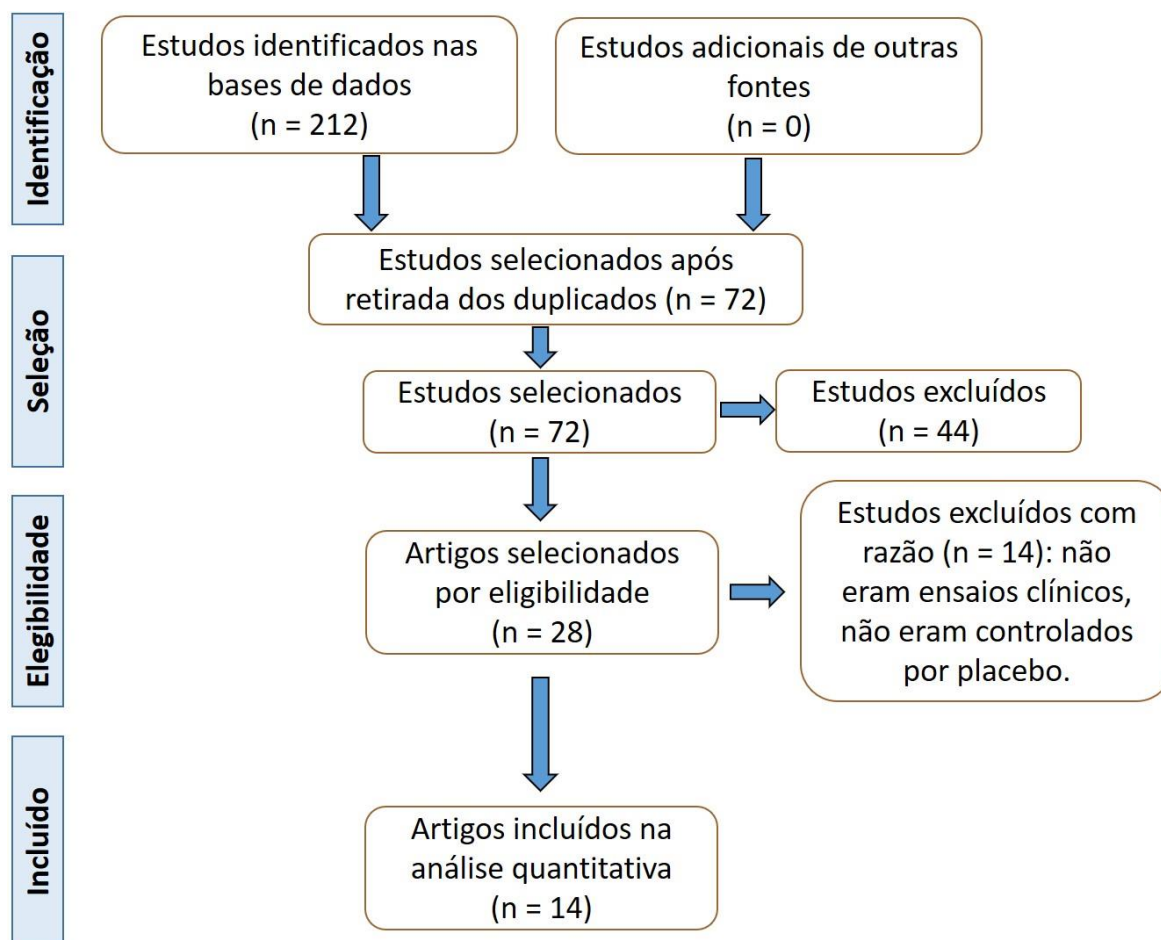


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos (diretrizes PRISMA).

4.1 Alguns aspectos da *Curcuma longa*

Curcuma longa, também denominada de curcuma, é uma planta rizomatosa perene pertencente à família das Zingiberaceae. A curcuma é um dos maiores géneros desta família. É encontrada em regiões tropicais e subtropicais desde o sul da China até à Índia, Papua Nova Guiné, norte da Austrália, e América do Sul (DOSOKY e SETZER, 2018). Além de ser utilizada como especiaria, aromatizantes alimentares, e cosméticos a curcuma tem sido considerada para tratar várias doenças desde tempos antigos na Índia e na China devido seus efeitos potencialmente benéficos tais como; antibacteriano, antioxidante, anti-inflamatório, antidiabético, anticarcinogénico, antiobesidade, e agente hepatoprotetor conforme evidenciou Mazieiro et al. (2018) ao utiliza-la como opção terapeutica no tratamento de doenças inflamatórias intestinais, Baliga et al. (2012) e Cunha Neto et al. (2019) utilizando-a no

tratamento da Colite Ulcerativa, Marton et al. (2021) no tratamento de Diabetes Mellitus, e Yuandani et al. (2012) ao avaliar os efeitos imunomoduladores dos componentes bioativos da curcuma.

A *Curcuma longa* apresenta diversidade na qualidade e quantidade de compostos bioativos, estes compostos são, principalmente, os flavonóides, terpenóides, antocianina, taninos, e ácidos orgânicos (AYATI et al., 2019; GOULART et al., 2020). Os curcuminóides estão entre os principais componentes bioativos da *Curcuma longa*. A curcumina é responsável por quase 77% do total; a bisdemetoxicurcumina representa cerca de 17%, e a demetoxicurcumina cerca de 3% sendo considerados compostos polifenólicos não tóxicos que podem exibir ações imunossupressoras (GOULART et al., 2020) e podem diminuir a expressão da ciclooxigenase-2, lipoxigenase-5, óxido nítrico sintase e vários outros mediadores pró-inflamatórios, tais como, os já citados TNF- α , IL-1 β , IL-6, e IL-8. Além disso, segundo Seo et al. (2018), os curcuminóides podem inibir a fosforilação e a eliminação do Fator de transcrição nuclear kappa B alfa ($I\kappa B\alpha$). Podem ativar o mecanismo receptor γ iniciado pelo proliferador do peroxissoma, diminuindo o cenário de inflamação estimulado pelas vias de NF κ B. Os efeitos antioxidantes estão associados à supergeração de enzimas antioxidantes tais como a superóxido dismutase e a catalase

Uma vez que os curcuminóides são constituintes altamente lipofílicos, são pouco biodisponíveis, limitando as suas ações biológicas. Por estas razões, muitos estudos têm focado a atenção no desenvolvimento de formulações com maior biodisponibilidade. A piperina tem sido utilizada com esta finalidade, mas com precaução, uma vez que aumenta a absorção de outros suplementos e fármacos com metabolização hepática (SINGHAL et al 2021; ALHUMAYYD et al. 2014). A figura 3 resume alguns efeitos da *Curcuma longa* e dos seus curcuminóides (curcumina, desmetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina).

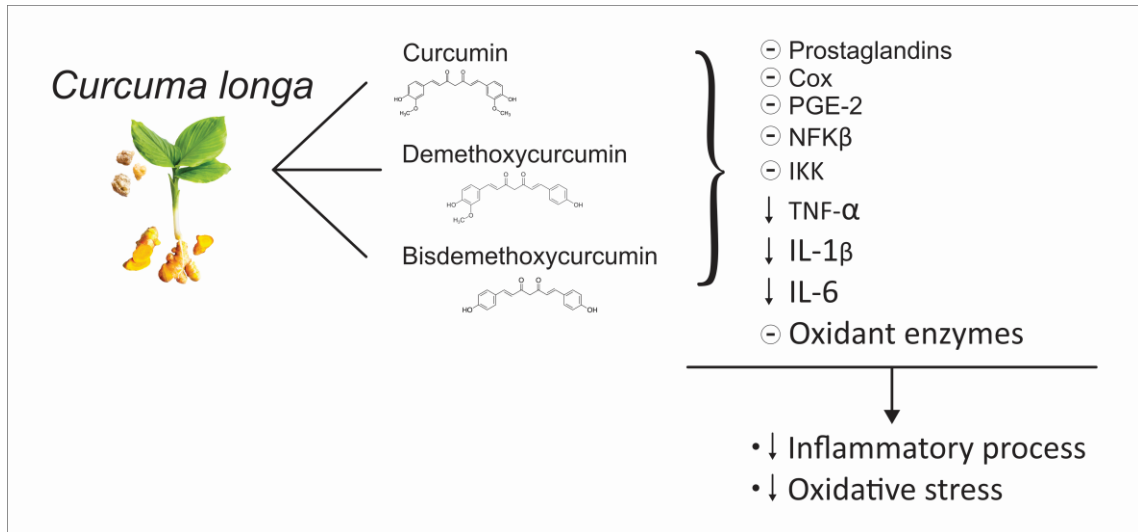


Figura 3. Os anti-inflamatórios e antioxidantes da *Curcuma longa* e os seus compostos bioativos curcumina, desmetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina. COX: ciclooxigenase-2; IKK: I Kappa Beta Kinase; IL: Interleukin; NFκβ: Fator Nuclear kappa beta; RNS: Reactive Nitrogen Species; ROS: Especies de Oxigenio Reativo; TNF-α: Tumor Necrosis Factor alfa.

A utilização de *Curcuma longa* e curcumina mostrou que são seguras para consumo humano, principalmente se forem administradas por via oral além de serem considerados não mutagenicos, não genotóxicos, e geralmente reconhecidos como seguros (GRAS). Investigações clínicas demonstraram que a dose oral segura é de 6 g diários durante 4-7 semanas. Ocorrendo, dentro do período considerado seguro, efeitos adversos porem de menor intensidade (dispepsia, náuseas, diarreia) (SOLEIMANI et al. 2018)

4.2 Fisiopatologia da Osteoartrite: uma visão geral

A fisiopatologia da Osteoartrite é complexa, ainda não totalmente compreendida, e envolve numerosos eventos inflamatórios e oxidativos que inviabiliza exposição plena aqui sendo dado ênfase apenas a alguns pontos relevantes ante a atuação da *Curcuma longa*. Abaixo estão apenas alguns pontos destes eventos (Figura 4).

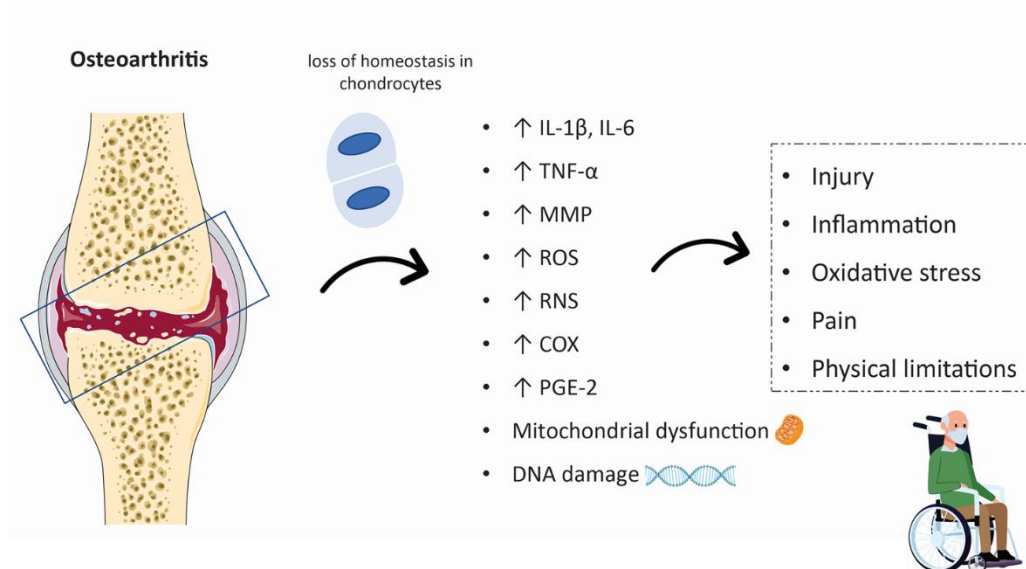


Figura 4. A osteoartrite está associada com a regulamentação da expressão de biomarcadores pró-inflamatórios que conduzem a lesões, dor e limitação física. COX: ciclooxigenase-2; IL: Interleucina; MMP: metaloproteinase; PGE-2: Prostaglandina E-2; RNS: Espécies de Nitrogenio Reativo; ROS: Espécies de Oxigénio Reativo; TNF- α : Fator de Necrose Tumoral- α .

O processo degenerativo da OA pode começar devido a deficiências na cura da cartilagem, envelhecimento, perda da função da cartilagem, fatores ambientais e genéticos. Normalmente, observa-se uma degradação acelerada da cartilagem através de um aumento das metaloproteinases de matriz (MMPs) e das ADAMTS (uma desintegrina e metaloproteinase com motivos trombospondina) e, na homeostase da cartilagem articular, há um equilíbrio entre os componentes formadores da matriz extracelular (ECM) e enzimas degradantes da cartilagem.

Os alarmes moleculares também estão aumentados na OA sinalizando assim danos celulares. Estas moléculas representam os Padrões Moleculares Associados ao Dano (DAMPs) produzidos como componentes celulares regulares de ECM degradados, que se ligam à membrana de outras células ou receptores intracelulares desencadeando as respostas inflamatórias. Os DAMPs podem ligar-se à família de receptores tipo Toll, complementando a ativação inflamatória e contribuindo assim para a patogênese da OA. Associado a estes eventos depletórios, o processo inflamatório característico na articulação resulta numa libertação desequilibrada de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , e IL-6, que têm um papel essencial na progressão da OA além da presença de IL-8 e IL-18. A libertação de citocinas é observada nos fibroblastos sinoviais, macrófagos e condrócitos. Conforme evidenciado em estudo por Ansari et al. (2021) os condrócitos podem sofrer apoptose devido a fatores extrínsecos ou devido a vias de sinalização associadas às mitocôndrias relacionadas com o

stress oxidativo e disfunção lisossomal. Outros marcadores inflamatórios tais como a ciclo-oxigenase-2, libertada pelos monócitos sinoviais, e prostaglandinas-2 estão envolvidos também na fisiopatologia da OA (JANG et al., 2021; MILLER et al., 2019)

O estímulo inflamatório também está relacionado com a libertação de ADAMTS4 e ADAMTS5. Após a degradação dos aggrecans, o MMP-3 desempenha um papel na sinergia da degradação dos proteoglicanos. As metaloproteinases da matriz (MMP) estão relacionadas principalmente com a degradação do colagénio tipo II e desempenham um papel importante na destruição das cartilagens. As MMP-1, MMP-3, MMP-9, e MMP-13 estão intimamente ligadas a este processo, e a MMP-13 não se encontra habitualmente na cartilagem saudável. O cenário inflamatório e a presença de IL-1 β e TNF- α também estimulam a libertação de metaloproteinases da matriz. Os sinoviócitos podem também sintetizar biomarcadores de citocinas inflamatórias que amplificam a inflamação e conseqüentemente a destruição cartilaginosa corroborando para a maior deterioração da cartilagem articular. (DI NICOLA, 2020; ZHANG et al., 2021).

A carga mecânica é um fator de risco crítico para o desenvolvimento de OA. Este risco provém de uma tensão mecânica excessiva sobre uma articulação normal devido à obesidade ou ao risco ocupacional. A degeneração se origina em uma articulação que perdeu os seus mecanismos mecano-protectores. A mecanoproteção é composta por uma articulação estável, cartilagem espessa e saudável, e músculo forte que suporta a articulação e reflexos de marcha.

O desequilíbrio nestas variáveis está associado a um ambiente pró-inflamatório denominado mecano inflamação (VINCENT, 2019) que envolve a estimulação da quinase TGF- β -"activated kinase 1" (TAK1) e está intimamente associada à regulação de MAP-Kinase ("kinases proteicas ativadas por mitógeno") tais como p38 e JNK ("c-Jun N-terminal kinase"), e a sinalização NF κ B. TNF- α , IL-1 β também estimulam a ligação TAK1 e "Toll-Like Receptor" (TLR). O estímulo TAK1 conduz a vias relevantes associadas ao controle da degradação. Além disso, também estimula a estimulação do fator de crescimento de nervos sensitivos que é um mediador chave da dor em OA (ISMAIL et al., 2017; DRISCOLL et al., 2016).

A sinalização NF κ B está relacionada com o ambiente pró-inflamatório, uma vez que está diretamente relacionada com a libertação de várias citocinas. A estimulação por TNF- α e IL-1 β leva à ativação de "I Kappa Beta Kinase" (IKK) resultando na fosforilação de I κ B- α . Segundo Chow (2020) os produtos de degradação atuam no núcleo levando à ativação de numerosos genes responsáveis pela produção de múltiplos fatores inflamatórios e pró-apoptóticos.

Paralelamente à destruição da cartilagem pelas razões acima mencionadas, observa-se um processo de reabsorção óssea perturbado ocorre o processo osteoclastogênese (processo de formação dos osteoclastos). O ativador, receptor NFκLigand (RANKL), é libertado pelo osteoblasto e mostra uma afinidade por RANK que leva a vias de fosforilação resultando na ativação de NFκB. A osteoprotegerina também pode ligar-se a RANK, competindo com RANKL e levando à apoptose dos osteoclastos maduros. (AKURI et al., 2018; KHAN e BORDONI, 2021)

Além do processo inflamatório em curso e a sobre carga mecânica, o stress oxidativo tem também um papel fundamental na degradação dos tecidos articulares, incluindo cartilagem articular, membrana sinovial, osso subcondral e meniscos, estruturas essas que em conjunto são essenciais para a manutenção da funcionalidade das articulações. O stress oxidativo é caracterizado principalmente pelas espécies reativas de oxigênio, tais como radicais superóxidos, óxido nítrico e peroxinitrito. O ciclo vicioso repetitivo de inflamação e o interruptor anabolizante-catabólico perturbado levam à produção excessiva de espécies reativas de oxigênio na cartilagem desequilibrando assim o estado de homeostasia intracelular que é crucial para a regulação dos processos de formação e degradação da matriz cartilaginosa. Por estas razões, o stress oxidativo resulta em modificações nas proteínas da matriz cartilaginosa encontrada no retículo endoplasmático e no compartimento do Complexo de Golgi reduzindo a sua síntese. Além disso, a produção excessiva de radicais livres orquestra a degradação da matriz extracelular através de dois mecanismos: hidrólise dos componentes da matriz e estimulação da expressão de MMPs que leva à matriz hipertrófica da cartilagem. (LEPETSOS e PAPAVALASSIOU, 2016; YU e KIM, 2013)

4.3 Osteoartrite, *Curcuma longa*, e curcuminóides

Vários suplementos alimentares e propriedades de alimentos foram avaliados para tratamento da OA como por exemplo compostos do mel estudado por Martinez-Armenta (2021) e os efeitos benéficos e protetores da Glutathione sobre os sintomas da OA estudado por Setti T et al (2021). Não restam dúvidas que alternativas para o tratamento da OA estão sendo buscadas e que a curcumina é a mais relevante mostrando superioridade em resultado terapêutico que os demais. Os benefícios em OA são devidos às ações anti-inflamatórias da curcumina resultantes da inibição dos sinais inflamatórios tais como leucotrienos, prostaglandinas, e COX-2 pois a curcumina tem a propriedade de suprimir a libertação de TNF-α, IL-1, IL-6, e óxido nítrico sintetase (Figura 5). Além disso, alguns autores postulam que deve ser dada uma atenção especial a *Curcuma longa*, uma vez que esta possui outros compostos bioativos, tais como

compostos fenólicos (curcumina, demetoxicurcumina, e bisdemetoxicurcumina), óleos essenciais (tais como o ar-curcumeno, curcumol, cineole, linalool, caryophyllenezingiberen, turmerone, e α -terpinene), e outros componentes como o campesterol, β -sitosterol, ácidos graxos, colesterol, e vários elementos como o magnésio, potássio, cálcio, sódio, ferro, zinco). Devido à presença desta pletera de compostos que podem atuar em sinergia a *Curcuma longa* pode exibir vias multi-alvo e multi-sinais na abordagem terapêutica da dor e inflamação que são características da OA (UDDIN et al. 2021; WEI et al., 2021; ZENG et al. 2021).

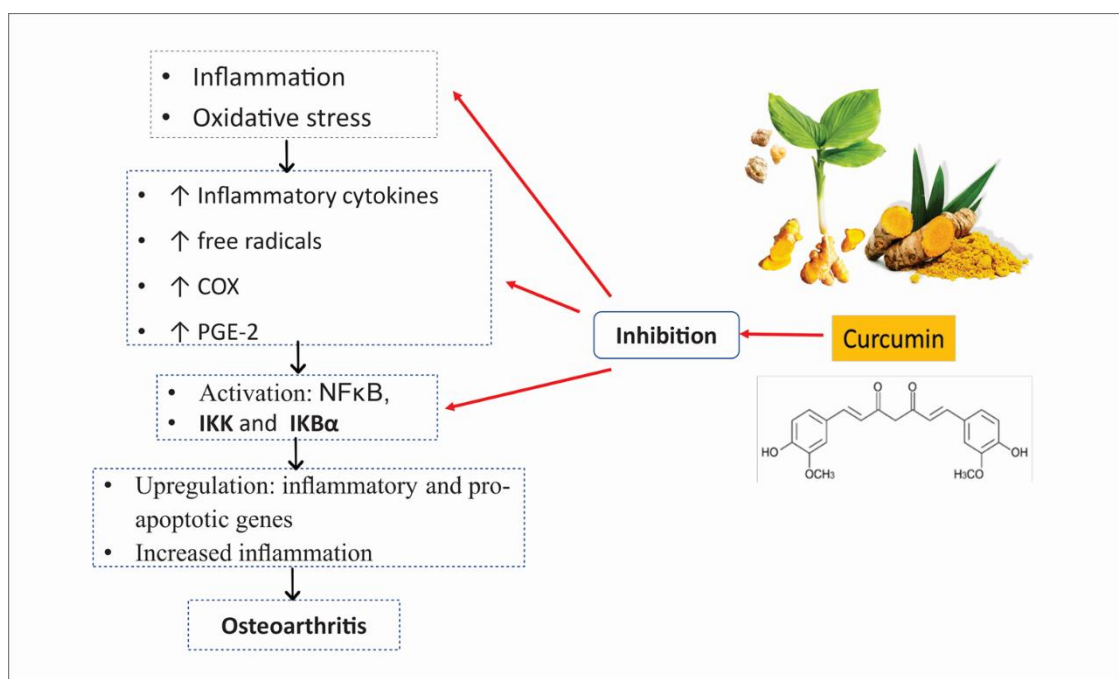


Figura 5. A curcumina pode inibir a inflamação e o stress oxidativo devido à desregulamentação na expressão de citocinas pró-inflamatórias, COX-2, PGE-2 e diminuição da produção de radicais livres. COX: ciclooxigenase-2; IκBα: factor nuclear do potenciador do gene do polipéptido leve kappa em inibidor de células B, alfa; IKK: I kappa beta Kinase; IL: Interleukin; NFκβ: Factor nuclear kappa beta; PGE-2: Prostaglandina E-2.

Ross et al (2016) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado multicêntrico com 367 doentes com mais de 50 anos portadores de OA (classificação das dores no joelho ≥ 5 pela Associação Americana de Reumatismo). Os sujeitos receberam 1,2g diários de ibuprofeno ou 1,5g diários de extracto de curcumina (a curcumina extraída possuía 75%-85% de curcuminoide; 250 mg de curcuminoide/cápsula). Após um mês, os pacientes apresentaram melhorias nos resultados do WOMAC em ambos os grupos nas semanas 0, 2, e 4 mostrando que o extrato de curcumina pode desempenhar um papel semelhante ao do ibuprofeno.

Na Índia, SINGHAL et al. (2021), num estudo clínico aleatório de não-inferioridade e controlado com 144 pacientes com OA de joelho (gonartrose) (37 homens e 107 mulheres e faixa etária de 41-64 anos), avaliaram os efeitos do BCM-95® (extrato biodisponível de curcuma / 1000mg /dia) ou paracetamol durante 6 semanas e constataram que o grupo tratado apresentou melhorias significativas na pontuação total do WOMAC (dor, rigidez e pontuação funcional), bem como TNF- α e proteína C reativa quando comparado com o grupo do paracetamol. Este RCT não foi incluído na presente revisão uma vez que não satisfazia os critérios de inclusão por não ser estudo controlado por placebo.

Em outro ensaio clínico randomizado, Shep et al. (2020), investigou os efeitos do BCM-95® associado ao diclofenaco ou diclofenaco isolado ao longo de 28 dias em doentes com OA. Mostrou na ocasião que ambos os tratamentos resultaram na melhoria da pontuação de KOOS (dor e qualidade de vida) porém menos pacientes necessitaram de analgésicos de resgate no grupo curcuminóide com diclofenaco em comparação com o grupo do diclofenaco isolado. Os efeitos adversos secundários foram significativamente menores no primeiro grupo em comparação com o grupo do diclofenaco isolado.

Vários outros RCTs foram realizados para investigar os efeitos da *Curcuma longa* ou curcuminoides na abordagem terapêutica da OA como mostramos na Tabela 1. A avaliação dos estudos incluídos amostra heterogeneas em alguns aspectos, tais como o tempo do tratamento (o seguimento variou de três dias a quatro meses), formulações, e as doses (de 180mg a 1500mg/dia de curcumina). Relativo à via de administração do fármaco, todos os RCT incluídos utilizaram *Curcuma longa* ou curcumina oralmente.

Relativamente aos ensaios incluídos na Tabela 1, o possível risco de enviesamento é mostrado na Tabela 2. Pinsornsak et al (2012) realizaram o primeiro ensaio relativo ao uso de curcumina para tratamento de OA. Este interessante estudo investigou os efeitos da curcumina como um tratamento adjuvante do diclofenaco na AO primária. Os autores avaliaram a KOOS em 5 categorias diferentes (dor, sintoma, função na vida diária, função no esporte e lazer e qualidade de vida) associada ao comprometimento da articulação joelho e descobriram que a curcumina associada ao diclofenaco apresentava uma tendência para melhorar a função na vida diária, e dor (embora sem significado). Na conclusão, os autores constataram que a associação da curcumina com diclofenaco é melhor do que apenas o diclofenaco na abordagem terapêutica da OA.

O estudo de Madhu et al (2013) incluiu um número maior de mulheres do que de homens (como observado em quase todos os RCTs). Este interessante estudo mostrou que a formulação NR-INF02 podia trazer benefícios, uma vez que se observou uma redução significativa no VAS,

WOMAC, e CGIC em comparação ao placebo mesmo num curto espaço de tempo (21 e 42 dias). Além disso, os pacientes podiam reduzir os medicamentos de resgate da dor.

Em outro RCT, conduzido por Panahi et al., 2014, os autores avaliaram os efeitos dos curcuminóides em pacientes com OA do joelho e mostraram melhorias na EVA, no índice funcional da dor de Lequesne (LPFI), e no WOMAC em comparação com placebo. No entanto, este estudo incluiu uma pequena amostra de pacientes com OA classificado como leve a moderado. Além disso, os autores incluíram doentes ≤ 80 anos, o que leva à inclusão de doentes com uma grande faixa etária.

O estudo de Nakagawa et al. (2014) avaliou os efeitos da Theracurcumin no joelho de pacientes portadores de OA com classificação grau II e III na escala de Kellegren-Lawrence e descobriram que este composto pode ser eficaz na redução da pontuação da EVA para a dor, exceto nos participantes com pontuação inicial de 0,15 ou menos. No entanto, este estudo também incluiu uma pequena amostra. Rahiminia et al (2015) avaliaram os efeitos da curcumina pura e placebo em doentes com OA em grau leve a moderado e descobriram benefícios no tratamento dos sintomas de OA. No entanto, como viés, este estudo também incluiu uma pequena amostra.

A utilização de uma formulação contendo Curcumin BCM95® em pacientes participantes do ensaio realizado por Sterzi et al [24] mostrou melhorias na dor durante as atividades da vida diária e reduziu a LPFI. No entanto, o tamanho da amostra é uma limitação deste estudo. O estudo realizado por Srivastava et al (2016) mostrou melhorias na pontuação de OA e no estado de stress oxidativo em doentes com OA que utilizaram o extrato de *Curcuma longa*. Este estudo não parece ter qualquer viés presente uma vez que o número de pacientes, a idade, a distribuição e o seguimento são adequados.

Panahi et al (2016) investigaram os efeitos dos curcuminóides no stress oxidativo sistêmico em pacientes com OA de joelho e sugerem que as ações antioxidantes observadas nestes doentes estão relacionadas com o alívio relatado dos sintomas de OA. No entanto, como se mostra na Tabela 2, muitos vieses estão evidenciados este ensaio. Além disso, os autores incluíram uma pequena amostra de doentes ≤ 80 anos. A medida do stress oxidativo por enzimas antioxidantes e a produção de malonaldeído é influenciável por diversos fatores como, por exemplo, exercício físico e dieta, que podem ser muito diferentes em pacientes de faixa etária e hábitos diários diferentes.

Haroyan et al (2018) investigaram os efeitos de duas formulações a base de curcuminóides (CuraMed® que possui apenas curcuminóides e Curamin® que possui curcuminóides e ácido boswelico). Como resultado evidenciaram na escala WOMAC e nos

testes de desempenho físico que ambas as formulações são superiores ao placebo e mas ainda superior no grupo Curamin®. Este estudo foi realizado com uma amostra maior se comparado com o outro RCT reduzindo o risco de viés na interpretação dos resultados. O RCT realizado por Panda et al (2018) mostrou os efeitos de Curene® (uma formulação de *Curcuma longa* contendo derivados naturais dos curcuminóides) em doentes com OA uni ou bilateral e descobriu que esta formulação pode reduzir significativamente a rigidez, dor, e pode melhorar o desempenho físico. A amostra pequena e a heterogenia na idade dos pacientes incluídos são os principais vieses encontrados neste RCT.

Gupte et al (2019) investigaram o uso de partículas lipídicas sólidas de curcumina em doentes com OA de joelho e constataram que a utilização é eficaz no alívio dos sintomas. No entanto, este estudo mostra muitos vieses, tais como a ausência de randomização cega, amostra pequena e cálculo de amostra ausente. Henrotin et al (2019) estudaram os efeitos do extrato bio-otimizado de *Curcuma longa* em duas doses diferentes em doentes com OA de joelho e descobriram que ambas as doses são eficazes na redução de PGADA e dos biomarcadores inflamatórios no processo degenerativo da OA mostrando uma redução significativa da dor relatada pelos doentes. Os principais vieses deste estudo são a pequena dimensão da amostra e a inclusão de doentes que não responderam aos medicamentos padrão utilizados para tratar OA, sendo assim, não sensíveis aos tratamentos com anti-inflamatórios.

Wang et al (2020) mostraram que o uso do extrato de *Curcuma longa* é melhor do que placebo para tratar dores no joelho em doentes com AO. No entanto, o extrato não modificou a composição da cartilagem ou a sinovite do joelho. O principal vies deste ensaio é a pequena amostra e a curta duração que pode estar relacionada com o não evidenciamento de alterações no processo inflamatório da sinovia (sinovite).

Calderón-Pérez et al (2021) realizaram um ensaio que avaliou os efeitos agudos da utilização do extrato de *Curcuma longa* e dos curcuminóides ou placebo nos participantes com dores nas articulações do joelho. Descobriram que após três dias e uma semana, a dor era reduzida ao andar sobre uma superfície plana, sentados, subindo ou descendo as escadas em ambos os grupos, mas apenas o grupo tratado com curcumina mostrou uma redução da dor durante a noite, na cama, e em pé. Além disso, o grupo tratado com a formulação mostrou níveis reduzidos de proteína C reativa indicando ações analgésicas. Este foi o primeiro RCT a investigar o efeito agudo da *Curcuma longa*.

A interpretação dos resultados mostra que a utilização de extratos ou formulações de *Curcuma longa* preparados com esta planta ou os seus compostos bioativos pode ser altamente eficaz no alívio dos sintomas de OA mesmo em estudos de curto prazo, como demonstrado pelo

RCT realizado por Calderón-Pérez et al (2021). Estes resultados não estão de acordo com os de Zeng et al (2021) que sugere que o uso de extratos de *Curcuma longa* ou curcumina deve durar pelo menos três meses para a obtenção de efeitos terapêuticos satisfatórios. Além disso, os resultados mostram que a abordagem terapêutica com extratos de *Curcuma longa* ou formulações com os seus constituintes bioativos pode produzir efeitos benéficos equivalentes a medicações padrão utilizadas para a abordagem terapêutica da OA, no entanto, com efeitos adversos secundários muito menos significativos e danosos.

4.4 Biodisponibilidade e efeitos adversos da *Curcuma longa*

A *curcuma longa* tem sido utilizada oralmente para inúmeras condições, mas a *curcuma longa* é uma molécula altamente lipofílica sofrendo má absorção e metabolismo rápido. Devido a estas razões, muitos investigadores têm utilizado a combinação com outras substâncias, tais como a piperina. Esta associação leva ao aumento da concentração de curcumina no sangue, a eliminação é prolongada, a taxa de depuração é reduzida e a biodisponibilidade é melhorada (ZENG et al. 2021; SURESH e SRINIVASAN, 2010; ANAND et al., 2007)

A *Curcuma longa* é considerada bem tolerada pelos usuários, mesmo em doses elevadas. Contudo, sintomas gastrointestinais, tais como distensão abdominal, náuseas e diarreia, podem ser observados. Também foram relatadas reações alérgicas em determinados casos (NOSRATI-OSKOUIE et al., 2021).

Tabela1. Ensaio clínicos randomizados mostrando os efeitos da curcumina na Osteoartrose.

Referência	Tipo de estudo e local	Intervenção	Resultados	Eventos adversos
Pinsornsak et al. 2012	Ensaio de controle prospectivo randomizado duplo-cego com 88 pacientes com OA; 15 homens e 73 mulheres (≥ 45 anos). Tailândia	Os pacientes (n=44) usaram diclofenaco (75 mg/d) com placebo e 44 usaram diclofenaco (75 mg/d) com curcumina (1g/d)/3m. EVA para dor e KOOS foram avaliados mensalmente por 3 m.	Todos os pacientes tiveram melhora da dor (os escores Vas e KOOS diminuíram mais no grupo curcumina.	NR
Madhu et al 2013	Estudo randomizado, simples-cego, controlado por placebo, comparativo com 120 indivíduos (37 homens e 83 mulheres; ≥ 40 anos) com OA de joelho. Índia	Os pacientes receberam placebo (400 mg 2xd) ou NR-INF-02 (500 mg 2xd) ou GS (750 mg 2xd) sozinho ou uma combinação de NR-INF-02 e GS/42 d.	VAS, WOMAC e CGIC tiveram melhora significativa em cada visita clínica em comparação com placebo. NR-INF-02 promoveu redução significativa com a medicação de resgate e melhora clínica em relação ao placebo.	Dispepsia
Panahi et al 2014	Ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo; 53 sujeitos; 80 anos, 9 homens e 44 mulheres. Índia	Os pacientes receberam curcuminóides (1,5g/d em 3 doses divididas) ou placebo/6 w. As pontuações WOMAC, VAS e LPFI foram avaliadas/6s.	Não foram observadas diferenças significativas na VAS, WOMAC e LPFI entre os dois grupos no início do estudo. O uso de curcuminóides reduziu significativamente WOMAC, VAS e LPFI em comparação com placebo. Nas subescalas do WOMAC, foram observadas melhoras significativas na função física e na dor.	Sintomas gastrointestinais leves.
Nakagawa et al 2014	Estudo prospectivo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; 41 indivíduos com OA de joelho (Kellgren–Lawrence grau II ou III e), ≥ 40 anos, 9 homens e 32 mulheres. Japão	Os pacientes receberam placebo ou Theracurmin (180 mg/d)/8w. Os sintomas foram avaliados em 0, 2, 4, 6 e 2m.	Após 8 semanas, os escores VAS diminuíram significativamente no grupo Theracurmin. Theracurmin também reduziu a dependência de celecoxib (mais do que o grupo placebo).	Não foram observados efeitos colaterais importantes.
Rahimnia et al 2015	Ensaio clínico randomizado duplo-cego placebo-controle de grupos paralelos; 40 pacientes com OA de joelho de grau leve a moderado. Irã	Os indivíduos receberam curcuminoides puros (1,5g/d; n=19) ou placebo (n=21)/6w (curcuminoides foram associados à piperina (15 mg/dia).	hs-CRP, IL-4 e IL-6 reduziram significativamente em ambos os grupos.	NR

Sterzi et al 2016	Ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; 53 sujeitos \geq 50 anos, 17 homens, 33 mulheres. Itália	Os participantes (n=26) receberam CartiJoint Forte (400mg), cloridrato de glucosamina (500mg)/2 comprimidos e bio-curcumina BCM-95 (50mg)/d/2m, ou placebo. Todos os pacientes realizaram 20 sessões de fisioterapia ao longo do estudo.	Nenhuma diferença significativa foi observada na EVA entre os grupos. Houve reduções no Índice de Lequesne em 8 e 12w em relação a 0w, juntamente com o grupo tratado. Não foram observadas modificações significativas nos biomarcadores de inflamação e na ADM do joelho.	NR
Srivastava et al 2016	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; 160 indivíduos \geq 50 anos, 57 homens e 103 mulheres, com OA de joelho. Índia	Os pacientes receberam extrato de CL (500 mg) ou placebo mais o tratamento padrão (diclofenaco 50 mg/dia) / 4m.	Melhora significativa foi observada em EVA e WOMAC nos pacientes tratados com CL. Os níveis de inflamação e biomarcadores oxidativos (IL-1 β , ROS e MDA) foram significativamente melhorados.	Dispepsia e náuseas.
Panahi et al 2016	Ensaio randomizado duplo-cego controlado por placebo de grupos paralelos; 40 indivíduos apresentando OA primária de joelho degenerativa com gravidade leve a moderada e OA bilateral; < 80 anos. Irã	Os pacientes receberam curcuminoides 1,5g/dia (n=19); ou placebo (n=21)/6s. A cápsula curcuminoide continha piperina 5 mg/4m.	SOD, GSH e MDA no soro foram semelhantes entre os grupos no início do estudo. O grupo Curcuminoide apresentou redução significativa de MDA e elevação de SOD e GSH, atenuando o estresse oxidativo sistêmico nos pacientes contribuindo para o alívio dos sintomas da OA.	NR
Haroyan et al 2018	Estudo comparativo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; 201 participantes, 40-77 anos, 187 mulheres e 14 homens com OA de joelho hipertrófica degenerativa. Armênia	Os indivíduos receberam Curamin (350mg de curcuminóides + e 150mg de ácido Boswellic), CuraMed (333mg de curcuminóides) ou placebo (500mg), 3xd/3m..	Curamin® e CuraMed levaram a melhores testes de WOMAC e desempenho físico em comparação com placebo. Curamed foi superior aos testes placebo de desempenho físico. A curcumina e o ácido boswellico são mais eficazes (devido ao efeito sinérgico promovido pelo ácido).	Sem efeitos adversos relacionados ao tratamento.
Panda et al 2018	Randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos; 50 participantes, 40-75 anos apresentando OA de joelho unilateral ou bilateral. Índia	Os indivíduos foram divididos para receber 500 mg 1xd de Curene® (formulação biodisponível de CL) ou placebo/3m.	Melhorias significativas na pontuação WOMAC (também pontuações de subescala) e pontuações VAS foram observadas no grupo tratado em comparação com o placebo.	Sem efeitos colaterais relevantes relatados.
Gupte et al 2019	Estudo clínico piloto randomizado; 42 pacientes \geq 65 anos, 8 homens e 34 mulheres. Índia	Os pacientes receberam SLCP (80 mg) 2xd/90d. O grupo controle recebeu Ibuprofeno (400 mg) 1xd e placebo (dextrina) na/ 3m.	Os participantes de ambos os grupos apresentaram melhora significativa nos escores WOMAC e VAS, sugerindo efeitos comparáveis de SLCP e ibuprofeno no alívio dos sintomas.	Não foram relatados eventos adversos graves.

Henrotin et al 2019	Ensaio duplo-cego, multicêntrico randomizado controlado por placebo de três braços; 141 pacientes, 113 mulheres e 28 homens, 45-80 y com OA de joelho. Bélgica	Os participantes foram alocados em três grupos com uma proporção de 1:1:1: (a) placebo 2 × 3 caps/d, (b) BCL (46,67mg de extrato de CL) baixa dosagem (2 × 2 caps/dia) mais placebo e (c) dosagem alta de BCL 2 × 3 caps/dia/3m.	Os grupos BCL promoveram uma redução mais significativa de PGADA em relação ao placebo. O KOOS global diminuiu significativamente ao longo do tempo em todos os grupos.	Desconforto abdominal e diarreia.
Wang et al 2020	Ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo; 70 participantes, 31 homens, 39 mulheres, > 40 anos com dor no joelho. Tasmânia – Austrália.	Os participantes receberam 1g de CL (extrato com 80% p/p de base aquosa, com turmerossacarídeos + 20% p/p curcuminóides) ou /3m.	CL levou à melhora na VAS (mas não modificou o volume de efusão-sinovite) e dor no joelho WOMAC.	Os eventos adversos foram semelhantes em ambos os grupos (alergia e sintomas gastrointestinais).
Calderón-Perez et al 2021	Ensaio clínico piloto randomizado, 68 indivíduos (29 homens, 39 mulheres, 18-65 anos com dor nas articulações do joelho de intensidade leve a moderada, pontuaram de 6 a 10 de 20 pontos na subescala de dor do WOMAC). Espanha	Os participantes receberam B-Turmactive (500 mg de extrato de cúrcuma + 19,5 mg de complexo curcuminóide) ou placebo/ 1w.	Após 3 dias e 1 semana, ambos os tratamentos diminuíram a dor ao caminhar, subir ou descer escadas e sentar ou deitar, mas apenas a cúrcuma diminuiu a dor à noite na cama. O B-Turmactive também reduziu a proteína C reativa em 1 semana, indicando efeito analgésico devido à diminuição do biomarcador inflamatório.	NR

OA: Osteoartrite; VAS: Escala Visual Analogica; KOOS: Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score; NR-INF-02: Bioactive Turmerosaccharides from *Curcuma longa* Extract; WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index; AE: Eventos adversos; LPFI: Índice funcional da dor de Lequesne; IL-4: interleucinas 4; IL-6: interleucinas 6; TNF- α : fator de necrose tumoral- α ; hs- CRP: proteína C-reativa C de alta sensibilidade; CL: Curcuma longa; MDA: malondialdeído; SOD: superóxido dismutase; GSH: glutationa; MDA: malondialdehyde; KOOS: Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score; SLCP: partículas de *curcuma longa* lipídica sólida; BCL: extractos Bio-otimizados de *Curcuma longa*; PGADA: Avaliação Global da Atividade do Doente; AE: eventos adversos; y: ano; m: mês; w: semana.

Gupte et al 2019	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Não
Henrotin et al 2019	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Wang et al 2020	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Calderón- Pérez et al 2021	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

NA: não se aplica; IDT: Intenção de tratar; NR: não relatado.



6. CONCLUSÃO



6. CONCLUSÃO

A utilização de extrato de *Curcuma longa* ou curcuminóides pode trazer benefícios aos doentes com OA. No entanto, os ensaios clínicos disponíveis mostram uma heterogeneidade relevante, uma vez que o tempo de tratamento é diferente, bem como as doses administradas e o tipo de formulação utilizada. Assim, a padronização dos ensaios clínicos pode orientar investigadores e médicos quanto à dosagem e formulação mais eficazes na abordagem desta condição que é muito prevalente na população mundial.



REFERÊNCIAS



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKURI, M. C. et al. Reflections about Osteoarthritis and Curcuma longa. **Pharmacogn Rev**, v. 11, n. 21, p. 8-12, 2017.

AKURI, M. C. et al. Alternative Therapeutic Approach for Cartilage Repair. p. 43, 2018.

ALHUMAYYD, M.; BUKHARI, I.; ALMOTREFI, A. A. Effect of piperine, a major component of black pepper, on the pharmacokinetics of domperidone in rats. **J Physiol Pharmacol**, v. 65, p. 785-789, 2014.

ANAND, P. et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises. **Mol Pharm**, v. 4, n. 6, p. 807-818, 2007.

ANSARI, M. Y. et al. Lysosomal dysfunction in osteoarthritis and aged cartilage triggers apoptosis in chondrocytes through BAX mediated release of Cytochrome c. **Osteoarthritis Cartilage**, v. 29, n. 1, p. 100-112, 2021.

ARAYA-QUINTANILLA, F. et al. Effectiveness of Ginger on Pain and Function in Knee Osteoarthritis: A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis. **Pain Physician**, v. 23, n. 2, p. E151-e161, 2020.

AYATI, Z. et al. Ethnobotany, Phytochemistry and Traditional Uses of Curcuma spp. and Pharmacological Profile of Two Important Species (*C. longa* and *C. zedoaria*): A Review. **Curr Pharm Des**, v. 25, n. 8, p. 871-935, 2019.

BALIGA, M. S. et al. Curcumin, an active component of turmeric in the prevention and treatment of ulcerative colitis: preclinical and clinical observations. **Food Funct**, v. 3, n. 11, p. 1109-1117, 2012.

BOWDEN, J. L. et al. Best-practice clinical management of flares in people with osteoarthritis: A scoping review of behavioral, lifestyle and adjunctive treatments. **Semin Arthritis Rheum**, v. 51, n. 4, p. 749-760, 2021.

BRUCE, D. J. et al. Minimum 10-year outcomes of a fixed bearing all-polyethylene unicompartmental knee arthroplasty used to treat medial osteoarthritis. v. 27, n. 3, **Knee**, 2020.

CALDERÓN-PÉREZ, L. et al. Acute Effects of Turmeric Extracts on Knee Joint Pain: A Pilot, Randomized Controlled Trial. **J Med Food**, v. 24, n. 4, p. 436-440, 2021.

CHOW, Y. Y.; CHIN, K. Y. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. **Mediators Inflamm**, v. 2020, p. 8293921, 2020.

CUNHA NETO, F. et al. Curcuminoids from *Curcuma Longa*: New adjuvants for the treatment of crohn's disease and ulcerative colitis? **Crit Rev Food Sci Nutr**, v. 59, n. 13, p. 2136-2143, 2019.

DI NICOLA, V. Degenerative osteoarthritis a reversible chronic disease. **Regen Ther**, v. 15, p. 149-160, 2020.

DOSOKY, N. S.; SETZER, W. N. Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of *Curcuma* Species. **Nutrients**, v. 10, n. 9, p. 1196, 2018.

DRISCOLL, C. et al. Nociceptive sensitizers are regulated in damaged joint tissues, including articular cartilage, when osteoarthritic mice display pain behavior. **Arthritis Rheumatol**. v. 68, n. 4, p. 857-867, 2016.

GALLOTTI, F. C. M.; SERAFINI, M. R.; THOMAZZI, S. M. Scenario of the Treatments of Arthritis with Natural Products. **Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov**, v. 14, n. 2, p. 95-105, 2020.

GOULART, R. D. A. et al. Effects of the Use of Curcumin on Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review. **J. Med. Food**, v. 24, n. 7, p. 675-685, 2020.

GOULART, R. D. A. et al. Curcumin therapy for ulcerative colitis remission: systematic review and meta-analysis. **J Med Food** v. 14, n. 12, p. 1171-1179, 2020.

GUPTE, P. A. et al. Evaluation of the efficacy and safety of Capsule Longvida((R)) Optimized Curcumin (solid lipid curcumin particles) in knee osteoarthritis: a pilot clinical study. **J Inflamm Res**, v. 12, p. 145-152, 2019.

HAROYAN, A. et al. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **BMC Complement Altern Med**, v. 18, n. 1, p. 7, 2018.

HENROTIN, Y. et al. Bio-optimized *Curcuma longa* extract is efficient on knee osteoarthritis pain: a double-blind multicenter randomized placebo controlled three-arm study. **Arthritis Res Ther**, v. 21, n. 1, p. 179, 2019.

HIGGINS, J.P.T.; THOMAS, J.; CHANDLER, J. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (updated September 2021). Cochrane, 2021.

ISMAIL, H. M. et al. Rapid Activation of Transforming Growth Factor β -Activated Kinase 1 in Chondrocytes by Phosphorylation and K63-Linked Polyubiquitination Upon Injury to Animal Articular Cartilage. **Arthritis Rheumatol**, v. 69, n. 3, p. 565-575, 2017.

JANG, S.; LEE, K.; JU, J. H. Recent Updates of Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment on Osteoarthritis of the Knee. **Int J Mol Sci**, v. 22, n. 5, 2021.

KHAN, I. A.; BORDONI, B. Histology, Osteoclasts. In: (Ed.). **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC., 2021.

LEPETSOS, P.; PAPAVALASSILOU, A. G. ROS/oxidative stress signaling in osteoarthritis. **Biochem Biophys Acta**, v. 1862, n. 4, p. 576-591, 2016.

LOO, S. J. Q.; WONG, N. K. Advantages and challenges of stem cell therapy for osteoarthritis (Review). **Biomed Rep**, v. 15, n. 2, p. 67, 2021.

MADHU, K.; CHANDA, K.; SAJI, M. J. Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. **Inflammopharmacology**, v. 21, n. 2, p. 129-36, 2013.

MARTINEZ-ARMENTA, C. et al. Therapeutic Potential of Bioactive Compounds in Honey for Treating Osteoarthritis. **Front Pharmacol**, v. 12, p. 642836, 2021.

MARTON, L. T. et al. Curcumin, autoimmune and inflammatory diseases: going beyond conventional therapy - a systematic review. **Crit Rev Food Sci Nutr**, p. 1-19, 2020.

MARTON, L. T. et al. The Effects of Curcumin on Diabetes Mellitus: A Systematic Review. **Front Endocrinol (Lausanne)**, v. 12, p. 669448, 2021.

MAZIEIRO, R. et al. Is Curcumin a Possibility to Treat Inflammatory Bowel Diseases? **J Med Food**, v. 21, n. 11, p. 1077-1085, 2018.

MCLARNON, M.; HERON, N. Intra-articular platelet-rich plasma injections versus intra-articular corticosteroid injections for symptomatic management of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 22, n. 1, p. 550, Jun 16 2021.

MILLER, R. E.; SCANZELLO, C. R.; MALFAIT, A. M. An emerging role for Toll-like receptors at the neuroimmune interface in osteoarthritis. **Semin Immunopathol**, v. 41, n. 5, p. 583-594, 2019.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Ann Intern Med**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

NAKAGAWA, Y. et al. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. **J Orthop Sci**, v. 19, n. 6, p. 933-939, 2014.

NOSRATI-OSKOUIE, M. et al. Impact of curcumin on fatty acid metabolism. **Phytother Res.** V. 35, n. 9, p. 4748-4762, 2021.

NICOLICHE T., et al. Evaluation of the articular cartilage in the knees of rats with induced arthritis treated with curcumin. **Plos One**, v. 15, n. 3, p. e0230228, 2020

PANAHI, Y. et al. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. **Phytother Res**, v. 28, n. 11, p. 1625-31, 2014.

PANAHI, Y. et al. Mitigation of Systemic Oxidative Stress by Curcuminoids in Osteoarthritis: Results of a Randomized Controlled Trial. **J Diet Suppl**, v. 13, n. 2, p. 209-220, 2016.

PANDA, S. K. et al. A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Curene(R) versus Placebo in Reducing Symptoms of Knee OA. **Biomed Res Int**, v. 2018, p. 5291945, 2018.

PINSORNSAK, P.; NIEMPOOG, S. The efficacy of Curcuma Longa L. extract as an adjuvant therapy in primary knee osteoarthritis: a randomized control trial. **J Med Assoc Thai**, v. 95 Suppl 1, p. S51-8, 2012.

RAHIMNIA, A. R. et al. Impact of Supplementation with Curcuminoids on Systemic Inflammation in Patients with Knee Osteoarthritis: Findings from a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. **Drug Res (Stuttg)**, v. 65, n. 10, p. 521-525, 2015.

RIEGGER, J.; BRENNER, R. E. Pathomechanisms of posttraumatic osteoarthritis: chondrocyte behavior and fate in a precarious environment. **Int J Mol Sci** v. 21, n. 5, p. 1560, 2020.

ROSS, S. M. Turmeric (Curcuma longa): Effects of Curcuma longa Extracts Compared With Ibuprofen for Reduction of Pain and Functional Improvement in Patients With Knee Osteoarthritis. **Holist Nurs Pract**, v. 30, n. 3, p. 183-186, 2016.

SCHULZE-TANZIL, G. Experimental Therapeutics for the Treatment of Osteoarthritis. **J Exp Pharmacol**, v. 13, p. 101-125, 2021.

SEO, E. J.; FISCHER, N.; EFFERTH, T. Phytochemicals as inhibitors of NF- κ B for treatment of Alzheimer's disease. **Pharmacol Res**, v. 129, p. 262-273, 2018.

SETTI, T. et al. The protective role of glutathione in osteoarthritis. **J Clin Orthop Trauma**, v. 15, p. 145-151, 2021.

SHEP, D. et al. Safety and efficacy of curcumin versus diclofenac in knee osteoarthritis: a randomized open-label parallel-arm study. **Trials**, v. 20, n. 1, p. 214, 2019.

SHEP, D. et al. Efficacy and safety of combination of curcuminoid complex and diclofenac versus diclofenac in knee osteoarthritis: A randomized trial. **Medicine (Baltimore)**, v. 99, n. 16, p. e19723, 2020.

SINGHAL, S. et al. Bioavailable turmeric extract for knee osteoarthritis: a randomized, non-inferiority trial versus paracetamol. **Trials**, v. 22, n. 1, p. 105, 2021.

SOLEIMANI, V.; SAHEBKAR, A.; HOSSEINZADEH, H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances. **Phytother Res**, v. 32, n. 6, p. 985-995, 2018.

SRIVASTAVA, S. et al. *Curcuma longa* extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Inflammopharmacology**, v. 24, n. 6, p. 377-388, Dec 2016.

STERZI, S. et al. The efficacy and safety of a combination of glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and bio-curcumin with exercise in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Eur J Phys Rehabil Med**, v. 52, n. 3, p. 321-30, 2016.

SURESH, D.; SRINIVASAN, K. **Indian J Med Res**, Tissue distribution & elimination of capsaicin, piperine & curcumin following oral intake in rats. v. 131, n. 5, p. 682-691, 2010.

UDDIN, S. J. et al. Curcumin and its Multi-target Function Against Pain and Inflammation: An Update of Pre-clinical Data. **Curr Drug Targets**, v. 22, n. 6, p. 656-671, 2021.

VALSAMIDOU, E. et al. Dietary Interventions with Polyphenols in Osteoarthritis: A Systematic Review Directed from the Preclinical Data to Randomized Clinical Studies. **Nutrients**, v. 13, n. 5, 2021.

VINCENT, T. L. Mechanoflamation in osteoarthritis pathogenesis. **Semin Arthritis Rheum**, v. 49, n. 3s, p. S36-s38, 2019.

WANG, Z. et al. Effectiveness of *Curcuma longa* Extract for the Treatment of Symptoms and Effusion-Synovitis of Knee Osteoarthritis : A Randomized Trial. **Ann Intern Med**, v. 173, n. 11, p. 861-869, 2020.

WEI, M.-M. et al. A combination index and glycoproteomics-based approach revealed synergistic anticancer effects of curcuminoids of turmeric against prostate cancer PC3 cells. **J. Ethnopharmacol**, v. 267, p. 113467, 2021.

YU, G. et al. Effectiveness of *Boswellia* and *Boswellia* extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. **BMC Complement Med Ther**, v. 20, n. 1, p. 225, Jul 17 2020.

YU, S.M.; KIM, S.J. Production of reactive oxygen species by withaferin A causes loss of type collagen expression and COX-2 expression through the PI3K/Akt, p38, and JNK pathways in rabbit articular chondrocytes. **Exp Cell Res**, v. 319, n. 18, p. 2822-2834, 2013.

YUANDANI et al. Immunomodulatory Effects and Mechanisms of Curcuma Species and Their Bioactive Compounds: A Review. **Front Pharmacol**, v. 12, p. 643119, 2021.

ZENG, L. et al. The efficacy and safety of Curcuma longa extract and curcumin supplements on osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. **Biosci Rep**, v. 41, n. 6, Jun 25 2021.

ZHANG, L. et al. Synovial Fibrosis Involvement in Osteoarthritis. **Front Med (Lausanne)**, v. 8, p. 684389, 2021.
