

Entrevistas com Especialistas  
Dr. Yves Henrotin

A Utilidade da  
**Curcumina**  
no Tratamento da Osteoartrite

**achē**



# A Utilidade da Curcumina no Tratamento da Osteoartrite

## Dr. Yves Henrotin

Professor de Patologia, Fisioterapia e Reabilitação e diretor da Unidade de Pesquisa Óssea e Cartilagem na Universidade de Liège (Bélgica).

Administrador do Centro de Imunologia (CIL) e do Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Oxigênio (CORD).

Chefe do departamento de Fisioterapia e Reabilitação na princesa Paola Hospital, Marche-en-Famenne, Bélgica.

Recentemente, tem aumentado o interesse por produtos fitoterápicos e terapias alternativas para o tratamento das doenças reumáticas. A curcumina, princípio ativo da *Cúrcuma*, pode ser uma alternativa válida aos anti-inflamatórios não esteroides e a outros analgésicos no tratamento da osteoartrite.

### 1. A osteoartrite (OA) é uma das causas mais frequentes de incapacidade física em pacientes idosos. Por que essa doença representa uma grande oportunidade para experimentar novas terapias fitoterápicas?

Porque os fármacos atuais (anti-inflamatórios não esteroides [AINE] e o paracetamol) provocam graves efeitos adversos em pacientes idosos com OA e doenças concomitantes, o que limita seu uso a longo prazo nessa população. É necessário que pacientes e médicos disponham de produtos seguros, que atuem de forma eficaz sobre os sintomas e as alterações estruturais que ocorrem na OA. Assim, as novas terapias poderiam ser úteis para que se reduza o consumo de AINE e analgésicos.

### 2. Quais são as principais características bioquímicas da curcumina?

A curcumina (diferuloilmetano) é o principal curcuminoide da popular espécie indiana *Cúrcuma*. Esse composto polifenólico foi identificado como o princípio ativo da *Cúrcuma*. Como a curcumina possui potentes efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, ela potencialmente pode ser utilizada no tratamento de uma grande variedade de doenças que afetam os seres humanos. Assim, sua eficácia foi demonstrada em diversos estudos clínicos para um grande número de doenças, como câncer, doença inflamatória intestinal e osteoartrite, bem como para doenças cardiovasculares, respiratórias e neurodegenerativas.

### 3. De acordo com os conhecimentos atuais, a OA se caracteriza pela presença de inflamação. A atividade biológica da curcumina poderia ter algum papel no tratamento da OA?

A inflamação da membrana sinovial está presente nos pacientes com OA, independentemente da intensidade da doença. Essa inflamação é a principal responsável pela condrólise. Portanto, é necessário encontrar um alvo para o controle da inflamação no tratamento da OA. A curcumina é uma molécula com potente ação anti-inflamatória e antioxidante. Essa molécula atua

pela inibição do NF-κB, inibindo, assim a síntese de mediadores pró-inflamatórios, como prostanoídes, citocinas e espécies reativas de oxigênio. Temos demonstrado também que a curcumina faz diminuir a produção de metaloproteinases da matriz, as quais são diretamente responsáveis pela degradação da matriz da cartilagem. Dessa forma, a curcumina poderia ter efeitos benéficos contra a degradação da cartilagem na OA. No entanto, a baixa biodisponibilidade dessa substância tem levantado questionamentos a respeito da possibilidade de os efeitos observados *in vitro* serem reproduzidos *in vivo*. As principais causas que contribuem para diminuir os níveis da curcumina no plasma e nos tecidos parecem ser seu baixo nível de absorção, sua rápida metabolização e sua célere eliminação sistêmica.

### 4. Por favor, descreva brevemente os métodos do seu estudo.

O efeito da curcumina (1-20 μM) foi avaliado *in vitro* em condrócitos articulares humanos cultivados em placas de alginato. Esse estudo *in vitro* demonstrou a ausência de efeitos tóxicos da curcumina sobre a viabilidade celular. Além disso, a curcumina promoveu um efeito anti-inflamatório pela inibição de mediadores inflamatórios, como a prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>), o óxido nítrico (NO), a interleucina (IL) 6 e a IL-8. Em condrócitos bovinos em monocamada, foi comparada a atividade biológica da indometacina, do celecoxibe e da curcumina. É interessante destacar que a curcumina, diferentemente dos anti-inflamatórios não esteroides, conseguiu inibir a produção de NO. Conforme o esperado, a curcumina foi menos efetiva sobre a produção de PGE<sub>2</sub> (IC50 = 2,5 μM) que os AINE (IC50 < 2,5 μM). Contudo, ao contrário dos AINE, a curcumina inibiu a expressão do gene da COX-2, porém não do gene da COX-1.

Para aumentar a biodisponibilidade da curcumina, uma indústria belga criou uma nova formulação, na qual o extrato de curcuminoide está preso dentro do emulsificante polissorbato. Dessa forma, a concentração de curcumina no sangue aumenta

significativamente após sua administração por via oral. Recentemente, avaliamos essa curcumina bio-otimizada em um estudo que incluiu 22 pacientes com OA de joelho. Com o objetivo de estudar o efeito dessa nova formulação sobre o metabolismo da cartilagem, avaliamos os níveis séricos de um biomarcador específico da degradação da cartilagem, chamado de Coll2-1. Assim, demonstramos que a curcumina reduziu os níveis séricos de Coll2-1, pelo fato de atingir a articulação e diminuir a degradação da cartilagem.

#### 5. Quais são as principais propriedades farmacocinéticas da curcumina *in vivo*?

Em termos gerais, o perfil farmacocinético da curcumina é caracterizado por uma baixa concentração sérica e uma limitada distribuição nos tecidos. A concentração sérica da curcumina natural atinge seu pico de uma a duas horas após a dose oral, em seres humanos, na ordem de 0,5, 0,6 e 1,8  $\mu\text{M}$  em doses altas de 4, 6 e 8 g/dia, respectivamente. Na realidade, após a ingestão oral, uma quantidade muito baixa é capaz de atingir a circulação sistêmica, e concentrações ainda menores podem chegar aos tecidos articulares. Portanto, tem-se sugerido a necessidade de melhorar a formulação da curcumina ou o seu sistema de liberação, já tendo sido realizadas várias tentativas. Para melhorar a biodisponibilidade da substância, foram implantadas diversas estratégias. Entre elas incluem-se: 1) o uso de adjuvantes, como a piperina, a qual inibe a glicuronidação hepática e intestinal; 2) o uso de um sistema de liberação lipossomal, que pode transportar tanto moléculas hidrofílicas como hidrofóbicas; 3) nanopartículas de curcumina; 4) o uso de um complexo fosfolipídico de curcumina; 5) o uso de análogos estruturais da curcumina; e 6) o uso de polissorbato como emulsificador.

#### 6. A maioria dos dados disponíveis acerca dos efeitos da curcumina sobre a apoptose e a proliferação celular foram publicadas nas literaturas sobre câncer. Quais são os principais achados a respeito dessas ações na OA?

Uma característica importante da curcumina na OA é seu efeito sobre a sobrevivência celular. Assim, a curcumina não apenas se mostrou segura para os condrócitos como também demonstrou neutralizar o efeito citotóxico induzido pela IL-1 $\beta$ . A curcumina ainda foi capaz de influenciar as alterações que ocorrem em nível mitocondrial, como o edema pela estimulação da IL-1 $\beta$  e a apoptose. Ela diminui as propriedades apoptóticas induzidas pela IL-1 $\beta$ . Além disso, estimula fatores antiapoptóticos (Bcl-2, Bcl-xL e TRAF1) e inibe fatores pró-apoptóticos (caspase-3).

#### 7. A degradação da cartilagem articular na OA é o resultado de uma combinação de estresse mecânico inadequado sobre as articulações e fatores bioquímicos, como as espécies reativas de oxigênio (ROS). Como a curcumina está associada a propriedades

#### antioxidantes, ela poderia ser considerada uma sequestradora eficaz de ROS na OA? Por quê?

*In vitro*, os polifenóis, especialmente a curcumina, são moléculas antioxidantes potentes. Entretanto, seu efeito antioxidante ainda deve ser demonstrado *in vivo*.

#### 8. Existe considerável interesse pelo uso de produtos nutrigenômicos e fitoterápicos como novas terapias para diferentes doenças reumáticas. Qual o potencial papel da curcumina?

Os extratos curcumínicos foram avaliados em diversas doenças reumáticas. Nesses estudos, a formulação de curcumina diminuiu a dor na fibromialgia, artrite reumatoide e gota.

#### 9. Recentemente, tem aumentado a preocupação pública em relação às drogas sintéticas e seus efeitos adversos. Assim, existe um crescente interesse pelas medicações naturais, especialmente aquelas de origem botânica. Os fitoterápicos, como a curcumina, também são custo-efetivos? Por quê?

Até onde sei, não existem dados sobre a custo-efetividade.

#### 10. A curcumina tem sido associada a efeitos adversos renais ou cardíacos a longo prazo, tal como ocorre com os AINE?

Em um total de 4.000 pacientes tratados com curcumina bio-otimizada na Bélgica por mais de dois anos, não foram relatados efeitos adversos graves.

#### 11. Resuma as principais recomendações para estudos e prática clínica.

O extrato de curcuminoide bio-otimizado é uma boa alternativa aos analgésicos e anti-inflamatórios não esteroides. Recomendo a utilização da curcumina em substituição a esses medicamentos. Também recomendo associar esse tratamento farmacológico com medidas não farmacológicas, como perda de peso em pacientes com sobrepeso e atividade física.

# Curcumina e Condrócitos Articulares

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:

## **Biological Actions of Curcumin on Articular Chondrocytes**

Autores:

**Henrotin Y., Clutterbuck A., Mobasheri A. e colaboradores**

Instituição:

**University of Liège, Liège, Bélgica; University of Nottingham, Sutton Bonington, Reino Unido**

Fonte:

**Osteoarthritis and Cartilage 18(2): 141-149, Fev 2010**

A curcumina pode evitar ou retardar o aparecimento de osteoartrite, pois ela se associa à diminuição da atividade de degradação enzimática e dos efeitos de expressão gênica anabólica, além de inibir mediadores inflamatórios (o que é potencialmente útil para quadros articulares crônicos), sem efeitos gastrointestinais adversos (e, possivelmente, com efeito protetor sobre a mucosa gástrica). Entretanto, existem dúvidas quanto à sua biodisponibilidade por via oral e quanto à possibilidade de se reproduzirem os resultados *in vivo*.

### **Introdução e métodos**

Existem evidências de que a osteoartrite não é apenas a via final comum do envelhecimento e das lesões articulares, mas sim uma doença articular ativa com importante componente inflamatório. Como a expectativa de vida da população é cada vez maior, esse quadro provavelmente representará um problema de saúde pública significativo, especialmente porque as manifestações clínicas podem demorar vários anos para aparecer. A osteoartrite representa uma das dez doenças mais incapacitantes dos países industrializados, e a maioria dos indivíduos com mais de 65 anos de idade já apresenta algum sinal radiográfico da doença em pelo menos uma articulação (ela é pouco frequente antes dos 40 anos de idade). A osteoartrite é a principal causa de incapacidade física em idosos em todo o mundo, e calcula-se que mais de oito milhões de indivíduos no Reino Unido e 20 milhões nos Estados Unidos apresentem essa doença. A estimativa é que, em 2030, 20% dos adultos da Europa Ocidental e da América do Norte serão afetados. Nos Estados Unidos, a combinação de artrite reumatoide e osteoartrite afeta até 46 milhões de indivíduos, o que em 2003 representou um custo de 128 milhões de dólares para o sistema de saúde.

Não existem muitos fármacos que modifiquem a evolução da doença nem tratamentos com grande eficácia para esse quadro, que habitualmente é tratado com analgésicos e anti-inflamatórios, esteroides ou não esteroides (que combatem apenas os sintomas, diminuindo a dor e a inflamação). O objetivo da presente revisão foi analisar as propriedades anti-inflamatórias e bioquímicas da curcumina (diferulometano, composto extraído das raízes de *Curcuma*

*longa*) e seu potencial no tratamento de pacientes com osteoartrite. Existem dados sobre as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antissépticas e antineoplásicas da cúrcuma, que é utilizada há muito tempo na medicina chinesa e ayurvédica como anti-inflamatório.

Foi realizada uma busca de estudos *in vivo* (tanto em seres humanos como em animais) e *in vitro* nas bases de dados informatizadas e incluídos apenas aqueles nos quais o composto utilizado está disponível comercialmente e contém pelo menos 80% de curcumina.

### **Resultados**

A cúrcuma é uma especiaria e um remédio tradicional utilizada há séculos nas culturas orientais para tratar sintomas gastrointestinais e outros quadros. Ela é usada na Índia há mais de 4.000 anos e, atualmente, é empregada no preparo da maioria dos pratos de carne e vegetais desse país. A cúrcuma também faz parte da tradição culinária árabe, judaica, turca e persa, mas foi entre as décadas de 1970 e 1980 que pesquisadores descobriram suas propriedades anti-inflamatórias. A curcumina representa aproximadamente 5% do peso da cúrcuma e é o composto biologicamente ativo mais importante da especiaria, do qual são extraídas as propriedades medicinais.

A absorção e o metabolismo da curcumina no trato gastrointestinal representam um problema *in vivo*, pois essa proteína perde suas propriedades rapidamente; quando administrada por via oral, sua biodisponibilidade é baixa, e grande parte da substância é convertida em glicuronídeos e sulfatos, formando compostos sem o mesmo nível de atividade biológica (por exemplo, em relação à sua capacidade

de inibir a produção de prostaglandina  $E_2$ ) que tem a curcumina original. Existem evidências de que a curcumina e seus derivados se acumulam no tecido gastrointestinal, e a administração dessa proteína por via oral não parece ser eficaz para que ela se distribua por órgãos além do trato gastrointestinal. A ingestão de formulações de curcumina dissolvida em azeite poderia evitar parte do metabolismo intestinal, e sua absorção no tecido linfático poderia impedir a primeira passagem hepática. Existem outras estratégias para melhorar a biodisponibilidade oral do composto. A curcumina é insolúvel em água e soluções aquosas, motivo pelo qual nos estudos *in vitro* é necessário utilizar etanol, sulfóxido de dimetila ou acetona como solventes.

#### • Ação da curcumina sobre a proliferação celular, oxidação, inflamação e catabolismo

O uso da curcumina em concentrações de 10  $\mu\text{M}$  associa-se a efeitos antiproliferativos e apoptóticos sobre as células sinoviais e, em doses de 10 a 50  $\mu\text{M}$ , diminui a viabilidade celular de forma dose-dependente; na dose de 20  $\mu\text{M}$ , a curcumina melhora a indução pelo celecoxibe da apoptose das células sinoviais das articulações com osteoartrite, porém não é observado efeito apoptótico com o uso isolado da curcumina. A importância desse achado é que os fibroblastos sinoviais secretam mediadores inflamatórios e promovem a destruição da articulação, sendo assim reconhecidos como um fator importante na patogênese da osteoartrite. A indução de apoptose dessas células para provocar a remissão a longo prazo é um objetivo terapêutico interessante, porém a concentração de curcumina necessária para observar esse efeito é pelo menos três vezes maior que a concentração plasmática máxima detectada com sua administração por via oral. Foi observado que a curcumina é capaz de reverter as alterações degenerativas nos condrócitos estimulados com interleucina (IL) 1 $\beta$ , assim como antagonizar a ativação da caspase 3 por esta citocina, de forma dependente do tempo, tendo assim efeitos antiapoptóticos.

A patogênese e a progressão da osteoartrite dependem, em parte, de espécies reativas de oxigênio, especialmente do óxido nítrico, peroxinitrito e ânion superóxido, que degradam a cartilagem e atuam como moléculas de sinalização celular que favorecem o catabolismo. Em estudos *in vitro*, observou-se que a curcumina é capaz de neutralizar o efeito das espécies reativas de oxigênio e do nitrogênio, porém não se sabe se ela age diretamente como um antioxidante *in vivo*. É possível que a curcumina tenha ação antioxidante indireta pela inibição da atividade das enzimas inflamatórias, como a MMP-9, ou por favorecer a síntese de glutatona, um importante antioxidante intracelular. A curcumina também inibe a fosfolipase  $A_2$ , a ciclo-oxigenase 2 (por inibição de sua transcrição, mediada pelo fator nuclear kappa B [NF- $\kappa\text{B}$ ]) e a lipo-oxigenase 5 em células cultivadas, reduzindo assim a síntese de prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos.

Em estudos com fibroblastos sinoviais cultivados de pacientes com artrite reumatoide, observou-se que o fator de inibição da migração de macrófagos regula positivamente o RNA mensageiro que codifica enzimas inflamatórias MMP, sendo que esse processo pode ser inibido pela curcumina. A curcumina também é capaz de suprimir a IL-1 $\beta$  e a expressão gênica das enzimas MMP-1, MMP-3, MMP-9 e MMP-13 induzidas por oncostatina M (membro da superfamília da IL-6, cujo nível está aumentado nos pacientes com osteoartrite e que tem ação sinérgica com a IL-1 $\beta$  no favorecimento da degradação da cartilagem) dos condrócitos humanos, pela inibição da ativação e da translocação nuclear da NF- $\kappa\text{B}$ . A curcumina também parece suprimir a ativação do fator de transcrição AP-1, que está relacionado com processos de diferenciação, proliferação e apoptose, além da ativação de outros genes e vias pró-inflamatórias.

#### Conclusões

A curcumina parece ter vários efeitos benéficos sobre diversos tipos de célula *in vitro*, motivo pelo qual foram iniciados diferentes estudos clínicos para avaliar seu uso em seres humanos. Entretanto, existem dúvidas a respeito de sua biodisponibilidade por via oral e sobre a possibilidade de se reproduzirem os resultados *in vivo*. Diversos estudos embasam a conclusão de que a curcumina beneficia os pacientes, podendo evitar ou retardar o aparecimento da osteoartrite, o que está associado à redução da atividade de degradação enzimática e dos efeitos de expressão gênica anabólica, além da inibição de mediadores inflamatórios (o que é potencialmente útil nos quadros articulares inflamatórios crônicos), sem efeitos gastrointestinais adversos (e, possivelmente, com proteção da mucosa gástrica). Não se sabe se doses altas, para melhorar a biodisponibilidade oral do fármaco, poderiam causar efeitos adversos, e até existem evidências de que, em altas concentrações, a curcumina se associa à citotoxicidade nos condrócitos.