

CURSO DE FARMÁCIA

Simone Mayer

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO TÓPICA
CONTENDO *Curcuma longa* E SEU ESTUDO DE EFICÁCIA EM PACIENTES COM
LESÕES PSORIÁTICAS**

Santa Cruz do Sul

2019

Simone Mayer

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DE UMA FORMULAÇÃO TÓPICA
CONTENDO *Curcuma longa* E SEU ESTUDO DE EFICÁCIA EM PACIENTES COM
LESÕES PSORIÁTICAS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao
Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz
do Sul para obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.

Orientadora: Prof^ª Ma. Arlete Klafke

Santa Cruz do Sul

2019

RESUMO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica da pele, autoimune, não transmissível e que caracteriza-se por gerar uma resposta contra as células presentes na epiderme. Pode apresentar diferentes formas clínicas, sendo a psoríase em placas a mais frequente e que se manifesta por placas avermelhadas, descamativas, esbranquiçadas e que levam à coceira. Há três opções de tratamentos convencionais prescritos de acordo com a gravidade: os de uso tópico, fototerapia e medicamentos de uso sistêmico. Ativos naturais podem oferecer uma possibilidade de tratamento seguro e de baixo custo. A *Curcuma longa* (*C. longa*) apresenta substâncias que lhe conferem seu uso na área medicinal, pois seu mecanismo de ação está envolvido em diferentes alvos moleculares, atuando na resposta inflamatória. Ao veicular o ativo em uma formulação tópica, tem-se a vantagem de oferecer um efeito local sobre a pele, buscando desta forma, um efeito anti-inflamatório. O estudo teve como objetivo avaliar a eficácia do uso diário de um gel contendo *C. longa* 2% em voluntários com lesões psoriáticas. Para tanto, o gel foi produzido e submetido a teste de estabilidade, incluindo avaliação das características organolépticas, centrifugação, pH e avaliação microbiológica. A formulação manteve-se estável durante os testes realizados e sem alteração das características organolépticas (cor, odor e aspecto) e avaliação microbiológica. O pH após o ciclo gelo-degelo e após 30 dias sob condições normais de temperatura não apresentou variações significativas mantendo-se dentro do pH fisiológico da pele. Participaram do estudo 7 voluntários, que apresentavam psoríase leve à moderada, moradores de Santa Cruz do Sul/RS e arredores, que cumpriram os critérios de inclusão do estudo, aprovado pelo CEP – UNISC sob parecer nº 3.044.190. Ao final das 8 semanas de tratamento, com uso diário duas vezes ao dia, os voluntários apresentaram redução na descamação, eritema e espessura das lesões, com redução de 35% do escore PASI (*Psoriasis Area Severity Index*).

Palavras-chaves: Psoríase; Curcuma; Gel; Tratamento tópico.

ASBTRACT

Psoriasis is a chronic inflammatory disease of the skin, autoimmune, non-transmissible and is characterized by generating a response against the cells present in the epidermis. It can present different clinical forms, being the psoriasis in plaques the most frequent and manifesting by reddish, scaly and whitish plaques that lead to pruritus. There are three options for conventional treatments prescribed according to severity: topical medications, phototherapy and systemic. Natural assets can offer a safe and low-cost treatment option. *Curcuma longa* (*C. longa*) presents substances that confer its use in the medicinal area, because its mechanism of action is involved in different molecular targets, acting on the inflammatory response. When delivering the active in a topical formulation, one has the advantage of offering a local effect on the skin, thus seeking an anti-inflammatory effect. The objective of this study was to evaluate the efficacy of the daily use of a gel containing *C. longa* 2% in patients with psoriatic lesions. For this purpose, the gel was produced and subjected to a stability test, including assessment of organoleptic characteristics, centrifugation, pH and microbiological evaluation. The formulation remained stable during the tests performed and without altering the organoleptic characteristics (color, odor and appearance) and microbiological evaluation. The pH after the freeze-thaw cycle and after 30 days under normal temperature conditions did not show significant variations within the physiological pH of the skin. Seven volunteers with mild to moderate psoriasis, residents of Santa Cruz do Sul/RS and environs, who met the inclusion criteria of the study, were approved by the CEP - UNISC under opinion n° 3.044.190. At the end of the eight weeks of treatment, with daily use twice a day, volunteers presented reduction in desquamation, erythema and lesion thickness, with a 35% reduction in PASI (Psoriasis Area Severity Index).

Keywords: Psoriasis; Turmeric; Gel; Topical treatment.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	9
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 Objetivo geral.....	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
3.1 A pele e suas disfunções.....	12
3.2 Psoríase cutânea.....	14
3.2.1 Patogênese.....	14
3.2.2 Etiologia e epidemiologia.....	16
3.2.3 Manifestações clínicas e diagnóstico.....	17
3.2.4 Abordagem terapêutica de tratamento.....	20
3.3 <i>Curcuma longa</i>	23
3.3.1 Classificação botânica.....	23
3.3.2 Constituintes e efeitos farmacológicos.....	23
3.3.3 Dados de segurança e toxicidade.....	26
3.3.4 Estudos de comprovação.....	27
3.4 Formulações tópicas.....	29
3.4.1 Avaliações e testes.....	30
4 RESULTADOS.....	31
5 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS.....	51
REFERÊNCIAS.....	52
ANEXO A - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DO VOLUNTÁRIO.....	57
ANEXO B - QUESTIONÁRIO PASI (<i>PSORIASIS AREA AND SEVERITY INDEX</i>)...59	59
ANEXO C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE ESCLARECIDO.....	60
ANEXO D - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	63
ANEXO E - DIRETRIZES PARA AUTORES.....	67

1 INTRODUÇÃO

A psoríase é uma doença inflamatória crônica autoimune não transmissível sem causa evidente e sem cura, que afeta cerca de 1-3% da população mundial (SARAFIAN et al. 2015; OMS, 2016). Apresenta variadas formas clínicas, onde o efeito da doença é influenciado pelas áreas do corpo que ela acomete e conseqüentemente como afeta a rotina e qualidade de vida do paciente (MURPHY; REICH, 2011).

Em indivíduos suscetíveis, uma série de eventos podem desencadear uma reação imunológica contra as células da epiderme, desenvolvendo uma resposta inflamatória caracterizada pela hiperproliferação dos queratinócitos resultando nas principais características clínicas da doença (SALA; ELAISSARI; FESSI, 2016). A psoríase é caracterizada por exacerbações recorrentes e remissões de lesões que podem se caracterizar pela vermelhidão, espessamento e descamação da epiderme. A forma mais comum, denominada psoríase em placas, geralmente aparece na idade adulta, nas quais as lesões aumentam, coçam e ficam esbranquiçadas, sendo comumente recorrente nas áreas de atrito como joelhos, cotovelos e couro cabeludo (SARAFIAN et al., 2015).

Os tratamentos para psoríase tem o objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente e são eficazes apenas para impedir a progressão da doença e aliviar os sintomas clínicos, pois a falta de biomarcadores impossibilita a otimização do tratamento. Em função da gravidade, existem três terapias estabelecidas: a terapia tópica, fototerapia e medicamentos de uso sistêmico, ou ainda a combinação desses. Mais recentemente, a terapia biológica tem-se demonstrado eficaz, permitindo uma nova linha de tratamento, porém, seu uso é limitado e de alto custo (BONESI et al., 2016; SALA; ELAISSARI; FESSI, 2016; HERMAN; HERMAN, 2016; DENG; CHANG; LU, 2016).

Os tratamentos tópicos são utilizados principalmente para as formas leves e moderada, na qual incluem os queratolíticos, retinóides tópicos, imunossuppressores, emolientes e corticosteróides, na qual regulam a função dos queratinócitos e a resposta inflamatória. Embora os corticosteróides tópicos permaneçam como tratamento de primeira escolha, efeitos adversos impedem seu uso a longo prazo ou ainda a perda da eficácia ou efeito rebote com recorrência da lesão (DENG; CHANG; LU, 2016; SALA; ELAISSARI; FESSI, 2016; SHARMA et al., 2017).

Plantas e seus metabólitos secundários tem-se demonstrado um novo potencial para tratamento da psoríase, pois estes apresentam uma grande diversidade estrutural e mecanismos

de ação multidirecionais, podendo tornar-se um tratamento eficaz, de baixo custo e com menos efeitos colaterais e tóxicos (HERMAN; HERMAN, 2016; BONESI et al., 2016). A curcumina é o ativo presente na *Curcuma longa*, sendo consumida para fins alimentícios e medicinais há milhares de anos. Recentemente, inúmeros estudos foram realizados demonstrando que a curcumina modula várias moléculas sinalizadoras sugerindo assim, ser um ativo potencial para diversas doenças como diabetes, obesidade, câncer e doenças crônicas (GUPTA et al., 2012).

Os efeitos inibitórios da curcumina na cascata inflamatória são verificados através de múltiplos mecanismos, como a supressão do fator de transcrição nuclear kappa beta (NF- κ B), a regulação negativa das interleucinas IL-1 β , IL-6 e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que pode levar à supressão da inflamação psoriásica e da hiperproliferação das células da epiderme (PATEL; PATEL; PATEL, 2009). Como a fisiopatogenia da psoríase envolve o tecido e células da pele, uma ação direta na região alvo forneceria uma resposta terapêutica mais efetiva e rápida, logo, o uso tópico apresentaria uma maneira eficaz e segura de administrar a curcumina para um efeito anti-inflamatório local (PATEL; PATEL; PATEL, 2009; SALA; ELAISSARI; FESSI, 2016). Sendo assim, o presente estudo tem o objetivo desenvolver uma formulação tópica contendo *Curcuma longa*, realizar estudo de estabilidade e avaliar os efeitos da sua utilização em voluntários portadores de lesões psoriáticas.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia celular e molecular*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- ANURADHA, B. R. et al. Evaluation of anti-inflammatory effects of curcumin gel as an adjunct to scaling and root planing: a clinical study. *Journal of international oral health: JIOH*, v. 7, n. 7, p. 90, 2015.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos: Uma Abordagem sobre os Ensaios Físicos e Químicos*. Brasília, 2007. Disponível em <https://www.crq4.org.br/downloads/guia_cosmetico.pdf> Acesso em: 07 set. 2018.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos*. Brasília, 2004. Disponível em <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Guia+de+Estabilidade+de+Produtos+Cosm%C3%A9ticos/49cdf34c-b697-4af3-8647-dcb600f753e2>> acesso em 07 set. 2018.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopeia Brasileira*, volume 1. 5ª Ed. Brasília, 2010.
- ARAÚJO, C. et al. *Estudo de caso*. Métodos de Investigação em Educação. Instituto de Educação e Psicologia, Universidade do Minho, 2008.
- ARAÚJO, J. A. P. et al. Linfócitos Th17 e linfócitos T CD4+ multifuncionais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 56, n. 1, p. 28-36, 2016.
- ARIZA, G. et al. Actividad biológica de tres Curcuminoides de *Curcuma longa L.* (Cúrcuma) cultivada en el Quindío-Colombia. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, v. 22, n. 1, p. 1-14, 2017.
- AULTON, M. E. *Delineamento de formas farmacêuticas*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- BABAIL, N.; ZAMANINEJAD, S. Inhibitory Effect of Curcumin on *Candida albicans* compared with Nystatin: an in-vitro Study. *Journal of Dental Materials and Techniques*, v. 5, n. 4, p. 196-201, 2016.
- BARONI, A. et al. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in dermatology*, v. 30, n. 3, p. 257-262, 2012.
- BOEHNCKE W. H; SCHÖN M. P. Psoriasis. *The Lancet*, published online, v. 386. P: 983-84.
- BONESI, M. et al. Anti-psoriasis agents from natural plant sources. *Current medicinal chemistry*, v. 23, n. 12, p. 1250-1267, 2016.
- BRASIL. *Resolução RDC nº 1229, de 05 de novembro de 2013*. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Psoríase. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/ANEXO/anexo_prt1229_05_11_2013.pdf> Acesso em: 10 set. 2018.

CHAUDHARI, S. P.; TAM, A. Y.; BARR, J. A. Curcumin: A contact allergen. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, v. 8, n. 11, p. 43, 2015.

CHENG, A. L. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with highrisk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res*, v. 21, p. 2895-900, 2001.

COSTA, A. *Tratado Internacional de Cosmecêuticos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

DADHANIYA, P. et al. Safety assessment of a solid lipid curcumin particle preparation: acute and subchronic toxicity studies. *Food and chemical toxicology*, v. 49, n. 8, p. 1834-1842, 2011.

DENG, Y.; CHANG, C.; LU, Q. The inflammatory response in psoriasis: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, v. 50, n. 3, p. 377-389, 2016.

DI NARDO, V. et al. Use of Curcumin in Psoriasis. *Open access Macedonian journal of medical sciences*, v. 6, n. 1, p. 218, 2018.

ELLIS, C. N. et al. A double-blind evaluation of topical capsaicin in pruritic psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 29, n. 3, p. 438-442, 1993.

FARJANA, H. N.; CHANDRASEKARAN, S. C.; GITA, B. Effect of oral curcuma gel in gingivitis management-a pilot study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, v. 8, n. 12, p. ZC08, 2014.

FILHO, C. A. B. et al. Cúrcuma: planta medicinal, condimentar e de outros usos potenciais. *Ciência Rural*, p. 171-177, 2000.

FINLAY, A. Y. Current severe psoriasis and the rule of tens. *British Journal of Dermatology*, v. 152, n. 5, p. 861-867, 2005.

GOEL, A; KUNNUMAKKARA, A. B.; AGGARWAL, B. B. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochemical pharmacology*, v. 75, n. 4, p. 787-809, 2008.

GRYNKIEWICZ, G.; ŚLIFIRSKI, P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. *Acta Biochimica Polonica*, v. 59, n. 2, 2012.

GUPTA, S. C. et al. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v. 39, n. 3, p. 283-299, 2012.

HENG, M. C. Y. et al. Drug-induced suppression of phosphorylase kinase activity correlates with resolution of psoriasis as assessed by clinical, histological and immunohistochemical parameters. *British Journal of Dermatology*, v. 143, n. 5, p. 937-949, 2000.

HERMAN, A; HERMAN, A. P. Topically Used Herbal Products for the Treatment of Psoriasis–Mechanism of Action, Drug Delivery, Clinical Studies. *Planta med*, v. 82, n. 17, p. 1447-1455, 2016.

HUSSAIN, Z. et al. Phytotherapeutic potential of natural herbal medicines for the treatment of mild-to-severe atopic dermatitis: A review of human clinical studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 93, p. 596-608, 2017.

IRESO, C. R. et al. Metabolism of the cancer chemopreventive agent curcumin in human and rat intestine. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, v. 11, n. 1, p. 105-111, 2002.

KANG, D. et al. Curcumin shows excellent therapeutic effect on psoriasis in mouse model. *Biochimie*, v. 123, p. 73-80, 2016.

KOŁODZIEJCZYK, J. et al. Antioxidative properties of curcumin in the protection of blood platelets against oxidative stress in vitro. *Platelets*, v. 22, n. 4, p. 270-276, 2011.

KRUEGER, J. G.; BOWCOCK, A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Annals of the rheumatic diseases*, v. 64, n. suppl 2, p. ii30-ii36, 2005.

KUTTAN, R. et al. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer letters*, v. 29, n. 2, p. 197-202, 1985.

LAO, C. D. et al. Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC complementary and alternative medicine*, v. 6, n. 1, p. 10, 2006.

LIN, Y-K. et al. Efficacy and safety of Indigo naturalis extract in oil (Lindioil) in treating nail psoriasis: a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial. *Phytomedicine*, v. 21, n. 7, p. 1015-1020, 2014.

MAIA, C. et al. Consenso Brasileiro de Psoríase - guias de avaliação e tratamento. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/24326/4057388_345331.pdf> Acesso em: 10 set. 2018.

MANELA-AZULAY, M. et al. Métodos objetivos para análise de estudos em dermatologia cosmética. *An Bras Dermatol*, v. 85, n. 1, p. 65-71, 2010.

MARCHI, J. P. et al. *Curcuma Longa* L., o Açafrão da Terra, e seus benefícios medicinais. *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*, v. 20, n. 3, 2016.

MARQUES, S. A. Consenso Brasileiro de Psoríase - Guias de avaliação e tratamento. Cap. Instrumentos de avaliação de gravidade da psoríase. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Dermatologia, 2012. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/24326/4057388_345331.pdf> Acesso em: 10 set. 2018.

MARTINS, A.; BETTENCOURT, A.; TORRES, T. Efeito do Mês de Nascimento no Risco de Desenvolver Psoríase. *Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia*, v. 75, n. 4, p. 337-342, 2017.

MENTER, A.; GRIFFITHS, C. E. M. Current and future management of psoriasis. *The Lancet*, v. 370, n. 9583, p. 272-284, 2007.

- MESQUITA JÚNIOR, D. et al. Sistema imunitário-parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 50, n. 5, p. 552-80, 2010.
- MURPHY, G.; REICH, K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 25, p. 3-8, 2011.
- NAJAFIZADEH, P. et al. The evaluation of the clinical effect of topical St Johns wort (*Hypericum perforatum* L.) in plaque type psoriasis vulgaris: a pilot study. *Australasian Journal of Dermatology*, v. 53, n. 2, p. 131-135, 2012.
- NETO, C. F.; CUCÉ, L. C.; VITOR, V. M. S. R. *Manual de dermatologia*. 4 ed. São Paulo: Manole, 2015.
- OMS. Organização Mundial da Saúde. Global report on psoriasis, 2016. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189-por.pdf;jsessionid=4FA441E27A642F58CAB6F73CAF807D36?sequence=17>> Acesso em: 6 set. 2018.
- PARK, H. et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nature immunology*, v. 6, n. 11, p. 1133, 2005.
- PATEL, N. A.; PATEL, N. J.; PATEL, R. P. Formulation and evaluation of curcumin gel for topical application. *Pharmaceutical development and technology*, v. 14, n. 1, p. 83-92, 2009.
- REDDY, S.; AGGARWAL, B. B. Curcumin is a non-competitive and selective inhibitor of phosphorylase kinase. *FEBS letters*, v. 341, n. 1, p. 19-22, 1994.
- RIBEIRO, C. R. B. Severidade da psoríase: estudo de adaptação do SAPASI para a população portuguesa. 162 f. Dissertação (Mestrado em Psicologia Clínica e da Saúde) - Instituto Superior de Ciências da Saúde do Norte. Portugal, 2011.
- RUBY, A. J. et al. Anti-tumour and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer letters*, v. 94, n. 1, p. 79-83, 1995.
- SABBAG, C. Y.; SOLIS M. Y.; SABBAG Jr. M. *Psoríase para profissionais da saúde: enfermagem, fisioterapia, nutrição, podologia e psicologia*. São Paulo: Yendis, 2010.
- SAHU, R. et al. Herbal remedies: A new era for psoriasis diseases. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 2, n. 3, p. 525, 2011.
- SALA, M.; ELAISSARI, A.; FESSI, H. Advances in psoriasis physiopathology and treatments: Up to date of mechanistic insights and perspectives of novel therapies based on innovative skin drug delivery systems (ISDDS). *Journal of Controlled Release*, v. 239, p. 182-202, 2016.
- SARAFIAN, G. et al. Topical turmeric microemulgel in the management of plaque psoriasis; a clinical evaluation. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, v. 14, n. 3, p. 865, 2015.
- SCHON, M. P.; BOEHNCKE, W. H. Medical progress on psoriasis. *N. Engl. J. Med*, v. 352, p. 1899-1912, 2005.

SHARMA, M. et al. East Indian sandalwood oil (EISO) alleviates inflammatory and proliferative pathologies of psoriasis. *Frontiers in pharmacology*, v. 8, p. 125, 2017.

SHEN, L.; JI, H-J. Theoretical study on physicochemical properties of curcumin. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 67, n. 3-4, p. 619-623, 2007.

SILVA, B. S. F. et al. Substâncias bioativas de origem vegetal no tratamento da psoríase. *Natureza on line*, v. 9, n. 3, p. 124-128, 2011.

SILVA, R. A. et al. Queratinócitos e seus desafios: uma revisão da literatura sobre mecanismos intracelulares. *Saúde em Revista*, v. 13, n. 35, 2013.

SINGH, K. K.; TRIPATHY, S. Natural Treatment Alternative for Psoriasis: A Review on Herbal Resources.”. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 4, n. 2014, p. 114-121, 2014.

SUETH-SANTIAGO, V. et al. Curcumina, o pó dourado do açafreão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. *Química Nova*, v. 38, n. 4, p. 538-552, 2015.

SUN, J.; ZHAO, Y.; HU, J. Curcumin inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation by inhibiting IL-1beta and IL-6 production in mice. *PloS one*, v. 8, n. 6, p. e67078, 2013.

SYED, T. A. et al. Management of psoriasis with Aloe vera extract in a hydrophilic cream: a placebo-controlled, double-blind study. *Tropical Medicine & International Health*, v. 1, n. 4, p. 505-509, 1996.

TONNESEN, H. H. et al. Studies on curcumin and curcuminoids IX: investigation of the photobiological activity of curcumin using bacterial indicator systems. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 76, n. 5, p. 371-373, 1987.

VARMA, S. R. et al. Imiquimod-induced psoriasis-like inflammation in differentiated Human keratinocytes: Its evaluation using curcumin. *European journal of pharmacology*, v. 813, p. 33-41, 2017.

WU, X. et al. Curcumin attenuates surgery-induced cognitive dysfunction in aged mice. *Metabolic brain disease*, v. 32, n. 3, p. 789-798, 2017.

YADAV, D. et al. Turmeric (*Curcuma longa* L.): A promising spice for phytochemical and pharmacological activities. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, v. 7, n. 2, 2013.