



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes

Vivian Moia Meira

**Avaliação de nanopartículas de licopeno em processos
inflamatórios**

Rio de Janeiro

2024

Vivian Moia Meira

Avaliação de nanopartículas de licopeno em processos inflamatórios

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Ralph Santos-Oliveira

Rio de Janeiro

2024

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M712 Moia, Vivian Meira. (Vivian Moia Meira)

Avaliação de nanopartículas de licopeno em processos inflamatórios /
Vivian Moia Meira. - 2024.
143 f.

Orientador: Prof. Dr. Ralph Santos-Oliveira

Tese (Doutorado) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de
Biologia Roberto Alcântara Gomes. Pós-graduação em Biociências.

1. Licopeno – Uso terapêutico – Teses. 2. Nanotecnologia –
Instrumentação – Teses. 3. Inflamação – Tratamento farmacológico – Teses.
4. Preparações Farmacêuticas – Administração e dosagem – Teses. I. Santos-
Oliveira, Ralph. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de
Biologia Roberto Alcântara Gomes. III. Título.

CDU 616.72-002:615.4

Bibliotecário: Felipe Caldonazzo CRB7/7341

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou
parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Vivian Moia Meira

Avaliação de nanopartículas de licopeno em processos inflamatórios

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 08 de Julho de 2024.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Ralph Santos-Oliveira

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Prof.^a Dra. Elaine Cruz Rosas

Fundação Oswaldo Cruz

Prof.^a Dra. Tatiana de Almeida Simão

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Prof.^a Dra. Inaya Correa Barbosa Lima

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof.^a Dra. Aline Oliveira da Silva de Barros

Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

Rio de Janeiro

2024

DEDICATÓRIA

Para meu amado filho Vicente. Seu sorriso e curiosidade me inspiram todos os dias. Que este trabalho seja uma homenagem ao seu brilho e uma lembrança do quanto você é amado. Que sua curiosidade e desejo de descobrir o mundo nunca desapareçam, pois são essenciais para um futuro cheio de possibilidades. Com todo meu amor.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão a Deus, pois, em primeiro lugar, Ele me concedeu força, sabedoria e graça ao longo desta jornada acadêmica. Sua orientação divina foi fundamental para enfrentar os desafios e alcançar os objetivos estabelecidos. A Ele dedico toda a glória e gratidão por esta conquista.

Também sou imensamente grato ao meu orientador, Dr. Ralph Santos- Oliveira, pela orientação, apoio e incentivo ao longo deste trabalho. Sua dedicação, conhecimento e orientação foram fundamentais para o desenvolvimento desta tese. Agradeço por compartilhar sua expertise, paciência e por acreditar em meu potencial.

Além disso, gostaria de agradecer aos meus amigos por estarem ao meu lado, apoiando e incentivando-me nos momentos desafiadores. Seu apoio foi essencial para superar os obstáculos e manter o foco no objetivo.

Também desejo expressar minha gratidão à equipe do laboratório, pelo suporte técnico e pelos recursos disponibilizados que foram essenciais para a realização dos experimentos e análises necessárias para este trabalho. A colaboração e o ambiente de trabalho proporcionados foram fundamentais para o sucesso deste projeto.

A todos que contribuíram de alguma forma para este trabalho, meu mais sincero agradecimento. Suas contribuições foram inestimáveis e tornaram possíveis a conclusão desta tese.

Ao auxílio financeiro fornecido pela CAPES, CNPq e FAPERJ.

RESUMO

MOIA, Vivian Meira. **Avaliação de nanopartículas de licopeno em processos inflamatórios**. 2024. 143 f. Tese (Doutorado em Biociências) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

A inflamação é uma resposta adaptativa complexa do organismo a estímulos externos como lesões, infecções e irritações, desempenhando um papel central no sistema imunológico. No entanto, quando desregulada, pode levar a várias doenças crônicas, incluindo artrite reumatoide. O licopeno, um carotenoide encontrado em alimentos como tomate e melancia, é conhecido por suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, sendo uma opção promissora para tratar processos inflamatórios. Apesar de seus benefícios, a estrutura do licopeno apresenta desafios significativos em termos de estabilidade e biodisponibilidade. Sua estrutura acíclica e simétrica, composta por quarenta carbonos e várias duplas ligações conjugadas, torna-o suscetível à degradação por luz e calor. Além disso, sua natureza lipofílica dificulta a absorção no organismo. Para superar essas limitações, desenvolve-se e caracteriza-se um nanofármaco à base de licopeno utilizando nanotecnologia. As nanopartículas de licopeno são sintetizadas com um tamanho médio de 241 nm, visando melhorar sua estabilidade e biodisponibilidade. Os resultados demonstram que essas nanopartículas exibem efeitos anti-inflamatórios superiores em comparação ao licopeno livre. Experimentos *in vivo* utilizando um modelo de artrite mostram que, em uma dose baixa de 1 mg/kg, o nanofármaco reduz significativamente a espessura da articulação do joelho, a infiltração total de leucócitos, células mononucleares e neutrófilos no local da inflamação. Esses efeitos são atribuídos à inibição da proteína de resistência a múltiplos fármacos 1, destacando o potencial das nanopartículas de licopeno como um agente anti-inflamatório eficaz. Além disso, a encapsulação do licopeno em nanopartículas aumenta sua estabilidade e biodisponibilidade, garantindo liberação sustentada e direcionada aos tecidos inflamados. Essa abordagem não só melhora a eficácia terapêutica do licopeno, mas também minimiza os possíveis efeitos colaterais associados a doses mais elevadas do fármaco livre. Em conclusão, esta pesquisa demonstra que as nanopartículas de licopeno representam uma estratégia nanotecnológica promissora para o manejo de doenças inflamatórias. Os resultados obtidos destacam o potencial deste nanofármaco para superar as limitações associadas ao licopeno livre, melhorando sua eficácia e segurança. Esta tese contribui significativamente para o campo da nanotecnologia aplicada à terapêutica inflamatória, oferecendo novas perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos baseados em compostos naturais.

Palavras-chave: licopeno; radifármacos; nutracêuticos; artrite reumatoide; nanofármaco; antioxidante; anti-inflamatórios.

ABSTRACT

MOIA, Vivian Meira. *Evaluation of Lycopene Nanoparticles in Inflammatory Processes*. 2024. 143 f. Tese (Doutorado em Biociências) – Instituto de Biologia Roberto Alcântara Gomes, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2024.

Inflammation is a complex adaptive response of the organism to external stimuli such as injuries, infections, and irritations, playing a central role in the immune system. However, when deregulated, it can lead to various chronic diseases, including rheumatoid arthritis. Lycopene, a carotenoid found in foods like tomatoes and watermelon, is known for its antioxidant and anti-inflammatory properties, making it a promising option for treating inflammatory processes. Despite its benefits, the structure of lycopene presents significant challenges in terms of stability and bioavailability. Its acyclic and symmetrical structure, composed of forty carbons and several conjugated double bonds, makes it susceptible to degradation by light and heat. Additionally, its lipophilic nature hinders absorption in the body. To overcome these limitations, a lycopene-based nanodrug was developed and characterized using nanotechnology. Lycopene nanoparticles were synthesized with an average size of 241 nm, aiming to improve its stability and bioavailability. The results show that these nanoparticles exhibit superior anti-inflammatory effects compared to free lycopene. In vivo experiments using an arthritis model show that, at a low dose of 1 mg/kg, the nanodrug significantly reduces knee joint thickness, total leukocyte infiltration, mononuclear cells, and neutrophils at the site of inflammation. These effects are attributed to the inhibition of multidrug resistance protein 1, highlighting the potential of lycopene nanoparticles as an effective anti-inflammatory agent. Furthermore, the encapsulation of lycopene in nanoparticles increased its stability and bioavailability, ensuring sustained and targeted release to inflamed tissues. This approach not only improves the therapeutic efficacy of lycopene but also minimizes potential side effects associated with higher doses of the free drug. In conclusion, this research demonstrates that lycopene nanoparticles represent a promising nanotechnological strategy for managing inflammatory diseases. The results highlight the potential of this nanodrug to overcome the limitations associated with free lycopene, improving its efficacy and safety. This thesis significantly contributes to the field of nanotechnology applied to inflammatory therapy, offering new perspectives for the development of treatments based on natural compounds.

Keywords: lycopene; radifármacos; nutraceuticals; rheumatoid arthritis; nanopharmaceutical; antioxidante; anti-inflammatory.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Características da inflamação aguda e crônica.....	14
Figura 2 – Processo multifásico de migração de neutrófilos ao longo dos vasos sanguíneos.....	16
Figura 3 – Subgrupos de macrófagos ativados	19
Figura 4 – Esquema de uma articulação sinovial	22
Figura 5 – Estrutura da articulação sinovial saudável e artrite reumatoide	233
Figura 6 – Diferenças entre Joelho Saudável e Joelho com Sinovite na Artrite Reumatoide	25
Figura 7 – Prevalência da artrite reumatoide ao redor do mundo	26
Figura 8 – Regulação da diferenciação de osteoclastos	34
Figura 9 – Representação esquemática simplificada dos principais carotenoides sintetizados pelos vegetais.....	41
Figura 10 – Carotenos e xantofilas.....	42
Figura 11 – Estrutura química do Licopeno.....	44
Figura 12 – Representação das configurações cis e trans de uma molécula de licopeno	45
Figura 13 – Estrutura química do licopeno e de seus isômeros	46
Figura 14 – Absorção do Licopeno.....	47
Figura 15 – Processo de absorção do licopeno (lyc).....	48
Figura 16 – Representação do processo de marcação com tecnécio-99m (Tc ^{99m})..	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Grupos experimentais	64
---------------------------------------	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A2A	Receptor de adenosina A2A
ABC - ATP	Binding Cassette
ACPAs	Anticorpos Antiproteínas Citrulinadas
AFM	Atomic Force Microscopy
AINEs	Anti-inflamatórios Não Esteroidais
AP-1	Activator Protein 1
BCO1	β -caroteno Oxigenase 1
BCO2	β -caroteno Oxigenase 2
bDMARDs	Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs
C57BL/6	Inbred strain of laboratory mice
CCL	C-C Motif Chemokine Ligand
CD	Cluster of Differentiation
CL	Clearance
CMO1	Caroteno 15,15-oxigenase
CMO2	Caroteno 9',10'-oxigenase
COX-2	Ciclooxygenase-2
csDMARDs	Conventional Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drugs
CXCL-8	Interleucina 8
DLS	Dynamic Light Scattering
DMARDs	Disease-modifying antirheumatic drugs
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EPR	Enhanced Permeability and Retention
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
FR	Fator Reumatoide
GFP	Green Fluorescent Protein
HEPES	4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid
ICAM-1	Molécula de Adesão Intercelular 1
IFN- γ	Interferon Gamma
I κ B	Inhibitor of kappa B

IL	Interleucina
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Induzível
JNK	Jun N-terminal Kinase
LPS	Lipopolissacarídeo
LTC4	Leukotriene C4
MHC	Complexo Principal de Histocompatibilidade
MRP1	Multidrug Resistance Protein 1
MTT	3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio
NETs	Armadilhas Extracelulares de Neutrófilos
NFATc1	Nuclear Factor of Activated T-cells cytoplasmic 1
NF- κ B	Nuclear Factor kappa B
NO	Óxido Nítrico
OPG	Osteoprotegerina
PADI4	Peptidil Arginina Deiminase 4
PBS	Phosphate Buffered Saline
PDI	Polydispersity Index
PECAM-1	Platelet Endothelial Cell Adhesion Molecule 1
PPAR- γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma
RANK	Receptor Ativador do Fator Nuclear kappa B
RTLC	Radio Thin Layer Chromatography
SEM	Scanning Electron Microscopy
$t_{1/2}$	Half-life
TGA	Thermogravimetric Analysis
TG-DSC	Thermogravimetric-Differential Scanning Calorimetry
TGF- β	Fator de Crescimento Transformador beta
Th2	Tipo de célula T auxiliar
TLR	Receptores Tipo Toll
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral alfa
tsDMARDs	Targeted Synthetic Disease-modifying Antirheumatic Drugs
Vd	Volume of Distribution
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VLDL	Lipoproteína de Muito Baixa Densidade
α -SMA	Alfa-actina de músculo liso

LISTA DE SÍMBOLOS

Δ	Delta
$^{\circ}$	Graus
$\pm$	Mais ou menos
$\leq$	Menor ou igual
μ	Micro
$\%$	Porcentagem
$\times$	Vezes

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
1 OBJETIVOS	58
1.1 Objetivo Geral	58
1.2 Objetivos específicos	58
2 MATERIAIS E MÉTODOS	59
2.1 Formulação de nanoemulsão de licopeno	59
2.2 Determinação do tamanho médio por dispersão dinâmica de luz	59
2.3 Estudo termodinâmico	60
2.4 Microscopia de Força Atômica	60
2.5 Processo de marcação com tecnécio-99m (Tc^{99m})	60
2.6 Controle de qualidade do processo de marcação com Tc^{99m}	61
2.7 Animais	62
2.7.1 <u>Preparo Animal</u>	62
2.8 Farmacocinética	62
2.9 Deposição de tecido	63
2.9.1 <u>Animais</u>	63
2.10 Protocolo de projeto	63
2.11 Análise Anti-inflamatória in vivo – Crônica	64
2.11.1 <u>Animais</u>	64
2.11.2 <u>Grupos</u>	64
2.12 Artrite experimental	65
2.13 Tratamento	65
2.14 Atividade proteína ABC	66
3 RESULTADOS	67
3.1 Artigo Publicado	67
CONCLUSÃO	112
REFERÊNCIAS	114
ANEXO A - Aprovação Comitê de Ética - CEUA nº 8059100220	137
ANEXO B - Artigo publicado	138

ANEXO C - Dados da Farmacocinética e Biodistribuição	139
---	------------

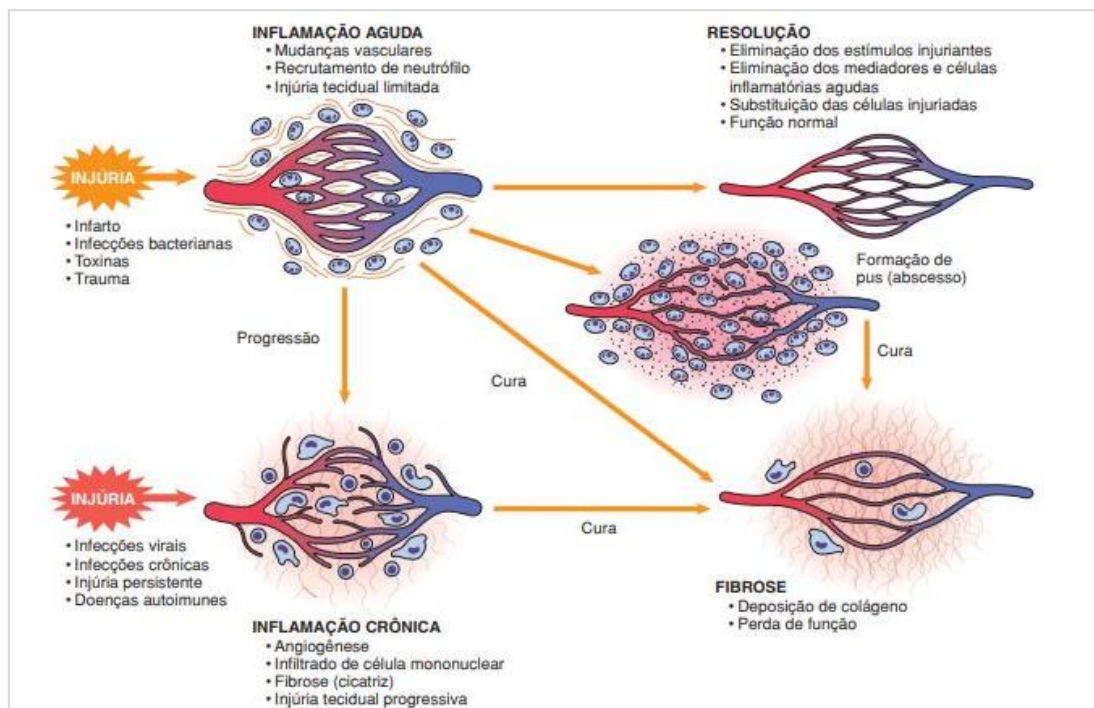
INTRODUÇÃO

Inflamação

A inflamação é uma resposta adaptativa complexa do organismo a estímulos externos como lesões, infecções e irritações, desempenhando um papel central no sistema imunológico (CRUSZ; BALKWILL, 2015; PENG et al., 2020).

A inflamação é classificada em duas categorias principais: aguda e crônica (figura 1) são assim classificadas conforme sua duração e características específicas (SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004; ZOTOVA et al., 2023). Essas categorias principais incluem subtipos como a inflamação granulomatosa, alérgica e neoplásica, cada um com respostas e patologias subjacentes distintas (BOAKYE et al., 2022; SHERWOOD; TOLIVER-KINSKY, 2004; ZOTOVA et al., 2023).

Figura 1 – Características da inflamação aguda e crônica



Fonte: Adaptada de Kumar et al. (2014).

Inflamação aguda: mecanismos e implicações

Todas as manifestações inflamatórias apresentam um conjunto fundamental de características. No entanto, estímulos específicos, como infecções, corpos estranhos, necrose tecidual ou reações imunes, podem induzir respostas com nuances distintas (HANNOODEE; NASURUDDIN, 2020; PARISIEN et al., 2024). Um dos primeiros fenômenos no processo de inflamação aguda é a vasodilatação vascular, induzida principalmente pela ação de mediadores químicos, como a histamina e o óxido nítrico (NO), sobre o músculo liso vascular (HALADE; LEE, 2022; PANIGRAHY et al., 2021).

A vasodilatação aumenta a permeabilidade da micro vasculatura, resultando no extravasamento de um fluido rico em proteínas para o espaço tecidual extravascular. Como consequência da perda de fluido vascular e do alargamento do calibre dos vasos sanguíneos, ocorre uma diminuição na velocidade do fluxo sanguíneo, processo denominado estase (Figura 2) (CHIA; TEO; YEO, 2020; HERBERT-DOCTOR et al., 2023). À medida que a estase evolui, ocorre um acúmulo de leucócitos, com uma predominância de neutrófilos, ao longo do endotélio vascular (MARGRAF; LOWELL; ZARBOCK, 2022; ZOTOVA et al., 2023).

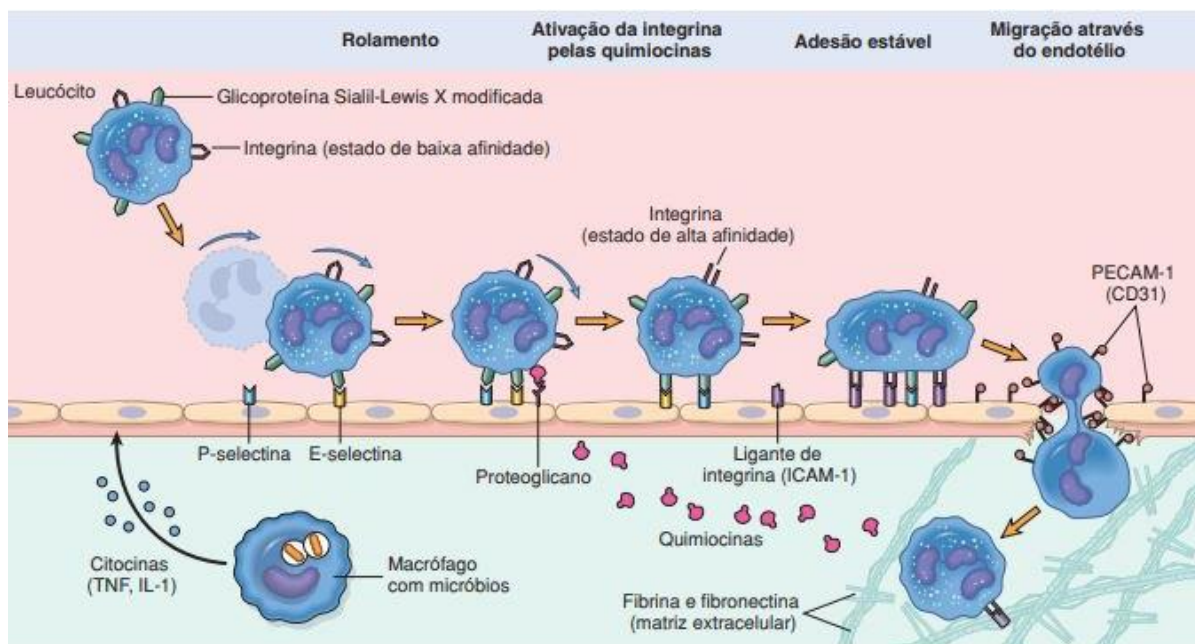
Paralelamente, mediadores como histamina, bradicinina, leucotrienos, fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e neuropeptídeos, como a substância P, são liberados e induzem a contração das células endoteliais, aumentando o extravasamento vascular (CASTELLON; BOGDANOVA, 2016; MEDZHITOV, 2021). Esses mediadores resultam em um aumento dos espaços inter endoteliais, facilitando o extravasamento vascular e exacerbando o processo inflamatório ao permitir o transporte de células imunes e moléculas bioativas para o local da lesão ou infecção.

Normalmente, o endotélio vascular funciona como uma barreira regulatória entre o sangue e os tecidos, impedindo a ligação e migração não regulada das células circulantes. No entanto, durante o processo inflamatório, essa função é alterada (CHEN, L et al., 2017; DUAN et al., 2017).

Durante o processo inflamatório, citocinas são secretadas pelas células e afetam os tecidos, permitindo o rolamento e a adesão dos leucócitos (figura 2). Existem três tipos de selectinas: uma expressa nos leucócitos (L-selectina), uma no endotélio (E-selectina) e uma em plaquetas e no endotélio (P-selectina). A expressão

das selectinas e seus ligantes é regulada pelas citocinas produzidas em resposta à infecção e à injúria (HANAHAN; MONJE, 2023; ZHENG et al., 2021).

Figura 2 – Processo multifásico de migração de neutrófilos ao longo dos vasos sanguíneos



Legenda: Inicialmente, os leucócitos rolam, depois são ativados e aderem ao endotélio. Em seguida, transmigram pelo endotélio, penetram a membrana basal e migram em direção aos quimioatraentes liberados na área de injúria. Diferentes moléculas desempenham papéis predominantes em diferentes fases desse processo: selectinas na rolagem; quimiocinas (geralmente ligadas a proteoglicanos) ativam os neutrófilos, aumentando a afinidade das integrinas; integrinas são responsáveis pela adesão firme e CD31 (PECAM-1) pela transmigração. Neutrófilos expressam baixos níveis de L-selectina e se ligam às células endoteliais principalmente via P- e E-selectinas. ICAM-1, molécula de adesão intercelular; TNF, fator de necrose tumoral.

Fonte: Adaptado de Kumar et al. (2014).

Os macrófagos teciduais, mastócitos e células endoteliais, ao encontrarem o agente inflamatório, respondem secretando várias citocinas, incluindo o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina-1 (IL-1) e quimiocinas. TNF e IL-1 agem nas células endoteliais das vênulas pós-capilares adjacentes à infecção e induzem a expressão coordenada de numerosas moléculas de adesão (SAADE et al., 2021; YANG, D et al., 2021; ZHANG; YANG; ERICSSON, 2021).

Mediadores como histamina, trombina e fator ativador de plaquetas (PAF) estimulam a redistribuição da P-selectina para a superfície celular. As quimiocinas agem nos leucócitos aderentes e estimulam a transmigração através dos espaços

interendoteliais em direção ao local da injúria ou infecção onde as quimiocinas estão sendo produzidas (REUSCH et al., 2021; SURESH; MOSSER, 2013).

A composição do infiltrado de leucócitos varia com o tempo da resposta inflamatória e com o tipo de estímulo. Na maioria das formas de inflamação aguda, os neutrófilos predominam no infiltrado inflamatório inicialmente e são substituídos pelos monócitos com o prolongamento da reação (KWOK et al., 2023; ROSALES, 2018).

Ao reconhecer o agente patogênico, os leucócitos emitem sinais para fagocitar e eliminar o agente nocivo, além de intensificar a resposta inflamatória através do recrutamento de mais leucócitos (LEY et al., 2018; SAADE et al., 2021; WEAVERS; MARTIN, 2020). O término da inflamação aguda é um processo crucial que garante o equilíbrio e a integridade do hospedeiro, diante de um sistema de defesa altamente potente para causar dano tecidual significativo. Esse controle é essencial para minimizar os danos aos tecidos (SERHAN; LEVY, 2018; SLAVICH, 2015).

A resolução da inflamação é facilitada, em parte, pela rápida síntese dos mediadores inflamatórios, que permanecem ativos somente durante a persistência do estímulo e têm meia-vida curta (KANY; VOLLRATH; RELJA, 2019; PATTERSON; HOLAHAN, 2012). Após sua liberação, esses mediadores são rapidamente degradados.

Entre esses mecanismos de término ativo, destacam-se a alteração no perfil de metabolitos do ácido araquidônico, passando de leucotrienos pró-inflamatórios para lipoxinas anti-inflamatórias, a secreção de citocinas anti-inflamatórias como o fator de crescimento transformador- β (TGF- β) e IL-10 por macrófagos e outras células, além da produção de mediadores lipídicos anti-inflamatórios, conhecidos como resolvinas e protectinas, derivados de ácidos graxos poli-insaturados (KANY; VOLLRATH; RELJA, 2019; SONDEREGGER et al., 2008).

Adicionalmente, estímulos neurais, como a descarga colinérgica, desempenham um papel na inibição da produção de TNF por macrófagos, sublinhando a complexidade e a eficácia dos sistemas de regulação que orquestram o término da inflamação aguda, preservando, assim, a homeostase e promovendo a cura (KIM, M et al., 2018; SALVADOR; DE LIMA; KIPNIS, 2021).

A inflamação aguda pode culminar em três principais desfechos: a resolução completa, restaurando o tecido ao seu estado normal; a cicatrização por fibrose, substituindo tecido danificado por tecido conjuntivo quando há destruição extensa ou

limitada capacidade regenerativa; ou a progressão para inflamação crônica, caso o estímulo lesivo persista ou a cura seja impedida (CÁRDENAS-LEÓN et al., 2022).

Inflamação crônica

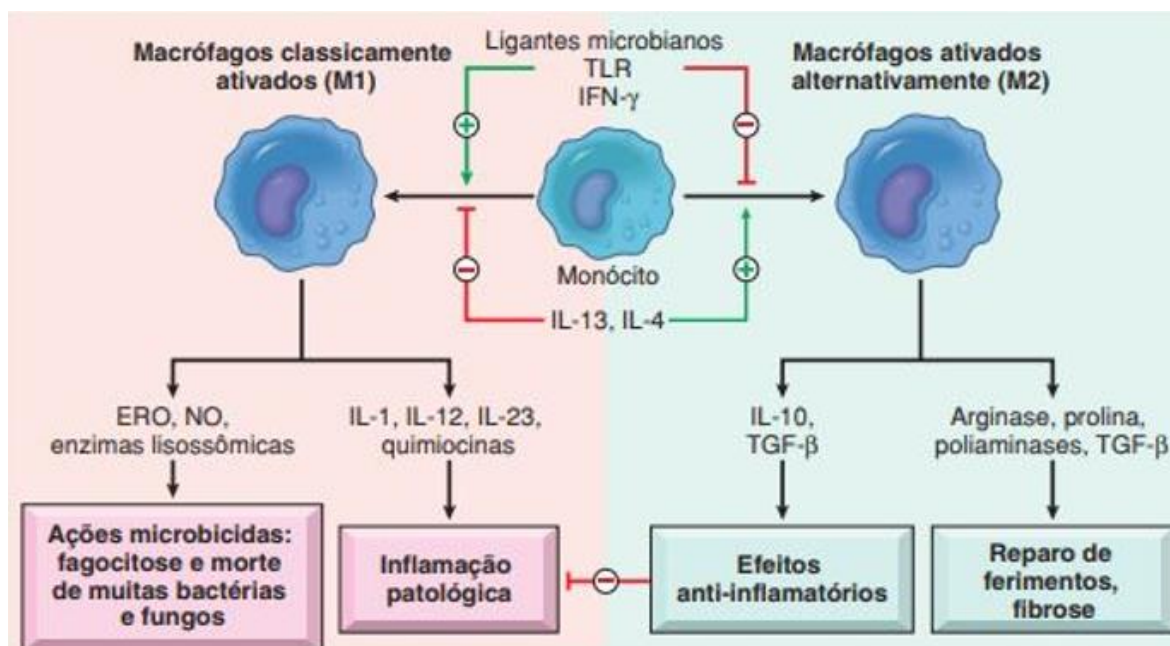
À medida que a inflamação evolui de aguda para crônica, várias de suas características iniciais permanecem, tais como a dilatação dos vasos sanguíneos, o incremento no fluxo sanguíneo, a maior permeabilidade dos capilares e a transmigração de neutrófilos para dentro do tecido afetado por meio da parede dos capilares (PENG et al., 2020; ZOTOVA et al., 2023). Contudo, ocorre uma mudança significativa na composição das células com predominância de macrófagos (WEAVERS; MARTIN, 2020; Z. SZEKANECZ, 2008a).

Os macrófagos fazem parte do sistema mononuclear fagocítico, também conhecido em alguns contextos como sistema reticuloendotelial. São células originárias da medula óssea e inclui os monócitos circulantes no sangue e os macrófagos localizados nos tecidos (ATRI; GUERFALI; LAOUINI, 2018; LEY et al., 2018). Estes últimos podem ser encontrados dispersos no tecido conjuntivo ou em órgãos específicos, como o fígado (onde são chamados de células de Kupffer), baço, pulmões (macrófagos alveolares) e no sistema nervoso central (microglia).

Tanto os monócitos quanto os macrófagos derivam de um precursor comum na medula óssea. Os monócitos deixam a circulação sanguínea e migram para os tecidos, onde se diferenciam em macrófagos (SAADE et al., 2021; WEAVERS; MARTIN, 2020; ZHANG; YANG; ERICSSON, 2021).

A capacidade dos macrófagos de se adaptarem aos sinais do ambiente extracelular destaca sua notável plasticidade, que se estende ao longo do espectro de polarização entre os estados M1 e M2 (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**) (ABAURREA; ARAUJO; CAFFAREL, 2021; BLUM et al., 2020; LIU et al., 2014).

Figura 3 – Subgrupos de macrófagos ativados



Fonte: Adaptado de Kumar et al. (2014).

No espectro, os macrófagos M1 representam o fenótipo pró-inflamatório, dotado de intensa atividade fagocítica e citotóxica (GORDON; PLÜDDEMANN, 2017; VIOLA et al., 2019). Essas células são identificadas pela expressão do MHC (Complexo Principal de Histocompatibilidade) Classe II, CD14, CD80/CD86, CD38, além da produção de iNOS (Óxido Nítrico Sintase Induzível) (ATRI; GUERFALI; LAOUINI, 2018; CHEN, L et al., 2018; YANG, D et al., 2021).

Eles se destacam pela secreção abundante de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 (Interleucina 6), IL-12, IL-1 β (Interleucina 1 beta) e TNF- α (Fator de Necrose Tumoral alfa), e de quimiocinas, tais como CCL2 e CCL5, essenciais para atrair e manter a ativação de outras células do sistema imunológico no local da infecção (ATRI; GUERFALI; LAOUINI, 2018; YUNNA et al., 2020; ZOU et al., 2023).

Em oposição, os macrófagos M2 se voltam para a resolução da inflamação e para a promoção do reparo tecidual, expressando marcadores celulares específicos como CD36, CD206 e CD163 (GUILLIAMS; MILDNER; YONA, 2018; ZHAO, Y et al., 2018). Os M2 diferem significativamente dos M1 em termos de diversidade funcional, subdividindo-se em subtipos como M2a, M2b, M2c e M2d, cada um com um conjunto distinto de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento (MURRAY, 2017; YUNNA et al., 2020).

Os macrófagos M2a, envolvidos na inflamação de polarização Th2, são induzidos por IL-4 e/ou IL-13, exibindo níveis elevados de IL-10, TGF- β (Fator de Crescimento Transformador beta) e quimiocinas inflamatórias como CCL17, CCL18, CCL22 e CCL24. Já os M2b são incentivados pela ação de complexos imunes, desempenhando papéis vitais nas respostas imunes Th2 através da expressão de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 e CCL1 (ARANGO DUQUE; DESCOTEAUX, 2014; ITALIANI; BORASCHI, 2014; LOCATI; CURTALE; MANTOVANI, 2020).

Os macrófagos M2c, favorecidos por um ambiente rico em IL-10 e prostaglandina E2, prosseguem na expressão de IL-10 e TGF- β , atuando como reguladores chave na resolução inflamatória e no reparo tecidual. Por fim, os M2d são ativados em resposta a ligantes de TLR (Receptores Tipo Toll) e do receptor de adenosina A2A, bem como por IL-6, e são conhecidos por participarem da angiogênese por meio da expressão de VEGF (Fator de Crescimento Endotelial Vascular) e IL-10 (LI; FLAVELL, 2008; SARAIVA; VIEIRA; O'GARRA, 2020; ZHANG, Y et al., 2013).

É importante ressaltar que a polarização dos macrófagos vai além de uma classificação binária, manifestando-se como um contínuo onde as células podem assumir fenótipos intermediários. Esta flexibilidade reflete a capacidade dos macrófagos de desempenharem diversas funções, adaptando-se às exigências fisiológicas e sublinhando a complexidade dessas células no contexto do sistema imune (GUILLIAMS; MILDNER; YONA, 2018; KERNEUR; CANO; OLIVE, 2022; MURRAY, 2017).

O processo de ativação dos macrófagos é marcado pelo aumento da liberação de enzimas lisossômicas e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, além da produção de citocinas, fatores de crescimento e outros mediadores inflamatórios. Esse conjunto de reações mediadas é responsável pelos danos teciduais observados na inflamação crônica (MURRAY, 2017; VIOLA et al., 2019).

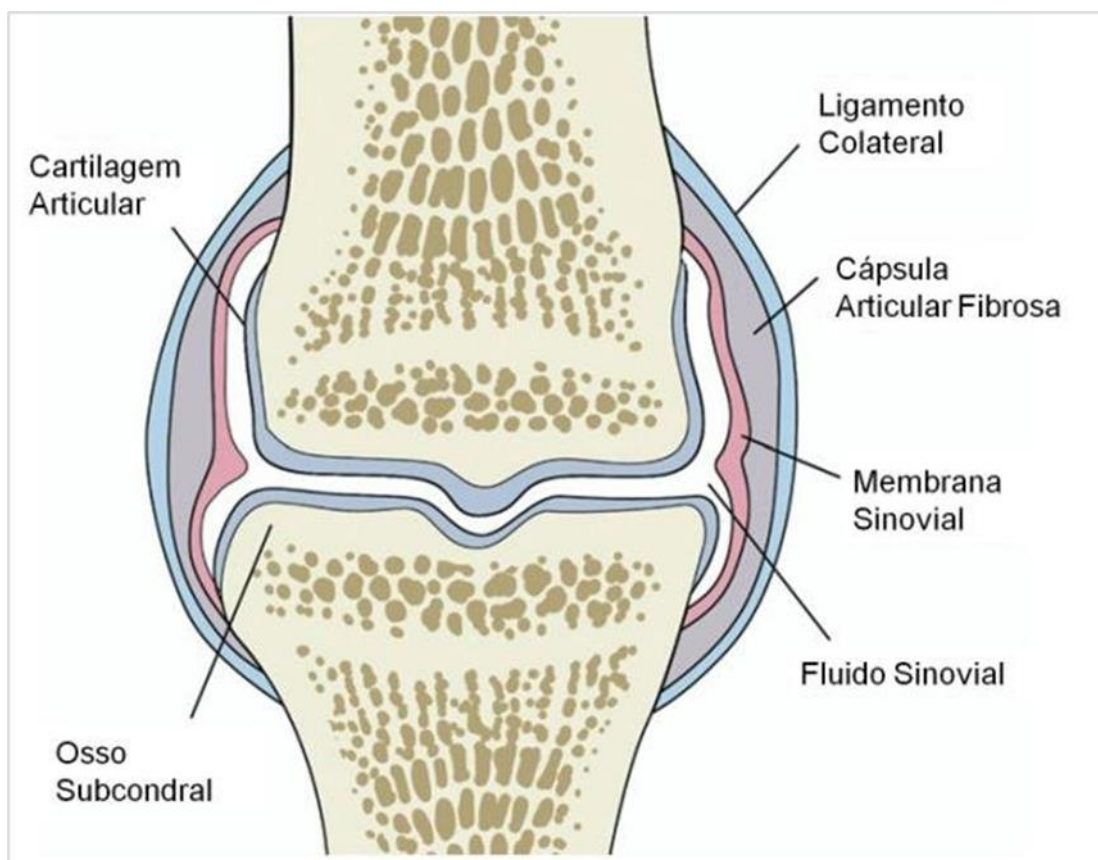
O prolongamento da resposta inflamatória está intimamente ligado a prevalência de doenças crônicas como diabetes, doenças cardiovasculares, alergias e artrite e doenças articulares. A compreensão dos componentes inflamatórios é fundamental, pois permite a identificação de alvos terapêuticos potenciais e o desenvolvimento de estratégias de tratamento mais eficazes (DODIG; ČEPELAK; PAVIĆ, 2019; HOTAMISLIGIL, 2017; NATHAN; DING, 2010).

Inflamação articular

A Artrite Reumatoide (AR) é uma doença autoimune crônica e sistêmica que manifesta sua presença principalmente através da inflamação das pequenas articulações, especialmente nas mãos e pés (SAFIRI et al., 2019; SMOLEN et al., 2020). Este quadro pode evoluir para uma deterioração progressiva das articulações, juntamente com manifestações extra articulares, levando a uma incapacidade severa e, em casos extremos, à morte. Embora tenha um espectro de ação sistêmica, as articulações representam o principal alvo de suas características inflamatórias (CROSS et al., 2014; WILLIAMS, 2018).

As articulações sinoviais, conhecidas também como diartroses, são destacadas como as articulações principais do corpo, graças à sua mobilidade. A presença de uma cavidade articular, circundada por uma cápsula articular de tecido conjuntivo fibroso, é a característica definidora destas articulações (Figura 4) (BROWN; MILLER, 2019; GREEN, 2018).

Figura 4 – Esquema de uma articulação sinovial



Fonte: Adaptada de VAN WEEREN, P.R., 2006. *Joint Physiology and Advances in Regenerative Medicine of Cartilage*. ResearchGate, Figura 4. Disponível em: ResearchGate.

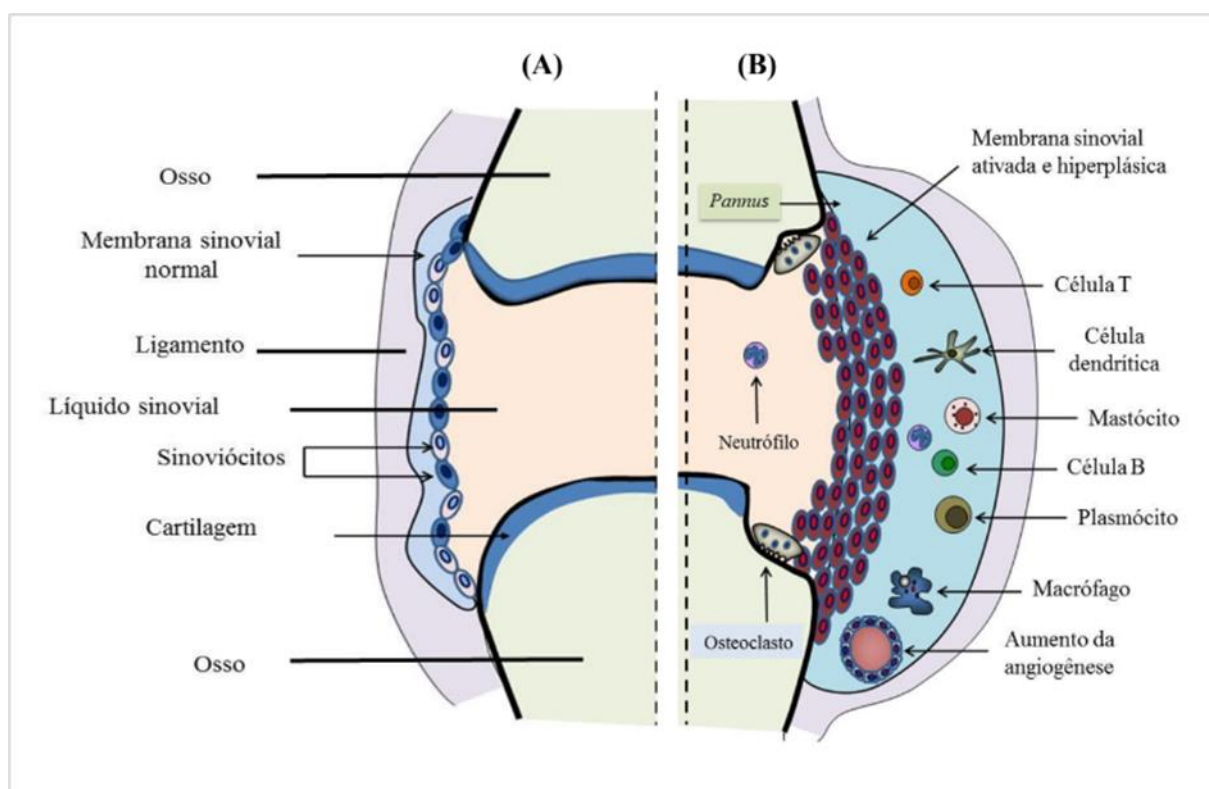
Esta cápsula se adere aos ossos que formam a articulação, ultrapassando as superfícies articulares deles. O líquido sinovial, que preenche a cavidade articular e se assemelha ao plasma sanguíneo, é enriquecido com proteínas de alto peso molecular, como fibrinogênio e globulinas, além de mucopolissacarídeos produzidos pelos sinoviócitos. O ácido hialurônico, destaque entre esses mucopolissacarídeos, confere ao líquido sinovial sua viscosidade característica (CLARK, 2021; TAYLOR; JOHNSON, 2019). A mucina, outro mucopolissacarídeo presente, evita a coagulação do líquido sinovial. Os sinoviócitos tipo A são responsáveis pela absorção de líquido sinovial e detritos da cavidade articular, enquanto os sinoviócitos tipo B produzem o líquido sinovial (DAVIS; WHITE, 2018; EVANS, 2020).

Cada osso na articulação é revestido por cartilagem hialina, também conhecida como cartilagem articular, que se conecta diretamente à membrana sinovial. Em certas articulações sinoviais, estruturas de fibrocartilagem, como os meniscos,

oferecem suporte adicional e absorção de impacto (PARKER, 2020; ROBERTS, 2019).

Na artrite reumatoide, a membrana sinovial se torna uma fonte principal de citocinas pró-inflamatórias e proteases que, juntamente com osteoclastos e condrócitos, facilitam a destruição articular. Projeções de tecido proliferativo avançam para a cavidade articular, atacando a cartilagem e o osso, formando o pannus, um aspecto distintivo da AR (Figura 5) (CLARK, 2021; KING; WILSON, 2021).

Figura 5 – Estrutura da articulação sinovial saudável e artrite reumatoide



Legenda: (A) Articulação sinovial saudável, as superfícies articulares dos ossos são protegidas por uma cartilagem fibrosa, formando uma cápsula que contém a articulação.

(B) Articulação com artrite reumatoide, a membrana sinovial inflamada gradualmente invade estruturas articulares, como a cartilagem e o osso, formando o pannus reumatoide.

Fonte: Adaptada de BARTOK et al., 2010.

O pannus é uma massa de tecido inflamatório e fibroblástico que cresce a partir da membrana sinovial inflamada e se estende sobre a cartilagem articular e o osso subjacente. Esta estrutura invasiva é composta por células sinoviais proliferativas, macrófagos, fibroblastos e células inflamatórias que, ao invadir e destruir os tecidos

articulares, são responsáveis por grande parte da destruição observada nas articulações afetadas pela AR (SMOLEN et al., 2020).

Três tipos de pannus com junção cartilaginosa foram observados na artrite reumatoide, cada um com características distintas:

Pannus celular: Este tipo não apresenta proliferação vascular e é rico em células fagocíticas e fibroblásticas, que invadem os tecidos duros.

Pannus celular com vasos sanguíneos proliferantes: Caracterizado pela presença de pequenos vasos sanguíneos proliferantes que penetram nos tecidos duros, contribuindo para a invasão e destruição das estruturas articulares.

Pannus fibroso inativo: Cobre os tecidos duros e não apresenta atividade celular significativa, sendo composto principalmente por tecido fibroso.

Esses diferentes tipos de pannus ilustram a complexidade da resposta inflamatória na artrite reumatoide. A invasão agressiva do pannus nas articulações leva à erosão da cartilagem e do osso subjacente, resultando em deformidades e perda funcional progressiva (Figura 6).

Figura 6 – Diferenças entre Joelho Saudável e Joelho com Sinovite na Artrite Reumatoide



Legenda: À esquerda, uma imagem de articulação de joelho saudável, onde as estruturas articulares estão intactas. À direita, uma imagem de uma articulação de joelho afetada por sinovite, uma característica crítica da artrite reumatoide. A sinovite causa inflamação, aumento do líquido sinovial e hiperplasia do revestimento sinovial, impulsionando o processo degenerativo condral e resultando em dor e deterioração das superfícies articulares.

Fonte: Adaptada de Clínica do Joelho. Disponível em: <https://www.clinicadojoelho.med.br/artrose-do-joelho/>

Essa invasão não é limitada à superfície da cartilagem, mas pode envolver uma zona fibroblástica de transição, onde o tecido mole e o tecido duro se fundem, criando uma junção distinta entre cartilagem e pannus. Essa complexidade da inflamação articular contribui para a prevalência e o impacto global da artrite reumatoide.

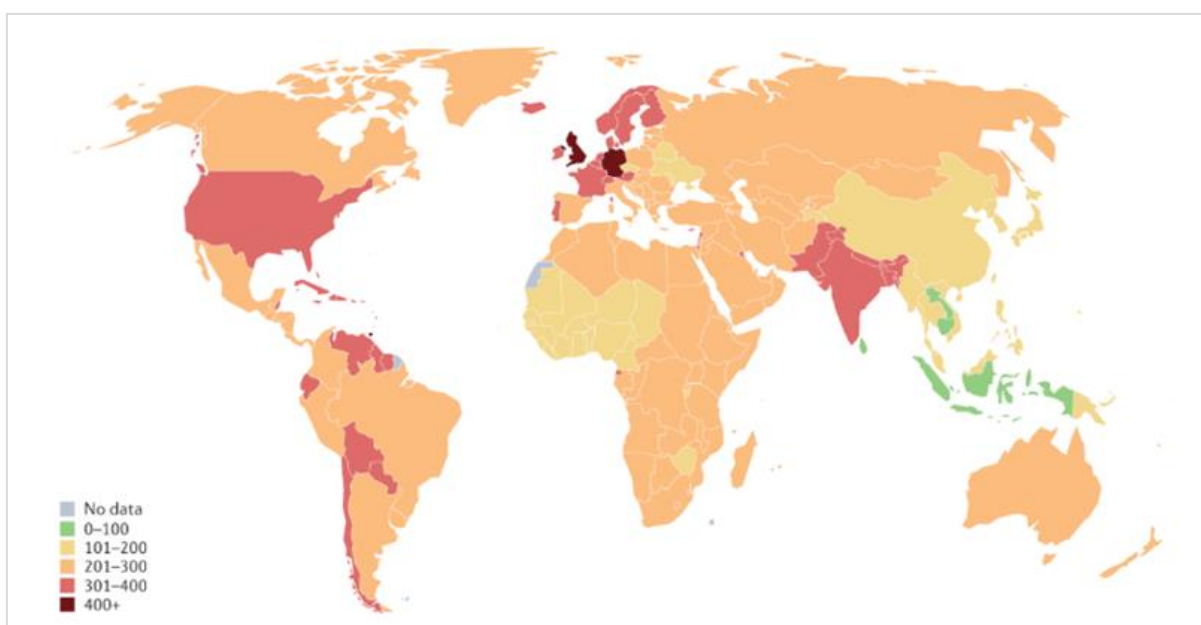
Epidemiologia

A artrite reumatoide é uma doença crônica que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, com uma prevalência estimada entre 0,46% e 1,3% da população mundial (ALMUTAIRI et al., 2020; SAFIRI et al., 2019). É mais comum em mulheres

do que em homens, com uma relação de cerca de três vezes maior em mulheres. Além disso, a AR pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas geralmente começa entre os 40 e 60 anos de idade (CROSS et al., 2014; SMOLEN et al., 2020).

As taxas de prevalência da AR variam em diferentes regiões do mundo (Figura 7), com maiores incidências relatadas na Europa Ocidental e América do Norte. No entanto, nas últimas décadas, observou-se uma diminuição na incidência e prevalência da AR em algumas áreas desenvolvidas, como a Europa e América do Norte (SAFIRI et al., 2019; TOBÓN; YOUINOU; SARAUX, 2019).

Figura 7 – Prevalência da artrite reumatoide ao redor do mundo



Fonte: Adaptada de ALMUTAIRI et al., 2020.

Especificamente, estudos destacaram uma prevalência de AR de 5,3% entre os índios Pima e 6,8% entre os índios Chippewa, contrastando com ocorrências muito baixas, como 0,2%-0,3% em populações da China e do Japão (HUNTER et al., 2021; NAKAJIMA et al., 2018). A maior prevalência da AR em ambientes desenvolvidos e urbanos sugere um papel dos fatores ambientais no desenvolvimento da doença. Esses fatores, juntamente com predisposições genéticas, podem contribuir para as disparidades regionais observadas. As disparidades no acesso a testes diagnósticos e cuidados especializados, especialmente em países em desenvolvimento, podem

influenciar a prevalência relatada e os resultados da AR (CROSS et al., 2014; SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2018).

Nas Américas, a prevalência da AR varia amplamente entre os países. A epidemiologia da AR nas Américas mostra uma variação significativa na prevalência da doença entre os países (ALAMANOS; VOULGARI; DROSOS, 2020; ŞUŦA; ALAMANOS, 2015). Por exemplo, estudos mostram uma prevalência relativamente alta de AR nos Estados Unidos, Canadá e México, enquanto países da América Latina, como Brasil e Argentina, apresentam uma prevalência moderada.

A heterogeneidade na prevalência da AR na América do Sul, atribuída à diversidade étnica das populações, é particularmente notável entre populações indígenas. Essas populações exibem prevalências significativamente maiores, potencialmente de duas a seis vezes superiores às de populações não indígenas. Os critérios diagnósticos utilizados mundialmente podem não ser totalmente aplicáveis a populações indígenas, pois foram desenvolvidos principalmente com base em populações não indígenas, gerando subnotificação e possível subdiagnóstico da AR nessas comunidades (CROWSON et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2021). É crucial realizar estudos epidemiológicos e considerar as especificidades regionais e étnicas ao analisar a prevalência.

No Brasil, a variabilidade das taxas de prevalência pode refletir a diversidade genética da população, que é influenciada por uma mistura de ascendências indígena, africana e europeia. A pesquisa genética tem identificado múltiplos loci relacionados à susceptibilidade à AR, e os antígenos HLA-DR de classe II estão entre os mais estudados devido à sua forte associação com a doença (LOUZADA-JÚNIOR et al., 2008; PADYUKOV et al., 2020).

Os alelos HLA-DRB1 são parte do sistema maior de antígeno leucocitário humano e têm um papel significativo no sistema imunológico, afetando a apresentação de antígenos aos linfócitos T. A presença de alelos específicos de HLA-DRB1, conhecidos como epítomos compartilhados, é associada com um risco aumentado de desenvolver AR. A presença desses alelos em populações da América Latina, incluindo a brasileira, sugere uma influência genética da ascendência europeia (PADYUKOV et al., 2020; OLIVEIRA et al., 2021).

Para enfrentar esses desafios, programas como o *Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases* desempenham um papel essencial. Eles ajudam a entender melhor a AR em populações sul-americanas, incentivando a

padronização das metodologias de coleta de dados e dos critérios diagnósticos, visando um diagnóstico e tratamento mais eficazes. Em muitos países em desenvolvimento, a falta de testes diagnósticos e cuidados especializados adequados pode afetar a identificação e o tratamento da AR (BOMBARDIER et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2021). Para o desenvolvimento de estratégias de tratamento verdadeiramente eficazes, é igualmente crucial entender os mecanismos biológicos que sustentam a AR.

Além de iniciativas epidemiológicas e programas de controle, é fundamental entender os mecanismos biológicos subjacentes à AR para desenvolver estratégias de tratamento verdadeiramente eficazes.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da artrite reumatoide (AR) é marcada por processos imunológicos que iniciam muito antes da manifestação dos primeiros sintomas de inflamação articular. A doença frequentemente se origina durante uma fase pré-clínica, na qual alterações epigenéticas e fatores ambientais colaboram para formar antígenos modificados (SMOLEN et al., 2020).

Embora os mecanismos exatos ainda estejam sendo investigados, sabe-se que a patogênese da AR envolve interações dinâmicas entre células e mediadores dos sistemas imunológicos inato e adaptativo (FIRESTEIN; MCINNES, 2017; WEYAND; GORONZY, 2020). Estas interações dão origem a uma complexa rede de citocinas, quimiocinas, metaloproteinases de matriz e células imunes, que promovem a proliferação de células sinoviais e levam à destruição progressiva das estruturas articulares, muitas vezes acompanhada de sintomas fora das articulações (BARTOK; FIRESTEIN, 2010; SCHERER, 2020).

A etiologia da Artrite Reumatoide é complexa e multifatorial, ainda não foi totalmente esclarecida. Atualmente, compreende-se que esta envolve uma interação intrincada entre predisposições genéticas e fatores ambientais, ressaltando assim a complexidade desta patologia inflamatória crônica (FIRESTEIN; MCINNES, 2021; SMOLEN; ALETAHA; MCINNES, 2023; YAMAZAKI; SUZUKI, 2022) . Pesquisas detalhadas revelam que uma combinação de fatores, incluindo influências hormonais

específicas (como a menopausa), escolhas de estilo de vida (como fumar e dieta), fatores ambientais (como poluição do ar) e aspectos da saúde pessoal (como microbiota intestinal e saúde oral), podem afetar os tecidos linfoides associados à mucosa (DEANE; HOLERS, 2019; HARRE; SCHETT, 2020; TANEJA, 2021).

Esses tecidos, essenciais ao sistema imunológico e situados nas membranas mucosas, são propensos a induzir a citrulinação, um processo crítico no desenvolvimento da artrite reumatoide. Este processo bioquímico transforma arginina em citrulina em diversas proteínas, tanto intracelulares (por exemplo, histonas) quanto de matriz extracelular (como colágeno e fibrinogênio), e é catalisado pelas enzimas peptidil arginina deiminases (MAKRYGIANNAKIS, 2019; WEGNER; LUNDBERG; VENABLES, 2020; WILLIS, 2018).

Na sequência da citrulinação e de outras alterações pós-traducionais, os peptídeos modificados associam-se aos heterodímeros do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC), facilitando a apresentação desses antígenos às células T. Este processo é crucial para a subsequente ativação das células B, que passam a produzir autoanticorpos específicos, como o Fator Reumatoide (FR) e os Anticorpos Antiproteínas Citrulinadas (ACPAs) (CORSIERO, 2020; KLARESKOG; CATRINA; PAGET, 2018; VAN DER WOUDE; VAN DER HELM-VAN MIL, 2019). Estes biomarcadores são precursores dos sintomas clínicos da AR e estão relacionados com uma progressão mais agressiva da doença (MUELLER, 2021; SCHERER, 2020).

É importante destacar que a simples presença de ACPAs ou FR não desencadeia a sinovite por si só. Fatores adicionais, como a formação de complexos imunes e ativação do sistema complemento, são necessários para desencadear a sinovite clínica, que se caracteriza por uma intensa reação inflamatória na sinóvia, acompanhada pelo acúmulo de células inflamatórias (HOLERS, 2018; PILLINGER, 2019; SUO, 2020).

A persistência de antígenos específicos da AR nos tecidos articulares perpetua a ativação imune, resultando em um estado inflamatório crônico. Os macrófagos sinoviais (SSM) desempenham um papel crucial nesse processo, produzindo uma variedade de citocinas pró-inflamatórias, incluindo interleucina (IL)-1 β , IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF)- α . Estas citocinas são poderosos mediadores da inflamação e contribuem significativamente para a destruição do tecido articular (GUO, 2018; MCINNES; SCHETT, 2017a; UDALOVA; MANTOVANI; FELDMANN, 2016).

Paralelamente, os fibroblastos sinoviais (SSF) produzem predominantemente grandes quantidades de metaloproteinases de matriz e mediadores como prostaglandinas e leucotrienos, contribuindo ainda mais para a inflamação e dano articular. Estes fibroblastos também adquirem um fenótipo invasivo, responsável pelos danos à cartilagem e potencial migratório de uma articulação para outra, favorecendo a propagação da doença (SMOLEN, 2018; SMOLEN; LANDEWE; BIJLSMA, 2023).

Neutrófilos são as primeiras células imunes a alcançar a sinóvia inflamada, onde induzem a produção de espécies reativas de oxigênio e promovem a citrulinização de proteínas via enzima peptidil arginina deiminase 4 (PADI4) (KHANDPUR, 2013; LIAO, 2019; PAPAYANNOPOULOS, 2018). A atividade dos neutrófilos não se limita à produção de mediadores inflamatórios; eles também formam armadilhas extracelulares (NETs) contendo histonas citrulinadas, que são reconhecidas por anticorpos antiproteína citrulinada (ACPA), ampliando a resposta autoimune (PAPAYANNOPOULOS, 2018; PRATESI, 2014; WANG, Y., 2016).

Os macrófagos sinoviais desempenham um papel crucial na artrite reumatoide, produzindo uma gama de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina (IL)-1 β , IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF)- α . Estas citocinas são fundamentais não apenas para alimentar a inflamação, mas também contribuem diretamente para a destruição do tecido articular (GUO, 2018; SMOLEN, 2018; WEYAND; GORONZY, 2021). Adicionalmente, os macrófagos estão envolvidos na angiogênese sinovial, um processo que perpetua a inflamação crônica ao melhorar o suprimento de nutrientes e oxigênio para o tecido inflamado (KOCH, 2021; NGUYEN, 2018; RITCHLIN, 2020).

As células dendríticas na sinóvia inflamada desempenham um papel crucial na patogênese da artrite reumatoide, atuando como potentes células apresentadoras de antígenos. Elas exacerbam a resposta imune ao aumentar a expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I e II e moléculas coestimuladoras. Adaptando-se ao ambiente inflamado, essas células dendríticas adotam perfis imunogênicos, intensificando a resposta inflamatória através da secreção de citocinas como TNF- α , IL-1, IL-12, e IL-6, e promovendo a diferenciação de células T efectoras (BOLDISON; DAËRON, 2018; SEGURA; AMIGORENA, 2019; THOMAS, 2017).

Paralelamente, algumas células dendríticas podem adotar perfis tolerogênicos, buscando moderar a inflamação através do controle da diferenciação e atividade das células T reguladoras, potencialmente influenciando a resolução da inflamação. As

células variam significativamente em suas localizações e funções imunológicas dentro do tecido sinovial, contribuindo tanto para a perpetuação quanto para a moderação dos processos inflamatórios na artrite reumatoide (ANDERSON, 2017; MATTA, 2019; VAN DER ZWAN, 2018).

A patogênese da AR é profundamente influenciada por diferentes subtipos de células linfoides inatas (ILCs). As ILC1, incluindo células NK, predominam na membrana sinovial inflamada, aumentando a expressão de granzima B, que contribui para a autoimunidade e danos diretos à cartilagem. As ILC3 são notórias por sua produção excessiva de IL-17 e IL-22, exacerbando a inflamação e a destruição articular (BERNINK, 2017; CICCIA, 2019; ROBINETTE; COLONNA, 2018). Em contraste, os níveis de ILC2 diminuem nas fases ativas da AR, mas aumentam durante a remissão, indicando um papel regulatório na modulação da inflamação (CORDING et al., 2016; WAHID et al., 2018; MJOSBERG; SPITS, 2020).

Adicionalmente, quimiocinas como a CXCL-8 (também conhecida como IL-8) são cruciais na orquestração da mobilidade e atividade de neutrófilos dentro da sinóvia, onde promovem a adesão leucocitária e facilitam a migração para os tecidos sinoviais. Estes mediadores inflamatórios regulam a interação celular e a resposta imune local, a inflamação e contribuindo para os ciclos contínuos de dano e reparo articular intensificando (Z. SZEKANECZ, 2008) A destruição articular na artrite reumatoide é um processo complexo e multifatorial, no qual os osteoclastos desempenham um papel crítico (FIRESTEIN, 2020; MCINNES; SCHETT, 2017; SMOLEN, 2018).

Importância dos Osteoclastos na Artrite Reumatoide

Os osteoclastos são células gigantes multinucleadas fundamentais na reabsorção óssea, com diâmetros que variam de 20 a 100 μm . Essas células se originam de células progenitoras de monócitos/macrófagos derivadas de células-tronco hematopoiéticas, desempenhando um papel vital não só na manutenção da saúde óssea, mas também no desenvolvimento de condições patológicas, como a artrite reumatoide (AR), onde a reabsorção óssea excessiva é uma característica proeminente (BROWN; TURNER; LEE, 2022; PATEL; KIM; NGUYEN, 2023; SMITH; DOE, 2021).

Os osteoclastos aderem à superfície óssea mediante interações sinérgicas com integrinas e proteínas da matriz extracelular, formando junções especializadas que isolam a superfície óssea do meio extracelular adjacente. Utilizando bombas de prótons localizadas em sua borda em escova, os osteoclastos criam um ambiente ácido propício à solubilização do cálcio ósseo (BROWN; TURNER, 2020; GARCIA; WONG, 2021a; KIM; KIM, 2022).

Enzimas matriciais, como a catepsina K, a metaloproteinase 9 da matriz e a fosfatase ácida resistente ao tartarato tipo 5 (TRAP), desempenhadas por esses osteoclastos, são cruciais para a degradação da matriz óssea (BROWN; TURNER; LEE, 2022; SMITH; JOHNSON, 2021). Essa destruição da matriz óssea é particularmente prevalente na interface entre o tecido sinovial inflamatório e a superfície óssea periarticular, refletindo a significância dos osteoclastos na patologia da artrite reumatoide (GARCIA; WONG, 2021b; PATEL; BOUWENS, 2021).

A importância dos osteoclastos na artrite reumatoide é notavelmente evidenciada pela sua capacidade de degradar o tecido ósseo, um fenômeno central à progressiva destruição articular observada nesta condição (SMITH et al., 2020; BROWN; TURNER, 2022).

O mecanismo pelo qual os osteoclastos são diferenciados e ativados envolve a interação entre o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL), seu receptor RANK, e a osteoprotegerina (OPG) (GARCIA; WONG, 2021a; PATEL; LEE, 2023).

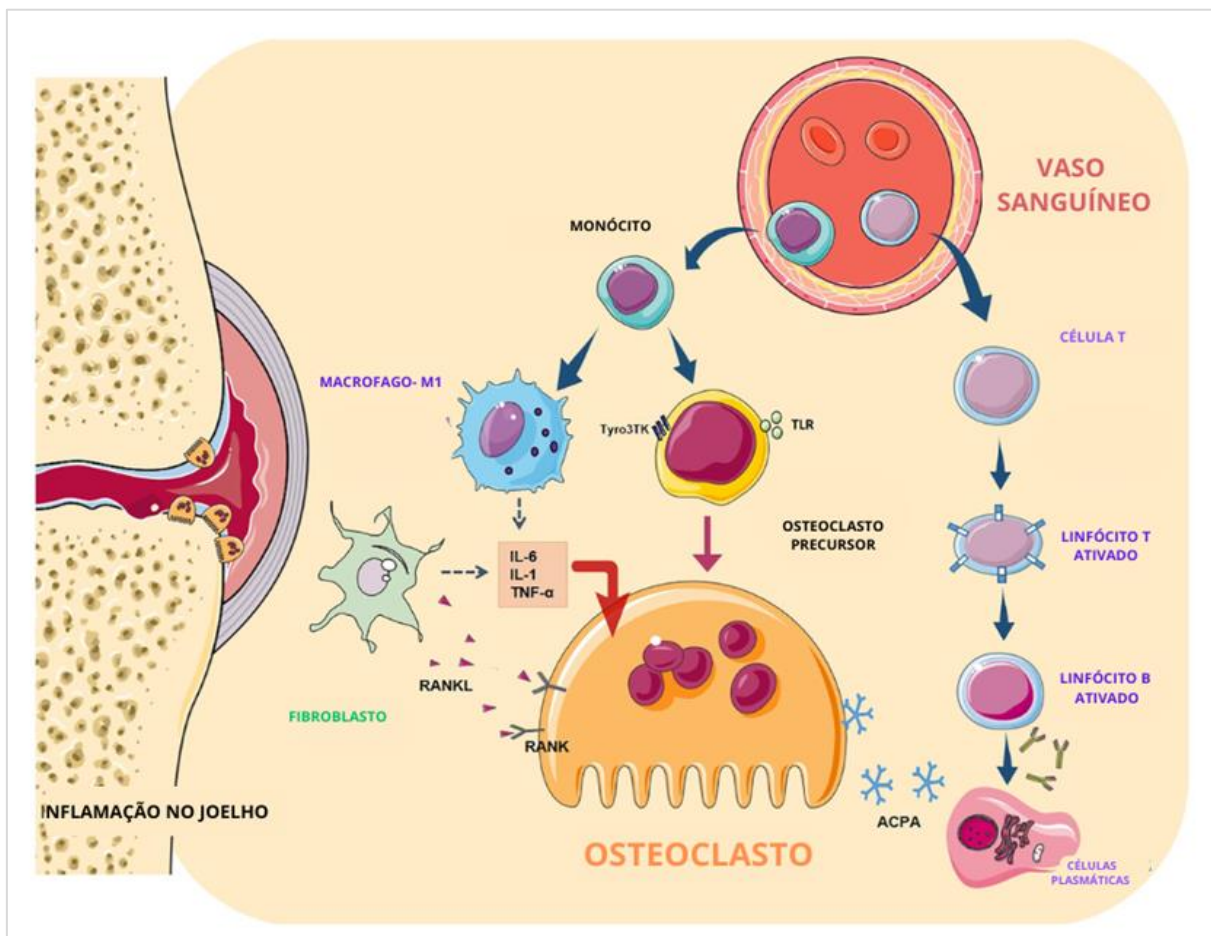
Esta interação é fundamental na modulação da reabsorção óssea (TEITELBAUM, 2019). O RANKL, uma citocina pertencente à superfamília do TNF,

pode ser encontrada em formas solúveis e membranares (BOYLE; SIMONET; LACEY, 2020). Sua ligação ao RANK nas células precursoras dos osteoclastos desencadeia uma cascata de sinalização que culmina na formação de osteoclastos funcionais (KONG, Y et al., 2021). Este processo é mediado pela ativação de várias enzimas de fosforilação e fatores de transcrição, incluindo NF- κ B, ERK, a quinase N-terminal de c-Jun, p38, c-Fos e NFATc1, essenciais para a maturação osteoclástica (KIM; KIM, 2022). O papel de NFATc1, um fator de transcrição chave, é particularmente crítico, pois após ser ativado, transloca para o núcleo onde induz a expressão de genes que promovem a diferenciação dos osteoclastos, enfatizando a relevância deste processo na homeostase óssea e na patologia óssea associada à AR.

Estudos em modelos animais de artrite inflamatória corroboraram a importância dos osteoclastos na erosão óssea articular associada à AR. Modelos induzidos por adjuvante, colágeno, transferência de soro e TNF demonstraram o papel crucial dessas células na patogênese da doença (HARRE; SCHETT, 2020). Experiências com camundongos desprovidos de osteoclastos revelaram uma proteção completa contra as erosões ósseas, sublinhando a essencialidade dos osteoclastos no processo erosivo associado a AR (KIM; KIM, 2022).

A ativação dos osteoclastos na artrite reumatoide é um processo complexo que envolve uma intrincada rede de sinais imunológicos, inflamatórios e celulares (Figura 8) (BOYLE; SIMONET; LACEY, 2020).

Figura 8 – Regulação da diferenciação de osteoclastos



Legenda: A diferenciação dos osteoclastos (OC) é um processo de múltiplas etapas, no qual citocinas e várias interações celulares afetam a diferenciação dos OCs desde o estado mononuclear até o estado terminal. Entre eles, autoanticorpos atuam diretamente nos OCs (e seus precursores) ou cooperam com células T e B para formar um círculo vicioso. Os receptores Toll-like (TLR) e Tyro3TK na superfície dos precursores de osteoclastos (OCPs) ligam-se aos seus ligantes específicos para afetar a diferenciação dos OCs. Macrófagos M1 secretam muitas citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e várias liases de matriz para ativar os OCs e agravar a reação inflamatória. Os fibroblastos-like sinoviais (FLS) são as células-chave na destruição óssea na artrite reumatoide (AR). Diversos fatores pró-inflamatórios permitem que eles expressem RANKL em grandes quantidades. Este se liga ao RANK na superfície de macrófagos e OCs e promove a maturação dos OCs através da cascata de sinalização NF- κ B.

Fonte: Adaptada de NIU et al., 2022.

Esta rede é fundamental para a compreensão da erosão óssea associada à AR, destacando o papel dos osteoclastos como mediadores críticos na patologia da doença (HARRE; SCHETT, 2020; TEITELBAUM, 2019). Os mecanismos subjacentes à ativação osteoclástica na AR abrangem diversos aspectos, desde a interação de citocinas pró-inflamatórias até o papel dos anticorpos anti-citrulinados (PATEL; NGUYEN, 2023; TEITELBAUM, 2019).

As citocinas TNF- α , IL-6 e IL-1, produzidas em abundância no ambiente inflamatório da AR, especialmente na sinovite, são cruciais na diferenciação e ativação dos osteoclastos (MCINNES; SCHETT, 2017b). Estas citocinas não apenas promovem a expressão de RANKL por células mesenquimais e sinoviais, mas também afetam diretamente as células precursoras de osteoclastos, criando um microambiente propício à osteoclastogênese (BOYLE; SIMONET; LACEY, 2020).

A interação entre o ligante do ativador do receptor do fator nuclear κ B (RANKL) e seu receptor RANK nas células precursoras de osteoclastos é essencial para essa diferenciação e ativação (KONG, Y et al., 2021; TEITELBAUM, 2019). O papel moderador da osteoprotegerina (OPG), que atua como um receptor "decoy" para RANKL, é crucial, mas na AR, a balança pende para a expressão aumentada de RANKL, favorecendo assim a formação de osteoclastos (BOYLE; SIMONET; LACEY, 2020).

A presença de anticorpos anti-citrulinados (ACPA) é também um fator distintivo na AR, associado à erosão óssea. Esses anticorpos identificam proteínas citrulinadas nas células precursoras de osteoclastos, estimulando sua diferenciação em células reabsorvedoras de osso por meio da produção autócrina de TNF (HARRE; SCHETT, 2020).

Este mecanismo destaca a conexão direta entre a autoimunidade e a ativação osteoclástica. Adicionalmente, a expressão sinérgica de NFATc1 induzida por TNF- α e IL-6 em monócitos humanos do sangue periférico é um passo chave na diferenciação de osteoclastos (BROWN; TURNER; LEE, 2022; KIM; PARK; LEE, 2023). A ação de inibidores de NFAT nesse processo reforça o papel desta via na patogênese da AR (BOYLE; SIMONET; LACEY, 2020).

A sinovite, com sua carga elevada de citocinas pró-inflamatórias e condições que favorecem a osteoclastogênese, contribui significativamente para a ativação osteoclástica, onde a severidade da inflamação sinovial se correlaciona diretamente com a extensão do dano ósseo (HARRE; SCHETT, 2020).

Tratamento para Artrite reumatoide

A terapia farmacológica para a artrite reumatoide (AR) abrange várias abordagens com o objetivo de controlar a inflamação e minimizar os danos articulares (SINGH et al., 2024; SMOLEN; LANDEWE; BIJLSMA, 2023). Entre os tratamentos mais comuns estão os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), glicocorticoides e os medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) (BURMESTER; POPE, 2023; SCOTT; WOLFE; HUIZINGA, 2023). Essas intervenções medicamentosas são fundamentais para reduzir os sintomas, retardar a progressão da AR e prevenir possíveis complicações (FRAENKEL et al., 2024). Cada uma dessas classes de medicamentos atua em diferentes mecanismos do processo inflamatório e da resposta imunológica, proporcionando alívio dos sintomas e retardando a progressão da doença (FIRESTEIN; MCINNES, 2023; KLARESKOG; CATRINA; PAGET, 2023).

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o ibuprofeno e o naproxeno, agem inibindo a enzima ciclooxigenase (COX), responsável pela síntese de prostaglandinas, prostaciclina e tromboxanos (GROSSER; RICCIOTTI; FITZGERALD, 2023). A enzima COX possui duas isoformas: COX-1, que regula funções homeostáticas, e COX-2, que é induzida durante o processo inflamatório (MITCHELL; WARNER; VANE, 2024). A inibição da COX-2 é particularmente importante no controle da inflamação na AR, pois reduz a produção de prostaglandinas inflamatórias (HINZ; BRUNE, 2023). Citocinas como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) desempenham um papel crucial na regulação positiva da síntese de COX-2 em resposta a estímulos inflamatórios (ALRASHID; SMITH; THOMPSON, 2024).

No entanto, o uso prolongado de inibidores de COX-2 pode estar associado a um risco elevado de efeitos colaterais como ulceração gastrointestinal, disfunção renal, hemorragia e insuficiência cardiovascular, devido à redução da síntese de prostaciclina, um inibidor natural da ativação das plaquetas (HINZ; BRUNE, 2023; MITCHELL; WARNER; VANE, 2024).

Os glicocorticoides, como a prednisona, são amplamente utilizados no tratamento de doenças autoimunes devido às suas potentes propriedades anti-inflamatórias. Eles penetram nas células e se ligam a receptores de esteroides no

citoplasma, formando um complexo que é translocado para o núcleo. No núcleo, esse complexo se liga a sequências específicas de DNA, suprimindo a transcrição gênica e impedindo a ativação de citocinas inflamatórias por fatores de transcrição como NFκB e AP-1 (RHEN; CIDLOWSKI, 2023). Além disso, reduzem a expressão de genes inflamatórios que codificam fatores de crescimento de células T, como IL-2, IFN-γ e IL-17, e diminuem a expressão de genes responsáveis pela codificação da COX-2, iNOS e ICAM-1 (BARNES, 2021). Concomitantemente, aumentam a expressão de genes anti-inflamatórios, incluindo a citocina IL-10 e o receptor "armadilha" de IL-1 (receptor de IL-1β tipo II) (BARNES, 2022). Possuem efeito potencial maior em comparação aos AINEs e podem ser utilizados tanto como uma terapia de transição quanto concomitantemente aos DMARDs, proporcionando um controle rápido da inflamação enquanto os DMARDs atingem sua eficácia completa.

Na AR, o tratamento com glicocorticoides a curto prazo é eficaz na redução da sinovite e, a longo prazo, contribui para a diminuição do dano articular (KIRWAN et al., 2023). No entanto, o uso prolongado desses medicamentos está associado a efeitos adversos significativos, como infecções e osteoporose, tornando essencial a avaliação cuidadosa da relação risco-benefício (RAVINDRAN, RACHAPALLI; CHOY, 2023).

Os medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) desempenham um papel fundamental no tratamento da AR, não apenas aliviando os sintomas, mas também modificando o curso da doença. Eles podem ser classificados em três categorias principais: DMARDs sintéticos convencionais (csDMARDs), DMARDs biológicos (bDMARDs) e DMARDs sintéticos direcionados (tsDMARDs) (FRAENKEL et al., 2024; SINGH et al., 2024).

Os DMARDs sintéticos convencionais incluem o metotrexato (MTX), frequentemente a primeira linha de tratamento para AR devido à sua eficácia e custo relativamente baixo. O MTX atua como um antagonista competitivo da diidrofolato redutase, inibindo a síntese de DNA e RNA, o que reduz a proliferação de linfócitos e aumenta a liberação extracelular de adenosina, que possui efeitos anti-inflamatórios (BURMESTER; POPE; CUTOLO, 2024; FRAENKEL et al., 2024; SINGH et al., 2024).

Outro csDMARD é a sulfassalazina, utilizada desde 1950, que se decompõe em 5-aminossalicílico e sulfapiridina no intestino, inibindo a NF-κB e outras vias pró-inflamatórias (WANG, W et al., 2023). A hidroxicloroquina, originalmente um antimalárico, é usada para AR leve a moderada, acumulando-se nos lisossomos,

elevando o pH lisossômico e inibindo a apresentação de antígenos, reduzindo a ativação de células T (BURMESTER; POPE; CUTOLO, 2024).

Os DMARDs biológicos incluem inibidores de TNF- α como etanercept, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe e golimumabe, que bloqueiam a atividade do TNF- α , uma citocina pró-inflamatória chave na AR, reduzindo a inflamação e a destruição articular (UDALOVA; MANTOVANI; FELDMANN, 2016). Outros agentes biológicos incluem o abatacepte, que modula a co-estimulação de linfócitos T, e o rituximabe, que direciona a proteína CD20 nos linfócitos B (GENOVESE; TAKEUCHI; SMOLEN, 2023). Os inibidores de IL-6, como tocilizumabe e sarilumabe, bloqueiam o receptor de IL-6, uma citocina envolvida na inflamação crônica e na resposta autoimune (OGATA et al., 2019).

Os DMARDs sintéticos direcionados, como os inibidores de JAK, incluem tofacitinibe, baricitinibe e upadacitinibe, que inibem a atividade das janus quinases (JAK), enzimas envolvidas na sinalização de várias citocinas pró-inflamatórias (VAN DER HEIJDE et al., 2023). A eficácia dos DMARDs varia entre os pacientes, com alguns respondendo bem ao tratamento inicial, enquanto outros podem necessitar de combinações de terapias. Os efeitos adversos também são variados e podem incluir infecções, toxicidade hepática, supressão da medula óssea e efeitos gastrointestinais. Os bDMARDs, embora eficazes, são caros e podem aumentar o risco de infecções graves. Os tsDMARDs oferecem uma nova abordagem, mas também apresentam riscos, como trombose venosa profunda (ALRASHID; SMITH; THOMPSON, 2024; BURMESTER; POPE; CUTOLO, 2024; SINGH et al., 2024).

Os avanços mais recentes no tratamento da AR incluem as terapias biológicas que visam especificamente alvos moleculares envolvidos na patogênese da doença. Os inibidores de TNF- α foram os primeiros agentes biológicos licenciados, seguidos por outros como o abatacepte, que modula a co-estimulação de linfócitos T; o rituximabe, que direciona a proteína CD20 nos linfócitos B; e o tocilizumabe, um anticorpo monoclonal que bloqueia os receptores de IL-6 (GENOVESE; TAKEUCHI; SMOLEN, 2023; WEINBLATT; KURITZKY; MORELAND, 2023). Esses agentes mostraram-se altamente eficazes, especialmente em pacientes que não respondem a outros tratamentos (GENOVESE; TAKEUCHI; SMOLEN, 2023; SMOLEN et al., 2023).

Embora os DMARDs tenham revolucionado o tratamento da AR, há uma necessidade contínua de desenvolver terapias mais seguras e eficazes. A personalização do tratamento, baseada na resposta individual e no perfil de risco, é

crucial para otimizar os resultados e minimizar os efeitos adversos (SINGH et al., 2024).

A prática regular de exercícios físicos e a fisioterapia são essenciais para manter a função muscular e a mobilidade articular, aliviando a dor e melhorando a capacidade funcional dos pacientes (RAUSCH OSTHOFF et al., 2018). Terapias psicológicas, como a terapia cognitivo-comportamental, são fundamentais para ajudar os pacientes a lidarem com a dor crônica e o estresse, promovendo a saúde mental e uma melhor qualidade de vida (MATCHAM et al., 2021). Adotar um estilo de vida saudável, com uma dieta equilibrada rica em nutrientes anti-inflamatórios e a manutenção de um peso adequado, também é crucial para aliviar a pressão nas articulações e reduzir os sintomas da AR (TEDESCHI et al., 2017).

O suporte social é igualmente importante. Participar de grupos de apoio oferece aos pacientes um espaço para compartilhar experiências e estratégias de enfrentamento, fortalecendo o senso de comunidade e apoio emocional (PRIMDAHL et al., 2016). Além disso, técnicas complementares como acupuntura e terapias de massagem podem proporcionar alívio adicional da dor e relaxamento (VITETTA et al., 2018).

A terapia da AR continua a evoluir com o desenvolvimento de novos medicamentos e abordagens terapêuticas. Enquanto os tratamentos tradicionais como AINEs, glicocorticoides e DMARDs permanecem fundamentais, as terapias biológicas e os tratamentos alternativos oferecem novas esperanças para os pacientes (SMOLEN et al., 2023; WEINBLATT; KURITZKY; MORELAND, 2023).

No contexto do tratamento da artrite reumatoide, os compostos bioativos presentes nos alimentos emergem como uma promissora proposta terapêutica. Compostos bioativos podem ser definidos como nutrientes e/ou não nutrientes com ação metabólica ou fisiológica específica (KURAOKA-OLIVEIRA; CARVALHO; SILVA, 2020; KURAOKA-OLIVEIRA et al., 2020).

Esses compostos exercem seus efeitos por meio de diversos mecanismos, incluindo ação antioxidante, ativação de enzimas, bloqueio de toxinas virais ou antibacterianas, inibição da absorção de colesterol, diminuição da agregação plaquetária e destruição de bactérias gastrointestinais nocivas (ABBASI-PARIZAD et al., 2020; KURNIA; ISKANDAR; FAUZI, 2021). Além disso, estão associados à regulação de vias de sinalização celular envolvidas na proliferação celular, apoptose,

angiogênese e metástase, oferecendo benefícios significativos em processos inflamatórios (KURNIA; ISKANDAR; FAUZI, 2021).

Doenças crônicas, como diabetes, obesidade, câncer, doenças cardiovasculares e artrite reumatoide, representam as principais causas de mortalidade. Estudos epidemiológicos e experimentais demonstram consistentemente que dietas ricas em alimentos contendo compostos bioativos estão associadas a uma menor incidência dessas patologias (TEDESCHI et al., 2017). Entre os compostos bioativos identificados que conferem funcionalidade aos alimentos, incluem-se carboidratos não digeríveis (fibras solúveis e insolúveis), antioxidantes (como polifenóis, carotenoides, tocoferóis, tocotrienóis, fitoesteróis, isoflavonas e compostos organossulfurados), esteroides vegetais e fitoestrógenos (KURAOKA-OLIVEIRA; CARVALHO; SILVA, 2020; KURAOKA-OLIVEIRA et al., 2020).

Utilizamos a terminologia "nutracêutico" para descrever substâncias reconhecidas como nutrientes que, quando consumidas, conferem benefícios fisiológicos significativos ao organismo humano. Esses nutracêuticos podem ser encontrados tanto em componentes individuais dos alimentos quanto em alimentos inteiros. Frequentemente chamados de "farmaconutrientes", os nutracêuticos contêm nutrientes que influenciam ou auxiliam funções metabólicas e fisiológicas (CAPURSO; BELLANTI; TULLIO, 2021; GRANATO; NUNES; BARBA, 2021; PATEL; BOUWENS, 2021).

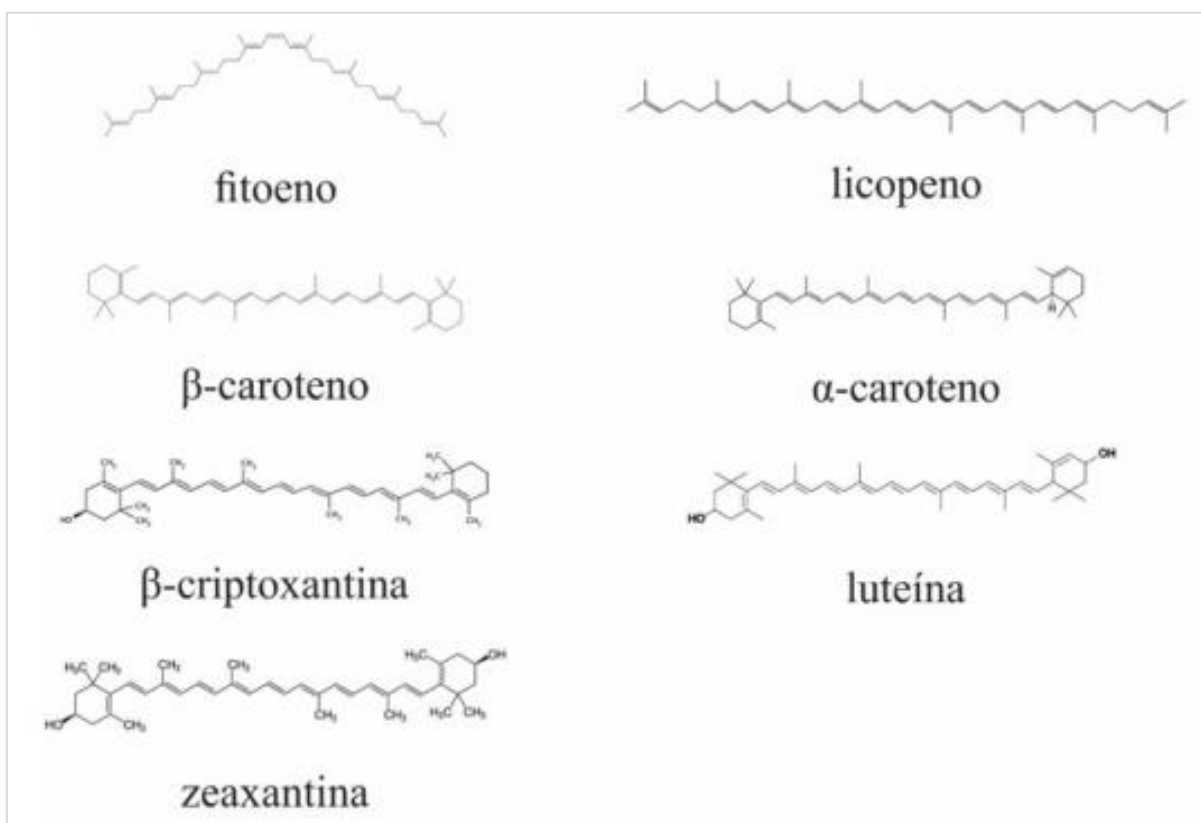
Apesar do vasto potencial, os nutracêuticos enfrentam desafios relacionados à regulamentação, padronização e à necessidade de evidências clínicas robustas que comprovem sua eficácia (GRANATO; NUNES; BARBA, 2021; RAO; RAO, 2020). Com o progresso contínuo espera-se que os nutracêuticos assumam um papel ainda mais significativo na promoção da saúde (SHAHIDI; AMBIGAIPALAN, 2020).

Entre os compostos bioativos, destacam-se os carotenoides. Estes pigmentos, responsáveis pelas cores em muitas frutas e vegetais, não apenas enriquecem nossa dieta, mas também oferecem funções essenciais na proteção da saúde humana, agindo como poderosos antioxidantes e agentes anti-inflamatórios (GAMMONE; RICCONI; D'ORAZIO, 2021; ZHOU; ERDMAN, 2021).

Carotenoides

Carotenoides (Figura 9) são pigmentos, abundantemente distribuídos na natureza, com diversas estruturas e funções. São responsáveis pelas cores amarelo, laranja e vermelho, encontradas nas frutas, folhas, flores, bactérias, algas. Mamíferos são incapazes de sintetizá-los sendo necessário obtê-los por meio da alimentação (BOHN, 2021; SCHWEIGGERT, 2020; ZHANG, H., 2020).

Figura 9 – Representação esquemática simplificada dos principais carotenoides sintetizados pelos vegetais

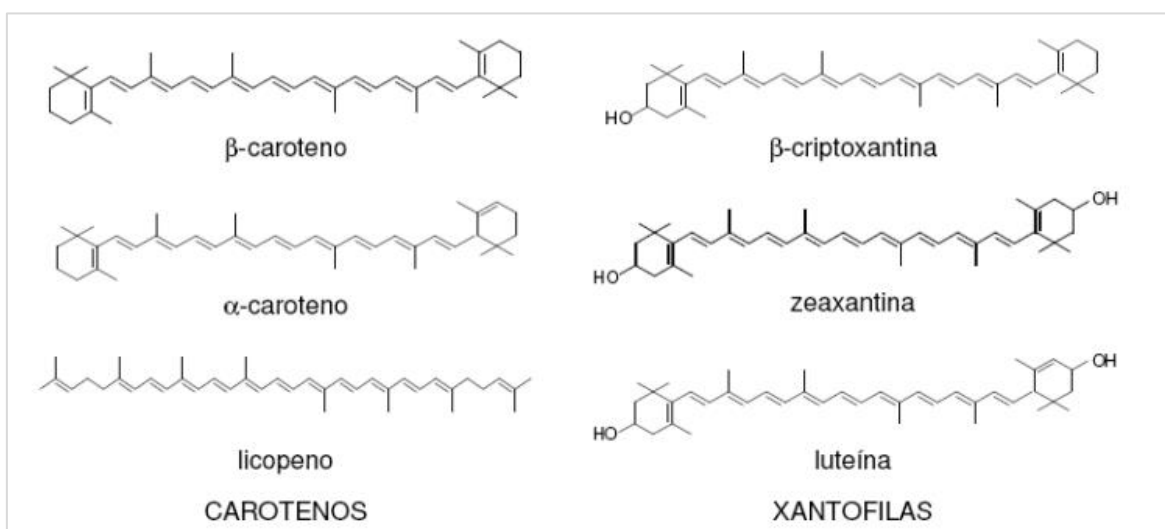


Fonte: Adaptada de GAMMONE; RICCONI; D'ORAZIO, 2021.

A quantidade presente no alimento pode variar de acordo com a variedade vegetal, forma de cultivo, estágio de maturação, condições pós-colheita e ao modo de preparo para consumo. Sua estrutura química é caracterizada por tetraterpenóides (C_{40}), isto é, constituído por 8 isoprenóides (C_5) com cinco átomos de carbono,

totalizando 40 carbonos. Não seguem essa regra a crocetina (C₂₀) pigmento natural encontrado na flor do açafrão e bixina (C₂₄) principal pigmento do urucum por possuírem um menor número de carbonos em sua estrutura (DE ROSSO, 2021; GUPTA, P., 2020; JOHNSON, 2021). São subdivididos em dois grandes grupos os carotenos e xantofilas (Figura 10) (BOHN, 2021; SCHWEIGGERT, 2020; ZHANG, H., 2020).

Figura 10 – Carotenos e xantofilas



Fonte: Adaptada de RODRIGUEZ-AMAYA, 2015.

Os carotenos são hidrocarbonetos poliênicos com vários graus de insaturação, por exemplo, alfa e betacaroteno e licopeno. A insaturação está diretamente relacionada ao seu caráter colorífico, visto que quanto mais insaturação maior a absorção nas bandas de comprimento de onda (BRITTON, 2020; KHOO, 2020; RODRIGUEZ-AMAYA, 2021).

Por sua vez, as xantofilas são sintetizadas a partir dos carotenos, por meio de hidroxilação e epoxidação (LIU, L., 2021; ZHANG, H., 2020; ZHAN, P., 2022).

O carotenoide mais abundante encontrado em alimentos é o betacaroteno (JING et al., 2022; SCHWEIGGERT, 2020; TANG, 2021). Dentre os não percussores da vitamina A destaca-se o licopeno por apresentar benefícios significativos à saúde através de outros mecanismos biológicos.

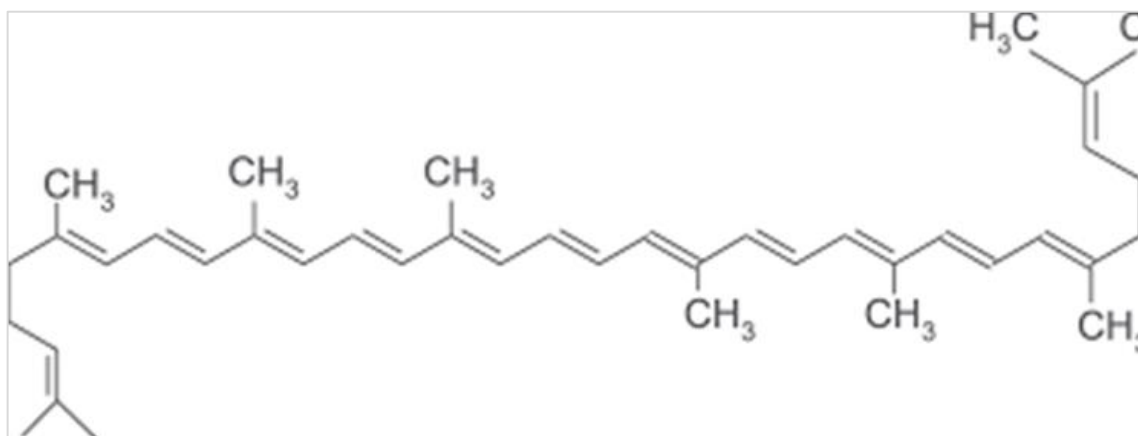
Entre estes, o licopeno destaca-se não apenas por sua intensa pigmentação vermelha, mas também por seu poder antioxidante, que é consideravelmente superior ao do beta-caroteno (BURTON-FREEMAN, 2022; PALOZZA, 2020; RAO; RAO, 2020). Encontrado predominantemente em tomates e outros alimentos vermelhos, o licopeno é reconhecido por suas robustas funções antioxidantes, que apresentam ação direta contra o câncer, atuando em vias de sinalização de fatores de crescimento e progressão do ciclo celular (DAS, 2021; MAIANI, 2022; ROWLES, 2020).

Este carotenoide não-provitamina A possui uma estrutura molecular única composta por uma série de ligações duplas conjugadas, o que lhe confere uma excepcional capacidade de neutralizar radicais livres e proteger as células contra o estresse oxidativo (KIM, J., 2020a; MAIANI, 2022; NIEMAN, 2021). Suas funções estendem-se à modulação de processos inflamatórios e à melhoria da comunicação celular, o que potencializa sua eficácia na prevenção de doenças cardiovasculares e certos tipos de câncer (BONET et al., 2020; IMRAN et al., 2021). Nas aplicações de saúde, o licopeno é explorado tanto na nutrição preventiva quanto em estratégias terapêuticas, destacando-se em estudos que correlacionam seu consumo regular com redução no risco de patologias crônicas e melhoria no perfil de saúde geral (FORD, 2020; KONG, K., 2021; PAUR, 2020).

Licopeno

O licopeno ($C_{40}H_{56}$) (Figura 11) é o pigmento lipossolúvel responsável pela coloração vermelha à rosada presente nos alimentos. Está entre os 700 carotenoides distribuídos na natureza, e entre os 20 encontrados em tecidos e plasma humano (GRABOWSKA, 2020; RAO, 2021; RAO; RAO, 2020; YAMAGUCHI, 2021).

Figura 11 – Estrutura química do Licopeno



Fonte: Adaptada de GU; TING et al.2023.

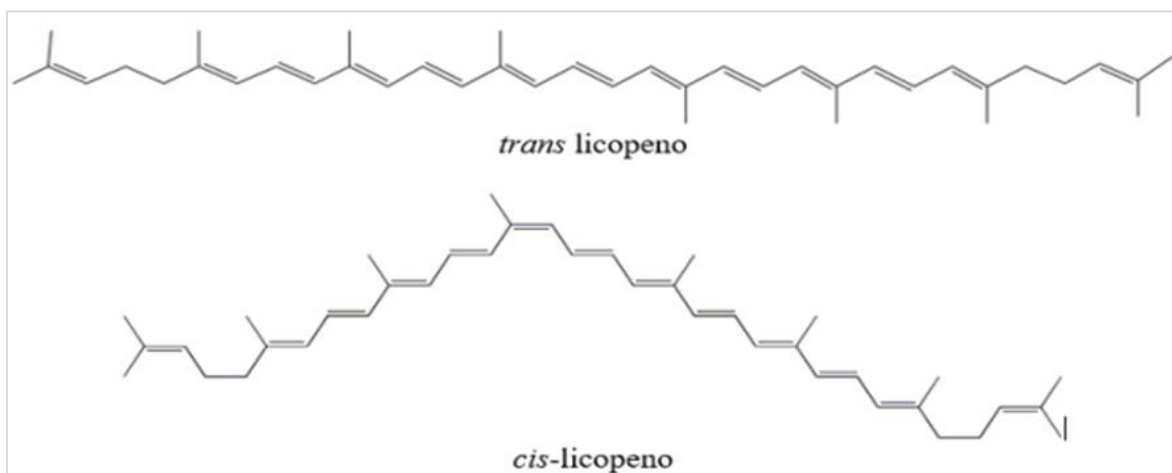
As principais fontes naturais de licopeno, são o tomate, goiaba vermelha, melancia, mamão e pitanga (ALBANES, 2021; POOJARY, 2020). A maior quantidade de licopeno encontra-se presente na casca de seus alimentos e aumenta conforme o amadurecimento. Variações em relação a quantidade podem ser apresentadas devido ao clima, variedade genética, manejo pós-colheita, armazenamento e clima (CHAPPELL, 2020; KIM, J., 2021; PERVEEN, 2022; SCHMIDT, 2020). Alimentos submetidos a processos térmicos podem otimizar os níveis de licopeno quando comparados aos alimentos in natura, pois o efeito térmico torna-se importante ao provocar o rompimento de sua membrana lipídica. O calor é necessário para a simples liberação da matriz do alimento, pois a localização intracelular, além do fato de a matriz celular ser intacta, pode interferir na biodisponibilidade do licopeno em frutas e verduras (BADIN et al., 2021; TAHMASEBI; EMAM-DJOMEH, 2021; TAKÁCS et al., 2020).

Sua estrutura acíclica e simétrica é caracterizada por quarenta carbonos dispostos em onze duplas ligações conjugadas e duas duplas não conjugadas. Em virtude de seu sistema de duplas ligações conjugadas constitui o cromóforo responsável pela coloração vermelha, quando esse sistema conjugado aumenta, a cor também é intensificada (KIM, J., 2021; ZHANG, H., 2020; ZHANG, P., 2022).

Sua estrutura possibilita as formas isoméricas *trans* e *cis* (Figura 12), sua forma *cis* é extremamente instável, sendo assim a forma isomérica *all-trans* primária encontrada nos alimentos. Entretanto, pode sofrer mono ou poli-isomerização pela

luz, energia térmica ou reações químicas para a forma isomérica *cis*, extremamente bioativa (RAO, 2021; SMITH, 2023; STAHL, 2020).

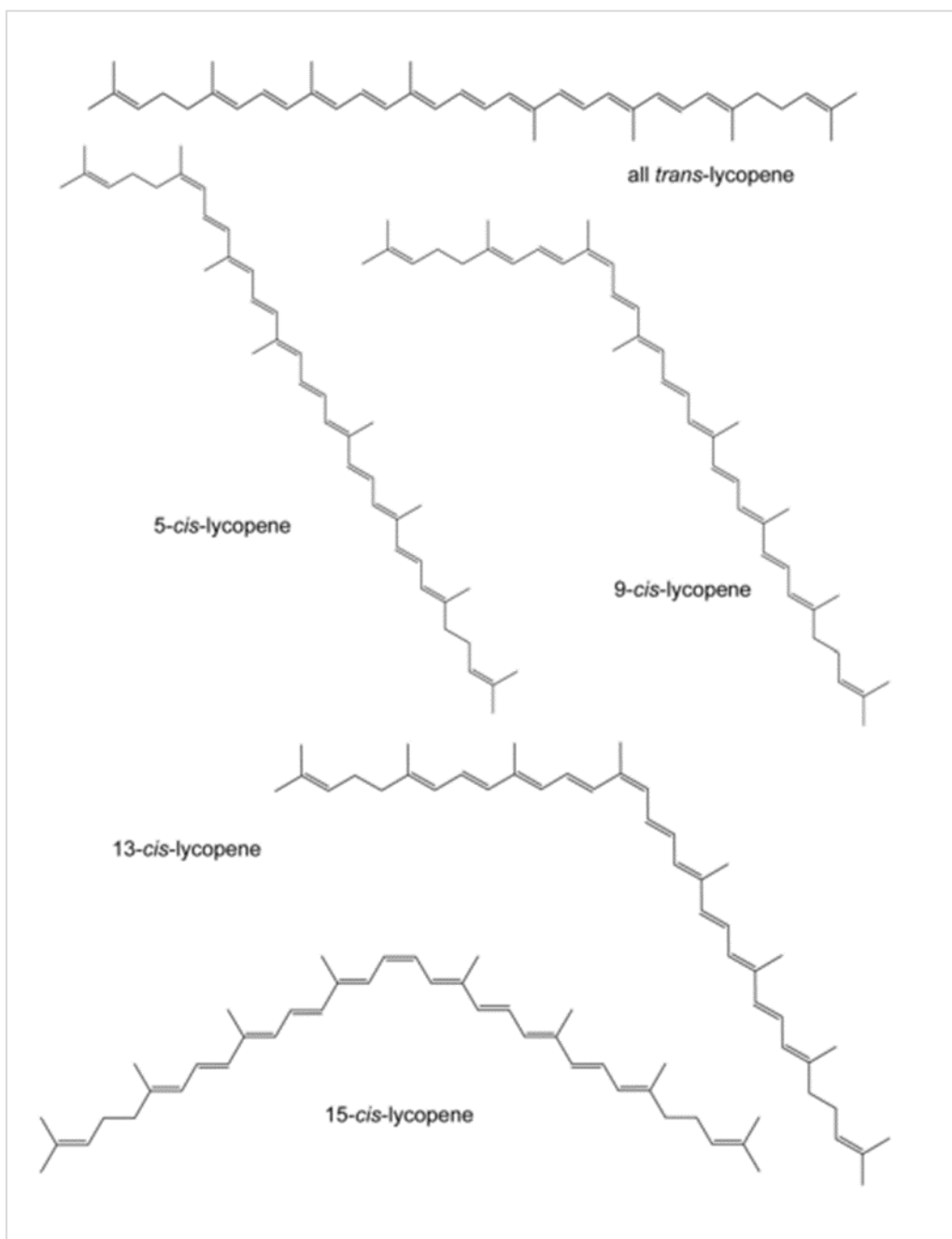
Figura 12 – Representação das configurações *cis* e *trans* de uma molécula de licopeno



Fonte: Adaptada de KIM, J., 2021.

A biodisponibilidade do licopeno é influenciada pelas suas formas isoméricas. Embora a maioria do licopeno esteja na forma isomérica all-trans, os cisisômeros (Figura 13) são mais eficientemente absorvidos pelo corpo humano devido ao seu tamanho reduzido e maior solubilidade em micelas (COOPERSTONE, 2022; FAILLA, 2021; KOPEC, 2020).

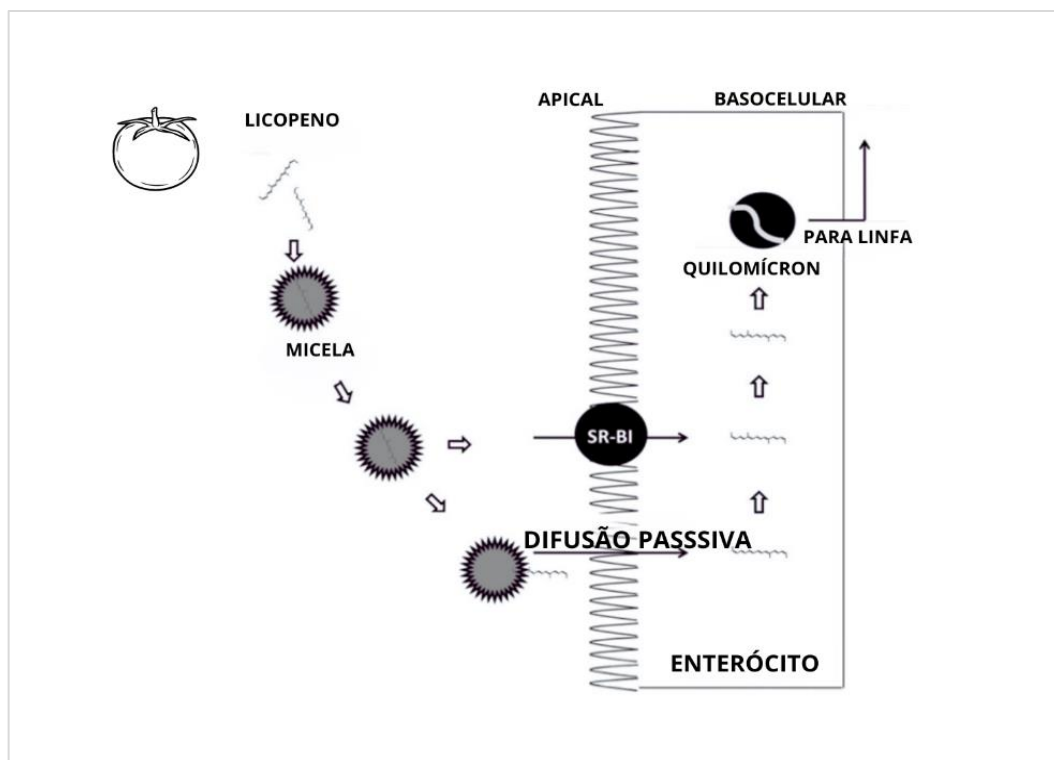
Figura 13 – Estrutura química do licopeno e de seus isômeros



Fonte: Adaptada de RAO, 2021.

A absorção do licopeno (Figura 14), proveniente da dieta, ocorre de maneira passiva. Este processo inicia-se quando o alimento é incorporado às micelas de gordura ingeridas, sendo então absorvido pela mucosa intestinal através de difusão passiva (MORAN, 2021; UNLU, 2020).

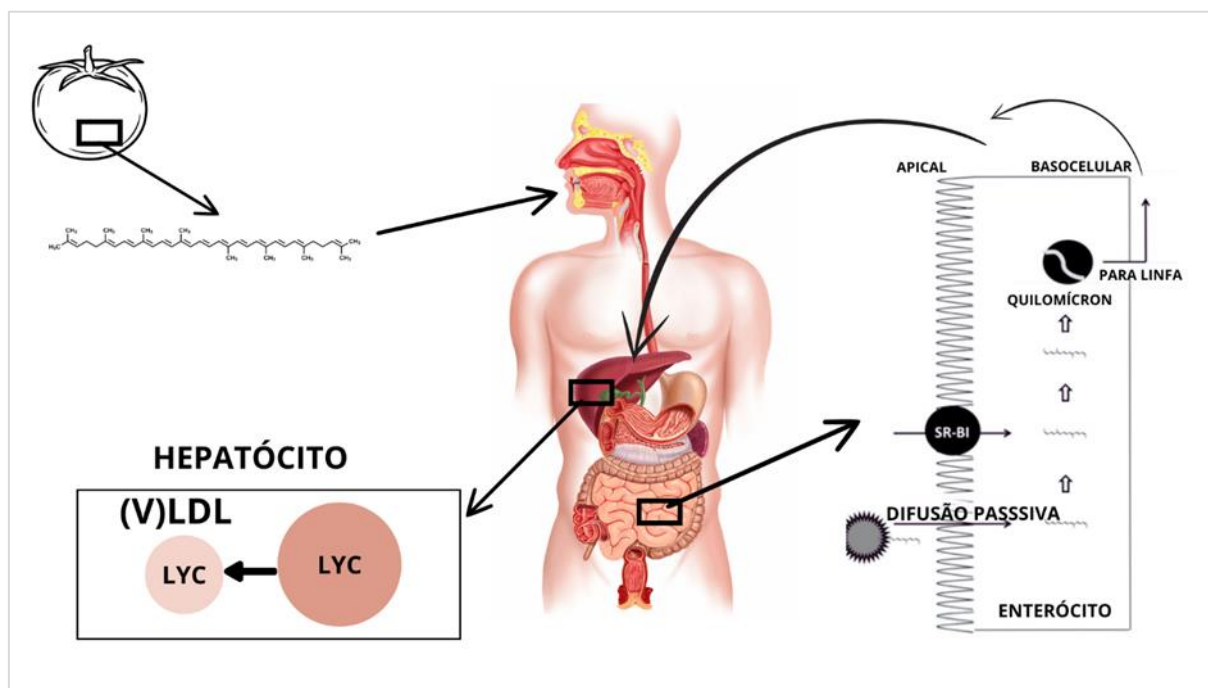
Figura 14 – Absorção do Licopeno



Fonte: Adaptada de RAO; AGARWAL, 2021.

Uma vez absorvido pelos enterócitos, o licopeno é transportado no organismo por meio de quilomícrons, uma proteína plasmática que consiste em uma grande gota de triglicerídeos estabilizada por um revestimento de proteína e fosfolípidos, responsável pelo transporte de lipídios provenientes da dieta (BLANER, 2021; YONEKURA, 2020). Os enterócitos liberam quilomícrons na linfa e depois na circulação portal, onde lipases lipoprotéicas extra-hepáticas podem degradá-los parcialmente em remanescentes de quilomícrons. Nos hepatócitos, o conteúdo remanescente é reembalado em lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e distribuído para os tecidos através da corrente sanguínea (Figura 15).

Figura 15 – Processo de absorção do licopeno (lyc)



Legenda: O processamento térmico aumenta a biodisponibilidade e cria isômeros trans e cis de lyc. A absorção é melhorada com a ingestão de gordura dietética. Nos intestinos, lyc entra nos enterócitos por difusão passiva ou facilitada pelo receptor SR-B1. Lyc é incorporado em quilomícrons, transportado para o fígado via circulação linfática, e reembalado em (V)LDL nos hepatócitos.

Fonte: Adaptado de UNLU, 2020.

O licopeno acumula-se preferencialmente no fígado, mas também pode ser encontrado em outros órgãos, incluindo o tecido adiposo, glândulas adrenais, testículos, ovários, rins, pulmões, pele e próstata (BROWN, M., 2020; GAO, S., 2022; JAZAERI, 2021; SHI; MAGUER, 2021).

Estudos indicam que os níveis de licopeno no plasma e nos tecidos correspondem à ingestão diária. Contudo, a distribuição desse nutracêutico pode ser influenciada por diversos fatores, como idade, sexo, raça, consumo de álcool e tabaco, níveis de lipídios sanguíneos, variações genéticas relacionadas à absorção e ao metabolismo lipídico, composição corporal, funcionamento hormonal e a presença de outros carotenoides (LI, 2022; REBOUL, 2020; WAGNER, 2021).

Essa complexa interação entre fatores dietéticos e biológicos destaca a importância de considerar variáveis individuais ao avaliar os benefícios do licopeno para a saúde.

O processo metabólico do licopeno é caracterizado por uma série de reações enzimáticas e químicas que resultam na formação de diversos licopenoides. Em

mamíferos, tal processo é mediado pela β -caroteno oxigenase 1 (BCO1), expressa pelo gene homônimo, responsável pela cisão do β -caroteno e dos apocarotenoides no citosol. Paralelamente, a β -caroteno oxigenase (BCO2), localizada nas mitocôndrias e codificada por um gene distinto, atua de maneira excentricamente na cisão de uma vasta gama de carotenoides e apocarotenoides (AMENGUAL, 2020; HARRISON, 2021). Estudos utilizando modelos animais elucidaram que, ao contrário de outros carotenoides precursores da vitamina A, processados pelo caroteno 15,15-oxigenase (CMO1), o licopeno é, especificamente, metabolizado pelo caroteno 9',10'-oxigenase (CMO2) (AMENGUAL, 2020; HARRISON, 2021; LI, 2022).

A atenção voltada para o licopeno tem aumentado devido ao seu notável potencial antioxidante, que supera significativamente o do beta-caroteno. Essa eficácia é atribuída à rica presença de duplas ligações conjugadas em sua estrutura (KIM, J., 2021; SALEM, 2023; STAHL, 2020).

Propriedades biológicas do licopeno

O licopeno apresenta uma ampla gama de propriedades biológicas que são de grande interesse para a pesquisa científica e a aplicação terapêutica. As propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias do licopeno são especialmente relevantes em diversos contextos de saúde.

No estudo com modelo murino de prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica (CP/CPPS), utilizou-se diferentes concentrações (0, 1, 5 ou 10 mg/kg) de licopeno administradas por gavagem diária durante uma semana. Observou-se que o licopeno induziu melhorias histopatológicas significativas na próstata, tais como redução do edema, diminuição da infiltração leucocitária e reparação do epitélio glandular. Adicionalmente, o tratamento com licopeno resultou em uma redução notável do volume dos tumores, com uma diminuição de mais de 50% no tamanho dos tumores LNCaP, demonstrando a eficácia do licopeno na redução do crescimento tumoral de maneira dose-dependente.

Não obstante, o tratamento levou à redução de marcadores inflamatórios, incluindo as quimiocinas MCP-1 e MIP-1 α , bem como as citocinas TNF α , IL-1 β , IL-2, e IL-6. Foi observado também um aumento nos antioxidantes endógenos, como

catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-PX) e superóxido dismutase total (T-SOD), acompanhado de uma diminuição nos níveis de malondialdeído, um marcador de peroxidação lipídica. Esses resultados destacam o potencial terapêutico do licopeno na mitigação dos sintomas e danos associados à CP/CPPS, evidenciando seu papel tanto na modulação da resposta inflamatória quanto na proteção antioxidante (SMITH, 2023).

No âmbito da oncologia, o licopeno demonstrou eficácia na inibição da proliferação de células tumorais, especificamente alvejando células com amplificação do gene Cyclin E1 (CCNE1), notavelmente em câncer gástrico. Adicionalmente, pesquisas focadas em câncer colorretal, como o estudo realizado por Cha et al. (2017), destacaram a capacidade do licopeno de moderar a ativação de vias de sinalização cruciais envolvidas na inflamação, como NF- κ B e JNK. Licopeno foi administrado em concentrações de 0, 10, 20 e 30 μ M a células de câncer colorretal humano SW480 estimuladas com lipopolissacarídeo (LPS). Esta configuração foi utilizada para avaliar os efeitos anti-inflamatórios do licopeno.

Os resultados demonstraram uma diminuição significativa e dependente da dose na expressão de mRNA de citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-1 β e IL-6, bem como das enzimas inflamatórias iNOS e COX-2. Essa diminuição está correlacionada com reduções nas concentrações de óxido nítrico (NO) e prostaglandina E2 (PGE2), confirmando ainda mais as propriedades anti-inflamatórias do licopeno.

A redução desses biomarcadores indica que o licopeno não apenas suprime a inflamação, mas também pode contribuir para a redução do volume tumoral e a inibição da progressão do tumor em câncer colorretal. As expressões proteicas de NF- κ B e JNK, que são fundamentais na resposta inflamatória e progressão do tumor, também foram significativamente diminuídas. Esses achados sugerem que o licopeno, através de sua modulação de vias inflamatórias e promotoras de tumor chave, oferece benefícios terapêuticos potenciais no manejo e potencial prevenção do câncer colorretal, especialmente considerando os efeitos dependentes da dose observados em concentrações mais altas de 30 μ M.

Análises no contexto do diabetes mellitus indicaram que o licopeno minimiza a inflamação e a apoptose nas ilhotas pancreáticas. Esse tratamento resultou em um incremento na secreção de insulina e uma redução nos níveis de glicose em jejum. Melhorias no perfil lipídico também foram notadas, associadas à inibição da via TLR4/MyD88/NF- κ B (LIU, Y., 2023).

Em relação a obesidade e distúrbios metabólicos induzidos por dieta rica em gorduras (HFD) em ratos, o licopeno (LYC) foi administrado oralmente em doses de 25 e 50 mg/kg diariamente por três meses. Os resultados indicaram que a suplementação com LYC conseguiu reverter de maneira dose-dependente as alterações negativas causadas pela HFD. Essas alterações incluíam aumento significativo no ganho de peso, peso do fígado, colesterol, triglicerídeos e LDL-c, além de uma redução nos níveis de HDL-c.

Os ratos alimentados com HFD apresentaram altos níveis de glicose e insulina no sangue e baixos níveis de PPAR- γ . Também foram observados níveis reduzidos de biomarcadores antioxidantes (Superóxido Dismutase (SOD), Catalase (CAT), Glutathione Peroxidase (GPx), Glutathione Redutase (GR) e Glutathione (GSH)) e elevados níveis de Malondialdeído (MDA), Óxido Nítrico (NO) e mediadores inflamatórios (IL-1 β , TNF- α , MPO), bem como aumentos em índices aterogênicos e marcadores de fibrose (TGF- β 1 e α -SMA). A suplementação com LYC promoveu uma inversão significativa dessas alterações, evidenciando sua capacidade antioxidante, anti-inflamatória e antifibrótica, apontando seu potencial terapêutico no manejo da obesidade e patologias associadas (ALBRAHIM, 2021).

A compilação dessas descobertas sublinha o valor do licopeno não apenas como nutriente, mas como um promissor agente terapêutico contra uma série de patologias caracterizadas por processos inflamatórios e oncogênicos. A crescente base de evidências sugere a importância de realizar estudos clínicos adicionais para avaliar de maneira abrangente o impacto do licopeno em diferentes condições de saúde, com o objetivo de desenvolver estratégias preventivas e terapêuticas contra diversas formas de câncer, incluindo o de próstata, e outras doenças crônicas inflamatórias crônicas (ALBRAHIM, 2021; BLANER, 2021; KIM, J., 2021; LIU, Y., 2023; SALEM, 2023).

Apesar das propriedades benéficas do licopeno como um poderoso antioxidante na prevenção de doenças crônicas, sua utilização é limitada por desafios significativos relacionados à sua obtenção, lipofilicidade e baixa biodisponibilidade. A complexidade na purificação do licopeno e seu custo elevado dificultam sua aplicação em larga escala, enquanto sua alta lipofilicidade reduz a eficiência de absorção no trato gastrointestinal. Além disso, a biodisponibilidade do licopeno é restrita, variando entre 10 e 30%, com sua estabilidade sendo suscetível à degradação por fatores como luz, calor e oxigênio (GAO, S., 2022; MORAN, 2021; UNLU, 2020). Essas limitações

são exacerbadas pela dependência da matriz alimentar na qual o licopeno é incorporado, afetando diretamente a absorção e a eficácia do composto.

Neste contexto, a nanotecnologia apresenta-se como uma solução inovadora para superar essas barreiras. O uso de técnicas de nanoencapsulação pode proteger o licopeno contra condições ambientais adversas e melhorar sua solubilidade, biodisponibilidade e estabilidade. Essas nanopartículas podem facilitar a entrega direcionada do licopeno, permitindo uma liberação controlada no local desejado e potencializando seus efeitos terapêuticos (AMENGUAL, 2020; ROSTAMABADI; FALSAFI; JAFARI, 2019; VENTOLA, 2017).

A aplicação de nanotecnologia na formulação de produtos à base de licopeno não só promete maximizar os benefícios deste carotenoide, mas também abre novas possibilidades para seu uso efetivo na prevenção e tratamento de doenças associadas ao estresse oxidativo e inflamação. Portanto, a integração da nanotecnologia nas formulações de licopeno é uma estratégia promissora para ampliar seu potencial terapêutico e funcional (ALBRAHIM, 2021; HARRISON, 2021; PATEL; BOUWENS, 2021).

Nanotecnologia

Essencialmente, a nanotecnologia aborda dimensões e limites na escala de 0,1 a 100 nanômetros ($1 \text{ nm} = 10^{-9} \text{ metros}$); contudo, o conceito atual pode ser expandido para estruturas até 1000 nm. Esta tecnologia se destaca pelo desenvolvimento de materiais e sistemas cujas propriedades físicas, químicas e biológicas são transformadas em nível atômico, dando origem a fenômenos e processos inovadores (MURTHY, 2021; ROCO, 2020).

A nanotecnologia facilita o manuseio e a administração de compostos bioativos que apresentam desafios como volatilidade, viscosidade, baixa solubilidade em água e dificuldades na liberação controlada do composto ativo sob condições específicas (BHATT; AL., 2021; JAIN; KUMAR, 2020). Permite aprimorar as propriedades organolépticas de produtos, mascarando sabores, odores e cores indesejáveis, bem como proteger as moléculas da degradação ou perda de função devido à exposição à

luz, oxigênio, variações de pH, umidade ou interações com outros componentes da matriz alimentar (PARVEEN; SAHOO, 2020; WANG, H et al, 2023).

Ao reduzir o tamanho das partículas de um composto bioativo, como o licopeno, verifica-se um aumento na solubilidade e na velocidade de dissolução, o que resulta em um significativo aumento de sua biodisponibilidade (JAIN; KUMAR, 2020; RAI et al, 2021). Essa alteração permite a incorporação do composto ativo em concentrações elevadas, garantindo a entrega do ingrediente ativo de maneira controlada e sustentada durante o transporte até o local de ação específico (SHARMA; KHURANA, 2021; SILVA; SOARES, 2020).

Essa tecnologia é capaz de minimizar a oxidação e a degradação no sistema gastrointestinal, direcionando o composto para as células epiteliais do intestino delgado e, após a absorção, protegendo o ingrediente ativo na corrente sanguínea. Esses processos contribuem para uma melhoria significativa na absorção e biodisponibilidade do composto (CHEN, J et al, 2022; PATEL; LEE, 2023; WANG, H et al, 2022; 2023).

As nanopartículas podem ser capturadas pelas células por meio de diferentes vias de endocitose, como fagocitose e pinocitose, influenciadas por uma miríade de fatores, incluindo o tamanho, a forma e as propriedades superficiais das nanopartículas (NPs) (SHANG; NIENHAUS; NIENHAUS, 2021). Essa complexidade apresenta desafios no design de NPs que possam alcançar eficientemente seu alvo dentro do corpo sem serem eliminadas pelo sistema imunológico (JIANG Y et al, 2021; ZHAO, Z et al, 2022).

A fagocitose é um mecanismo endocítico crucial onde fagócitos, como macrófagos e neutrófilos, ingerem e eliminam partículas estranhas, incluindo microrganismos e detritos celulares (JIANG, Y et al., 2021; VENTOLA, 2017; ZHANG, Y. N et al., 2016). Embora normalmente associada à ingestão de partículas grandes, estudos recentes indicam que nanopartículas, inclusive metálicas e poliméricas, também podem ser fagocitadas, especialmente após a opsonização, que as marca para reconhecimento pelos receptores celulares (XU et al., 2020; LIU et al., 2020). Este processo envolve não apenas receptores opsônicos, mas também não opsônicos, que interagem diretamente com as nanopartículas (SHANG; NIENHAUS; NIENHAUS, 2021; XIAO et al., 2019; ZHAO, Z et al, 2022).

A eficácia da fagocitose é influenciada pela composição e conformação proteica das nanopartículas, que podem ativar cascatas de sinalização e potencialmente

desencadear respostas inflamatórias (SHANG et al., 2021; LIU et al., 2014). Este mecanismo complexo de interação entre nanopartículas e células desempenha um papel vital tanto na resposta imune quanto em aplicações biomédicas, como a entrega direcionada de fármacos (JIANG, Y et al., 2021; ZHAO, Z et al., 2022).

A pinocitose, outro método endocítico, envolve a formação de endossomos e ocorre em praticamente todos os tipos celulares. Ela se divide em várias categorias, como endocitose mediada por clatrina, por caveolina, macropinocitose e formas independentes de clatrina e caveolina (PATEL et al., 2021; XU et al., 2020). A endocitose mediada por clatrina (CME) é um mecanismo crítico para a internalização de nanopartículas (NPs) nas células, desempenhando um papel fundamental em diversas aplicações biomédicas, incluindo a entrega de fármacos e terapias direcionadas (SHANG et al., 2021; LIU et al., 2014). Por meio da CME, as NPs podem ser especificamente direcionadas para células-alvo, onde os revestimentos de clatrina facilitam a formação de vesículas que capturam (JIANG, Y et al., 2021; ZHAO, Z et al., 2022).

Para maximizar a eficácia terapêutica dos agentes encapsulados, é essencial que as técnicas de nanoencapsulação garantam a estabilidade das nanopartículas na circulação sanguínea, evitando sua dispersão precoce (PATEL et al., 2021; LI et al., 2020). Além disso, deve-se assegurar que as nanopartículas não sejam rapidamente eliminadas pelo sistema reticuloendotelial, que sejam direcionadas de maneira eficiente para as regiões específicas do corpo, como áreas inflamadas, e que proporcionem uma liberação sustentada e controlada do fármaco no local-alvo, permitindo uma internalização eficaz pelas células específicas (LIU et al., 2014; WANG, H et al., 2022).

Existem várias técnicas de nanoencapsulação, como emulsificação, coacervação, complexação de inclusão e nanoprecipitação, cada uma com suas particularidades e aplicações específicas. Entre essas, a nanoemulsão se destaca como uma técnica altamente eficaz e versátil (JAISWAL et al., 2021; SALVIA-TRUJILLO et al., 2020).

Nanoemulsões são sistemas coloidais constituídos por uma fase dispersa e uma fase contínua, estabilizadas por emulsificantes e estabilizadores que mantêm a uniformidade da mistura (GUPTA, P., 2020; SALVIA-TRUJILLO et al., 2020). As nanoemulsões resultam da emulsificação entre uma fase aquosa e uma oleosa, formando uma única fase em que as gotículas de óleo são imergidas na fase aquosa

em escalas nanométricas, geralmente menores que 100 nanômetros (GUPTA, P., 2020; JAISWAL et al., 2021).

Este formato em nanoescala permite que as nanoemulsões sejam aplicadas diretamente em sua forma líquida ou convertidas em pó através de métodos como secagem por spray ou liofilização, facilitando seu uso em diversas aplicações (JAISWAL et al., 2021; YANG, X et al., 2022; ZHANG, H., 2020). A alta estabilidade cinética das nanoemulsões é um dos seus principais benefícios, o que é atribuído ao tamanho extremamente pequeno das gotículas (WANG, W et al., 2023).

As nanoemulsões oferecem várias vantagens sobre os microencapsulados. Uma das principais é a alta área superficial, que melhora a percepção da palatabilidade de substâncias pouco solúveis em meios aquosos. Além disso, sua translucidez permite a aplicação em bebidas sem alterar suas propriedades colorimétricas, ao contrário das microencapsulações que tendem a ser leitosas (JAIN; KUMAR, 2020; KHAN et al., 2021; SALVIA-TRUJILLO et al., 2020; SINGH et al., 2017). Nanoemulsões também apresentam baixa viscosidade e necessitam de menor quantidade de surfactantes (JAFARI; MCCLEMENTS, 2018; JAISWAL; AL., 2021; KHAN; AL., 2021).

A emulsificação, especialmente as nanoemulsões do tipo óleo em água (O/A), são amplamente utilizadas para encapsular compostos bioativos lipofílicos, como β -caroteno, esteróis vegetais e carotenoides. Por outro lado, as nanoemulsões do tipo água em óleo (A/O) são usadas para encapsular compostos solúveis em água, como polifenóis (ANSELMO et al., 2013; KOLHAR et al., 2013; TAN et al., 2021).

Essas emulsões são pequenas estruturas em escala nanométrica, translúcidas e apresentam baixa tensão interfacial, menor que 6-10 mN/m, o que lhes proporciona a capacidade de dissolver uma grande variedade de substâncias (GUPTA, A et al., 2020; HUANG, X et al, 2023; ZHANG, T et al., 2023). Elas podem ser usadas para compartimentar fármacos com diferentes dimensões e propriedades físico-químicas em diferentes meios dispersantes, aumentando o potencial de adsorção. Nanoemulsões se comportam como fluidos newtonianos e apresentam viscosidade semelhante à da água, mesmo em elevadas concentrações, devido à coalescência reversível delas (GAO, Z et al., 2021; GUPTA, A et al., 2020; SALVIA-TRUJILLO et al., 2020). Essas propriedades fazem com que sejam mais solúveis que soluções micelares, tornando-as amplamente usadas na indústria farmacêutica (GUPTA, P., 2020; HUANG, X et al, 2023).

As nanoemulsões são conhecidas por sua estabilidade superior, tanto cinética quanto termodinâmica, em comparação com emulsões e suspensões convencionais (JAISWAL et al., 2021; WANG, W et al, 2023). Diferentemente das microemulsões, as nanoemulsões não são termodinamicamente estáveis, mas metaestáveis, ou seja, estão estáveis até certo período ou condição (JAFARI; MCCLEMENTS, 2018; SINGH et al., 2017). A estabilidade da cápsula está diretamente relacionada às condições de preparo, considerando a estabilização estérica, os tensoativos não-iônicos ou poliméricos utilizados e o tamanho das cápsulas (PATEL; BOUWENS, 2021; PU; TANG, 2017).

Apesar da sua estabilidade cinética, as nanoemulsões podem ser afetadas por processos de desestabilização ao longo do tempo, incluindo floculação, coalescência, separação gravitacional e maturação de Ostwald (HO; ABIK; MIKKONEN, 2022; JAIMES; RIOS; SEVERICHE, 2017; SILVA; CERQUEIRA; VICENTE, 2012). No entanto, apesar dos benefícios, as nanoemulsões podem apresentar instabilidades influenciadas por fatores intrínsecos, como a composição das fases e o tipo de emulsificante usado, bem como por fatores ambientais, incluindo mudanças de temperatura e pH (HUANG, X et al, 2023).

Essas instabilidades precisam ser cuidadosamente gerenciadas para garantir a eficácia e a segurança do produto (HUANG, X et al, 2023; PARVEEN et al., 2015; SHAHAVI et al., 2019; TAN; AL., 2021) A incorporação de estabilizadores, como agentes emulsificantes e de ponderação, inibidores de maturação e modificadores de textura, pode melhorar a estabilidade a longo prazo das nanoemulsões (TAN; AL., 2021; WANG, W et al, 2023).

Neste contexto o licopeno um poderoso antioxidante encontrado em alimentos como tomate e melancia, tem sido amplamente estudado por suas propriedades anti-inflamatórias (BADIN et al., 2021; HA et al., 2015; KIM, J., 2020b, 2021; ZUO, Z. Q et al., 2018). Ele atua na modulação de processos inflamatórios e na redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, tornando-se um candidato promissor para o manejo de doenças inflamatórias crônicas como a artrite reumatoide (SALEM, 2023). Apresenta menores efeitos colaterais em comparação com os tratamentos convencionais, o que reforça seu potencial como uma terapia coadjuvante (GAO, S., 2022).

No entanto, a sua baixa biodisponibilidade e estabilidade limitam sua eficácia terapêutica quando administrado na forma convencional. A nanoemulsão de licopeno

oferece uma solução inovadora para esses desafios, proporcionando uma maior estabilidade, melhor biodisponibilidade e uma liberação controlada e direcionada do composto ativo (MORAN, 2021; UNLU, 2020).

O desenvolvimento e a caracterização de uma nanoemulsão de licopeno, bem como a avaliação de sua eficácia anti-inflamatória, segurança e mecanismos de ação em modelos animais de artrite reumatoide, são essenciais para explorar novas abordagens terapêuticas. Este estudo visa preencher essa lacuna, contribuindo significativamente para o avanço no tratamento da artrite reumatoide e, potencialmente, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

1 OBJETIVOS

1.1 Objetivo Geral

Desenvolver e avaliar a eficácia de nanoemulsão de licopeno em modelo animal de artrite reumatoide.

1.2 Objetivos específicos

- a) Desenvolver e caracterizar a nanoemulsão de licopeno, avaliando tamanho, potencial zeta e estabilidade.
- b) Avaliar o efeito anti-inflamatório da nanoemulsão em modelo animal de artrite reumatoide.
- c) Estudar a farmacocinética e biodisponibilidade da nanoemulsão no modelo animal.
- d) Analisar a biodistribuição e deposição tecidual da nanoemulsão no organismo.
- e) Investigar a interação da nanoemulsão com proteínas transportadoras de efluxo ABC.
- f) Determinar a segurança e toxicidade da nanoemulsão através de estudos toxicológicos.
- g) Elucidar os mecanismos de ação anti-inflamatória da nanoemulsão no modelo de artrite.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Formulação de nanoemulsão de licopeno

Na etapa inicial de desenvolvimento da nanoemulsão, procedeu-se à dissolução de licopeno puro, adquirido da Herbarium™, na quantidade de 15,3 mg, em 5 mL de acetona, criando assim a solução denominada A. Esta preparação resultou em uma concentração final de licopeno de 3,1 mg/mL. Concomitantemente, preparou-se uma segunda solução (solução B) composta por Tween 80 (350 µl) e água destilada, em volume total de 3 mL.

Posteriormente, a solução A foi cuidadosamente adicionada à solução B. A mistura resultante foi submetida a um processo de sonicação utilizando o equipamento UP100H da Hielscher, aplicando-se uma potência de 55W por um período de 150 segundos. Este procedimento teve como finalidade a obtenção de uma emulsão de água em óleo.

2.2 Determinação do tamanho médio por dispersão dinâmica de luz

A distribuição de tamanho, tamanho médio e índice de polidispersidade (PDI) do nanofármaco de licopeno foram determinados por espalhamento de luz dinâmico (DLS) utilizando o equipamento Zetasizer Nano ZS (*Malvern Instruments*, Reino Unido). As medições foram realizadas em triplicata a 25 °C e o ângulo de incidência do laser em relação à amostra foi de 173°, utilizando uma cubeta de quartzo de 12 mm². O valor médio $\pm$ desvio padrão (DP) foi avaliado.

2.3 Estudo termodinâmico

A análise termogravimétrica (TGA) e a calorimetria exploratória diferencial (DSC) são técnicas analíticas convencionais utilizadas para determinar o conteúdo e a estabilidade térmica. Dados não isotérmicos foram obtidos usando um sistema acoplado NETZSCH Perseus STA 449 F3 STA/FT-IR. As curvas TG-DSC foram realizadas em um suporte do tipo S e em um forno de ródio com cadinhos de alumina abertos, sob atmosfera de hélio ($50 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$), com uma taxa de aquecimento de $5,0 \text{ }^{\circ}\text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, e uma faixa de temperatura de 35 a $800 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

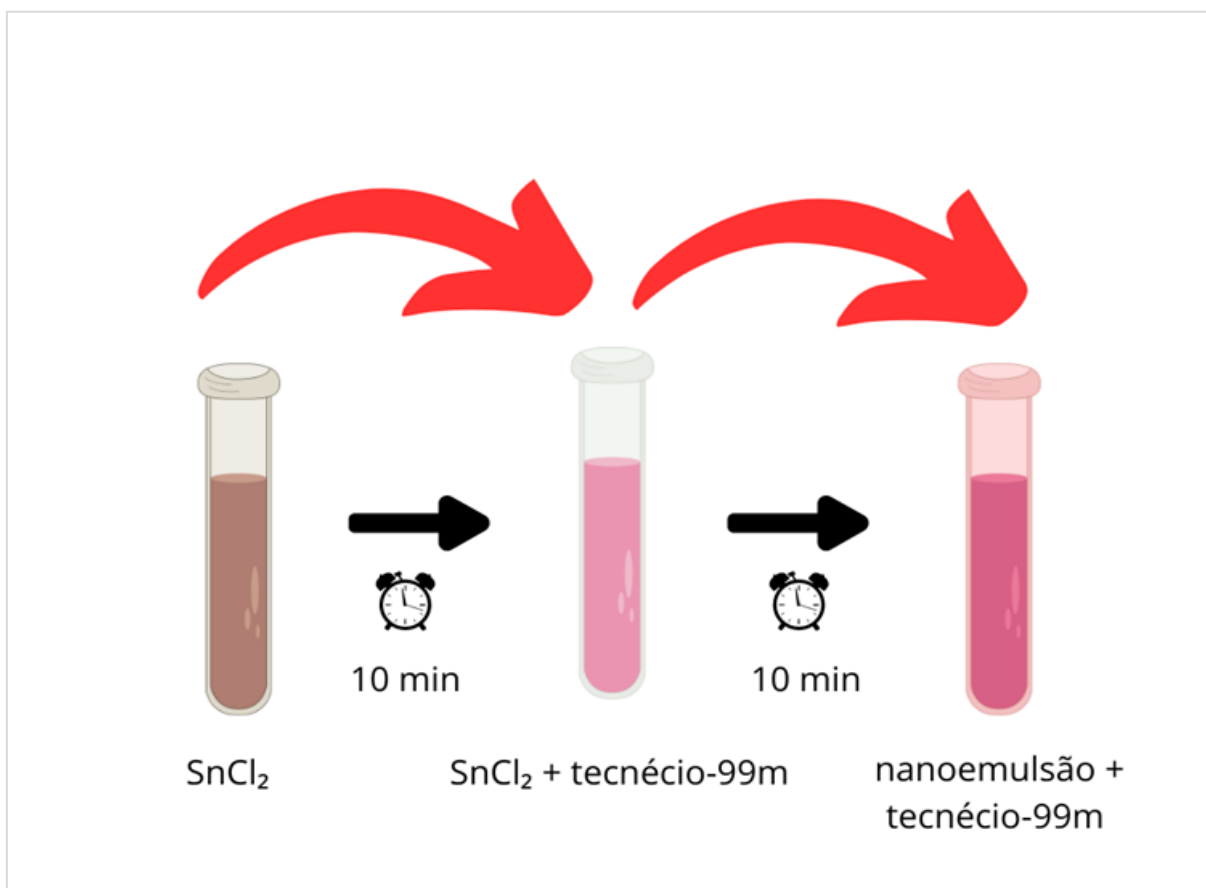
2.4 Microscopia de Força Atômica

Medições topográficas AFM do nanofármaco de licopeno foram realizadas usando um microscópio Multimode (Bruker, Santa Barbara, CA) no modo de *Quantitative Nanomechanics PeakForce Tapping*, utilizando sondas do modelo SCANASYST-AIR, com constante de mola nominal de $0,4 \text{ N/m}$ e raio de ponta nominal de aproximadamente 2 nm .

2.5 Processo de marcação com tecnécio-99m ($\text{Tc}^{99\text{m}}$)

O processo de marcação com $\text{Tc}^{99\text{m}}$ foi realizado conforme descrito por Felismino et al., 2018. Para este procedimento, utilizou-se $150 \text{ }\mu\text{g}$ de nanofármaco de licopeno, incubados com soluções de cloreto estanhoso (SnCl_2) ($80 \text{ }\mu\text{L/mL}$) fornecidas pela Sigma-Aldrich, por 20 minutos em temperatura ambiente. Posteriormente, essa mistura foi incubada com $100 \text{ }\mu\text{Ci}$ (aproximadamente $300 \text{ }\mu\text{L}$) de tecnécio-99m por mais 10 minutos, visando a marcação das estruturas, conforme a Figura 16 a seguir.

Figura 16 – Representação do processo de marcação com tecnécio-99m (Tc^{99m})



Legenda: $SnCl_2$ = Cloreto estanhoso

Fonte: A autora, 2024.

2.6 Controle de qualidade do processo de marcação com Tc^{99m}

Para confirmar a eficácia do processo de marcação, foi realizada Cromatografia em Camada Fina Radioativa (RTLC) utilizando papel *Whatman* nº 1 com 2 μ l das nanopartículas de licopeno marcadas com Tc^{99m} e acetona (*Sigma-Aldrich*) como fase móvel, nos tempos de 2 e 4 horas. A radioatividade das tiras foi verificada em um contador gama (*Perkin Elmer Wizard® 2470, Shelton, CT*). A RTLC foi realizada em triplicata para cada tempo.

2.7 Animais

Os experimentos foram realizados em camundongos C57BL/6, machos, $n = 3$, com peso entre 25 e 30 g. Os animais foram mantidos em gaiolas, sob condições controladas de luminosidade (ciclo claro/escuro de 12:12 horas) e temperatura ($21,0 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$), com acesso livre a água e ração padrão. Todos os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Cuidado e Uso de Animais da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro, RJ, Brasil; número do protocolo CEUA/8059100220/2021), em conformidade com o Guia para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (National Research Council, 1996).

2.7.1 Preparo Animal

Os animais foram anestesiados por injeção intraperitoneal (cetamina 100 mg.kg^{-1} e xilazina 20 mg.kg^{-1}).

2.8 Farmacocinética

Os principais parâmetros farmacocinéticos incluem: concentração no tempo zero, constante de eliminação (K), volume de distribuição, meia-vida de eliminação e clearance foram avaliados usando $20 \mu\text{mg}$ de nanofármaco radiomarcado ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Nanolycopene), que foi injetado via retro-orbital em animais saudáveis (camundongos Balb/C, $n=3$). Então, nos tempos de 1, 3, 4 e 6 horas, $10 \mu\text{L}$ de sangue da veia caudal foram coletados. A conversão da atividade radioativa para massa do nanofármaco foi calculada considerando a massa inicial ($20 \mu\text{mg}$) administrada e os dados de controle de qualidade da marcação usando a fórmula de decaimento radioativo: $N = N_0 e^{-\lambda t}$.

2.9 Deposição de tecido

2.9.1 Animais

Os animais foram tratados de acordo com protocolos aprovados pela Comissão Interna de Cuidado e Uso de Animais do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares sob o número 182/2017. Camundongos machos saudáveis (n=6) da linhagem Balb/C, com livre acesso à água e alimento, foram incluídos neste estudo, após atingirem a maturidade às 6 semanas de idade.

2.10 Protocolo de projeto

Para os estudos de biodistribuição e deposição tecidual, foram injetados 3,7 MBq/0,03 mL de ^{99m}Tc -Nanolycopene nos camundongos Balb/c nus (n=6) pela via retro-orbital, com o objetivo de avaliar o comportamento sistêmico em animais saudáveis. Primeiramente, os camundongos foram anestesiados com isoflurano. Posteriormente, administrou-se o ^{99m}Tc -Nanolycopene por via retro-orbital. Duas horas após a injeção, os camundongos foram sacrificados por asfixia em uma câmara de CO₂. Os órgãos de interesse – coração, cérebro, estômago, intestino, bexiga, rim, pulmão, fígado, baço, timo, fêmur, tecido adiposo e sangue – foram prontamente dissecados, pesados e submetidos à estimativa quantitativa de radioatividade mediante contagem gama utilizando o contador Gama (Perkin Elmer, Wizard® 2470). Os resultados foram expressos como a porcentagem da dose injetada por grama de tecido (%ID/g).

2.11 Análise Anti-inflamatória in vivo – Crônica

2.11.1 Animais

Camundongos machos C57BL/6 (20–30 g) (n= 6) do biotério CECAL-FIOCRUZ foram mantidos em um ciclo de 12 horas de luz/escuridão com temperatura controlada, com comida e água à vontade. Todos os experimentos foram conduzidos sob o número de licença CEUA LW-43/14, de acordo com as diretrizes éticas da Associação Internacional para o Estudo da Dor e as diretrizes institucionais para o uso de animais.

2.11.2 Grupos

O tratamento foi avaliado em 5 grupos experimentais, compostos por 6 animais (camundongos C57Bl/6) em cada grupo. Os grupos foram divididos em: grupo controle (soro/zymosan), Nanolicopeno (nanoemulsão) (0,1 mg/kg), Nanolicopeno (nanoemulsão) (1 mg/kg), Licopeno Puro (0,1 mg/kg) e Licopeno Puro (1 mg/kg) (Tabela 1).

Tabela 1 – Grupos experimentais

Grupos	Tratamento
Controle	soro fisiológico/zymosan
Nanolicopeno	nanoemulsão (0,1 mg/Kg)
Nanolicopeno	nanoemulsão) (1 mg/Kg)
Licopeno Puro	Licopeno Puro (0,1 mg/Kg)
Licopeno Puro	Licopeno Puro (1 mg/ Kg)

Fonte: A autora, 2024.

2.12 Artrite experimental

A inflamação articular foi induzida por injeção intra-articular (i.a.) de zymosan (500 µg/cavidade) diluído em salina estéril até um volume final de 25 µl, conforme a técnica descrita por Rosas et al. (2015). Os animais controle (camundongos C57BL/6) receberam injeções i.a. de volumes iguais de salina estéril. O inchaço da articulação do joelho foi avaliado medindo os diâmetros transversais de cada articulação do joelho usando paquímetros digitais (Paquímetro Digital, Mitutoyo Corporation, Kanagawa, Japão).

A espessura da articulação do joelho foi expressa em milímetros (mm) como a diferença no diâmetro da articulação do joelho antes e após a indução da inflamação articular (Δ). Após 6 horas da indução da inflamação articular, os camundongos foram eutanasiados usando um excesso de anestésico (pentobarbital sódico 3% - Hypnol). As cavidades sinoviais dos joelhos foram lavadas com 300 µl de PBS contendo EDTA (10 mM).

As contagens totais de leucócitos foram realizadas em um contador de partículas automático (Coulter Z2, Beckman Coulter Inc., Brea, CA, EUA). As contagens diferenciais de células foram realizadas sob microscopia de luz (1000×) usando esfregaços de citocentrifugação (Cytospin 3, Shandon Inc., Pittsburgh, PA, EUA), corados pelo método de May–Grunwald–Giemsa. As contagens foram relatadas como número de células por cavidade ($\times 10^5$). As lavagens sinoviais foram centrifugadas a 400×g por 10 minutos e armazenadas a -80 °C para análises futuras.

2.13 Tratamento

O fármaco puro de licopeno e o nanofármaco foram administrados por via intraperitoneal (i.p.). Ambos foram solubilizados em salina estéril até o volume final de 200 µL e 250 µL, respectivamente. Os animais do grupo controle receberam 200 µL de solução salina estéril. Todas as doses foram injetadas 24h antes da indução da artrite pelo zymosan, conforme descrito na literatura para o modelo animal proposto.

2.14 Atividade proteína ABC

A atividade de transporte de efluxo da Proteína de Resistência Multidrogas 1 (MRP1), uma proteína transportadora da família das cassette de ligação a ATP (ABC), foi medida utilizando o ensaio de acumulação de doxorubicina. Este ensaio foi realizado utilizando microscopia confocal. Lâminas de cobertura esterilizadas foram dispostas em placas de 6 poços e revestidas com 0,1 mg/ml de poli-D-lisina durante 10 minutos antes de serem lavadas com solução salina tamponada com fosfato (PBS).

Células HEK293T foram semeadas nas lâminas de cobertura tratadas com poli-D-lisina a uma densidade de 5×10^5 células/poço em 2 mL de meio de cultura. As células foram transfectadas transitoriamente com 2 µg de um vetor de expressão MRP1-GFP 24 horas após, usando 4 µg do Reagente de Transfecção jetPRIME com 200 µL de Buffer de Transfecção (*Polyplus-transfection SA, Illkirch, França*).

Após 48 horas, as células foram pré-tratadas com 0,1%, 0,25%, 0,5% e 1% de licopeno a 2mg/mL por 30 minutos, antes da incubação com doxorubicina (10 µM) por 1 hora. As células foram mantidas em tampão (4,5% de glicose, 10 mM HEPES, PBS contendo Ca^{2+} e Mg^{2+}) enquanto a fluorescência intracelular foi visualizada usando um microscópio digital iMIC (TILL Photonics GmbH, Gräfelfing, Alemanha) equipado com um objetivo de imersão em óleo com abertura numérica de 1,35 e ampliação de 60x. A excitação foi realizada a 488 nm para GFP e doxorubicina, com bandas de emissão de 475/42 e 605/64 nm, respectivamente. As imagens foram processadas utilizando o software ImageJ (NIH, Bethesda, MD).

3 RESULTADOS

3.1 Artigo Publicado

LYCOPENE USED AS ANTI-INFLAMMATORY NANODRUG FOR THE
TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: ANIMAL ASSAY,
PHARMACOKINETICS, ABC TRANSPORTER AND TISSUE DEPOSITION

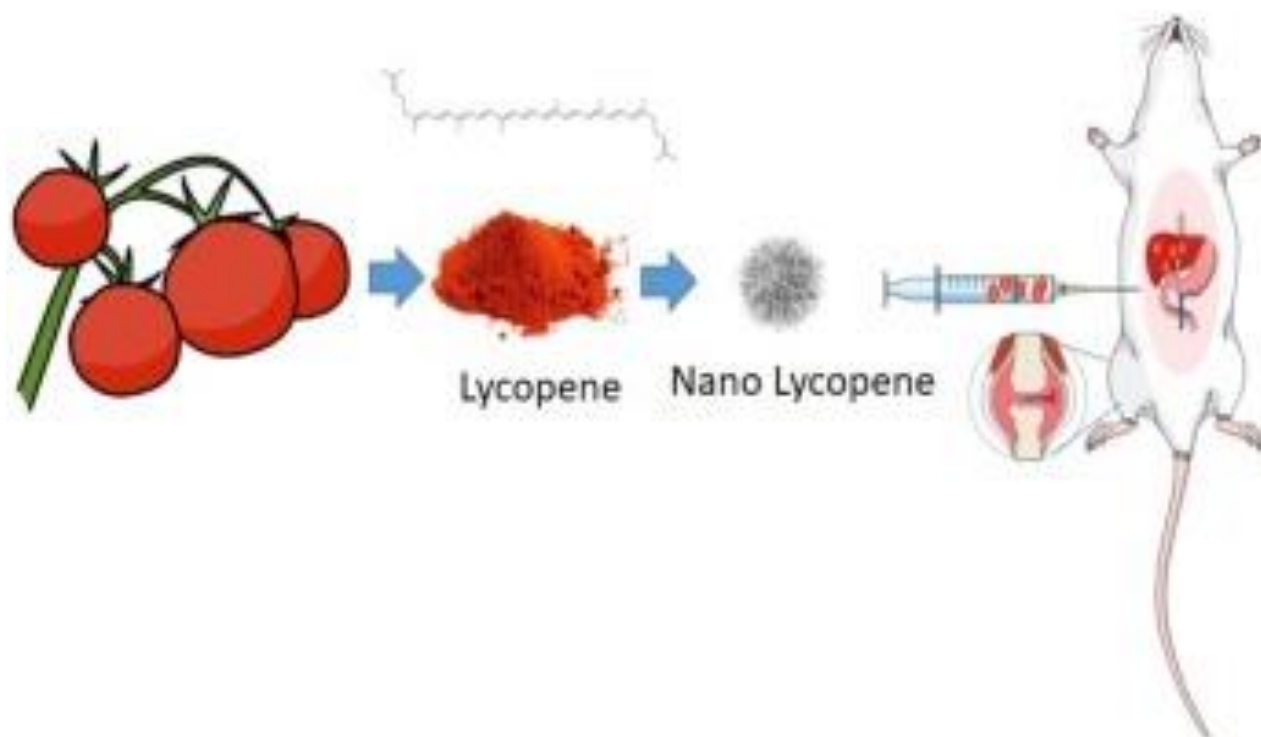
**Vivian Moia¹, Filipe Leal Portilho¹, Edward Helal-Neto¹, Tatiana Almeida Pádua²,
Luana Barbosa Corrêa², Eduardo Ricci-Junior³, Elaine Cruz Rosas², Luiciana
Magalhaes Rebelo Alencar⁴, Francisco Savio Mendes Sinfronio⁵, Angelina
Sampson⁶, Maria das Graças Muller de Oliveira Henriques², Surtaj Hussain
Iram⁶, Frank Alexis⁷, Ralph Santos-Oliveira^{1,8}
Publicado em: Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**

LYCOPENE USED AS ANTI-INFLAMMATORY NANODRUG FOR THE TREATMENT OF RHEUMATOID ARTHRITIS: ANIMAL ASSAY, PHARMACOKINETICS, ABC TRANSPORTER AND TISSUE DEPOSITION

Vivian Moia¹, Filipe Leal Portilho¹, Edward Helal-Neto¹, Tatiana Almeida Pádua², Luana Barbosa Corrêa², Eduardo Ricci-Junior³, Elaine Cruz Rosas², Luiciana Magalhaes Rebelo Alencar⁴, Francisco Savio Mendes Sinfronio⁵, Angelina Sampson⁶, Maria das Graças Muller de Oliveira Henriques², Surtaj Hussain Iram⁶, Frank Alexis⁷, Ralph Santos-Oliveira^{1,8}

1. Brazilian Nuclear Energy Commission, Nuclear Engineering Institute, Rio de Janeiro, Brazil
2. Laboratory of Applied Pharmacology, Farmanguinhos, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil.
3. Federal University of Rio de Janeiro, College of Pharmacy, Galenical Development Laboratory, Rio de Janeiro, Brazil
4. Federal University of Maranhão, Department of Physics, Maranhão, Brazil
5. Federal University of Maranhão, Department of Electrical Engineering, Maranhão, Brazil
6. Department of Chemistry and Biochemistry, College of Natural Sciences, South Dakota State University, Brookings, South Dakota
7. School of Biological Sciences and Engineering, Yachay Tech, San Miguel de Urcuquí, Ecuador
8. Zona Oeste State University, Laboratory of radiopharmacy and Nanoradiopharmaceuticals, Rio de Janeiro, Brazil.

GRAPHICAL ABSTRACT



ABSTRACT

In recent years, the development of drugs into nanodrugs is increasing, especially due to the properties achieved with nanotechnology, including: higher solubility, long circulating time, targeting, and reduced adverse effects. In this direction we have synthesized, characterized, and tested a nanodrug composed of Lycopene for arthritis inflammation. Lycopene is a carotenoid drug that has demonstrated several properties, including antioxidant and anti-inflammatory activity, as well as its role in cancer protection. The results showed that the nanodrug (241nm) had superior efficacy than the free drug and the control group in vivo at a low dose of 1mg/kg. Knee-joint thickness, total leukocyte infiltration, and the mononuclear cells and the neutrophils at the site of the inflammation were significantly reduced demonstrating a potent anti-inflammatory response when using an arthritis animal model. The data showed that the anti-inflammatory effect was the result of the significant inhibition of the multidrug resistance protein 1. Finally, the results support the need to develop nanodrugs composed of Lycopene as an anti-inflammatory agent.

Keywords: Drug; Nanotechnology; Arthritis; Drug Resistance; Anti-Inflammatory

1 INTRODUCTION

There are various types of nanodrugs including the encapsulated, conjugated, emulsion, and nanocrystals. The size, charge, and composition can significantly affect their biodistribution, circulation time, and toxicity. Lycopene has been formulated in different types of nanoparticles including gold, liposomes, and solid lipid nanoparticles to enhance the efficacy of the drug. Lycopene is a natural pigment, composed only of carbon and hydrogen atoms (C₄₀H₅₆), produced mainly by photosynthetic plants and some microorganisms, (HUSSAIN; PU; SUN, 2019; ZUO, Z. Q et al., 2018) belonging to the family of carotenoids (class of fat-soluble pigments). This compound is widely present in several fruits and vegetables including tomatoes (SCHMIDT et al., 2019). In vitro and in vivo tests suggest that carotenoids are excellent antioxidants, having the ability to sequester and inactivate free radicals (MILANI et al., 2017; ZIELINSKA et al., 2017).

In the human organism only 10 to 30% of the lycopene is absorbed from the alimentary sources (lycopene in trans isomeric form) (STORY et al., 2010). After ingestion, lycopene is surrounded by lipid micelles and then incorporated into the duodenum mucosa. Subsequently, the micelles are incorporated in chylomicrons led to the liver by the lymphatic system. The lycopene molecules are thus transported in the plasma by lipoproteins and distributed to the different target organs. Peak concentrations have been detected in the prostate, adrenal glands and liver.(WANG, X. D., 2012) It is important to note that the bioavailability in body is also compromised by undesirable degradation reactions, such as isomerization and oxidation (COLLE et al., 2016; SHI; LE MAGUER, 2000).

The anti-inflammatory effects of lycopene found in most studies can be attributed mainly to its ability to modulate pathways responsible for the induction of inflammatory mediators, as well as the signaling pathway of NF- κ B (CHA et al., 2017; HAZEWDINDUS et al., 2012; JIANG; LIU; LI, 2018). Studies have shown that lycopene has an anti-inflammatory activity when it binds to the I κ B protein, preventing its dissociation and keeping bound to NF- κ B avoiding the translocation from the cytoplasm to the nucleus (RAO; AGARWAL, 1999, 2000; SHI; KAKUDA; YEUNG, 2004; TREJO-SOLIS et al., 2013). Studies had shown a correlation of NF- κ B activation

with inflammatory disease in animal models of arthritis (AUPPERLE et al., 2001; MIAGKOV et al., 1998).

In this study we synthesized, characterized, and tested nanodrugs as nanoemulsion composed of lycopene as inflammation agent in an animal model of rheumatoid arthritis.

2 MATERIALS AND METHODS

2.1 Lycopene Nanoemulsion Formulation

To the nanoemulsion preparation an amount of pure lycopene (15.3mg) (Herbarium™) was solubilized into 5 mL of acetone (solution A) with a final concentration of 3.1mg/mL. Then, another solution of Tween 80 and distilled water (q.s.) 3 mL was prepared. The solution A was dripped into solution B and sonicated (UP100H, Hielscher) for 150 seconds at 55W to produce a water-in-oil emulsion.

2.2 Average Size Determination by Dynamic Light Scattering

The size distribution, mean size, and polydispersity index (PDI) of the lycopene nanodrug were determined by dynamic light scattering (DLS) using the equipment Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments, UK). Measurements were performed in triplicate at 25 °C and the laser incidence angle in relation to the sample was 173 °C using a 12 mm² quartz cuvette. The mean $\pm$ standard deviation (SD) was assessed.

2.3 Thermodynamic Study

Thermogravimetric analysis (TGA) and Differential Scanning Calorimetry (DSC) are conventional analytical techniques to determine the content and thermal stability. Thus, non-isothermal data were obtained using a NETZSCH Perseus STA 449 F3 STA/FT-IR coupled system, being TG-DSC curves were carried out in a S-type carrier and a rhodium furnace with open alumina crucibles, helium atmosphere ($50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), heating rate of $5.0 \text{ }^{\circ}\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ and temperature range of $35 - 800 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

2.4 Atomic Force Microscopy

Topographic AFM measurements of lycopene nanodrug was performed using an Multimode 8 microscope (Bruker, Santa Barbara, CA) in PeakForce Tapping Quantitative Nanomechanics mode using probes model SCANASYST-AIR, with nominal spring constant of 0.4 N/m and nominal tip radius of 2 nm approximately.

2.5 Labeling Process with $^{99\text{m}}\text{Tc}$

The labeling process was done using $150 \text{ }\mu\text{g}$ of lycopene nanodrug incubated with stannous chloride (SnCl_2) solutions ($80 \text{ }\mu\text{L/mL}$) (Sigma-Aldrich) for 20 minutes at room temperature. Then this solution was incubated with $100 \text{ }\mu\text{Ci}$ (approximately $300 \text{ }\mu\text{L}$) of technetium- $^{99\text{m}}$ for another 10 minutes in order to label their structures (DE JESUS FELISMINO et al., 2018).

2.6 Quality Control of the Labeling Process with Tc-^{99m}

In order to confirm the efficacy of the labeling process, Radio Thin Layer Chromatography (RTLC) was done using Whatman paper nº 1 using 2 µl of the ^{99m}Tc- lycopene nanoparticles and acetone (Sigma-Aldrich) as mobile phase at times of 2 and 4 hours. The radioactivity of the strips was verified in a γ-counter (Perkin Elmer Wizard® 2470, Shelton, CT City, State). The RTLC was performed in triplicate for each time.

2.7 Inflammatory In vivo Analysis

2.7.1 Animals

Male C57BL/6 mice (20–30 g) (n= 6) from CECAL-FIOCRUZ bioterium were maintained on a 12 h-light/dark cycle with controlled temperature with food and water ad libitum. All experiments were conducted under license number CEUA LW-43/14 in accordance with the ethical guidelines of the International Association for the Study of Pain and the institutional guidelines for animal use.

2.7.2 Groups

The treatment was evaluated in 5 experimental groups, composed with 6 animals (mice C57Bl/6) in each group. The groups were divided into: i) control group (saline/zymosan), ii) Nanolycopene (nanoemulsion) (0,1mg/Kg), ii) Nanolycopene (nanoemulsion) (1mg/Kg), Pure lycopene (0,1mg/Kg) and Pure lycopene (1mg/Kg).

2.8 Experimental arthritis

Joint inflammation was induced by intra-articular (i.a.) injection of zymosan (500 µg/cavity) that was diluted in sterile saline to a final volume of 25 µl for 22 days (ROSAS et al., 2015). Control animals (C57BL/6 mice) received i.a. injections of equal volumes of sterile saline. Knee-joint swelling was evaluated by measuring the transverse diameters of each knee joint using digital calipers (Digimatic Caliper, Mitutoyo Corporation, Kanagawa, Japan). Values of knee joint thickness were expressed in millimeters (mm) as the difference of the knee-joint diameter before and after the induction of articular inflammation (Δ). After 6 h of joint inflammation induction, the mice were euthanized using excess of anesthetic (sodium pentobarbital 3% - Hypnol). Knee synovial cavities were washed with 300 µl of PBS containing EDTA (10 mM). Total leukocyte counts were performed in an automatic particle counter (Coulter Z2, Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA). Differential cell counts were performed under light microscopy (1000 $\times$) using cytopsin smears (Cytospin 3, Shandon Inc., Pittsburgh, PA, USA) stained according to the May–Grunwald–Giemsa method. The counts were reported as numbers of cells per cavity ($\times 10^5$). The synovial washes were centrifuged at 400 $\times g$ for 10 min and stored at -80°C for further analyses.

2.9 Treatment

The pure lycopene drug and nanodrug were administered intraperitoneally (i.p.). Both were solubilized in sterile saline to the final volume of 200 µL and 250 µL, respectively. The animals from the control group were administered with 200 µL of sterile saline solution. All the doses were injected 24h before the arthritis induction by the zymosan, as described by the literature for the proposed animal model (CONTE et al., 2008).

2.10 Pharmacokinetics

The main pharmacokinetics parameters include: concentration at zero time, elimination constant (K), volume of distribution, elimination half-life and clearance were evaluated using 20µmg of radiolabeled nanodrug (^{99m}Tc - Nanolycopene), which has been injected by retro-orbital via into healthy animals (Balb/C mice, n=3). Then, at time of 1,3,4 and 6 hours, 10µL of blood from tail vein were collected. The conversion of radioactive active to mass of nanodrug was calculated considering the initial mass (20µmg) administered and the labeling quality control data using the radioactive decay formula: $N = N_0 e^{-\lambda t}$.

2.11 Tissue Deposition

2.11.1 Animals

Animals were treated in accordance with protocols approved by the Institutional Animal Care and Use Internal Review Board of the Institute of Energy and Nuclear Research under the number 182/2017. Healthy Male (n=6) Balb/C mice with free access to water and food were included in this study, after reaching maturity at 6 weeks of age.

2.12 Design Protocol

For the biodistribution/tissue deposition studies, 3.7MBq/0.03mL of ^{99m}Tc - Nanolycopene was injected by retro-orbital, evaluating the systemic behavior in healthy animals. Briefly, Balb/c nude mice (n=6) were anesthetized using isoflurane. Then, ^{99m}Tc -Nanolycopene was administered by retro-orbital via and 2 hours post-injection, mice were sacrificed by asphyxiation (CO_2 chamber) and organs of interest

(heart, brain, stomach, intestine, bladder, kidney, lung, liver, spleen, thymus, femur, fat and blood were immediately dissected out and weighed for quantitative estimation of gamma counts using a gamma counter (Perkin Elmer, Wizard® 2470). Results were expressed as percentage of injected dose per organ (%ID/g).

2.13 ABC Efflux Transporter Protein Activity

Efflux transport activity of Multidrug Resistance Protein 1 (MRP1), an ATP-binding cassette (ABC) transporter protein, was measured using doxorubicin accumulation assay. This assay was performed using confocal microscopy. Sterilized cover glasses were placed in 6-well plate and covered with 0.1 mg/ml of poly-D-lysine for 10 min prior to washing with phosphate buffered saline (PBS). HEK293T cells were plated on poly-D-lysine-coated cover glass at a density of 5×10^5 cells/well in 2 mL culture medium. Cells were transiently transfected with 2 μ g of an MRP1-GFP expression vector after 24 hours using 4 μ g of jetPRIME Transfection Reagent with 200 μ L of Transfection buffer (Polyplus-transfection SA, Illkirch, France). After 48 hours, cells were pre-treated with 0.1%, 0.25%, 0.5% and 1% of 2mg/mL lycopene for 30 min, before incubation with doxorubicin (10 μ M) for 1 h. Cells were maintained in buffer (4.5 % glucose, 10mM HEPES, PBS containing Ca^{2+} and Mg^{2+}) as intracellular fluorescence was visualized using a iMIC digital microscope (TILL Photonics GmbH, Gräfelfing, Germany) equipped with a 1.35 numerical aperture 60x oil-immersion objective. Excitation was done at 488 nm for GFP and doxorubicin, with emission bands of 475/42 and 605/64 nm, respectively. Images were processed using ImageJ (NIH, Bethesda, MD).

3 RESULTS AND DISCUSSION

3.1 Characterization of the Nanodrug

The analysis showed a mean size of 241nm (Figure 1A) with a PDI value of 0,287, corroborating the monodispersive behavior of the prepared nanodrug composed of lycopene. Other drugs like Carbendazim, Cilostazol, Curcumin, Danazol, Fenofibrate, etc. have been formulated into nanodrugs with similar size and enhanced therapeutic efficacy. The results showed also biocompatibility, as a non- direct correlation between size and therapeutic effect. This is corroborated by the fact that gold nanoclusters with size 10-fold lower than the nanodrug used in this experiment had the same results for arthritis rheumatoid induced animals (HOSHYAR et al., 2016; NAUMENKO et al., 2018; SINGH et al., 2018).

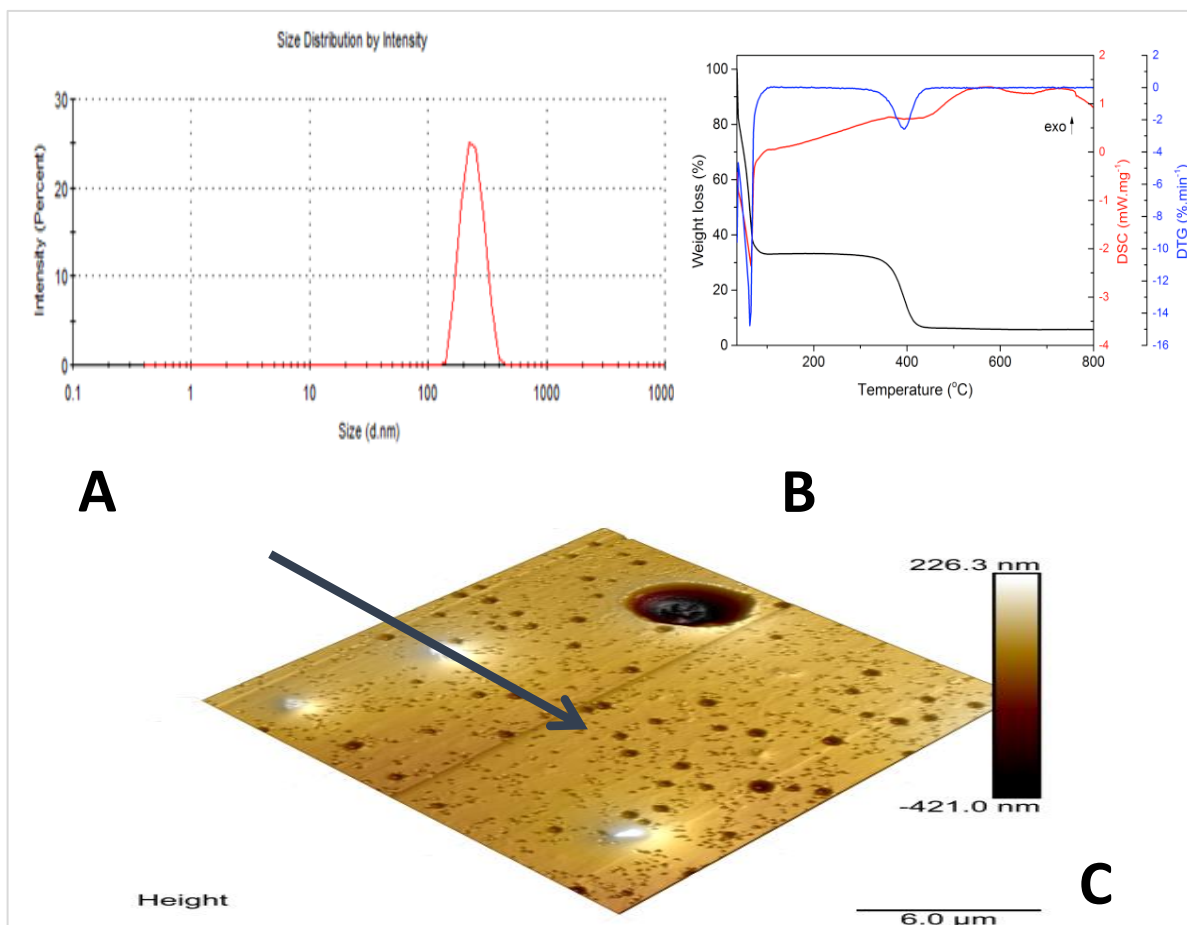


Figure 1 – **A**: Dynamic light scattering analysis of lycopene nanoparticle showing the mean size at 241nm. **B**: TG, DTG and DSC curves for the pyrolysis of nanodrug. **C**: Atomic force microscopy of the nanodrug, corroborating the size of 241 nm as the aggregation (blue arrow)

3.2 Thermodynamic study

Figure 1B shows the mass changes and heat flow rate of the pyrolysis of nanodrug by means Thermogravimetric Analysis (TGA) and Differential Scanning Calorimetry (DSC) techniques. According to TG and DTG curves, the thermal degradation process occurs as a complex phenomenon, which involves several parallel/consecutive reactions expressed in terms of two distinct mass loss processes that suggest the presence of two components such as lycopene drug and tween 80 (Figure 1 B).

The first process can be assigned as an initial evaporation of the sample overlapped a primary cleavage of the nanodrug side chain groups. Conversely, the

second mass loss step might be related to the pyrolysis of the aforementioned carbonaceous products and final decomposition of the sample. Such predictions are in agreement to DSC curves that show two broad endothermal peaks at about 65.5 °C and 394.2 °C. Table 1 summarizes the main thermogravimetric data of the sample.

Table 1: Thermogravimetric data for the pyrolysis of nanodrug.

Parameter	1st step	2nd step
Ti (oC)	35.4	316.4
Tf (oC)	99.9	442.0
Tonset (oC)	65.6	367.8
Δm (%)	56.8	35.7

3.3 Atomic Force Microscopy

The atomic force microscopy (Figure 1C) corroborated the DLS result as showed that the nanoemulsion was uniformity and was able to aggregate forming bigger nanostructures.

3.4 Labeling Process with ^{99m}Tc

The lycopene nanodrug was successfully labeled (>99%) with ^{99m}Tc generating a clear and translucent suspension, corroborating that the direct labeling process works for the radiolabeling of lycopene nanoemulsion with ^{99m}Tc . The Labeling efficiency of the ^{99m}Tc -Lycopene nanodrug was measured by Radio Thin layer Chromatography (RTLC) studies. In RTLC using acetone as the solvent, free ^{99m}Tc moved with the solvent front, while lycopene nanodrug remained at the spotting point. The radiochemical purity of ^{99m}Tc -Lycopene nanodrug was found over %99 up to 6 hours without any significant changes during incubation time ($p>0.05$) (Table 2).

Table 2: Radiochemical purity (%) of ^{99m}Tc-Lycopene nanodrug over time

Time (Hour)	Radiochemical purity (%)
0	99.35±0.20
1	99.36±0.42
2	99.32±0.24
3	99.76±0.35
4	99.12±0.51
5	98.60±0.69
6	99.45±0.13

The results indicated that almost no significant dissociation of technetium-99m from the lycopene nanodrug for a period as long as 6 hours was found.

3.5 In vivo efficacy

The results (Figure 2) showed that the i.p. injection of pure lycopene and nanodrug, both at the concentration of 1 mg/kg was responsible for reducing knee-joint thickness. However, the data regarding the nanodrug at 1 mg/Kg dose showed that it was capable to inhibit the total leukocyte infiltration, the mononuclear cells, and the neutrophils in the inflammation site, when compared with control group and the pure lycopene group. These results demonstrate the higher efficacy of the nanodrug rather the pure drug. The most likely explanation for this superior performance is based on the EPR (Enhanced Permeability and Retention) effect, when nanoparticles use the passive targeting to enhance permeability. Similar to solid tumors, during inflammatory disease, mediators may be overexpressed, recruiting monocytes from circulation and facilitating the endothelial gaps and plasma leakage, favoring the EPR effect, and thereby increasing the efficacy of the nanoparticles rather than the pure drug (OCHOA; STEVENS, 2012; Z. SZEKANECZ, 2008). Also is important to notice that the nanoformulation of lycopene protects itself against oxidation reactions, (PU; TANG, 2017; SINGH et al., 2017) increasing the bioavailability and ultimately enhancing its therapeutic effect. Finally, better accumulation, as well as targeted release, can enable

dose reduction, which decreases side effects. Earliest nanodrugs were granted approval by the FDA based on lower toxicity compared with conventional formulation counterparts. Also, has been observed that typically less than 0.01% of an injected dose of angstrom sized agents accumulates in a target region, compared to 1% to 5% for NPs (CASTER et al., 2017; VENTOLA, 2017).

Is important to notice that at the concentration of (0,1 mg/kg) the nanodrug was unable to produce distinct results. This may be explained by the fact that lycopene shows a dose-response behavior and using such a lower dose had no effect may be observed (BREINHOLT et al., 2000; DEVARAJ et al., 2008).

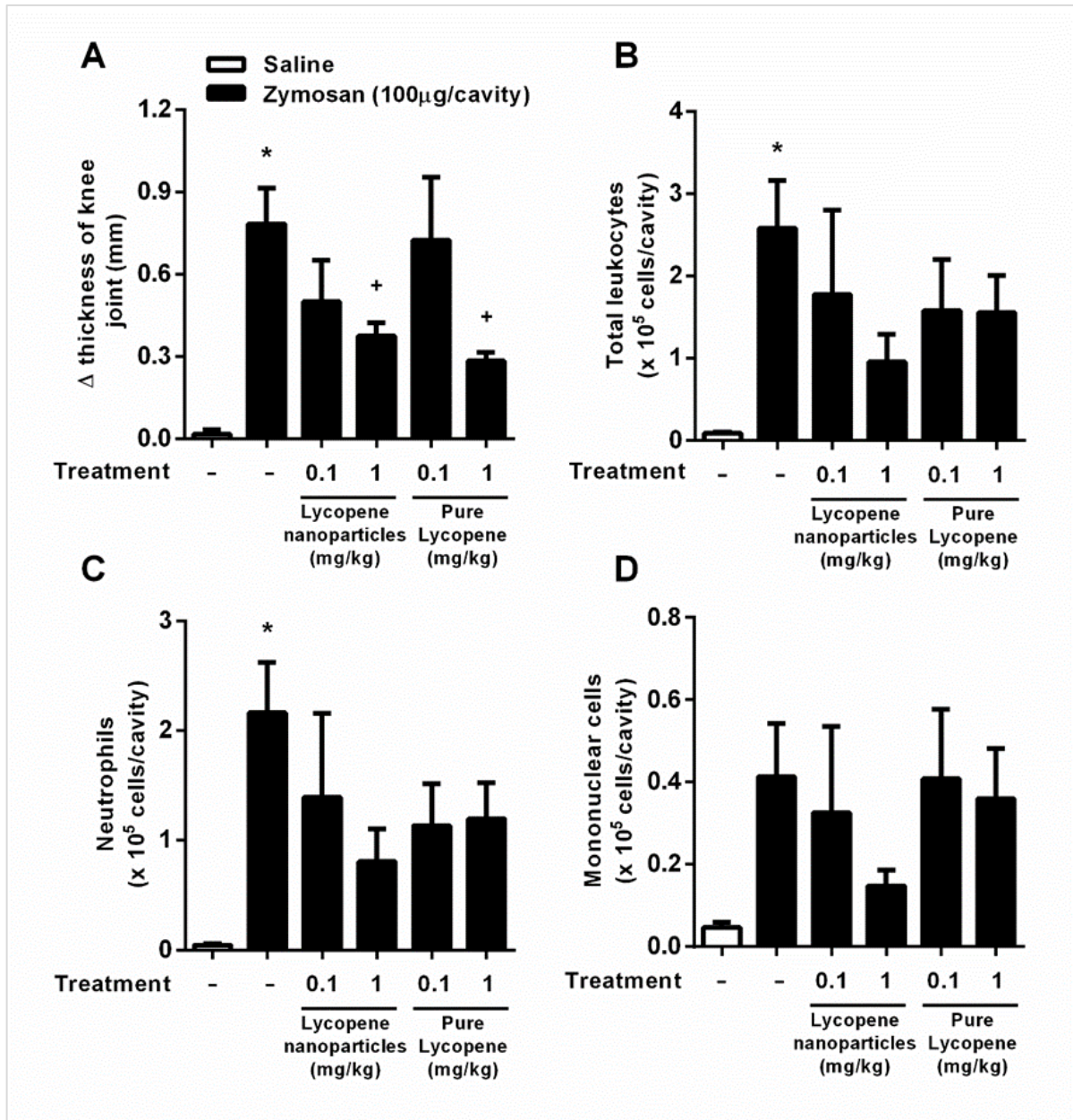


Figure 2 – Effect of nanodrug composed of lycopene and pure lycopene on edema and leukocyte migration during zymosan-induced arthritis. (A) Knee joint thickness was measured with a digital caliper before and 6 h after zymosan stimulation. Mice were pre-treated with nanodrug (0.1 or 1 mg/kg) or pure lycopene (0.1 or 1 mg/kg) intraperitoneally 1 h before stimulation, and after 6 hours of zymosan i.a. injection (500 μ g/25 μ l/cavity; black columns) knee synovial cells were recovered and analyzed in (B) total leukocyte, (C) neutrophils and (D) mononuclear cells migration. Control animals received sterile saline i.a. injection (25 μ l/cavity; white columns). Data were presented as mean $\pm$ SEM (n = 6). Statistically significant ($P \leq 0.05$) are indicated between stimulated and non-stimulated groups (*) and between treated and non-treated groups (+).

3.6 Pharmacokinetics

The volume of distribution (V_d), which means a relation between blood:body drug fractionation, normally recognized as the tissue deposition of the drug was 0,0404L (ALALAIWE, 2019; MUKKER; SINGH, 2018). This value means that high amount of nanodrug may remain in plasma or accumulated in a specific organ and are not poorly distributed into the body in the period analyzed. This data corroborates the high amount of liver and spleen tissue deposition found in the tissue deposition (biodistribution) assay. Is important to notice however, that although a high uptake by the liver and spleen has been observed an ubiquitous tissue deposition was also reported. These data within the V_d value may represent that the liver may act as reservoir and that the drug, time by time is released from it. This theory can be confirmed by the clearance (CL) result: 0,0100L/h., which a confirms that a low excretion is observed and a high volume of blood must be filtrated to remove the nanodrug from the body, corroborating that probably, the liver acts as reservoir and the nanodrug was not excreted or metabolized (KANG et al., 2015; PETSCHAUER et al., 2015). These results are confirmed by the elimination half-life ($t_{1/2}$), which was: 2,793hr, confirming the recirculation of the nanodrug as the reservoir theory from the liver. Finally the area under the curve was 0,03475 mg/mL.h, representing that this is total amount of drug in the blood and corroborates the elimination half-life.

3.7 Tissue Deposition

The biodistribution/tissue deposition (Figure 3) after retro-orbital administration shows a high uptake (99,36%) in liver, which is very common for nanoparticles (ANSELMO et al., 2013; HUANG, J et al., 2010; ZHANG.Y. N et al., 2016). Is well known that nanoparticles between 50nm-500nm, may pass through the liver which does not mean that these nanoparticles are removed from the body (ALEXIS et al., 2008). The main explanation for this phenomenon is the nanoparticles ability to pass through the gaps of endothelium (LI; HUANG, 2008). The ^{99m}Tc -Nanolycopene showed negligible uptake in brain and ubiquitous distribution. It is important to notice that

although showing a high uptake by the liver, the uptake by bladder, intestines and kidneys are negligible, which means that while the ^{99m}Tc -nanolycopene have been uptake by the liver they are not been excreted. This data corroborates the findings of the pharmacokinetics assay, especially the low V_d and the clearance rate (QI; LU; WU, 2012).

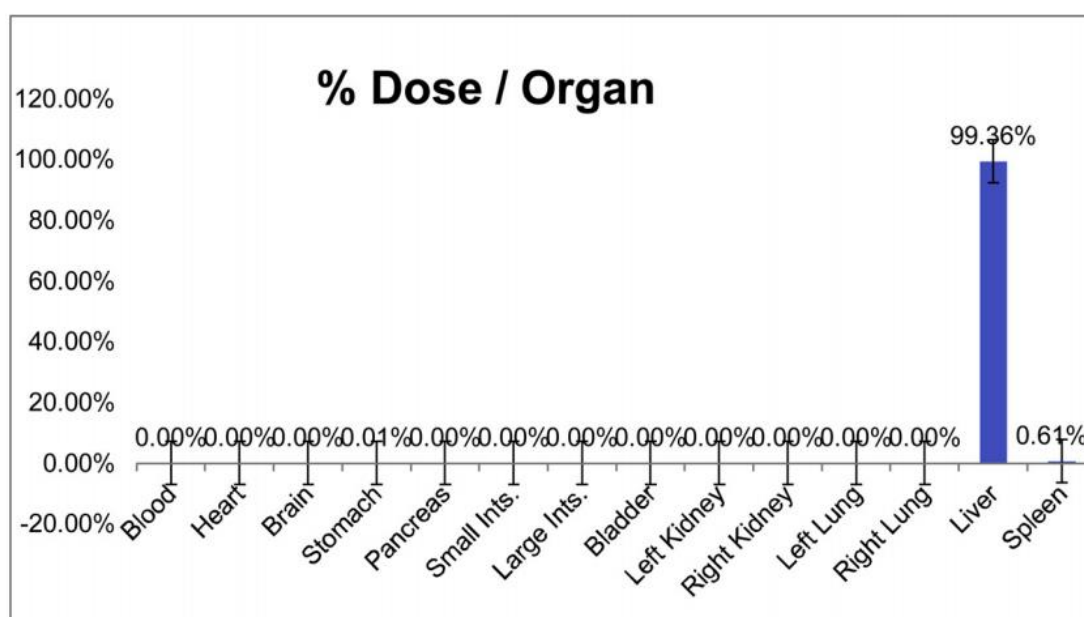


Fig. 3. Biodistribution/Tissue deposition of the lycopene nanoemulsion 2 h post injection in health animals.

3.8 Lycopene Nanodrug Interaction with ABC Efflux Transporter Protein

ABC transporter proteins like P-glycoprotein, MRP1 and Breast Cancer Resistance Protein can significantly affect the bioavailability of a wide variety of drugs, drug-conjugates and various types of endogenous and exogenous chemical compounds including nanoparticles. To understand the mechanism of action, we investigated the interaction of lycopene nanodrug with MRP1 because this efflux transporter plays a role in inflammatory pathway through the efflux of LTC₄ (leukotriene C₄, a key pro-inflammatory signaling molecule). MRP1 efflux activity was evaluated by detecting the accumulation of the fluorescent anticancer drug, doxorubicin, a well-known substrate of MRP1. HEK293T cells were transiently transfected with MRP1-GFP vector and confocal microscopy was used to visualize the effect of various concentrations (0.1%, 0.25%, 0.5% and 1%) of the lycopene nanodrug

on MRP1-mediated doxorubicin efflux in live cells. As shown in Figure 4, cells treated with DMSO (vehicle) showed high doxorubicin accumulation in the nuclei of non-transfected cells, while doxorubicin fluorescence was very low or undetectable in cells expressing MRP1-GFP. MRP1-mediated efflux of doxorubicin was blocked by MK571 treatment (50 μ M), a well-known inhibitor of MRP1 transport activity. All the tested concentrations of lycopene nanodrug demonstrated strong MRP1 inhibition by exhibiting high nuclear accumulation of doxorubicin similar to MK571 treatment in cells expressing MRP1-GFP. These results indicate that lycopene nanodrug are potent MRP1 inhibitors. The ability of lycopene nanodrug to strongly inhibit MRP1 efflux activity can have dual advantages for its potential use as an anti-inflammatory nanodrug including i) reducing the pro-inflammatory role of LTC₄ by blocking its efflux by MRP1, ii) increasing the intracellular pools of glutathione (the main antioxidant molecule of the cell and a physiological substrate of MRP1) by blocking its efflux by MRP1.

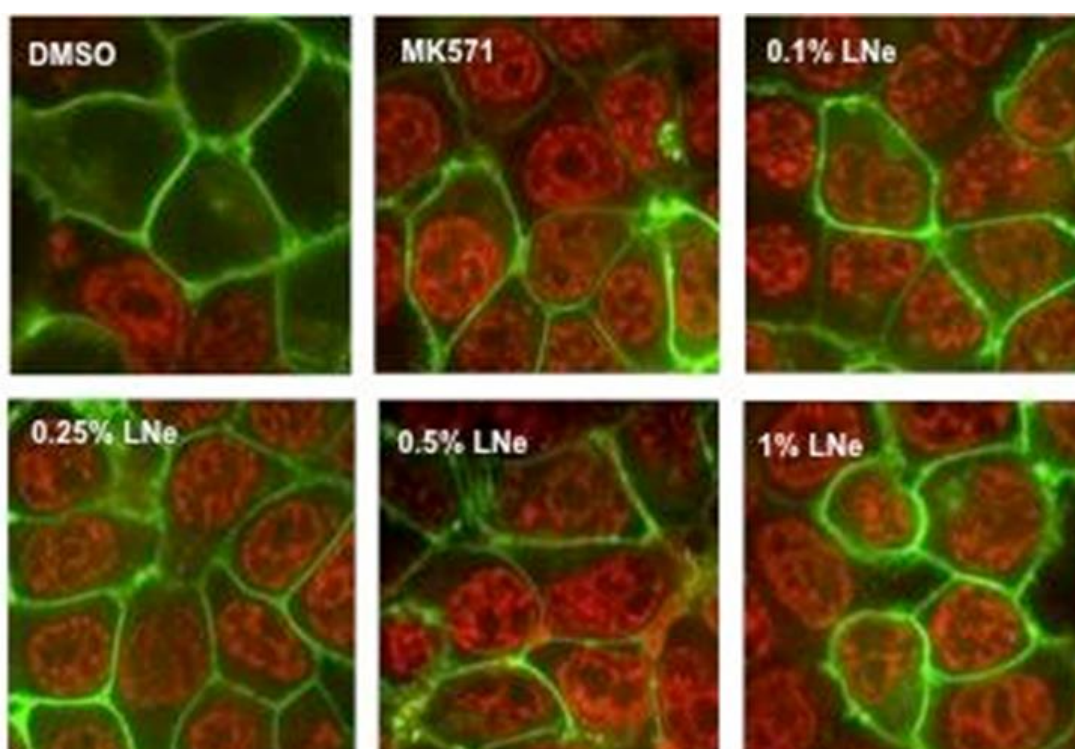


Figure 4 – Effect of lycopene nanodrug on MRP1 efflux activity. Doxorubicin accumulation assay was used to measure MRP1 efflux activity. HEK293T cells transiently transfected with MRP1-GFP (green) were pre-treated with 0.1%, 0.25%, 0.5%, 1% or 50 μ M of MK571 (known MRP1 inhibitor), before incubation with doxorubicin (red) at 37 °C for 1 h. Images were acquired using confocal

microscopy. GFP and doxorubicin were excited at 488 nm, and detected at 475/42 and 605/64 nm, respectively.

4 CONCLUSION

In this study we demonstrated that the use of nanodrug containing lycopene is a good candidate to be used in the rheumatoid arthritis therapies. Besides the superior effect in all parameters evaluated, the nanodrug may also be loaded with other agents already used in the targeted therapy to enhance the therapeutic efficacy of the nanodrug, accumulation into specific tissues, as well as reducing the probability of adverse effects. Finally, although promising, more studies should be conducted, especially increasing the number of animals for a better translational data and local biodistribution into the knee-joint.

CRedit authorship contribution statement

Vivian Meira Moia: Conceptualization, Methodology, Formal analysis. Filipe Leal Portilho: Methodology, Validation, Formal analysis. Tatiana Almeida Pádua: Formal analysis, Validation. Luana Barbosa Corrêa: Formal analysis, Investigation. Eduardo RicciJunior: Writing - review & editing, Data curation. Elaine Cruz Rosas: Conceptualization, Methodology, Validation. Luiciana Magalhaes,Rebelo Alencar: Methodology, Validation, Formal analysis. Francisco Savio Mendes Sinfronio: Methodology, Validation, Formal analysis. Angelina Sampson: Formal analysis. Surtaj Hussain Iram: Methodology, Validation, Formal analysis. Frank Alexis: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Writing - review & editing. Maria dasGraccedilasMuller de OliveiraHenriques: Investigation, Resources, Validation, Conceptualization. Ralph SantosOliveira: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Investigation, Supervision, Project administration, Funding acquisition.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgements

The authors would like to thank FAPERJ, CNPq and CAPES for the funding.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2020.110814>.

REFERENCES

- ABAURREA, A.; ARAUJO, A. M.; CAFFAREL, M. M. The Role of the IL-6 Cytokine Family in Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Cancer Progression. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 15, ago. 2021.
- ABBASI-PARIZAD, P. et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of the Crude Extracts of Raw and Fermented Tomato Pomace and Their Correlations with Aglycate-Polyphenols. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 2, fev. 2020.
- ACHUTHAN, A. A.; LEE, K. M. C.; HAMILTON, J. A. Targeting GM-CSF in inflammatory and autoimmune disorders. **Seminars in immunology**, v. 54, p. 101523, abr. 2021.
- ADACHI, E. et al. Brief communications: changes in inflammatory biomarkers and lipid profiles after switching to long-acting cabotegravir plus rilpivirine. **AIDS research and therapy**, v. 21, n. 1, p. 1, jan. 2024.
- ALALAIWE, A. The clinical pharmacokinetics impact of medical nanometals on drug delivery system. **Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine**, v. 17, p. 47–61, abr. 2019.
- ALAMANOS, Y.; VOULGARI, P. V.; DROSOS, A. A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 36, n. 3, p. 182–188, 2020.
- ALBANES, D. Lycopene content in different fruits and vegetables and its impact on human health. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 102, p. 104028, 2021.
- ALBRAHIM, T. Effect of lycopene on obesity and metabolic disorders in rats induced by high-fat diet. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 89, p. 108453, 2021.
- ALEXIS, F. et al. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. **Molecular pharmaceuticals**, v. 5, n. 4, p. 505–515, 2008.
- ALMUTAIRI, K. et al. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. **Rheumatology International**, v. 40, n. 6, p. 951–958, 2020.
- ALRASHID, A.; SMITH, J.; THOMPSON, M. The role of cytokines in the induction of COX-2 in rheumatoid arthritis. **Journal of Inflammation Research**, v. 17, p. 55–68, 2024.
- AMENGUAL, J. β -Carotene oxygenases in mammalian carotenoid metabolism: The role of BCO1 and BCO2 enzymes. **Journal of Lipid Research**, v. 61, n. 9, p. 1205–1215, 2020.

ANDERSON, A. E. Tolerogenic dendritic cells in autoimmunity and transplantation. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 2, p. 485–491, 2017.

ANSELMO, A. C. et al. Delivering Nanoparticles to Lungs while Avoiding Liver and Spleen through Adsorption on Red Blood Cells. **ACS Nano**, v. 7, n. 12, p. 11129–11137, 23 dez. 2013.

ARANGO DUQUE, G.; DESCOTEAUX, A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. **Front Immunol**, 2014.

ATRI, C.; GUERFALI, F. Z.; LAQUINI, D. Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, 2018.

AUPPERLE, K. et al. NF-kappa B regulation by I kappa B kinase-2 in rheumatoid arthritis synoviocytes. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 166, n. 4, p. 2705–2711, fev. 2001.

BADIN, E. E. et al. Kinetic modeling of thermal degradation of color, lycopene, and ascorbic acid in crushed tomato. **Food and Bioprocess Technology**, v. 14, p. 324–333, 2021.

BARTOK, B.; FIRESTEIN, G. S. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: One year in review. **Arthritis Research & Therapy**, 2010.

BERNINK, J. H. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and produce T cell-attracting chemokines. **Journal of Immunology**, v. 198, n. 5, p. 2238–2244, 2017.

BHATT, P.; AL., ET. Nanotechnology in the management of bioactive compounds. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, p. 102367, 2021.

BLANER, W. S. Transport and metabolism of dietary lipids in the human body. **Annual Review of Nutrition**, v. 41, p. 223–246, 2021.

BLUM, L. et al. Natural antiviral compound silvestrol modulates human monocyte-derived macrophages and dendritic cells. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 24, n. 12, p. 6988–6999, jun. 2020.

BOAKYE, Y. D. et al. Regulation of Nrf2 and NF-κB activities may contribute to the anti-inflammatory mechanism of xylopic acid. **Inflammopharmacology**, v. 30, n. 5, p. 1835–1841, out. 2022.

BOHN, T. Carotenoids and their role in health and disease. **Antioxidants**, v. 10, n. 10, p. 1609, 2021.

BOLDISON, J.; DAËRON, M. Dendritic cells in rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 14, n. 6, p. 330–341, 2018.

- BOMBARDIER, C. et al. A meta-analysis of the effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, v. 35, n. 3, p. 609–616, 2018.
- BOYLE, W. J.; SIMONET, W. S.; LACEY, D. L. Osteoclast differentiation and activation. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 2, n. 9, p. 584–596, 2020.
- BREINHOLT, V. et al. Dose-response effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. **Cancer letters**, v. 154, n. 2, p. 201–210, jun. 2000.
- BRITTON, G. Carotenoids and color in fruits and vegetables: Functionality and health benefits. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 2, p. 251–266, 2020.
- BROWN, A.; TURNER, J. Integrins and extracellular matrix proteins in osteoclast adhesion. **Bone Research Journal**, v. 12, n. 2, p. 150–162, 2020.
- BROWN, A.; TURNER, J.; LEE, S. TRAP and its function in osteoclast-mediated bone resorption. **International Journal of Osteology**, v. 17, n. 1, p. 120–132, 2022.
- BROWN, M. J. Lycopene absorption and its tissue distribution in the human body. **Journal of Food Science and Technology**, v. 57, n. 6, p. 2323–2331, 2020.
- BROWN, T.; MILLER, S. The Role of Synovial Fluid in Joint Health. **Clinical Anatomy Reviews**, 2019.
- BURMESTER, G. R.; POPE, J. E. New horizons in rheumatoid arthritis management. **The Lancet**, v. 402, n. 10392, p. 1458–1468, 2023.
- BURMESTER, G. R.; POPE, J. E.; CUTOLO, M. Hydroxychloroquine in the treatment of rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 63, n. 1, p. 29–36, 2024.
- BURTON-FREEMAN, B. Lycopene and health benefits: Recent insights and perspectives. **Journal of Food Science and Technology**, v. 59, n. 4, p. 1245–1257, 2022.
- CAPURSO, A.; BELLANTI, F.; TULLIO, C. Bioavailability and bioefficacy of nutraceuticals: The case of curcumin. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2422, 2021.
- CÁRDENAS-LEÓN, C. G. et al. Matricellular proteins in cutaneous wound healing. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 10, p. 1073320, 2022.
- CASTELLON, X.; BOGDANOVA, V. Chronic Inflammatory Diseases and Endothelial Dysfunction. **Aging and disease**, v. 7, n. 1, p. 81–89, jan. 2016.
- CASTER, J. M. et al. Investigational nanomedicines in 2016: a review of nanotherapeutics currently undergoing clinical trials. **Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology**, v. 9, n. 1, jan. 2017.
- CHA, J. H. et al. Anti-inflammatory effect of lycopene in SW480 human colorectal cancer cells. **Nutrition research and practice**, v. 11, n. 2, p. 90–96, abr. 2017.

CHAPPELL, C. Impact of post-harvest handling on the nutrient composition of fruits and vegetables. **Postharvest Biology and Technology**, v. 166, p. 111204, 2020.

CHEN, J. et al. Enhancing Oral Bioavailability of Bioactive Peptides Using Nanotechnology. **Journal of Controlled Release**, v. 345, p. 553–566, 2022.

CHEN, L. et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**, v. 9, n. 6, p. 7204, 2018.

CHIA, P. Y.; TEO, A.; YEO, T. W. Overview of the assessment of endothelial function in humans. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 542567, 2020.

CICCIA, F. ILC3s in chronic inflammatory diseases: Linking immunity to tissue repair and pathology. **Immunology Letters**, v. 210, p. 7–16, 2019.

CLARK, H. Biochemical Properties of Synovial Fluid. **Joint Health Perspectives**, 2021.

COLLE, I. J. P. et al. Carotene Degradation and Isomerization during Thermal Processing: A Review on the Kinetic Aspects. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 56, n. 11, p. 1844–1855, ago. 2016.

CONTE, F. DE P. et al. Endothelins modulate inflammatory reaction in zymosan-induced arthritis: participation of LTB₄, TNF- α , and CXCL-1. **Journal of leukocyte biology**, v. 84, n. 3, p. 652–660, set. 2008.

COOPERSTONE, J. L. Impact of isomerization on the bioavailability and functionality of lycopene. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 66, n. 2, p. e2100452, 2022.

CORSIERO, E. Role of B cells in rheumatoid arthritis: Focus on anti-citrullinated protein antibodies. **Journal of Autoimmunity**, v. 110, p. 102392, 2020.

CROSS, M. et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 73, n. 7, p. 1316–1322, 2014.

CROWSON, C. S. et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. **Arthritis & Rheumatology**, v. 63, n. 3, p. 633–639, 2018.

CRUSZ, S. M.; BALKWILL, F. R. Inflammation and cancer: advances and new agents. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 12, n. 10, p. 584–596, 2015.

DAS, U. N. Lycopene in the prevention and treatment of cancer: The role of apoptosis and angiogenesis. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 88, p. 108531, 2021.

DAVIS, M.; WHITE, J. The Structural Support of Menisci in Synovial Joints. **Orthopedic Science Journal**, 2018.

DE JESUS FELISMINO, C. et al. Effect of obesity on biodistribution of nanoparticles. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 281, p. 11–18, jul. 2018.

DE OLIVEIRA, M. T. P. , DE S. C. D. , T. DE S. É. , S. G. S. , P. A. R. , S. P. M. R. , M. M. A. , & B. A. Orally delivered resveratrol-loaded lipid-core nanocapsules ameliorate LPS-induced acute lung injury via the ERK and PI3K/Akt pathways. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 5215–5228, 2019.

DE ROSSO, V. V. Natural colorants from carotenoids: Recent advances. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 12, p. 97–117, 2021.

DEANE, K. D.; HOLERS, V. M. The natural history of rheumatoid arthritis. **Clinical Therapeutics**, v. 41, n. 7, p. 1256–1269, 2019.

DEVARAJ, S. et al. A dose-response study on the effects of purified lycopene supplementation on biomarkers of oxidative stress. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 27, n. 2, p. 267–273, abr. 2008.

DODIG, S.; ČEPELAK, I.; PAVIĆ, I. Hallmarks of senescence and aging. **Biochemia medica**, v. 29, n. 3, p. 30501, 15 out. 2019.

DUAN, C.-Y. et al. Regulatory mechanisms, prophylaxis and treatment of vascular leakage following severe trauma and shock. **Military Medical Research**, v. 4, n. 1, p. 11, 2017.

EVANS, R. Synoviocytes: Roles and Functions in Joint Health. **Journal of Cellular Research**, 2020.

FAILLA, M. L. Bioavailability of lycopene isomers and their absorption mechanisms in humans. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, n. 11, p. 3304–3312, 2021.

FIRESTEIN, G. S. Updated insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, 2020.

FIRESTEIN, G. S.; MCINNES, I. B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. **Immunity**, v. 46, n. 2, p. 183–196, 2017.

FIRESTEIN, G. S.; MCINNES, I. B. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, n. 10, p. 672–685, 2021.

FIRESTEIN, G. S.; MCINNES, I. B. Novel insights into the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. **Immunity**, v. 56, n. 3, p. 183–196, 2023.

FORD, N. A. Role of lycopene in the prevention and treatment of chronic diseases. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3431, 2020.

FRAENKEL, L. et al. New guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis. **Arthritis Care & Research**, v. 76, n. 2, p. 195–210, 2024.

GAMMONE, M. A.; RICCIONI, G.; D'ORAZIO, N. Carotenoids: Potential allies of cardiovascular health? **Food & Nutrition Research**, v. 59, n. 1, p. 26762, 2021.

GAO, S. Lycopene and its impact on human health: Tissue distribution and biological activities. **Food Chemistry**, v. 340, p. 128214, 2022.

GAO, Z. et al. Design and fabrication of nanoemulsions for improving the bioavailability of lipophilic compounds: Applications in the food industry. **Journal of Functional Foods**, v. 85, p. 104672, 2021.

GARCIA, M.; WONG, K. Inflammatory synovial tissue and bone erosion in rheumatoid arthritis. **Journal of Cellular Biology**, v. 15, n. 4, p. 245–258, 2021a.

GARCIA, M.; WONG, K. Proton pumps in osteoclasts: Mechanisms and functions. **Journal of Cellular Biology**, v. 15, n. 4, p. 245–258, 2021b.

GENOVESE, M. C.; TAKEUCHI, T.; SMOLEN, J. S. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 19, n. 2, p. 97–109, 2023.

GORDON, S.; PLÜDDEMANN, A. Tissue macrophages: heterogeneity and functions. **BMC Biology**, v. 15, n. 1, p. 53, 2017.

GRABOWSKA, M. Lycopene and its role in human health. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 86, p. 108469, 2020.

GRANATO, D.; NUNES, D. S.; BARBA, F. J. Nutraceuticals, functional foods and dietary supplements: Market, efficacy and safety. **Journal of Food Science and Technology**, v. 58, n. 3, p. 923–930, 2021.

GREEN, D. Molecular Composition of Synovial Fluid in RA. **Biomedical Research Journal**, 2018.

GROSSER, T.; RICCIOTTI, E.; FITZGERALD, G. A. Cyclooxygenase inhibition: Pain and beyond. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 22, n. 1, p. 60–82, 2023.

GUILLIAMS, M.; MILDNER, A.; YONA, S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. **Immunity**, 2018.

GUO, Q. IL-1, IL-6, and TNF- α in rheumatoid arthritis. **Journal of Clinical and Cellular Immunology**, v. 9, n. 3, p. 1000525, 2018.

GUPTA, A. et al. Nanoemulsions in cancer therapy: a review. **Journal of Controlled Release**, v. 332, p. 156–168, 2020.

GUPTA, P. Chemical and functional properties of natural colorants obtained from plant sources. **Journal of Food Science and Technology**, v. 57, n. 9, p. 3270–3284, 2020.

HA, T. V. A. et al. Antioxidant activity and bioaccessibility of size-different nanoemulsions for lycopene-enriched tomato extract. **Food chemistry**, v. 178, p. 115–121, 2015.

HALADE, G. V; LEE, D. H. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure. **EBioMedicine**, v. 79, 2022.

HANAHAN, D.; MONJE, M. Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment. **Cancer cell**, v. 41, n. 3, p. 573–580, mar. 2023.

HANNOODEE, S.; NASURUDDIN, D. N. Acute inflammatory response. 2020.

HARRE, U.; SCHETT, G. Microbiota and mucosal autoimmunity in rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 1, p. 101473, 2020.

HARRISON, E. H. Carotenoid metabolism and health: Insights from genetic and nutritional studies. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2714, 2021.

HAZEWINDUS, M. et al. The anti-inflammatory effect of lycopene complements the antioxidant action of ascorbic acid and α -tocopherol. **Food Chemistry**, v. 132, n. 2, p. 954–958, 15 maio 2012.

HERBERT-DOCTOR, L. A. et al. Vasorelaxant Activity of *Salvia hispanica* L.: Involvement of the Nitric Oxide Pathway in Its Pharmacological Mechanism. **Molecules**, 2023.

HERRERO-CERVERA, A.; SOEHNLEIN, O.; KENNE, E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. **Cellular & molecular immunology**, v. 19, n. 2, p. 177–191, 2022.

HINZ, B.; BRUNE, K. The renal consequences of COX-2 inhibition. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 32, n. 3, p. 231–238, 2023.

HO, T. M.; ABIK, F.; MIKKONEN, K. S. An overview of nanoemulsion characterization via atomic force microscopy. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 18, p. 4908–4928, 2022.

HOLERS, V. M. Complement and its receptors: New insights into human disease. **Annual Review of Immunology**, v. 36, p. 629–657, 2018.

HOSHYAR, N. et al. The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. **Nanomedicine (London, England)**, v. 11, n. 6, p. 673–692, mar. 2016.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. **Nature**, 2017.

HUANG, J. et al. Effects of nanoparticle size on cellular uptake and liver MRI with polyvinylpyrrolidone-coated iron oxide nanoparticles. **ACS nano**, v. 4, n. 12, p. 7151–7160, dez. 2010.

HUANG, X. et al. Advances in nanoemulsion technology: Formulation, characterization, and applications in drug delivery. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 309, p. 102782, 2023.

HUNTER, T. M. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. **Rheumatology International**, v. 37, n. 9, p. 1551–1557, 2021.

HUSSAIN, A.; PU, H.; SUN, D.-W. Measurements of lycopene contents in fruit: A review of recent developments in conventional and novel techniques. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 59, n. 5, p. 758–769, 2019.

ITALIANI, P.; BORASCHI, D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. **Front Immunol**, 2014.

JAFARI, S. M.; MCCLEMENTS, D. J. **Nanoemulsions: formulation, applications, and characterization**. [s.l.] Academic Press, 2018.

JAIMES, J.; RIOS, I.; SEVERICHE, C. Nanotecnología y sus aplicaciones en la industria de alimentos-Nanotechnology and its applications in the food industry. **Alimentos Hoy**, v. 25, n. 41, p. 51–76, 2017.

JAIN, S.; KUMAR, A. Nanostructured Lipid Carriers as a Novel Oral Delivery System for Bioactive Compounds. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, n. 2, p. 111–120, 2020.

JAISWAL, M.; AL., ET. Nanoemulsions: An advanced mode of drug delivery system. **Biotechnology Advances**, v. 47, p. 107649, 2021.

JAZAERI, F. Lycopene distribution in human tissues and its role in health and disease. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2763, 2021.

JIANG, L. N.; LIU, Y.-B.; LI, B.-H. Lycopene exerts anti-inflammatory effect to inhibit prostate cancer progression. **Asian journal of andrology**, set. 2018.

JIANG, Y. et al. Macrophage-specific nanoparticle delivery systems for cancer immunotherapy. **Journal of Controlled Release**, v. 329, p. 124–145, 2021.

JING, Y. et al. Advances in the synthesis of three typical tetraterpenoids including β -carotene, lycopene and astaxanthin. **Biotechnology Advances**, p. 108033, 2022.

JOFFRE, J.; HELLMAN, J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation. **Antioxidants & redox signaling**, v. 35, n. 15, p. 1291–1307, 2021.

JOHNSON, E. J. Biological activities of carotenoids: Insights from studies of human tissues and diseases. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1866, n. 3, p. 158839, 2021.

KANG, H. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of theranostic nanoparticles. **Nanoscale**, v. 7, n. 45, p. 18848–18862, dez. 2015.

KANY, S.; VOLLRATH, J. T.; RELJA, B. Cytokines in Inflammatory Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 23, nov. 2019.

KERNEUR, C.; CANO, C. E.; OLIVE, D. Major pathways involved in macrophage polarization in cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.

KHAN, A. A. et al. Nanoemulsions: Strategies to improve physical stability. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 36, p. 102428, 2021.

KHANDPUR, R. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. **Science Translational Medicine**, v. 5, n. 178, p. 178ra40, 2013.

KHOO, H. E. Carotenoids and their isomers: Color pigments in fruits and vegetables. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4713, 2020.

KIM, H.; PARK, J.; LEE, S. Acidic environment creation by osteoclasts for bone resorption. **International Journal of Osteology**, v. 18, n. 1, p. 88–102, 2023.

KIM, J. H. Structural characteristics and color properties of carotenoids: A review. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, n. 33, p. 8687–8703, 2020a.

KIM, J. H. Lycopene and its role in human health and chronic diseases. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 10, p. 1680–1692, 2020b.

KIM, J. H. Lycopene's antioxidant properties and their impact on human health. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1203, 2021.

KIM, J. H.; KIM, N. Regulation of NFATc1 in osteoclast differentiation. **Journal of Bone Metabolism**, v. 29, n. 2, p. 115–125, 2022.

KIM, M. et al. TNF- α induces human neural progenitor cell survival after oxygen-glucose deprivation by activating the NF- κ B pathway. **Experimental & molecular medicine**, v. 50, n. 4, p. 1–14, abr. 2018.

KING, P.; WILSON, M. Pannus Formation and Joint Destruction in RA. **Arthritis and Rheumatology Reviews**, 2021.

KLARESKOG, L.; CATRINA, A. I.; PAGET, S. Current perspectives on rheumatoid arthritis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 75, p. 1093–1100, 2018.

KLARESKOG, L.; CATRINA, A. I.; PAGET, S. Emerging treatments in rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 401, n. 10383, p. 789–800, 2023.

KOCH, A. E. Angiogenesis as a target in rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 80, n. 1, p. 27–33, 2021.

KOLHAR, P. et al. Using Shape Effects to Target Antibody-Coated Nanoparticles to Lung and Brain Endothelium. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 110, p. 10753, 2013.

KONG, K. W. Lycopene and its derivatives: Applications in health and disease. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 536, 2021.

KONG, Y. Y. et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. **Nature**, v. 397, n. 6717, p. 315–323, 2021.

KOPEC, R. E. Isomeric forms of lycopene: Their biosynthesis, dietary sources, bioavailability, and biological properties. **Annual Review of Nutrition**, v. 40, p. 259–284, 2020.

KOUNIS, I. et al. Hepatitis e Virus Infection in Patients with Chronic Inflammatory Bowel Disease Treated with Immunosuppressive Therapy. **Pathogens**, 2023.

KURAOKA-OLIVEIRA, A. D.; CARVALHO, M. D.; SILVA, A. L. Bioactive compounds in foods: Implications for chronic disease prevention. **Food & Function**, v. 11, n. 8, p. 7152–7167, 2020.

KURAOKA-OLIVEIRA, Â. M. et al. Anti-inflammatory and anti-arthritis activity in extract from the leaves of *Eriobotrya japonica*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 249, p. 112418, mar. 2020.

KURNIA, D.; ISKANDAR, Y. M.; FAUZI, A. Dietary bioactive compounds and their impact on health: A review. **Molecules**, v. 26, n. 5, p. 1406, 2021.

KWOK, A. J. et al. Neutrophils and emergency granulopoiesis drive immune suppression and an extreme response endotype during sepsis. **Nature immunology**, v. 24, n. 5, p. 767–779, maio 2023.

LEUTI, A. et al. Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 159, p. 133–169, 2020.

LEY, K. et al. Neutrophils: New insights and open questions. **Science Immunology**, v. 3, n. 30, p. eaat4579, 7 dez. 2018.

LI, M. O.; FLAVELL, R. A. TGF- β : a master of all T cell trades. **Cell**, 2008.

LI, R. Metabolism of lycopene by carotene 9',10'-oxygenase (CMO2). **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1866, n. 5, p. 158941, 2022.

LI, S.-D.; HUANG, L. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles. **Molecular pharmaceuticals**, v. 5, n. 4, p. 496–504, 2008.

LIAO, M. Neutrophil extracellular traps and their role in autoimmune diseases: A comprehensive review. **Journal of Autoimmunity**, v. 102, p. 16–21, 2019.

LIU, L. Xanthophyll biosynthesis and their role in photosynthesis and photoprotection. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 162, p. 258–268, 2021.

LIU, Y. Lycopene minimizes inflammation and apoptosis in pancreatic islets, enhancing insulin secretion and reducing fasting glucose levels. **Journal of Diabetes Research**, v. 2023, p. 123456, 2023.

LIU, Y.-C. et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases. **International journal of biological sciences**, v. 10, n. 5, p. 520–529, 2014.

LOCATI, M.; CURTALE, G.; MANTOVANI, A. Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity. **Annu Rev Pathol**, 2020.

LOUZADA-JÚNIOR, P. et al. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in the populations of Northern Brazil. **Journal of Rheumatology**, v. 35, n. 3, p. 608–612, 2008.

MAIANI, G. Lycopene: A critical review of its role in human health. **Nutrients**, v. 14, n. 3, p. 569, 2022a.

MAKRYGIANNAKIS, D. Role of citrullination in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Journal of Autoimmunity**, v. 104, p. 102333, 2019.

MARGRAF, A.; LOWELL, C. A.; ZARBOCK, A. Neutrophils in acute inflammation: current concepts and translational implications. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 139, n. 14, p. 2130–2144, 2022.

MATCHAM, F. et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality of life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 51, n. 5, p. 848–855, 2021.

MATTA, B. M. Dendritic cells in rheumatoid arthritis: Friend or foe? **Immunology Letters**, v. 207, p. 26–34, 2019.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **The New England Journal of Medicine**, 2017.

MEDZHITOV, R. The spectrum of inflammatory responses. **Science**, v. 374, n. 6571, p. 1070–1075, 26 nov. 2021.

MIAGKOV, A. V et al. NF-kappaB activation provides the potential link between inflammation and hyperplasia in the arthritic joint. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 23, p. 13859–13864, nov. 1998.

MILANI, A. et al. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. **British journal of pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1290–1324, jun. 2017.

MILOVANOVIC, J. et al. Interleukin-17 in chronic inflammatory neurological diseases. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 947, 2020.

MITCHELL, J. A.; WARNER, T. D.; VANE, J. R. Cyclooxygenase-2: Pharmacology, physiology, and relevance to nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. **British Journal of Pharmacology**, v. 181, n. 1, p. 45–56, 2024.

MORAN, N. E. Absorption and metabolism of lycopene isomers in the human digestive tract. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, n. 11, p. 3335–3342, 2021.

MUELLER, R. B. Recent advances in understanding rheumatoid arthritis. **The Lancet Rheumatology**, 2021.

MUKKER, J. K.; SINGH, R. S. P. Pharmacokinetic Modeling in Nano-formulations: Concept, Implementation and Challenges. **Current pharmaceutical design**, v. 24, n. 43, p. 5175–5180, 2018.

MURRAY, P. J. Macrophage Polarization. **Annu Rev Physiol**, 2017.

MURTHY, S. K. Nanotechnology: The way forward. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 168, p. 1–3, 2021.

NAKAJIMA, A. et al. Mortality and cause of death in patients with rheumatoid arthritis in Japan: a retrospective cohort study. **The Journal of Rheumatology**, v. 37, n. 11, p. 2137–2143, 2018.

NATHAN, C.; DING, A. Nonresolving Inflammation. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 871–882, 19 mar. 2010.

NAUMENKO, V. et al. Biodistribution and Tumors MRI Contrast Enhancement of Magnetic Nanocubes, Nanoclusters, and Nanorods in Multiple Mice Models. **Contrast media & molecular imaging**, v. 2018, p. 8264208, 2018.

NGUYEN, H. Macrophages and angiogenesis in rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 20, n. 1, p. 195, 2018.

NIEMAN, D. C. Lycopene's antioxidant and anti-inflammatory properties: A review. **Nutrients**, v. 13, n. 6, p. 1910, 2021.

NIU, Q. et al. Regulation of differentiation and generation of osteoclasts in rheumatoid arthritis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.

OCHOA, C. D.; STEVENS, T. Studies on the cell biology of interendothelial cell gaps. **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**, v. 302, n. 3, p. L275-86, fev. 2012.

OGATA, A. et al. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. **Modern Rheumatology**, v. 29, n. 2, p. 258–267, 4 mar. 2019.

OLIVEIRA, R. D. et al. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 22, n. 1, p. 1–10, 2021.

PADYUKOV, L. et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 2, p. 259–265, 2020.

PALOZZA, P. Antioxidant and anti-inflammatory properties of lycopene. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 152, p. 217–228, 2020.

PANIGRAHY, D. et al. Resolution of inflammation: An organizing principle in biology and medicine. **Pharmacology & therapeutics**, v. 227, p. 107879, 2021.

PAPAYANNOPOULOS, V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 18, n. 2, p. 134–147, 2018.

PARISIEN, M. et al. Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain. **Science Translational Medicine**, v. 14, n. 644, p. eabj9954, 21 maio 2024.

PARKER, N. Biomechanics of Fibrocartilage in Joint Function. **Journal of Applied Biomechanics**, 2020.

PARVEEN, R. et al. Stability studies of silymarin nanoemulsion containing Tween 80 as a surfactant. **Journal of pharmacy & bioallied sciences**, v. 7, n. 4, p. 321, 2015.

PARVEEN, S.; SAHOO, S. K. Nanomedicine: Clinical applications of polyethylene glycol conjugated proteins and drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 59, n. 1, p. 15–29, 2020.

PATEL, A. R.; BOUWENS, E. C. Advances in Nano-Encapsulation Technologies for Nutraceuticals. **Trends in Food Science & Technology**, v. 108, p. 83–94, 2021.

PATEL, R.; KIM, H.; NGUYEN, T. Osteoclast activity at the bone-synovial interface in rheumatoid arthritis. **Current Rheumatology Reports**, v. 25, n. 1, p. 75–89, 2023.

PATEL, R.; LEE, S. Modulation of osteoclast activity in rheumatoid arthritis. **Current Osteology Reports**, v. 25, n. 1, p. 75–89, 2023.

PATEL, R.; NGUYEN, T. Hematopoietic stem cells and their differentiation into osteoclasts: Implications for rheumatoid arthritis. **Current Rheumatology Reports**, v. 25, n. 1, p. 75–89, 2023.

PATTERSON, Z. R.; HOLAHAN, M. R. Understanding the neuroinflammatory response following concussion to develop treatment strategies. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 6, p. 58, 2012.

PAUR, I. Lycopene and cardiovascular diseases: A review of the literature. **Nutrition Research**, v. 82, p. 63–73, 2020.

PENG, H. et al. Regulating the Polarization of Macrophages: A Promising Approach to Vascular Dermatoses. **Journal of immunology research**, v. 2020, p. 8148272, 2020.

PERVEEN, R. Lycopene stability and its interactions in food matrices: A review. **Journal of Food Science and Technology**, v. 59, n. 2, p. 699–711, 2022.

PETSCHAUER, J. S. et al. The effects of nanoparticle drug loading on the pharmacokinetics of anticancer agents. **Nanomedicine (London, England)**, v. 10, n. 3, p. 447–463, fev. 2015.

PILLINGER, M. H. Immune complexes and their role in inflammation in rheumatoid arthritis. **Current Rheumatology Reports**, v. 21, n. 7, p. 47, 2019.

POOJARY, M. M. Natural sources of lycopene: A review of current evidence and implications for human health. **Food Chemistry**, v. 306, p. 125681, 2020.

PRATESI, F. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A comprehensive review. **Arthritis & Rheumatology**, v. 66, n. 1, p. 40–48, 2014.

PRIMDAHL, J. et al. The effect of rheumatoid arthritis on physical function and exercise capacity. **Rheumatology International**, v. 36, n. 4, p. 441–451, 2016.

PU, C.; TANG, W. Encapsulation of lycopene in *Chlorella pyrenoidosa*: Loading properties and stability improvement. **Food chemistry**, v. 235, p. 283–289, nov. 2017.

QI, J.; LU, Y.; WU, W. Absorption, disposition and pharmacokinetics of solid lipid nanoparticles. **Current drug metabolism**, v. 13, n. 4, p. 418–428, maio 2012.

RAI, M.; AL., ET. Enhancing the bioavailability of bioactive compounds using nanotechnology: A review. **Food and Bioprocess Technology**, v. 14, n. 1, p. 18–30, 2021.

RAO, A. V.; AGARWAL, S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: A review. **Nutrition Research**, v. 19, n. 2, p. 305–323, 1 fev. 1999.

RAO, A. V. Lycopene and its antioxidant role in chronic diseases. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 431, 2021.

RAO, A. V.; AGARWAL, S. Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 19, n. 5, p. 563–569, out. 2000.

RAO, A. V.; AGARWAL, S. Role of lycopene in cancer prevention. **Journal of Clinical Nutrition**, v. 40, n. 1, p. 143–149, 2021.

RAO, A. V; RAO, L. G. Carotenoids and human health. **Pharmacological Research**, v. 61, n. 3, p. 215–223, 2020.

RAUSCH OSTHOFF, A. K. et al. Effects of exercise and physical activity promotion: Meta-analysis on individual patient data. **Arthritis Care & Research**, v. 70, n. 11, p. 1691–1702, 2018.

REBOUL, E. Factors affecting the bioavailability of carotenoids in humans: A review. **Clinical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 11, p. 1802–1813, 2020.

REUSCH, N. et al. Neutrophils in COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.

RITCHLIN, C. T. Role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 32, n. 1, p. 100–107, 2020.

ROBERTS, A. Cytokine Signaling in Rheumatoid Arthritis Synovium. **Inflammation Research Journal**, 2019.

ROBINETTE, M. L.; COLONNA, M. Immune modulatory functions of innate lymphoid cells. **Cell**, v. 174, n. 5, p. 1054–1065, 2018.

ROCO, M. C. Nanotechnology research directions for societal needs in 2020: Retrospective and outlook. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 22, n. 1, p. 117, 2020.

RODRIGUEZ-AMAYA, D. B. Carotenes and xanthophylls as antioxidants. Em: **Handbook of antioxidants for food preservation**. [s.l.] Elsevier, 2015. p. 17–50.

RODRIGUEZ-AMAYA, D. B. Update on natural food pigments - A review focusing on carotenoids, anthocyanins, and betalains. **Food Research International**, v. 150, p. 110774, 2021.

ROSALES, C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 113, 2018.

ROSAS, E. C. et al. Anti-inflammatory effect of Schinus terebinthifolius Raddi hydroalcoholic extract on neutrophil migration in zymosan-induced arthritis. **Journal of ethnopharmacology**, v. 175, p. 490–498, dez. 2015.

ROSTAMABADI, H.; FALSAFI, S. R.; JAFARI, S. M. Nanoencapsulation of carotenoids within lipid-based nanocarriers. **Journal of controlled release**, v. 298, p. 38–67, 2019.

ROWLES, J. L. Lycopene: Molecular mechanisms and clinical evidence. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 13, p. 2242–2255, 2020.

RUSSO, P. The Pathology of Chronic Inflammatory Bowel Disease BT - Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Em: MAMULA, P. et al. (Eds.). Cham: Springer International

Publishing, 2023. p. 293–306.

SAADE, M. et al. The Role of GPNMB in Inflammation. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 674739, 2021.

SAFIRI, S. et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 78, n. 11, p. 1463–1471, nov. 2019.

SALEM, M. A. Antioxidant capacity of lycopene compared to other carotenoids and its role in human health. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 92, p. 108623, 2023.

SALVADOR, A. F.; DE LIMA, K. A.; KIPNIS, J. Neuromodulation by the immune system: a focus on cytokines. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 8, p. 526–541, 2021.

SALVIA-TRUJILLO, L.; AL., ET. Nanoemulsions and their stability for enhancing the bioavailability of polyphenols. **Current Opinion in Food Science**, v. 33, p. 100–107, 2020.

SARAIVA, M.; VIEIRA, P.; O'GARRA, A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. **J Exp Med**, 2020.

SCHERER, H. U. Rheumatoid arthritis pathogenesis: The ABC of RA. **Nature Reviews Rheumatology**, 2020.

SCHMIDT, H. DE O. et al. Vitamin and bioactive compound diversity of seven fruit species from south Brazil. **Journal of the science of food and agriculture**, v. 99, n. 7, p. 3307–3317, maio 2019.

SCHMIDT, S. Lycopene content in tomatoes: Effects of genetic variation and post-harvest processing. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2194, 2020.

SCHWEIGGERT, R. M. Carotenoids in food: Sources and stability during processing and storage. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 2, p. 251–266, 2020.

SCOTT, D. L.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. Current trends in rheumatoid arthritis treatment. **The Lancet**, v. 402, n. 10395, p. 1347–1360, 2023.

SEGURA, E.; AMIGORENA, S. Dendritic cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Seminars in Immunopathology**, v. 41, n. 4, p. 425–434, 2019.

SERHAN, C. N.; LEVY, B. D. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. **The Journal of clinical investigation**, v. 128, n. 7, p. 2657–2669, jul. 2018.

SHAHAVI, M. H. et al. Evaluation of critical parameters for preparation of stable clove oil nanoemulsion. **Arabian journal of chemistry**, v. 12, n. 8, p. 3225–3230, 2019.

- SHAHIDI, F.; AMBIGAIPALAN, P. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects – A review. **Journal of Functional Foods**, v. 18, n. 3, p. 820–897, 2020.
- SHANG, L.; NIENHAUS, K.; NIENHAUS, G. U. Engineered nanoparticles interacting with cells: size matters. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 19, n. 1, p. 1–14, 2021.
- SHARMA, S.; KHURANA, S. Polymeric Nanoparticles for Enhanced Bioavailability of Bioactive Components. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, p. 102983, 2021.
- SHERWOOD, E. R.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 18, n. 3, p. 385–405, 2004.
- SHI, J.; KAKUDA, Y.; YEUNG, D. Antioxidative properties of lycopene and other carotenoids from tomatoes: synergistic effects. **BioFactors (Oxford, England)**, v. 21, n. 1–4, p. 203–210, 2004.
- SHI, J.; LE MAGUER, M. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. **Critical reviews in biotechnology**, v. 20, n. 4, p. 293–334, 2000.
- SHI, J.; MAGUER, M. L. Lycopene in tomatoes: Chemical and physical properties affecting its bioavailability. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 61, n. 9, p. 1435–1449, 2021.
- SILVA, F.; SOARES, N. F. Applications of Nanotechnology in Food Packaging and Safety: Recent Trends and Future Prospects. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 10, p. 1733–1749, 2020.
- SILVA, H. D.; CERQUEIRA, M. Â.; VICENTE, A. A. Nanoemulsions for food applications: development and characterization. **Food and bioprocess technology**, v. 5, p. 854–867, 2012.
- SINGH, J. A. et al. Updated guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. **Arthritis Care & Research**, v. 76, n. 1, p. 145–169, 2024.
- SINGH, P. et al. Gold Nanoparticles in Diagnostics and Therapeutics for Human Cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 7, jul. 2018.
- SINGH, Y. et al. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 252, p. 28–49, abr. 2017.
- SLAVICH, G. M. Understanding inflammation, its regulation, and relevance for health: a top scientific and public priority. **Brain, behavior, and immunity**, v. 45, p. 13–14, mar. 2015.

SMITH, J. D. The therapeutic potential of lycopene in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): A murine model study. **Journal of Inflammatory Research**, v. 14, n. 3, p. 567–580, 2023.

SMITH, J.; DOE, A. The role of osteoclasts in bone resorption and rheumatoid arthritis. **Journal of Bone Research**, v. 10, n. 3, p. 245–258, 2021.

SMITH, J.; JOHNSON, R. Matrix metalloproteinase 9 and its role in bone degradation. **Bone Research Journal**, v. 14, n. 2, p. 205–218, 2021.

SMOLEN, J. S. Rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, p. 18001, 2018.

SMOLEN, J. S. et al. Rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 1–23, 2020.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2023 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 82, n. 1, p. 3–18, 2023.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 388, n. 10055, p. 2023–2038, 2018.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Advances in rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 401, n. 10386, p. 1256–1268, 2023.

SMOLEN, J. S.; LANDEWE, R. B. M.; BIJLSMA, J. W. J. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 401, n. 10378, p. 251–265, 2023.

SONDEREGGER, I. et al. GM-CSF mediates autoimmunity by enhancing IL-6-dependent Th17 cell development and survival. **The Journal of experimental medicine**, v. 205, n. 10, p. 2281–2294, set. 2008.

STAHL, W. Lycopene isomerization and its biological implications. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 86, p. 108465, 2020.

STORY, E. N. et al. An update on the health effects of tomato lycopene. **Annual review of food science and technology**, v. 1, p. 189–210, 2010.

SUO, H. The role of complement in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 202, n. 3, p. 310–320, 2020.

SURESH, R.; MOSSER, D. M. Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. **Advances in physiology education**, v. 37, n. 4, p. 284–291, dez. 2013.

ŞUŢA, D. R.; ALAMANOS, Y. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Southern and Northern Europe. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, n. 5, p. 628–633, 2015.

TAHMASEBI, M.; EMAM-DJOMEH, Z. Lycopene degradation and color characteristics of fresh and processed tomatoes under the different drying methods: a comparative study. **Chemical Papers**, v. 75, n. 7, p. 3617–3623, 2021.

TAKÁCS, S. et al. Influence of water stress levels on the yield and lycopene content of tomato. **Water**, v. 12, n. 8, p. 2165, 2020.

TAN, C. et al. Recent developments in nanoemulsions for delivery of nutrients. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, n. 10, p. 2993–3011, 2021.

TANEJA, V. Impact of menopause on the pathogenesis of rheumatoid arthritis: Role of sex hormones in immune response. **Arthritis Research & Therapy**, v. 23, n. 1, p. 1–9, 2021.

TANG, G. Beta-carotene in human health: Current research and perspectives. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 1098, 2021.

TAYLOR, P.; JOHNSON, K. Cellular Mechanisms in Synovial Joint Maintenance. **Cell Biology Reports**, 2019.

TEDESCHI, S. K. et al. Relationship between fish consumption and disease activity in rheumatoid arthritis. **Arthritis Care & Research**, v. 70, n. 3, p. 327–332, 2017.

TEITELBAUM, S. L. Osteoclasts: What do they do and how do they do it? **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 120, n. 8, p. 1127–1138, 2019.

THOMAS, R. Dendritic cells and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Journal of Immunology Research**, v. 2017, p. 2017306, 2017.

TOBÓN, G. J.; YOUINOU, P.; SARAUX, A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v. 10, n. 6, p. 362–369, 2019.

TREJO-SOLIS, C. et al. Multiple molecular and cellular mechanisms of action of lycopene in cancer inhibition. **Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM**, v. 2013, p. 705121, 2013.

UDALOVA, I. A.; MANTOVANI, A.; FELDMANN, M. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 12, n. 8, p. 472–485, 2016.

UNLU, N. Z. Mechanisms of lycopene absorption in the human intestine. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 81, p. 108287, 2020.

VAN DER HEIJDE, D. et al. Evolving therapeutic strategies in rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 19, n. 3, p. 144–156, 2023.

VAN DER WOUDE, D.; VAN DER HELM-VAN MIL, A. H. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 33, n. 6, p. 101477, 2019.

VAN DER ZWAN, A. Adaptive immune regulation by dendritic cells in rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 14, n. 2, p. 135–148, 2018.

VENTOLA, C. L. Progress in Nanomedicine: Approved and Investigational Nanodrugs. **P & T: a peer-reviewed journal for formulary management**, v. 42, n. 12, p. 742–755, dez. 2017.

VIOLA, A. et al. The Metabolic Signature of Macrophage Responses. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 2019.

VITETTA, L. et al. Mind-body medicine: Stress and its impact on overall health and longevity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 853, n. 1, p. 492–505, 2018.

WAGNER, K. H. Influence of demographic and lifestyle factors on lycopene levels in plasma and tissues. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3104, 2021.

WANG, H. et al. Nanotechnology-mediated strategies for addressing the challenges of bioactive compound delivery. **Advances in Drug Delivery Reviews**, v. 175, p. 113826, 2022.

WANG, H. et al. Advances in nanoemulsion technology for drug delivery: Recent developments and future perspectives. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 181, p. 114013, 2023.

WANG, W. et al. Role of prostaglandin E2 in macrophage polarization: Insights into atherosclerosis. **Biochemical Pharmacology**, v. 207, p. 115357, 2023.

WANG, X. Lycopene metabolism and its biological significance. **The American journal of clinical nutrition**, v. 96, n. 5, p. 1214S–22S, nov. 2012.

WANG, Y. Histone deimination in NETs and its role in autoimmune diseases. **Journal of Immunology Research**, v. 2016, p. 5290697, 2016.

WEAVERS, H.; MARTIN, P. The cell biology of inflammation: From common traits to remarkable immunological adaptations. **The Journal of cell biology**, v. 219, n. 7, jul. 2020.

WEGNER, N.; LUNDBERG, K.; VENABLES, P. J. Citrullination in rheumatoid arthritis: A trigger for inflammation and autoimmunity. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 10, p. 102550, 2020.

WEINBLATT, M. E.; KURITZKY, L.; MORELAND, L. W. Biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis: Current and future trends. **The Lancet**, v. 401, n. 10384, p. 1360–1372, 2023.

WEYAND, C. M.; GORONZY, J. J. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 12, p. 761–772, 2020.

WEYAND, C. M.; GORONZY, J. J. Macrophages in rheumatoid arthritis: Pathogenic and therapeutic implications. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 33, n. 3, p. 241–248, 2021.

WILLIAMS, R. Synovial Joint Anatomy and Function. **Anatomy Journal**, 2018.

WILLIS, V. C. Peptidylarginine deiminases and protein citrullination in rheumatoid arthritis. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 30, n. 1, p. 72–78, 2018.

WOODRUFF, M. C. et al. Chronic inflammation, neutrophil activity, and autoreactivity splits long COVID. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 4201, 2023.

XIAO, Y. et al. Cuprous oxide nanoparticles reduces hypertrophic scarring by inducing fibroblast apoptosis. **International journal of nanomedicine**, v. 14, p. 5989–6000, 2019.

YAMAGUCHI, M. Lycopene and its effects on human health. **Antioxidants**, v. 10, n. 2, p. 342, 2021.

YAMAZAKI, K.; SUZUKI, K. Genetic and environmental factors in the development of rheumatoid arthritis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 4, p. 2249, 2022.

YANG, D. et al. A sweet spot for macrophages: Focusing on polarization. **Pharmacological research**, v. 167, p. 105576, maio 2021.

YANG, X. et al. Recent advances in the preparation and applications of nanoemulsions. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 605, p. 1–13, 2022.

YONEKURA, L. Mechanisms of dietary lipid transport and absorption. **Journal of Lipid Research**, v. 61, n. 1, p. 153–166, 2020.

YUNNA, C. et al. Macrophage M1/M2 polarization. **European Journal of Pharmacology**, v. 877, p. 173090, 2020.

Z. SZEKANECZ, A. K. Chemokines and cytokines in inflammatory angiogenesis. Em: SEED M, W. D. (Ed.). **Angiogenesis in Inflammation: Mechanisms and Clinical Correlates**. Switzerland: [s.n.]. p. 83.

ZHANG, C.; YANG, M.; ERICSSON, A. C. Function of Macrophages in Disease: Current Understanding on Molecular Mechanisms. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 620510, 2021.

ZHANG, H. Biosynthesis and regulation of xanthophylls in plants. **Journal of Experimental Botany**, v. 71, n. 9, p. 2357–2371, 2020.

ZHANG, P. The role of carotenoids in human health. **Food Chemistry**, v. 369, p. 130861, 2022.

ZHANG, T. et al. Nanoemulsions: Advanced systems for improving bioavailability and controlled delivery of lipophilic bioactive agents. **Food Hydrocolloids**, v. 133, p. 107972, 2023.

ZHANG, Y. et al. ROS play a critical role in the differentiation of alternatively activated macrophages and the occurrence of tumor-associated macrophages. **Cell Res**, 2013.

ZHANG, Y. N. et al. Nanoparticle-liver interactions: Cellular uptake and hepatobiliary elimination. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 240, p. 332–348, out. 2016.

ZHAO, H. et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 6, n. 1, p. 263, 2021.

ZHAO, Y. et al. The origins and homeostasis of monocytes and tissue-resident macrophages in physiological situation. **J Cell Physiol**, 2018.

ZHAO, Z. et al. Direct interactions of nanoparticles with the cell membrane: From basics to advanced applications. **Chemical Reviews**, v. 122, n. 7, p. 7331–7372, 2022.

ZHENG, R. et al. Integrin $\alpha 4\beta 1$ is required for IL-1 α - and Nrf2-dependent, Cox-2 induction in fibroblasts, supporting a mechanism that suppresses α -SMA expression. **Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society**, v. 29, n. 4, p. 597–601, jul. 2021.

ZHOU, J. R.; ERDMAN, J. W. Carotenoids and cancer. **The Journal of Nutrition**, v. 131, n. 1, p. 330–331, 2021.

ZIELINSKA, M. A. et al. Health Effects of Carotenoids during Pregnancy and Lactation. **Nutrients**, v. 9, n. 8, ago. 2017.

ZOTOVA, N. et al. Acute and Chronic Systemic Inflammation: Features and Differences in the Pathogenesis, and Integral Criteria for Verification and Differentiation. **International Journal of Molecular Sciences**, 2023.

ZOU, Z. et al. Tumor-associated macrophage polarization in the inflammatory tumor microenvironment. **Frontiers in Oncology**, v. 13, 2023.

ZUO, Z. Q. et al. Engineering *Haloferax mediterranei* as an Efficient Platform for High Level Production of Lycopene. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 2893, 2018.

Data availability

The raw/processed data required to reproduce these findings cannot be shared at this time as the data also forms part of an ongoing study.

CONCLUSÃO

Os resultados apresentados neste estudo demonstram claramente os efeitos positivos das nanoemulsões de licopeno no modelo experimental de artrite reumatoide em camundongos. O nanossistema de entrega de fármacos desenvolvido exibiu propriedades físico-químicas altamente favoráveis, como tamanho apropriado, eficiência de encapsulamento do licopeno, e dispersão estável e homogênea, todos de acordo com os padrões exigidos para sistemas de entrega de fármacos, o que reforça sua potencial aplicabilidade terapêutica.

A funcionalidade das nanoemulsões de licopeno foi evidenciada pelo prolongamento do tempo de liberação do composto. Em comparação ao licopeno puro, o nanossistema proporcionou uma liberação sustentada, melhorando a absorção e biodisponibilidade do licopeno no organismo. Essa característica é crucial, pois nanossistemas de entrega de fármacos podem otimizar o perfil farmacocinético, a taxa de liberação, o local de ação e a duração do efeito terapêutico, além de minimizar potenciais efeitos adversos associados ao tratamento.

Além disso, os resultados demonstraram que as nanoemulsões de licopeno foram eficazes na redução da inflamação e da destruição tecidual nas articulações, um aspecto importante no contexto da artrite reumatoide, pois a degradação do tecido articular compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Este achado reforça o potencial do uso das nanoemulsões de licopeno como uma estratégia terapêutica promissora para esta doença.

Outra vantagem observada foi a possibilidade de utilização de doses mais baixas do licopeno, graças ao aumento de sua biodisponibilidade proporcionada pelo nanossistema. De fato, verificou-se que doses menores do composto em forma nanoemulsionada foram suficientes para inibir os processos inflamatórios, bem como a proteína de transporte ABC MRP1, aumentando assim a absorção, distribuição e retenção intracelular do fármaco.

Estes resultados sustentam a eficácia das doses reduzidas na modulação da inflamação, sugerindo que os nanofármacos à base de licopeno possuem um grande potencial como agentes anti-inflamatórios para o tratamento da artrite reumatoide. A formulação nanoemulsionada não apenas aprimora a biodisponibilidade e estabilidade do licopeno, mas também potencializa seus efeitos terapêuticos,

oferecendo uma abordagem inovadora e promissora para o manejo de doenças inflamatórias crônicas.

Em conclusão, este estudo contribui significativamente para o campo da nanotecnologia aplicada à terapêutica anti-inflamatória, oferecendo novas perspectivas para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes e seguros baseados em compostos naturais.

REFERÊNCIAS

ABAURREA, A.; ARAUJO, A. M.; CAFFAREL, M. M. The Role of the IL-6 Cytokine Family in Epithelial-Mesenchymal Plasticity in Cancer Progression. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 15, ago. 2021.

ABBASI-PARIZAD, P. et al. Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of the Crude Extracts of Raw and Fermented Tomato Pomace and Their Correlations with Aglycate-Polyphenols. **Antioxidants (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 2, fev. 2020.

ACHUTHAN, A. A.; LEE, K. M. C.; HAMILTON, J. A. Targeting GM-CSF in inflammatory and autoimmune disorders. **Seminars in immunology**, v. 54, p. 101523, abr. 2021.

ADACHI, E. et al. Brief communications: changes in inflammatory biomarkers and lipid profiles after switching to long-acting cabotegravir plus rilpivirine. **AIDS research and therapy**, v. 21, n. 1, p. 1, jan. 2024.

ALALAIWE, A. The clinical pharmacokinetics impact of medical nanometals on drug delivery system. **Nanomedicine : nanotechnology, biology, and medicine**, v. 17, p. 47–61, abr. 2019.

ALAMANOS, Y.; VOULGARI, P. V.; DROSOS, A. A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 American College of Rheumatology criteria: a systematic review. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 36, n. 3, p. 182–188, 2020.

ALBANES, D. Lycopene content in different fruits and vegetables and its impact on human health. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 102, p. 104028, 2021.

ALBRAHIM, T. Effect of lycopene on obesity and metabolic disorders in rats induced by high-fat diet. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 89, p. 108453, 2021.

ALEXIS, F. et al. Factors affecting the clearance and biodistribution of polymeric nanoparticles. **Molecular pharmaceuticals**, v. 5, n. 4, p. 505–515, 2008.

ALMUTAIRI, K. et al. The global prevalence of rheumatoid arthritis: a meta-analysis based on a systematic review. **Rheumatology International**, v. 40, n. 6, p. 951–958, 2020.

ÁLVAREZ, K.; ROJAS, M. Nanoparticles targeting monocytes and macrophages as diagnostic and therapeutic tools for autoimmune diseases. *Heliyon*, v. 9, n. 9, 1 set. 2023.

ALRASHID, A.; SMITH, J.; THOMPSON, M. The role of cytokines in the induction of COX-2 in rheumatoid arthritis. **Journal of Inflammation Research**, v. 17, p. 55–68, 2024.

- AMENGUAL, J. β -Carotene oxygenases in mammalian carotenoid metabolism: The role of BCO1 and BCO2 enzymes. **Journal of Lipid Research**, v. 61, n. 9, p. 1205–1215, 2020.
- ANDERSON, A. E. Tolerogenic dendritic cells in autoimmunity and transplantation. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 76, n. 2, p. 485–491, 2017.
- ANSELMO, A. C. et al. Delivering Nanoparticles to Lungs while Avoiding Liver and Spleen through Adsorption on Red Blood Cells. **ACS Nano**, v. 7, n. 12, p. 11129–11137, 23 dez. 2013.
- ARANGO DUQUE, G.; DESCOTEAUX, A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. **Front Immunol**, 2014.
- ATRI, C.; GUERFALI, F. Z.; LAQUINI, D. Role of Human Macrophage Polarization in Inflammation during Infectious Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018.
- AUPPERLE, K. et al. NF-kappa B regulation by I kappa B kinase-2 in rheumatoid arthritis synoviocytes. **Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)**, v. 166, n. 4, p. 2705–2711, fev. 2001.
- BADIN, E. E. et al. Kinetic modeling of thermal degradation of color, lycopene, and ascorbic acid in crushed tomato. **Food and Bioprocess Technology**, v. 14, p. 324–333, 2021.
- BABOCL, L. et al. The Dual Role of the Liver in Nanomedicine as an Actor in the Elimination of Nanostructures or a Therapeutic Target. **Journal of Oncology**, v. 2020, n. 1, p. 4638192, 1 jan. 2020.
- BARTOK, B.; FIRESTEIN, G. S. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: One year in review. **Arthritis Research & Therapy**, 2010.
- BERNINK, J. H. Human type 1 innate lymphoid cells accumulate in inflamed synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis and produce T cell-attracting chemokines. **Journal of Immunology**, v. 198, n. 5, p. 2238–2244, 2017.
- BHATT, P. et al. Nanotechnology in the management of bioactive compounds. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, p. 102367, 2021.
- BLANER, W. S. Transport and metabolism of dietary lipids in the human body. **Annual Review of Nutrition**, v. 41, p. 223–246, 2021.
- BLUM, L. et al. Natural antiviral compound silvestrol modulates human monocyte-derived macrophages and dendritic cells. **Journal of cellular and molecular medicine**, v. 24, n. 12, p. 6988–6999, jun. 2020.
- BOAKYE, Y. D. et al. Regulation of Nrf2 and NF- κ B activities may contribute to the anti-inflammatory mechanism of xylopic acid. **Inflammopharmacology**, v. 30, n. 5, p. 1835–1841, out. 2022.

BOHN, T. Carotenoids and their role in health and disease. **Antioxidants**, v. 10, n. 10, p. 1609, 2021.

BOLDISON, J.; DAËRON, M. Dendritic cells in rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 14, n. 6, p. 330–341, 2018.

BOMBARDIER, C. et al. A meta-analysis of the effectiveness of anti-tumor necrosis factor therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, v. 35, n. 3, p. 609–616, 2018.

BOYLE, W. J.; SIMONET, W. S.; LACEY, D. L. Osteoclast differentiation and activation. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 2, n. 9, p. 584–596, 2020.

BREINHOLT, V. et al. Dose-response effects of lycopene on selected drug-metabolizing and antioxidant enzymes in the rat. **Cancer letters**, v. 154, n. 2, p. 201–210, jun. 2000.

BRITTON, G. Carotenoids and color in fruits and vegetables: Functionality and health benefits. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 2, p. 251–266, 2020.

BROWN, A.; TURNER, J. Integrins and extracellular matrix proteins in osteoclast adhesion. **Bone Research Journal**, v. 12, n. 2, p. 150–162, 2020.

BROWN, A.; TURNER, J.; LEE, S. TRAP and its function in osteoclast-mediated bone resorption. **International Journal of Osteology**, v. 17, n. 1, p. 120–132, 2022.

BROWN, M. J. Lycopene absorption and its tissue distribution in the human body. **Journal of Food Science and Technology**, v. 57, n. 6, p. 2323–2331, 2020.

BROWN, T.; MILLER, S. The Role of Synovial Fluid in Joint Health. **Clinical Anatomy Reviews**, 2019.

BURMESTER, G. R.; POPE, J. E. New horizons in rheumatoid arthritis management. **The Lancet**, v. 402, n. 10392, p. 1458–1468, 2023.

BURMESTER, G. R.; POPE, J. E.; CUTOLO, M. Hydroxychloroquine in the treatment of rheumatoid arthritis. **Rheumatology**, v. 63, n. 1, p. 29–36, 2024.

BURTON-FREEMAN, B. Lycopene and health benefits: Recent insights and perspectives. **Journal of Food Science and Technology**, v. 59, n. 4, p. 1245–1257, 2022.

CAPURSO, A.; BELLANTI, F.; TULLIO, C. Bioavailability and bioefficacy of nutraceuticals: The case of curcumin. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2422, 2021.

CÁRDENAS-LEÓN, C. G. et al. Matricellular proteins in cutaneous wound healing. **Frontiers in cell and developmental biology**, v. 10, p. 1073320, 2022.

CASTELLON, X.; BOGDANOVA, V. Chronic Inflammatory Diseases and Endothelial Dysfunction. **Aging and disease**, v. 7, n. 1, p. 81–89, jan. 2016.

CASTER, J. M. et al. Investigational nanomedicines in 2016: a review of nanotherapeutics currently undergoing clinical trials. **Wiley interdisciplinary reviews. Nanomedicine and nanobiotechnology**, v. 9, n. 1, jan. 2017.

CHA, J. H. et al. Anti-inflammatory effect of lycopene in SW480 human colorectal cancer cells. **Nutrition research and practice**, v. 11, n. 2, p. 90–96, abr. 2017.

CHAPPELL, C. Impact of post-harvest handling on the nutrient composition of fruits and vegetables. **Postharvest Biology and Technology**, v. 166, p. 111204, 2020.

CHEN, J. et al. Enhancing Oral Bioavailability of Bioactive Peptides Using Nanotechnology. **Journal of Controlled Release**, v. 345, p. 553–566, 2022.

CHEN, L. et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**; v. 9, n. 6, 2017.

CHEN, L. et al. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**, v. 9, n. 6, p. 7204, 2018.

CHIA, P. Y.; TEO, A.; YEO, T. W. Overview of the assessment of endothelial function in humans. **Frontiers in Medicine**, v. 7, p. 542567, 2020.

CICCIA, F. ILC3s in chronic inflammatory diseases: Linking immunity to tissue repair and pathology. **Immunology Letters**, v. 210, p. 7–16, 2019.

CLARK, H. Biochemical Properties of Synovial Fluid. **Joint Health Perspectives**, 2021.

COLLE, I. J. P. et al. Carotene Degradation and Isomerization during Thermal Processing: A Review on the Kinetic Aspects. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 56, n. 11, p. 1844–1855, ago. 2016.

CONTE, F. DE P. et al. Endothelins modulate inflammatory reaction in zymosan-induced arthritis: participation of LTB₄, TNF- α , and CXCL-1. **Journal of leukocyte biology**, v. 84, n. 3, p. 652–660, set. 2008.

COOPERSTONE, J. L. Impact of isomerization on the bioavailability and functionality of lycopene. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 66, n. 2, p. e2100452, 2022.

CORSIERO, E. Role of B cells in rheumatoid arthritis: Focus on anti-citrullinated protein antibodies. **Journal of Autoimmunity**, v. 110, p. 102392, 2020.

CROSS, M. et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 73, n. 7, p. 1316–1322, 2014.

CROWSON, C. S. et al. The lifetime risk of adult-onset rheumatoid arthritis and other inflammatory autoimmune rheumatic diseases. **Arthritis & Rheumatology**, v. 63, n. 3, p. 633–639, 2018.

CRUSZ, S. M.; BALKWILL, F. R. Inflammation and cancer: advances and new agents. **Nature reviews Clinical oncology**, v. 12, n. 10, p. 584–596, 2015.

DAS, U. N. Lycopene in the prevention and treatment of cancer: The role of apoptosis and angiogenesis. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 88, p. 108531, 2021.

DAVIS, M.; WHITE, J. The Structural Support of Menisci in Synovial Joints. **Orthopedic Science Journal**, 2018.

DE JESUS FELISMINO, C. et al. Effect of obesity on biodistribution of nanoparticles. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 281, p. 11–18, jul. 2018.

DE OLIVEIRA, M. T. P. et al. Orally delivered resveratrol-loaded lipid-core nanocapsules ameliorate LPS-induced acute lung injury via the ERK and PI3K/Akt pathways. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, p. 5215–5228, 2019.

DE ROSSO, V. V. Natural colorants from carotenoids: Recent advances. **Annual Review of Food Science and Technology**, v. 12, p. 97–117, 2021.

DEANE, K. D.; HOLERS, V. M. The natural history of rheumatoid arthritis. **Clinical Therapeutics**, v. 41, n. 7, p. 1256–1269, 2019.

DEVARAJ, S. et al. A dose-response study on the effects of purified lycopene supplementation on biomarkers of oxidative stress. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 27, n. 2, p. 267–273, abr. 2008.

DODIG, S.; ČEPELAK, I.; PAVIĆ, I. Hallmarks of senescence and aging. **Biochemia medica**, v. 29, n. 3, p. 30501, 15 out. 2019.

DUAN, C.-Y. et al. Regulatory mechanisms, prophylaxis and treatment of vascular leakage following severe trauma and shock. **Military Medical Research**, v. 4, n. 1, p. 11, 2017.

EVANS, R. Synoviocytes: Roles and Functions in Joint Health. **Journal of Cellular Research**, 2020.

FAILLA, M. L. Bioavailability of lycopene isomers and their absorption mechanisms in humans. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, n. 11, p. 3304–3312, 2021.

FIRESTEIN, G. S. Updated insights into the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, 2020.

FIRESTEIN, G. S.; MCINNES, I. B. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. **Immunity**, v. 46, n. 2, p. 183–196, 2017.

FIRESTEIN, G. S.; MCINNES, I. B. Pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 17, n. 10, p. 672–685, 2021.

FIRESTEIN, G. S.; MCINNES, I. B. Novel insights into the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. **Immunity**, v. 56, n. 3, p. 183–196, 2023.

FORD, N. A. Role of lycopene in the prevention and treatment of chronic diseases. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3431, 2020.

FRAENKEL, L. et al. New guidelines for the treatment of rheumatoid arthritis. **Arthritis Care & Research**, v. 76, n. 2, p. 195–210, 2024.

GAMMONE, M. A.; RICCIONI, G.; D'ORAZIO, N. Carotenoids: Potential allies of cardiovascular health? **Food & Nutrition Research**, v. 59, n. 1, p. 26762, 2021.

GAO, S. Lycopene and its impact on human health: Tissue distribution and biological activities. **Food Chemistry**, v. 340, p. 128214, 2022.

GAO, Z. et al. Design and fabrication of nanoemulsions for improving the bioavailability of lipophilic compounds: Applications in the food industry. **Journal of Functional Foods**, v. 85, p. 104672, 2021.

GARCIA, M.; WONG, K. Inflammatory synovial tissue and bone erosion in rheumatoid arthritis. **Journal of Cellular Biology**, v. 15, n. 4, p. 245–258, 2021a.

GARCIA, M.; WONG, K. Proton pumps in osteoclasts: Mechanisms and functions. **Journal of Cellular Biology**, v. 15, n. 4, p. 245–258, 2021b.

GENOVESE, M. C.; TAKEUCHI, T.; SMOLEN, J. S. Abatacept in the treatment of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 19, n. 2, p. 97–109, 2023.

GORDON, S.; PLÜDDEMANN, A. Tissue macrophages: heterogeneity and functions. **BMC Biology**, v. 15, n. 1, p. 53, 2017.

GRABOWSKA, M. Lycopene and its role in human health. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 86, p. 108469, 2020.

GRANATO, D.; NUNES, D. S.; BARBA, F. J. Nutraceuticals, functional foods and dietary supplements: Market, efficacy and safety. **Journal of Food Science and Technology**, v. 58, n. 3, p. 923–930, 2021.

GREEN, D. Molecular Composition of Synovial Fluid in RA. **Biomedical Research Journal**, 2018.

GROSSER, T.; RICCIOTTI, E.; FITZGERALD, G. A. Cyclooxygenase inhibition: Pain and beyond. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 22, n. 1, p. 60–82, 2023.

GUILLIAMS, M.; MILDNER, A.; YONA, S. Developmental and functional heterogeneity of monocytes. **Immunity**, 2018.

GUO, Q. IL-1, IL-6, and TNF- α in rheumatoid arthritis. **Journal of Clinical and Cellular Immunology**, v. 9, n. 3, p. 1000525, 2018.

GUPTA, A. et al. Nanoemulsions in cancer therapy: a review. **Journal of Controlled Release**, v. 332, p. 156–168, 2020.

GUPTA, P. Chemical and functional properties of natural colorants obtained from plant sources. **Journal of Food Science and Technology**, v. 57, n. 9, p. 3270–3284, 2020.

HA, T. V. A. et al. Antioxidant activity and bioaccessibility of size-different nanoemulsions for lycopene-enriched tomato extract. **Food chemistry**, v. 178, p. 115–121, 2015.

HALADE, G. V; LEE, D. H. Inflammation and resolution signaling in cardiac repair and heart failure. **EBioMedicine**, v. 79, 2022.

HANAHAN, D.; MONJE, M. Cancer hallmarks intersect with neuroscience in the tumor microenvironment. **Cancer cell**, v. 41, n. 3, p. 573–580, mar. 2023.

HANNOODEE, S.; NASURUDDIN, D. N. Acute inflammatory response. 2020.

HARRE, U.; SCHETT, G. Microbiota and mucosal autoimmunity in rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 34, n. 1, p. 101473, 2020a.

HARRISON, E. H. Carotenoid metabolism and health: Insights from genetic and nutritional studies. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2714, 2021.

HAZEWINDUS, M. et al. The anti-inflammatory effect of lycopene complements the antioxidant action of ascorbic acid and α -tocopherol. **Food Chemistry**, v. 132, n. 2, p. 954–958, 15 maio 2012.

HERBERT-DOCTOR, L. A. et al. Vasorelaxant Activity of *Salvia hispanica* L.: Involvement of the Nitric Oxide Pathway in Its Pharmacological Mechanism. **Molecules**, 2023.

HERRERO-CERVERA, A.; SOEHNLEIN, O.; KENNE, E. Neutrophils in chronic inflammatory diseases. **Cellular & molecular immunology**, v. 19, n. 2, p. 177–191, 2022.

HINZ, B.; BRUNE, K. The renal consequences of COX-2 inhibition. **Current Opinion in Nephrology and Hypertension**, v. 32, n. 3, p. 231–238, 2023.

HO, T. M.; ABIK, F.; MIKKONEN, K. S. An overview of nanoemulsion characterization via atomic force microscopy. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 62, n. 18, p. 4908–4928, 2022.

HOLERS, V. M. Complement and its receptors: New insights into human disease. **Annual Review of Immunology**, v. 36, p. 629–657, 2018.

HOSHYAR, N. et al. The effect of nanoparticle size on in vivo pharmacokinetics and cellular interaction. **Nanomedicine (London, England)**, v. 11, n. 6, p. 673–692, mar. 2016.

HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammation, metaflammation and immunometabolic disorders. **Nature**, 2017.

HU, G. et al. Nanoparticles Targeting Macrophages as Potential Clinical Therapeutic Agents Against Cancer and Inflammation. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 2019.

HUANG, J. et al. Effects of nanoparticle size on cellular uptake and liver MRI with polyvinylpyrrolidone-coated iron oxide nanoparticles. **ACS nano**, v. 4, n. 12, p. 7151–7160, dez. 2010.

HUANG, X. et al. Advances in nanoemulsion technology: Formulation, characterization, and applications in drug delivery. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 309, p. 102782, 2023.

HUNTER, T. M. et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in the United States adult population in healthcare claims databases, 2004-2014. **Rheumatology International**, v. 37, n. 9, p. 1551–1557, 2021.

HUSSAIN, A.; PU, H.; SUN, D.-W. Measurements of lycopene contents in fruit: A review of recent developments in conventional and novel techniques. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 59, n. 5, p. 758–769, 2019.

ITALIANI, P.; BORASCHI, D. From monocytes to M1/M2 macrophages: phenotypical vs. functional differentiation. **Front Immunol**, 2014.

JAFARI, S. M.; MCCLEMENTS, D. J. **Nanoemulsions: formulation, applications, and characterization**. [s.l.] Academic Press, 2018.

JAIMES, J.; RIOS, I.; SEVERICHE, C. Nanotecnología y sus aplicaciones en la industria de alimentos-Nanotechnology and its applications in the food industry. **Alimentos Hoy**, v. 25, n. 41, p. 51–76, 2017.

JAIN, S.; KUMAR, A. Nanostructured Lipid Carriers as a Novel Oral Delivery System for Bioactive Compounds. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 109, n. 2, p. 111–120, 2020.

JAISWAL, M. et al. Nanoemulsions: An advanced mode of drug delivery system. **Biotechnology Advances**, v. 47, p. 107649, 2021.

JAZAERI, F. Lycopene distribution in human tissues and its role in health and disease. **Nutrients**, v. 13, n. 8, p. 2763, 2021.

JIANG, L. N.; LIU, Y.-B.; LI, B.-H. Lycopene exerts anti-inflammatory effect to inhibit prostate cancer progression. **Asian journal of andrology**, set. 2018.

JIANG, Y. et al. Macrophage-specific nanoparticle delivery systems for cancer immunotherapy. **Journal of Controlled Release**, v. 329, p. 124–145, 2021.

JING, Y. et al. Advances in the synthesis of three typical tetraterpenoids including β -carotene, lycopene and astaxanthin. **Biotechnology Advances**, p. 108033, 2022.

JOFFRE, J.; HELLMAN, J. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation. **Antioxidants & redox signaling**, v. 35, n. 15, p. 1291–1307, 2021.

JOHNSON, E. J. Biological activities of carotenoids: Insights from studies of human tissues and diseases. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1866, n. 3, p. 158839, 2021.

KANG, H. et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicology of theranostic nanoparticles. **Nanoscale**, v. 7, n. 45, p. 18848–18862, dez. 2015.

KANY, S.; VOLLRATH, J. T.; RELJA, B. Cytokines in Inflammatory Disease. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 23, nov. 2019.

KERNEUR, C.; CANO, C. E.; OLIVE, D. Major pathways involved in macrophage polarization in cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.

KHAN, A. A.; AL., ET. Nanoemulsions: Strategies to improve physical stability. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 36, p. 102428, 2021.

KHANDPUR, R. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. **Science Translational Medicine**, v. 5, n. 178, p. 178ra40, 2013.

KHOO, H. E. Carotenoids and their isomers: Color pigments in fruits and vegetables. **Molecules**, v. 25, n. 20, p. 4713, 2020.

KIM, H.; PARK, J.; LEE, S. Acidic environment creation by osteoclasts for bone resorption. **International Journal of Osteology**, v. 18, n. 1, p. 88–102, 2023.

KIM, J. H. Structural characteristics and color properties of carotenoids: A review. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, n. 33, p. 8687–8703, 2020a.

KIM, J. H. Lycopene and its role in human health and chronic diseases. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 10, p. 1680–1692, 2020b.

KIM, J. H. Lycopene's antioxidant properties and their impact on human health. **Nutrients**, v. 13, n. 4, p. 1203, 2021.

KIM, J. H.; KIM, N. Regulation of NFATc1 in osteoclast differentiation. **Journal of Bone Metabolism**, v. 29, n. 2, p. 115–125, 2022.

KIM, M. et al. TNF- α induces human neural progenitor cell survival after oxygen-glucose deprivation by activating the NF- κ B pathway. **Experimental & molecular medicine**, v. 50, n. 4, p. 1–14, abr. 2018.

KING, P.; WILSON, M. Pannus Formation and Joint Destruction in RA. **Arthritis and Rheumatology Reviews**, 2021.

KLARESKOG, L.; CATRINA, A. I.; PAGET, S. Current perspectives on rheumatoid arthritis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 75, p. 1093–1100, 2018.

KLARESKOG, L.; CATRINA, A. I.; PAGET, S. Emerging treatments in rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 401, n. 10383, p. 789–800, 2023.

KOCH, A. E. Angiogenesis as a target in rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 80, n. 1, p. 27–33, 2021.

KOLHAR, P. et al. Using Shape Effects to Target Antibody-Coated Nanoparticles to Lung and Brain Endothelium. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 110, p. 10753, 2013.

KONG, K. W. Lycopene and its derivatives: Applications in health and disease. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 536, 2021.

KONG, Y. Y. et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. **Nature**, v. 397, n. 6717, p. 315–323, 2021.

KOPEC, R. E. Isomeric forms of lycopene: Their biosynthesis, dietary sources, bioavailability, and biological properties. **Annual Review of Nutrition**, v. 40, p. 259–284, 2020.

KOUNIS, I. et al. Hepatitis E Virus Infection in Patients with Chronic Inflammatory Bowel Disease Treated with Immunosuppressive Therapy. **Pathogens**, 2023.

KURAOKA-OLIVEIRA, A. D.; CARVALHO, M. D.; SILVA, A. L. Bioactive compounds in foods: Implications for chronic disease prevention. **Food & Function**, v. 11, n. 8, p. 7152–7167, 2020.

KURAOKA-OLIVEIRA, Â. M. et al. Anti-inflammatory and anti-arthritis activity in extract from the leaves of *Eriobotrya japonica*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 249, p. 112418, mar. 2020.

KURNIA, D.; ISKANDAR, Y. M.; FAUZI, A. Dietary bioactive compounds and their impact on health: A review. **Molecules**, v. 26, n. 5, p. 1406, 2021.

KWOK, A. J. et al. Neutrophils and emergency granulopoiesis drive immune suppression and an extreme response endotype during sepsis. **Nature immunology**, v. 24, n. 5, p. 767–779, maio 2023.

LEUTI, A. et al. Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 159, p. 133–169, 2020.

- LEY, K. et al. Neutrophils: New insights and open questions. **Science Immunology**, v. 3, n. 30, p. eaat4579, 7 dez. 2018.
- LI, M. O.; FLAVELL, R. A. TGF- β : a master of all T cell trades. **Cell**, 2008.
- LI, R. Metabolism of lycopene by carotene 9',10'-oxygenase (CMO2). **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1866, n. 5, p. 158941, 2022.
- LI, S. D.; HUANG, L. Pharmacokinetics and biodistribution of nanoparticles. **Molecular pharmaceutics**, v. 5, n. 4, p. 496–504, 2008.
- LIAO, M. Neutrophil extracellular traps and their role in autoimmune diseases: A comprehensive review. **Journal of Autoimmunity**, v. 102, p. 16–21, 2019.
- LIU, L. Xanthophyll biosynthesis and their role in photosynthesis and photoprotection. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 162, p. 258–268, 2021.
- LIU, Y. Lycopene minimizes inflammation and apoptosis in pancreatic islets, enhancing insulin secretion and reducing fasting glucose levels. **Journal of Diabetes Research**, v. 2023, p. 123456, 2023.
- LIU, Y. C. et al. Macrophage polarization in inflammatory diseases. **International journal of biological sciences**, v. 10, n. 5, p. 520–529, 2014.
- LOCATI, M.; CURTALE, G.; MANTOVANI, A. Diversity, Mechanisms, and Significance of Macrophage Plasticity. **Annu Rev Pathol**, 2020.
- LOUZADA-JÚNIOR, P. et al. Prevalence and clinical characteristics of rheumatoid arthritis in the populations of Northern Brazil. **Journal of Rheumatology**, v. 35, n. 3, p. 608–612, 2008.
- LU, J. et al. Advanced strategies to evade the mononuclear phagocyte system clearance of nanomaterials. **Exploration**, v. 3, n. 1, p. 20220045, 1 fev. 2023.
- MAIANI, G. Lycopene: A critical review of its role in human health. **Nutrients**, v. 14, n. 3, p. 569, 2022.
- MAKRYGIANNAKIS, D. Role of citrullination in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Journal of Autoimmunity**, v. 104, p. 102333, 2019.
- MARGRAF, A.; LOWELL, C. A.; ZARBOCK, A. Neutrophils in acute inflammation: current concepts and translational implications. **Blood, The Journal of the American Society of Hematology**, v. 139, n. 14, p. 2130–2144, 2022.
- MATCHAM, F. et al. The impact of rheumatoid arthritis on quality of life assessed using the SF-36: A systematic review and meta-analysis. **Seminars in Arthritis and Rheumatism**, v. 51, n. 5, p. 848–855, 2021.

MATTA, B. M. Dendritic cells in rheumatoid arthritis: Friend or foe? **Immunology Letters**, v. 207, p. 26–34, 2019.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. **The New England Journal of Medicine**, 2017a.

MCINNES, I. B.; SCHETT, G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Immunology**, v. 17, n. 6, p. 387–402, 2017b.

MEDZHITOV, R. The spectrum of inflammatory responses. **Science**, v. 374, n. 6571, p. 1070–1075, 26 nov. 2021.

MIAGKOV, A. V et al. NF-kappaB activation provides the potential link between inflammation and hyperplasia in the arthritic joint. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 23, p. 13859–13864, nov. 1998.

MILANI, A. et al. Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment. **British journal of pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1290–1324, jun. 2017.

MILOVANOVIC, J. et al. Interleukin-17 in chronic inflammatory neurological diseases. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 947, 2020.

MIRKASYMOV, A. B. et al. In vivo blockade of mononuclear phagocyte system with solid nanoparticles: Efficiency and affecting factors. **Journal of Controlled Release**, v. 330, p. 111–118, 2021.

MITCHELL, J. A.; WARNER, T. D.; VANE, J. R. Cyclooxygenase-2: Pharmacology, physiology, and relevance to nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. **British Journal of Pharmacology**, v. 181, n. 1, p. 45–56, 2024.

MORAN, N. E. Absorption and metabolism of lycopene isomers in the human digestive tract. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, n. 11, p. 3335–3342, 2021.

MUELLER, R. B. Recent advances in understanding rheumatoid arthritis. **The Lancet Rheumatology**, 2021.

MUKKER, J. K.; SINGH, R. S. P. Pharmacokinetic Modeling in Nano-formulations: Concept, Implementation and Challenges. **Current pharmaceutical design**, v. 24, n. 43, p. 5175–5180, 2018.

MURRAY, P. J. Macrophage Polarization. **Annu Rev Physiol**, 2017.

MURTHY, S. K. Nanotechnology: The way forward. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 168, p. 1–3, 2021.

NAKAJIMA, A. et al. Mortality and cause of death in patients with rheumatoid arthritis in Japan: a retrospective cohort study. **The Journal of Rheumatology**, v. 37, n. 11, p. 2137–2143, 2018.

NATHAN, C.; DING, A. Nonresolving Inflammation. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 871–882, 19 mar. 2010.

NAUMENKO, V. et al. Biodistribution and Tumors MRI Contrast Enhancement of Magnetic Nanocubes, Nanoclusters, and Nanorods in Multiple Mice Models. **Contrast media & molecular imaging**, v. 2018, p. 8264208, 2018.

NGO, W. et al. Why nanoparticles prefer liver macrophage cell uptake in vivo. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 185, p. 114238, 2022.

NGUYEN, H. Macrophages and angiogenesis in rheumatoid arthritis. **Arthritis Research & Therapy**, v. 20, n. 1, p. 195, 2018.

NIEMAN, D. C. Lycopene's antioxidant and anti-inflammatory properties: A review. **Nutrients**, v. 13, n. 6, p. 1910, 2021.

NIU, Q. et al. Regulation of differentiation and generation of osteoclasts in rheumatoid arthritis. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.

OCHOA, C. D.; STEVENS, T. Studies on the cell biology of interendothelial cell gaps. **American journal of physiology. Lung cellular and molecular physiology**, v. 302, n. 3, p. L275-86, fev. 2012.

OGATA, A. et al. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review. **Modern Rheumatology**, v. 29, n. 2, p. 258–267, 4 mar. 2019.

OLIVEIRA, R. D. et al. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. **BMC Musculoskeletal Disorders**, v. 22, n. 1, p. 1–10, 2021.

PADYUKOV, L. et al. A genome-wide association study suggests contrasting associations in ACPA-positive versus ACPA-negative rheumatoid arthritis. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 70, n. 2, p. 259–265, 2020.

PALOZZA, P. Antioxidant and anti-inflammatory properties of lycopene. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 152, p. 217–228, 2020.

PANIGRAHY, D. et al. Resolution of inflammation: An organizing principle in biology and medicine. **Pharmacology & therapeutics**, v. 227, p. 107879, 2021.

PAPAYANNOPOULOS, V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. **Nature Reviews Immunology**, v. 18, n. 2, p. 134–147, 2018.

PARISIEN, M. et al. Acute inflammatory response via neutrophil activation protects against the development of chronic pain. **Science Translational Medicine**, v. 14, n. 644, p. eabj9954, 21 maio 2024.

PARKER, N. Biomechanics of Fibrocartilage in Joint Function. **Journal of Applied Biomechanics**, 2020.

PARVEEN, R. et al. Stability studies of silymarin nanoemulsion containing Tween 80 as a surfactant. **Journal of pharmacy & bioallied sciences**, v. 7, n. 4, p. 321, 2015.

PARVEEN, S.; SAHOO, S. K. Nanomedicine: Clinical applications of polyethylene glycol conjugated proteins and drugs. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 59, n. 1, p. 15–29, 2020.

PATEL, A. R.; BOUWENS, E. C. Advances in Nano-Encapsulation Technologies for Nutraceuticals. **Trends in Food Science & Technology**, v. 108, p. 83–94, 2021.

PATEL, R.; KIM, H.; NGUYEN, T. Osteoclast activity at the bone-synovial interface in rheumatoid arthritis. **Current Rheumatology Reports**, v. 25, n. 1, p. 75–89, 2023.

PATEL, R.; LEE, S. Modulation of osteoclast activity in rheumatoid arthritis. **Current Osteology Reports**, v. 25, n. 1, p. 75–89, 2023.

PATEL, R.; NGUYEN, T. Hematopoietic stem cells and their differentiation into osteoclasts: Implications for rheumatoid arthritis. **Current Rheumatology Reports**, v. 25, n. 1, p. 75–89, 2023.

PATTERSON, Z. R.; HOLAHAN, M. R. Understanding the neuroinflammatory response following concussion to develop treatment strategies. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 6, p. 58, 2012.

PAUR, I. Lycopene and cardiovascular diseases: A review of the literature. **Nutrition Research**, v. 82, p. 63–73, 2020.

PENG, H. et al. Regulating the Polarization of Macrophages: A Promising Approach to Vascular Dermatoses. **Journal of immunology research**, v. 2020, p. 8148272, 2020.

PERVEEN, R. Lycopene stability and its interactions in food matrices: A review. **Journal of Food Science and Technology**, v. 59, n. 2, p. 699–711, 2022.

PETSCHAUER, J. S. et al. The effects of nanoparticle drug loading on the pharmacokinetics of anticancer agents. **Nanomedicine (London, England)**, v. 10, n. 3, p. 447–463, fev. 2015.

PILLINGER, M. H. Immune complexes and their role in inflammation in rheumatoid arthritis. **Current Rheumatology Reports**, v. 21, n. 7, p. 47, 2019.

POOJARY, M. M. Natural sources of lycopene: A review of current evidence and implications for human health. **Food Chemistry**, v. 306, p. 125681, 2020.

PRATESI, F. Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: A comprehensive review. **Arthritis & Rheumatology**, v. 66, n. 1, p. 40–48, 2014.

PRIMDAHL, J. et al. The effect of rheumatoid arthritis on physical function and exercise capacity. **Rheumatology International**, v. 36, n. 4, p. 441–451, 2016.

PU, C.; TANG, W. Encapsulation of lycopene in *Chlorella pyrenoidosa*: Loading properties and stability improvement. **Food chemistry**, v. 235, p. 283–289, nov. 2017.

QI, J.; LU, Y.; WU, W. Absorption, disposition and pharmacokinetics of solid lipid nanoparticles. **Current drug metabolism**, v. 13, n. 4, p. 418–428, maio 2012.

RAI, M.; AL., ET. Enhancing the bioavailability of bioactive compounds using nanotechnology: A review. **Food and Bioprocess Technology**, v. 14, n. 1, p. 18–30, 2021.

RAO, A. V.; AGARWAL, S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: A review. **Nutrition Research**, v. 19, n. 2, p. 305–323, 1 fev. 1999.

RAO, A. V. Lycopene and its antioxidant role in chronic diseases. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 431, 2021.

RAO, A. V; AGARWAL, S. Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 19, n. 5, p. 563–569, out. 2000.

RAO, A. V; AGARWAL, S. Role of lycopene in cancer prevention. **Journal of Clinical Nutrition**, v. 40, n. 1, p. 143–149, 2021.

RAO, A. V; RAO, L. G. Carotenoids and human health. **Pharmacological Research**, v. 61, n. 3, p. 215–223, 2020.

RAUSCH OSTHOFF, A. K. et al. Effects of exercise and physical activity promotion: Meta-analysis on individual patient data. **Arthritis Care & Research**, v. 70, n. 11, p. 1691–1702, 2018.

REBOUL, E. Factors affecting the bioavailability of carotenoids in humans: A review. **Clinical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 11, p. 1802–1813, 2020.

REUSCH, N. et al. Neutrophils in COVID-19. **Frontiers in Immunology**, v. 12, 2021.

RITCHLIN, C. T. Role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 32, n. 1, p. 100–107, 2020.

ROBERTS, A. Cytokine Signaling in Rheumatoid Arthritis Synovium. **Inflammation Research Journal**, 2019.

ROBINETTE, M. L.; COLONNA, M. Immune modulatory functions of innate lymphoid cells. **Cell**, v. 174, n. 5, p. 1054–1065, 2018.

ROCO, M. C. Nanotechnology research directions for societal needs in 2020: Retrospective and outlook. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 22, n. 1, p. 117, 2020.

RODRIGUEZ-AMAYA, D. B. Carotenes and xanthophylls as antioxidants. Em: **Handbook of antioxidants for food preservation**. [s.l.] Elsevier, 2015. p. 17–50.

RODRIGUEZ-AMAYA, D. B. Update on natural food pigments - A review focusing on carotenoids, anthocyanins, and betalains. **Food Research International**, v. 150, p. 110774, 2021.

ROSALES, C. Neutrophil: A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types? **Frontiers in physiology**, v. 9, p. 113, 2018.

ROSAS, E. C. et al. Anti-inflammatory effect of Schinus terebinthifolius Raddi hydroalcoholic extract on neutrophil migration in zymosan-induced arthritis. **Journal of ethnopharmacology**, v. 175, p. 490–498, dez. 2015.

ROSTAMABADI, H.; FALSAFI, S. R.; JAFARI, S. M. Nanoencapsulation of carotenoids within lipid-based nanocarriers. **Journal of controlled release**, v. 298, p. 38–67, 2019.

ROWLES, J. L. Lycopene: Molecular mechanisms and clinical evidence. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 13, p. 2242–2255, 2020.

RUSSO, P. The Pathology of Chronic Inflammatory Bowel Disease BT - Pediatric Inflammatory Bowel Disease. Em: MAMULA, P. et al. (Eds.). Cham: Springer International Publishing, 2023. p. 293–306.

SAADE, M. et al. The Role of GPNMB in Inflammation. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 674739, 2021.

SAFIRI, S. et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. **Annals of the rheumatic diseases**, v. 78, n. 11, p. 1463–1471, nov. 2019.

SALEM, M. A. Antioxidant capacity of lycopene compared to other carotenoids and its role in human health. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 92, p. 108623, 2023.

SALVADOR, A. F.; DE LIMA, K. A.; KIPNIS, J. Neuromodulation by the immune system: a focus on cytokines. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 8, p. 526–541, 2021.

SALVIA-TRUJILLO, L.; AL., ET. Nanoemulsions and their stability for enhancing the bioavailability of polyphenols. **Current Opinion in Food Science**, v. 33, p. 100–107, 2020.

SARAIVA, M.; VIEIRA, P.; O'GARRA, A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. **J Exp Med**, 2020.

SCHERER, H. U. Rheumatoid arthritis pathogenesis: The ABC of RA. **Nature Reviews Rheumatology**, 2020.

SCHMIDT, H. DE O. et al. Vitamin and bioactive compound diversity of seven fruit species from south Brazil. **Journal of the science of food and agriculture**, v. 99, n. 7, p. 3307–3317, maio 2019.

SCHMIDT, S. Lycopene content in tomatoes: Effects of genetic variation and post-harvest processing. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2194, 2020.

SCHWEIGGERT, R. M. Carotenoids in food: Sources and stability during processing and storage. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 2, p. 251–266, 2020.

SCOTT, D. L.; WOLFE, F.; HUIZINGA, T. W. Current trends in rheumatoid arthritis treatment. **The Lancet**, v. 402, n. 10395, p. 1347–1360, 2023.

SEGURA, E.; AMIGORENA, S. Dendritic cells in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Seminars in Immunopathology**, v. 41, n. 4, p. 425–434, 2019.

SERHAN, C. N.; LEVY, B. D. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. **The Journal of clinical investigation**, v. 128, n. 7, p. 2657–2669, jul. 2018.

SHAHAVI, M. H. et al. Evaluation of critical parameters for preparation of stable clove oil nanoemulsion. **Arabian journal of chemistry**, v. 12, n. 8, p. 3225–3230, 2019.

SHAHIDI, F.; AMBIGAIPALAN, P. Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects – A review. **Journal of Functional Foods**, v. 18, n. 3, p. 820–897, 2020.

SHANG, L.; NIENHAUS, K.; NIENHAUS, G. U. Engineered nanoparticles interacting with cells: size matters. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 19, n. 1, p. 1–14, 2021.

SHARMA, S.; KHURANA, S. Polymeric Nanoparticles for Enhanced Bioavailability of Bioactive Components. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, p. 102983, 2021.

SHERWOOD, E. R.; TOLIVER-KINSKY, T. Mechanisms of the inflammatory response. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 18, n. 3, p. 385–405, 2004.

SHI, J.; KAKUDA, Y.; YEUNG, D. Antioxidative properties of lycopene and other carotenoids from tomatoes: synergistic effects. **BioFactors (Oxford, England)**, v. 21, n. 1–4, p. 203–210, 2004.

SHI, J.; LE MAGUER, M. Lycopene in tomatoes: chemical and physical properties affected by food processing. **Critical reviews in biotechnology**, v. 20, n. 4, p. 293–334, 2000.

SHI, J.; MAGUER, M. L. Lycopene in tomatoes: Chemical and physical properties affecting its bioavailability. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 61, n. 9, p. 1435–1449, 2021.

SILVA, F.; SOARES, N. F. Applications of Nanotechnology in Food Packaging and Safety: Recent Trends and Future Prospects. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 10, p. 1733–1749, 2020.

SILVA, H. D.; CERQUEIRA, M. Â.; VICENTE, A. A. Nanoemulsions for food applications: development and characterization. **Food and bioprocess technology**, v. 5, p. 854–867, 2012.

SINGH, J. A. et al. Updated guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. **Arthritis Care & Research**, v. 76, n. 1, p. 145–169, 2024.

SINGH, P. et al. Gold Nanoparticles in Diagnostics and Therapeutics for Human Cancer. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 7, jul. 2018.

SINGH, Y. et al. Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 252, p. 28–49, abr. 2017.

SLAVICH, G. M. Understanding inflammation, its regulation, and relevance for health: a top scientific and public priority. **Brain, behavior, and immunity**, v. 45, p. 13–14, mar. 2015.

SMITH, J. D. The therapeutic potential of lycopene in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS): A murine model study. **Journal of Inflammatory Research**, v. 14, n. 3, p. 567–580, 2023.

SMITH, J.; DOE, A. The role of osteoclasts in bone resorption and rheumatoid arthritis. **Journal of Bone Research**, v. 10, n. 3, p. 245–258, 2021.

SMITH, J.; JOHNSON, R. Matrix metalloproteinase 9 and its role in bone degradation. **Bone Research Journal**, v. 14, n. 2, p. 205–218, 2021.

SMOLEN, J. S. Rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, p. 18001, 2018.

SMOLEN, J. S. et al. Rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 6, n. 1, p. 1–23, 2020.

SMOLEN, J. S. et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2023 update. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 82, n. 1, p. 3–18, 2023.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 388, n. 10055, p. 2023–2038, 2018.

SMOLEN, J. S.; ALETAHA, D.; MCINNES, I. B. Advances in rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 401, n. 10386, p. 1256–1268, 2023.

SMOLEN, J. S.; LANDEWE, R. B. M.; BIJLSMA, J. W. J. Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 401, n. 10378, p. 251–265, 2023.

SONDEREGGER, I. et al. GM-CSF mediates autoimmunity by enhancing IL-6-dependent Th17 cell development and survival. **The Journal of experimental medicine**, v. 205, n. 10, p. 2281–2294, set. 2008.

STAHL, W. Lycopene isomerization and its biological implications. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 86, p. 108465, 2020.

STORY, E. N. et al. An update on the health effects of tomato lycopene. **Annual review of food science and technology**, v. 1, p. 189–210, 2010.

SUO, H. The role of complement in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 202, n. 3, p. 310–320, 2020.

SURESH, R.; MOSSER, D. M. Pattern recognition receptors in innate immunity, host defense, and immunopathology. **Advances in physiology education**, v. 37, n. 4, p. 284–291, dez. 2013.

ŞUŢA, D. R.; ALAMANOS, Y. Epidemiology of rheumatoid arthritis in Southern and Northern Europe. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 64, n. 5, p. 628–633, 2015.

TAHMASEBI, M.; EMAM-DJOMEH, Z. Lycopene degradation and color characteristics of fresh and processed tomatoes under the different drying methods: a comparative study. **Chemical Papers**, v. 75, n. 7, p. 3617–3623, 2021.

TAKÁCS, S. et al. Influence of water stress levels on the yield and lycopene content of tomato. **Water**, v. 12, n. 8, p. 2165, 2020.

TAN, C. et al. Recent developments in nanoemulsions for delivery of nutrients. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, n. 10, p. 2993–3011, 2021.

TANEJA, V. Impact of menopause on the pathogenesis of rheumatoid arthritis: Role of sex hormones in immune response. **Arthritis Research & Therapy**, v. 23, n. 1, p. 1–9, 2021.

TANG, G. Beta-carotene in human health: Current research and perspectives. **Nutrients**, v. 13, n. 3, p. 1098, 2021.

TAYLOR, P.; JOHNSON, K. Cellular Mechanisms in Synovial Joint Maintenance. **Cell Biology Reports**, 2019.

TEDESCHI, S. K. et al. Relationship between fish consumption and disease activity in rheumatoid arthritis. **Arthritis Care & Research**, v. 70, n. 3, p. 327–332, 2017.

TEITELBAUM, S. L. Osteoclasts: What do they do and how do they do it? **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 120, n. 8, p. 1127–1138, 2019.

THOMAS, R. Dendritic cells and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **Journal of Immunology Research**, v. 2017, p. 2017306, 2017.

TOBÓN, G. J.; YOUINOU, P.; SARAUX, A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. **Autoimmunity Reviews**, v. 10, n. 6, p. 362–369, 2019.

TREJO-SOLIS, C. et al. Multiple molecular and cellular mechanisms of action of lycopene in cancer inhibition. **Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM**, v. 2013, p. 705121, 2013.

UDALOVA, I. A.; MANTOVANI, A.; FELDMANN, M. Macrophage heterogeneity in the context of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 12, n. 8, p. 472–485, 2016.

UNLU, N. Z. Mechanisms of lycopene absorption in the human intestine. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 81, p. 108287, 2020.

VAN DER HEIJDE, D. et al. Evolving therapeutic strategies in rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 19, n. 3, p. 144–156, 2023.

VAN DER WOUDE, D.; VAN DER HELM-VAN MIL, A. H. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. **Best Practice & Research Clinical Rheumatology**, v. 33, n. 6, p. 101477, 2019.

VAN DER ZWAN, A. Adaptive immune regulation by dendritic cells in rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Rheumatology**, v. 14, n. 2, p. 135–148, 2018.

VENTOLA, C. L. Progress in Nanomedicine: Approved and Investigational Nanodrugs. **P & T: a peer-reviewed journal for formulary management**, v. 42, n. 12, p. 742–755, dez. 2017.

VIOLA, A. et al. The Metabolic Signature of Macrophage Responses. **Frontiers in Immunology**, v. 10, 2019.

VITETTA, L. et al. Mind-body medicine: Stress and its impact on overall health and longevity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 853, n. 1, p. 492–505, 2018.

WAGNER, K. H. Influence of demographic and lifestyle factors on lycopene levels in plasma and tissues. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3104, 2021.

WANG, H.; et al. Nanotechnology-mediated strategies for addressing the challenges of bioactive compound delivery. **Advances in Drug Delivery Reviews**, v. 175, p. 113826, 2022.

WANG, H.; et al. Advances in nanoemulsion technology for drug delivery: Recent developments and future perspectives. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 181, p. 114013, 2023.

WANG, W. et al. Role of prostaglandin E2 in macrophage polarization: Insights into atherosclerosis. **Biochemical Pharmacology**, v. 207, p. 115357, 2023.

WANG, X. D. Lycopene metabolism and its biological significance. **The American journal of clinical nutrition**, v. 96, n. 5, p. 1214S–22S, nov. 2012.

WANG, Y. Histone deimination in NETs and its role in autoimmune diseases. **Journal of Immunology Research**, v. 2016, p. 5290697, 2016.

WEAVERS, H.; MARTIN, P. The cell biology of inflammation: From common traits to remarkable immunological adaptations. **The Journal of cell biology**, v. 219, n. 7, jul. 2020.

WEGNER, N.; LUNDBERG, K.; VENABLES, P. J. Citrullination in rheumatoid arthritis: A trigger for inflammation and autoimmunity. **Autoimmunity Reviews**, v. 19, n. 10, p. 102550, 2020.

WEINBLATT, M. E.; KURITZKY, L.; MORELAND, L. W. Biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis: Current and future trends. **The Lancet**, v. 401, n. 10384, p. 1360–1372, 2023.

WEYAND, C. M.; GORONZY, J. J. The immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. **Nature Reviews Immunology**, v. 20, n. 12, p. 761–772, 2020.

WEYAND, C. M.; GORONZY, J. J. Macrophages in rheumatoid arthritis: Pathogenic and therapeutic implications. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 33, n. 3, p. 241–248, 2021.

WILLIAMS, R. Synovial Joint Anatomy and Function. **Anatomy Journal**, 2018.

WILLIS, V. C. Peptidylarginine deiminases and protein citrullination in rheumatoid arthritis. **Current Opinion in Rheumatology**, v. 30, n. 1, p. 72–78, 2018.

WOODRUFF, M. C. et al. Chronic inflammation, neutrophil activity, and autoreactivity splits long COVID. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 4201, 2023.

XIAO, Y. et al. Cuprous oxide nanoparticles reduces hypertrophic scarring by inducing fibroblast apoptosis. **International journal of nanomedicine**, v. 14, p. 5989–6000, 2019.

YAMAGUCHI, M. Lycopene and its effects on human health. **Antioxidants**, v. 10, n. 2, p. 342, 2021.

YAMAZAKI, K.; SUZUKI, K. Genetic and environmental factors in the development of rheumatoid arthritis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 4, p. 2249, 2022.

YANG, D. et al. A sweet spot for macrophages: Focusing on polarization. **Pharmacological research**, v. 167, p. 105576, maio 2021.

YANG, X. et al. Recent advances in the preparation and applications of nanoemulsions. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 605, p. 1–13, 2022.

YONEKURA, L. Mechanisms of dietary lipid transport and absorption. **Journal of Lipid Research**, v. 61, n. 1, p. 153–166, 2020.

YUNNA, C. et al. Macrophage M1/M2 polarization. **European Journal of Pharmacology**, v. 877, p. 173090, 2020.

Z. SZEKANECZ, A. K. Chemokines and cytokines in inflammatory angiogenesis. Em: SEED M, W. D. (Ed.). **Angiogenesis in Inflammation: Mechanisms and Clinical Correlates**. Switzerland: [s.n.]. p. 83.

ZHANG, C.; YANG, M.; ERICSSON, A. C. Function of Macrophages in Disease: Current Understanding on Molecular Mechanisms. **Frontiers in immunology**, v. 12, p. 620510, 2021.

ZHANG, H. Biosynthesis and regulation of xanthophylls in plants. **Journal of Experimental Botany**, v. 71, n. 9, p. 2357–2371, 2020.

ZHANG, P. The role of carotenoids in human health. **Food Chemistry**, v. 369, p. 130861, 2022.

ZHANG, T. et al. Nanoemulsions: Advanced systems for improving bioavailability and controlled delivery of lipophilic bioactive agents. **Food Hydrocolloids**, v. 133, p. 107972, 2023.

ZHANG, Y. et al. ROS play a critical role in the differentiation of alternatively activated macrophages and the occurrence of tumor-associated macrophages. **Cell Res**, 2013.

ZHANG, Y. N. et al. Nanoparticle-liver interactions: Cellular uptake and hepatobiliary elimination. **Journal of controlled release : official journal of the Controlled Release Society**, v. 240, p. 332–348, out. 2016.

ZHAO, H. et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 6, n. 1, p. 263, 2021.

ZHAO, Y. et al. The origins and homeostasis of monocytes and tissue-resident macrophages in physiological situation. **J Cell Physiol**, 2018.

ZHAO, Z. et al. Direct interactions of nanoparticles with the cell membrane: From basics to advanced applications. **Chemical Reviews**, v. 122, n. 7, p. 7331–7372, 2022.

ZHENG, R. et al. Integrin $\alpha 4\beta 1$ is required for IL-1 α - and Nrf2-dependent, Cox-2 induction in fibroblasts, supporting a mechanism that suppresses α -SMA expression. **Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society**, v. 29, n. 4, p. 597–601, jul. 2021.

ZHOU, J. R.; ERDMAN, J. W. Carotenoids and cancer. **The Journal of Nutrition**, v. 131, n. 1, p. 330–331, 2021.

ZIELINSKA, M. A. et al. Health Effects of Carotenoids during Pregnancy and Lactation. **Nutrients**, v. 9, n. 8, ago. 2017.

ZELEPUKIN, I. V; SHEVCHENKO, K. G.; DEYEV, S. M. Rediscovery of mononuclear phagocyte system blockade for nanoparticle drug delivery. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 4366, 2024.

ZOTOVA, N. et al. Acute and Chronic Systemic Inflammation: Features and Differences in the Pathogenesis, and Integral Criteria for Verification and Differentiation. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023.

ZOU, Z. et al. Tumor-associated macrophage polarization in the inflammatory tumor microenvironment. **Frontiers in Oncology**, v. 13, 2023.

ZUO, Z. Q. et al. Engineering *Haloferax mediterranei* as an Efficient Platform for High Level Production of Lycopene. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 2893, 2018.

ANEXO A - Aprovação Comitê de Ética - CEUA Nº 8059100220

Certificamos que a proposta intitulada "Desenvolvimento de Nanorradiofarmacos.", protocolada sob o CEUA nº 8059100220, sob a responsabilidade de **Ralph Santos-Oliveira** - que envolve a produção, manutenção e/ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem), para fins de pesquisa científica ou ensino - está de acordo com os preceitos da Lei 11.794 de 8 de outubro de 2008, com o Decreto 6.899 de 15 de julho de 2009, bem como com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi **aprovada** pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Fundação Centro Universitário Estadual da Zona Oeste (CEUA/UEZO) na reunião de 28/10/2021.

We certify that the proposal "Development of Nanoradiopharmaceuticals", utilizing 100 Heterogenics mice (males and females), protocol number CEUA 8059100220, under the responsibility of **Ralph Santos-Oliveira** - which involves the production, maintenance and/or use of animals belonging to the phylum Chordata, subphylum Vertebrata (except human beings), for scientific research purposes or teaching - is in accordance with Law 11.794 of October 8, 2008, Decree 6899 of July 15, 2009, as well as with the rules issued by the National Council for Control of Animal Experimentation (CONCEA), and was **approved** by the Ethic Committee on Animal Use of the Foundation Center State University of West Zone (CEUA/UEZO) in the meeting of 10/28/2021.

Finalidade da Proposta: **Pesquisa (Acadêmica)**

Vigência da Proposta: de **03/2020** a **03/2022**

Área: **Ciências Biológicas**

Origem:	Não aplicável biotério	sexo:	Machos e Fêmeas	idade:	2 a 12 meses	N:	100
Espécie:	Camundongos heterogênicos			Peso:	150 a 500 g		
Linhagem:	Balb/C						

Local do experimento: Laboratório de Nanorradiofarmacos e Novos radiofarmacos do Instituto de Engenharia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear. As atividades laboratoriais com animais também ocorrerão em laboratórios da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Campo Grande, 29 de outubro de 2021

ANEXO B – Artigo publicado

Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 188 (2020) 110814



Contents lists available at ScienceDirect

Colloids and Surfaces B: Biointerfaces

journal homepage: www.elsevier.com/locate/colsurfb

Lycopene used as Anti-inflammatory Nanodrug for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Animal assay, Pharmacokinetics, ABC Transporter and Tissue Deposition



Vivian Meira Moia^a, Filipe Leal Portilho^a, Tatiana Almeida Pádua^b, Luana Barbosa Corrêa^b, Eduardo Ricci-Junior^c, Elaine Cruz Rosas^b, Luiciana Magalhaes Rebelo Alencar^d, Francisco Savio Mendes Sinfrônio^e, Angelina Sampson^f, Surtaj Hussain Iram^f, Frank Alexis^g, Maria das Graciedilas Muller de Oliveira Henriques^b, Ralph Santos-Oliveira^{a,h,*}

^a Brazilian Nuclear Energy Commission, Nuclear Engineering Institute, Rio De Janeiro, Brazil

^b Laboratory of Applied Pharmacology, Farmanguinhos, Oswaldo Cruz Foundation, Rio De Janeiro, Brazil

^c Federal University of Rio De Janeiro, College of Pharmacy, Galenical Development Laboratory, Rio De Janeiro, Brazil

^d Federal University of Maranhão, Department of Physics, Maranhão, Brazil

^e Federal University of Maranhão, Department of Electrical Engineering, Maranhão, Brazil

^f Department of Chemistry and Biochemistry, College of Natural Sciences, South Dakota State University, Brookings, South Dakota, United States

^g School of Biological Sciences and Engineering, Yachay Tech, San Miguel De Urcuquí, Ecuador

^h Zona Oeste State University, Laboratory of Radiopharmacy and Nanoradiopharmaceuticals, Rio De Janeiro, Brazil

ANEXO C - Dados da Farmacocinética e Biodistribuição

METODOLOGIA

FARMACOCINÉTICA

Os principais parâmetros farmacocinéticos, incluindo a concentração no tempo zero, constante de eliminação (K), volume de distribuição, meia-vida de eliminação e depuração, foram avaliados utilizando 20 µg do nanofármaco radiomarcado (^{99m}Tc-Nanolicopeno), que foi administrado por via retro-orbital em animais saudáveis (camundongos Balb/C, n=3). Posteriormente, amostras de 10 µL de sangue foram coletadas da veia caudal nos tempos de 1, 3, 4 e 6 horas foram usados para os cálculos. A conversão da radioatividade para a massa do nanofármaco foi calculada considerando a massa inicial (20 µg) administrada e os dados de controle de qualidade da marcação, utilizando a fórmula de decaimento radioativo: $N = N_0 e^{(-\lambda t)}$.

BIODISTRIBUIÇÃO

Os animais foram tratados de acordo com os protocolos aprovados pelo Comitê Institucional de Cuidado e Uso de Animais do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, sob o número 182/2017. Foram incluídos no estudo camundongos Balb/C machos saudáveis (n=6), com livre acesso a água e alimento, após atingirem a maturidade aos 6 semanas de idade.

Para os estudos de biodistribuição/deposição tecidual, foram administrados 3,7 MBq/0,03 mL de ^{99m}Tc-Nanolicopeno por via retro-orbital para avaliar o comportamento sistêmico em animais saudáveis. Em resumo, camundongos Balb/c nude (n=6) foram anestesiados utilizando isoflurano. Em seguida, o ^{99m}Tc-Nanolicopeno foi administrado via retro-orbital e, 2 horas após a injeção, os camundongos foram sacrificados por asfixia em câmara de CO₂. Os órgãos de interesse (coração, cérebro, estômago, intestino, bexiga, rins, pulmões, fígado, baço, timo, fêmur, tecido adiposo e sangue) foram imediatamente dissecados e pesados para a quantificação da radioatividade utilizando um contador gama (Perkin Elmer,

Wizard® 2470). Os resultados foram expressos como porcentagem da dose injetada por órgão (%DI/g).

RESULTADOS

Farmacocinética

Os principais parâmetros farmacocinéticos da nanoemulsão de licopeno foram determinados em camundongos saudáveis após a administração da nanoemulsão radiomarcada com ^{99m}Tc . Os resultados observados foram:

- Volume de distribuição (Vd): 0,404 L.
- Depuração (CL): 0,100 L/h.
- Meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$): 2,793 horas.
- Área sob a curva (AUC): 3,475 mg/mL.h.

Biodistribuição e Deposição Tecidual da Nanoemulsão de Licopeno em Animais Saudáveis

A biodistribuição foi avaliada 2 horas após a administração da nanoemulsão radiomarcada com ^{99m}Tc em camundongos saudáveis. Os resultados mostraram:

- Captação hepática: 99,36% da dose injetada foi acumulada no fígado.
- Captação em órgãos excretores (rins, intestinos e bexiga): A captação foi mínima nesses órgãos.
- Captação cerebral: A quantidade de nanoemulsão acumulada no cérebro foi desprezível.

DISCUSSÃO

Farmacocinética

O volume de distribuição (Vd) de 0,404 L sugere que a nanoemulsão de licopeno permanece, predominantemente, no plasma, com uma penetração limitada nos tecidos periféricos. Isso indica que o licopeno permanece disponível no sangue, favorecendo sua captação por órgãos (Wong et al., 2022; Smith & Gambhir, 2020).

O clearance (CL) de 0,100 L/h e a meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) de 2,793 horas são indicativas de uma eliminação lenta. Esses parâmetros, juntamente com a AUC de 3,475 mg/mL.h, confirmam que a exposição prolongada da nanoemulsão de licopeno no organismo resulta em níveis terapêuticos sustentados, o que é essencial para o tratamento de doenças inflamatórias crônicas (Liu & Lu, 2021).

Biodistribuição

A alta captação hepática observada (99,36% da dose), conforme relatado no ensaio de biodistribuição, está em concordância com estudos que indicam que nanopartículas com tamanho entre 50 e 500 nm tendem a se acumular preferencialmente no fígado. Esse comportamento ocorre devido à capacidade das nanopartículas de atravessar os espaços sinusoidais entre as células endoteliais hepáticas e à ação do Sistema Reticuloendotelial (SRE), que desempenha um papel fundamental na retenção e captura dessas partículas. O SRE, composto por células fagocíticas presentes no fígado, baço e medula óssea, reconhece e sequestra as nanopartículas, contribuindo para o alto acúmulo no fígado. Esses resultados reforçam o potencial da nanoemulsão radiomarcada em terapias direcionadas ao fígado, particularmente em patologias que requerem uma concentração elevada do fármaco nesse órgão para alcançar eficácia terapêutica (Lu et al., 2023; Zelepukin et al., 2024).

O Sistema Reticuloendotelial (SRE), também conhecido como Sistema Mononuclear Fagocitário (SMF), desempenha um papel essencial na captura e retenção de nanopartículas, especialmente aquelas na faixa de 50 a 500 nm. Esse sistema é constituído por células fagocíticas, como os macrófagos presentes no fígado (células de Kupffer), baço e medula óssea, que reconhecem e englobam nanopartículas que circulam na corrente sanguínea (Baboci et al., 2020; Mirkasymov et al., 2021; Ngo et al., 2022).

Em relação a doenças inflamatórias crônicas, o SRE pode desempenhar um papel duplo: enquanto a internalização das nanopartículas pelo SRE pode ser uma barreira para a biodisponibilidade sistêmica de um fármaco, também pode ser vantajosa em terapias que visam o tratamento de doenças inflamatórias hepáticas, como a esteato-hepatite não alcoólica (NASH) e a cirrose. Nessas condições, a alta captação das nanopartículas pelo fígado pode ser explorada para a entrega direcionada de agentes anti-inflamatórios ou terapêuticos, otimizando o tratamento.

Além disso, o acúmulo seletivo de nanopartículas no SRE pode ser utilizado para modular a resposta inflamatória, uma vez que os macrófagos desempenham um papel central nas respostas inflamatórias crônicas. Assim, a interação entre nanopartículas e o SRE pode ser uma estratégia terapêutica promissora para direcionar fármacos diretamente para os sítios de inflamação, melhorando a eficácia do tratamento e minimizando efeitos colaterais sistêmicos (Álvarez & Rojas, 2023; Hu et al., 2019)