

---

## Effects of curcumin on the calcaneal tendon of rats under concomitant use of dexamethasone

### Efeitos da curcumina no tendão calcâneo de ratos sob uso concomitante de dexametasona

Received: 18-05-2024 | Accepted: 21-06-2024 | Published: 24-06-2024

---

#### Ana Carolina Cardoso

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6091-4689>  
Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Brasil  
E-mail: [anacarolina09101@gmail.com](mailto:anacarolina09101@gmail.com)

#### Ludmila Pantaroto Lima Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9230-5930>  
Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Brasil  
E-mail: [ludmila\\_pl@hotmail.com](mailto:ludmila_pl@hotmail.com)

#### Wilson Romero Nakagaki

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8696-3067>  
Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE), Brasil  
E-mail: [wilromero@unoeste.br](mailto:wilromero@unoeste.br)

---

#### ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate whether the use of dexamethasone would be harmful to the calcaneal tendon of healthy Wistar rats and to verify whether the concomitant consumption of curcumin could mitigate this possible impairment. The animals were divided into healthy control group (CT - without dexamethasone and curcumin), control dexamethasone group (DEXA - with dexamethasone and without curcumin) and dexamethasone curcumin group (DEXA-CURC - with dexamethasone and curcumin). The administration of dexamethasone occurred for 5 weeks (3 times a week) and simultaneously the animals consumed curcumin during that period. The structural and material properties of tendons were analyzed. Absolute and relative deformations demonstrated lower values in the DEXA group in relation to the other groups, which were similar to each other. Although DEXA tendons resist the same maximum forces and tension, they have a lower capacity to deform. In contrast, the data showed that curcumin mitigated the stiffness since the DEXA-CURC group deformed in a similar way to the CT group. It is concluded that the consumption of curcumin favored the attenuation of the side effect of the use of dexamethasone.

**Keywords:** Tendon; Dexamethasone; Curcumin; Strength; Deformation.

---

## RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar se o uso de dexametasona seria prejudicial ao tendão calcâneo de ratos Wistar saudáveis e verificar se o consumo concomitante de curcumina poderia atenuar esse possível comprometimento. Os animais foram divididos em grupo controle saudável (CT - sem dexametasona e curcumina), grupo controle dexametasona (DEXA - com dexametasona e sem curcumina) e grupo dexametasona curcumina (DEXA-CURC - com dexametasona e curcumina). A administração de dexametasona ocorreu durante 5 semanas (3 vezes por semana) e simultaneamente os animais consumiram curcumina nesse período. As propriedades estruturais e materiais dos tendões foram analisadas. As deformações absolutas e relativas demonstraram valores inferiores no grupo DEXA em relação aos demais grupos, que foram semelhantes entre si. Embora os tendões DEXA resistam às mesmas forças e tensões máximas, eles têm menor capacidade de deformação. Em contraste, os dados mostraram que a curcumina mitigou a rigidez, uma vez que o grupo DEXA-CURC se deformou de forma semelhante ao grupo CT. Conclui-se que o consumo de curcumina favoreceu a atenuação do efeito colateral do uso da dexametasona.

**Palavras-chave:** Tendão; Dexametasona; Curcumina; Força; Deformação.

---

## INTRODUÇÃO

Os tendões são estruturas que conectam músculos aos ossos e que transmitem a força da contração muscular para o osso e armazenam energia elástica, permitindo a execução de movimentos do corpo. Apresentam comprimentos e formatos variados, podendo ser encontrados tendões longos com área de secção transversal arredondada ou elíptica e podem ser curtos e planos (BOBZIN et al., 2021; CONNIZZO; YANNASCOLI; SOSLOWSKY, 2013).

O tecido conjuntivo denso fibroso é o que forma os tendões e cerca de 65 a 85% de sua constituição é composta por colágeno, predominantemente do tipo I, proteoglicanos, células (tenoblastos e tenócitos) e outras proteínas da matriz extracelular e cada um destes elementos exerce funções específicas. Por exemplo, as fibras de colágeno estão alinhadas ao longo do da sua extensão e atuam na resistência de forças de tração (BOBZIN et al., 2021; GRACEY et al., 2020).

O tendão calcâneo, também denominado de tendão de Aquiles, está sujeito a grandes forças mecânicas e, por isso, é muito suscetível a lesões (GUZZONI; SELISTRE-DE-ARAÚJO; MARQUETI, 2018). Vários fatores podem interferir no metabolismo dos tendões como, por exemplo, a atividade física (ROMERO NAKAGAKI et al., 2010), o exercício físico (GUZZONI; SELISTRE-DE-ARAÚJO; MARQUETI, 2018), a nutrição (GÜLEÇ et al., 2018; KORNTNER et al., 2017; ZHANG et al., 2016) e o uso de glicocorticoides, como a dexametasona (CHEN et al., 2015; GE et al., 2020; POULSEN et al., 2014; TAGUCHI et al., 2016; ZHANG; KEENAN; WANG, 2013).

No caso referente à dexametasona, deve-se considerar que há diferentes respostas quanto ao seu uso em tendões saudáveis e em tendões comprometidos, como em casos de tendinopatia ou de ruptura. Também é necessário estar atento quanto ao tempo de uso do medicamento. Assim, o uso de dexametasona em tendões inflamados e na fase de cicatrização é benéfico quando utilizado em curto prazo (BLOMGRAN; HAMMERMAN; ASPENBERG, 2017), mas estudos com tendões saudáveis demonstraram que há prejuízo na qualidade e no metabolismo dos tendões mediante uso a longo prazo do referido medicamento (CHEN et al., 2015; TAGUCHI et al., 2016; ZHANG; KEENAN; WANG, 2013). Dentre estes comprometimentos, foram descritos diminuição na quantidade (CHEN et al., 2015; TAGUCHI et al., 2016) e expressão (ZHANG; KEENAN; WANG, 2013) de colágeno e diminuição da força do tendão (TAGUCHI et al., 2016).

A curcumina também tem sido estudada com o propósito de analisar seus efeitos em casos de tendinopatia e de cicatrização de tendão. A curcumina é um dos compostos encontrados na *Curcuma longa*, conhecida por Açafrão da Terra, e que tem sido associada a consideráveis efeitos anti-inflamatório e antioxidante (GÜLEÇ et al., 2018). Foi observado que a curcumina melhorou significativamente a cicatrização do tendão, promovendo melhor alinhamento e organização das fibras de colágeno, ampla deposição de colágeno e melhora das propriedades biomecânicas do tendão regenerado (JIANG et al., 2016). Um outro estudo verificou que aplicação de nanopartículas carregadas com curcumina associadas ao emprego de laser de baixa potência melhorou o processo de cicatrização do tecido tendíneo, com menor adesão cicatricial e melhora das propriedades mecânicas (ZHANG et al., 2016). O estudo de Güleç et al. (2018) corrobora com os dois anteriores ao demonstrar que a curcumina melhorou tanto histológica quanto biomecanicamente o tendão em cicatrização.

Sabe-se que, em algumas circunstâncias, ocorre uso prolongado de dexametasona para tratamento de doenças e de disfunções em várias partes do corpo (TAGUCHI et al., 2016). Nesses casos, existe a possibilidade de se comprometer a resistência e a organização da matriz extracelular de tendões normais e sadios. Neste sentido, pretende-se analisar se o consumo de curcumina poderá prevenir, ou mesmo minimizar, os danos causados pelo uso deste medicamento.

Considerando este contexto, este trabalho analisou o efeito promovido no tendão calcâneo sadio de ratos Wistar submetidos ao consumo de curcumina de modo concomitante ao período de aplicação da dexametasona.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Animais

Neste estudo foram utilizadas ratas da linhagem Wistar ( $n = 30$ ), com 60 dias de vida, provenientes do Biotério Central da Universidade do Oeste Paulista (UNOESTE). Foram utilizados tendões calcâneos de animais deste projeto que foi submetido à Comissão de Ética em Utilização Animal (CEUA) da referida universidade e protocolado sob número 6864. Em cada gaiola foram mantidos dois animais com livre acesso à água e à alimentação (ração comercial), onde permaneceram em ambiente com temperatura ( $22 \pm 1^\circ\text{C}$ ) controlada, em ciclo claro/escuro de 12 horas, durante todo o experimento.

### **Divisão dos grupos**

Os animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos experimentais (10 por grupo) do seguinte modo:

- Grupo Controle Sadio (CT): os animais receberam somente água e ração comercial;
- Grupo Dexametasona Controle (DEXA): os animais receberam água, ração comercial e foram submetidos ao uso de dexametasona durante 5 semanas (3 vezes por semana);
- Grupo Dexametasona Curcumina (DEXA-CURC): os animais receberam água e ração comercial e foram submetidos ao uso de dexametasona durante 5 semanas (3 vezes por semana) e ao consumo concomitante de curcumina durante 5 semanas (diariamente).

### **Protocolo de aplicação da dexametasona**

A aplicação da dexametasona foi feita de acordo com o protocolo (modificado) estabelecido por (LUCINDA et al., 2013). Por via intramuscular, foi administrada dexametasona (fosfato dissódico de dexametasona – 4mg/ml, ampola 2,5 ml) na dose de 7mg/Kg de peso corporal, três vezes por semana, durante cinco semanas. A dexametasona foi injetada nos membros posteriores, alternando a aplicação entre os lados direito e esquerdo.

### **Suplementação com curcumina**

A administração da curcumina foi realizada através da ingestão de gomas diariamente durante 5 semanas, na dose de 100 mg/kg, dissolvida em solução salina a 0,9% (CIRANO et al., 2018). Esse consumo ocorreu concomitantemente ao uso de dexametasona.

### **Preparo da Goma**

As gomas utilizadas para o tratamento foram confeccionadas com ágar-ágar e gelatina. A administração da goma com curcumina foi realizada via oral, de forma individual, assegurando que foi ofertada para cada animal a quantidade de curcumina estabelecida no protocolo. Tal fato foi verificado considerando a boa aceitação das gomas pelos animais que as consumiram por completo.

### **Eutanásia dos animais e coleta do material biológico**

Ao fim do período experimental (5 semanas) e após um jejum de 4 horas, os animais foram eutanasiados através da administração de tiopental sódico (100mg/Kg) via intraperitoneal. Foram verificados os indicativos de morte, tais como ausência de movimentos respiratórios, batimentos cardíacos e perda dos reflexos. Posteriormente, foi realizada disseção e coleta dos tendões calcâneos.

### **Ensaio mecânico**

Dez tendões de cada grupo foram utilizados para o ensaio mecânico. Foram mantidos em solução fisiológica até o momento do teste para evitar o ressecamento das fibras. Os tendões foram fixados por garras e a distância entre elas foi de 5 mm. Cada tendão foi submetido a um pré-condicionamento com 10 ciclos de carregamento-descarregamento de 0 a 0,5 mm a 20 mm/mim (NAKAGAKI et al., 2007). Na sequência, foi realizado o teste de tração uniaxial a uma velocidade constante de 20 mm/min usando célula de carga de 1 KN até sua ruptura completa (NAKAGAKI et al., 2007). Os dados de força máxima e deformação absoluta na força máxima foram registrados por um computador acoplado à máquina de ensaio mecânico. Estes dados foram utilizados para determinar as propriedades materiais (tensão máxima e deformação relativa na tensão máxima) do tendão calcâneo (DE CÁSSIA MARQUETI et al., 2017; NAKAGAKI et al., 2007). Para obtenção da tensão, a força foi dividida pela área de secção transversal (CSA). De cada tendão foi feito um molde da CSA com pasta de impressão dental de alginata. Este molde foi cortado transversalmente e fotografado, sendo sua imagem analisada no software Image Pro-Plus 6.0.

### **Análise estatística**

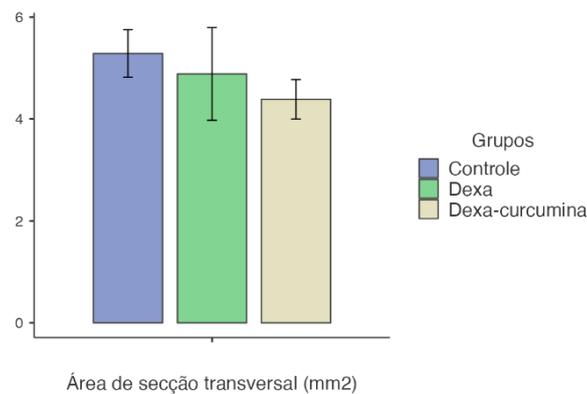
A distribuição amostral foi normal e apresentou homogeneidade de variâncias e, assim, os dados foram analisados pela Análise de Variância de 1 via (ANOVA One Way), seguido de teste a posteriori de Tukey. Os resultados foram expressos em média  $\pm$  desvio padrão. Todos os testes foram feitos com 5% de nível de significância.

## **RESULTADOS**

Do ensaio mecânico foram obtidos dados das propriedades estruturais (força máxima e deformação absoluta na força máxima) e propriedades materiais (tensão máxima e deformação relativa na tensão máxima). A análise estatística não encontrou

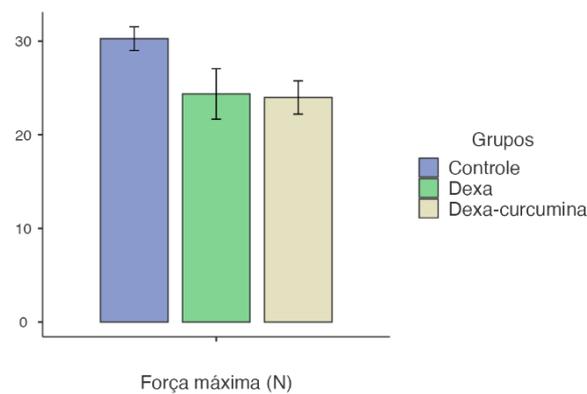
diferenças para os parâmetros força máxima, tensão máxima e área de secção transversal (CSA) entre os três grupos analisados, resultando de um  $p > 0,05$  (Figuras 1, 2 e 4). Entretanto, a deformação absoluta na força máxima e a deformação relativa na tensão máxima apresentaram menores valores no grupo DEXA quando comparadas ao grupos CT e DEXA-CURC em decorrência de  $p < 0,05$  (Figuras 3 e 5). Para estas duas propriedades, os grupos CT e DEXA-CURC não demonstraram diferença estatística significativa entre si (Figuras 3 e 5).

**Figura 1** - Área de secção transversal (mm<sup>2</sup>) dos grupos Controle, Dexa e Dexa-Curcumina. Resultados expressos em média  $\pm$  desvio-padrão.



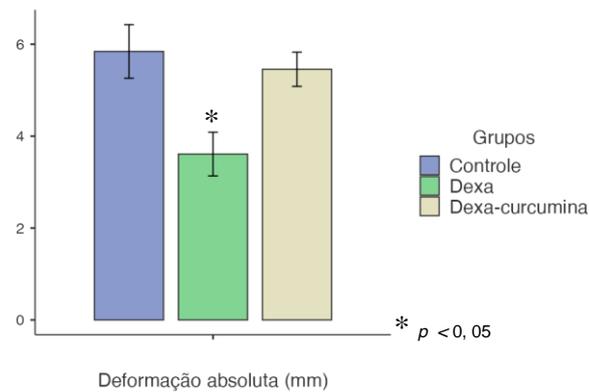
Fonte: autoria própria.

**Figura 2** - Propriedade estrutural (força máxima) dos grupos Controle, Dexa e Dexa-Curcumina. Resultados expressos em média  $\pm$  desvio-padrão.



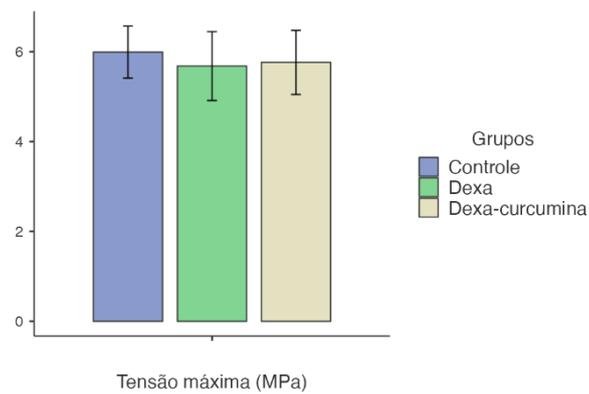
Fonte: autoria própria.

**Figura 3** - Propriedade estrutural (deformação absoluta na força máxima) dos grupos Controle, Dexa e Dexa-Curcumina. O asterisco indica diferença estatística entre o grupo Dexa e os outros grupos. Resultados expressos em média  $\pm$  desvio-padrão.



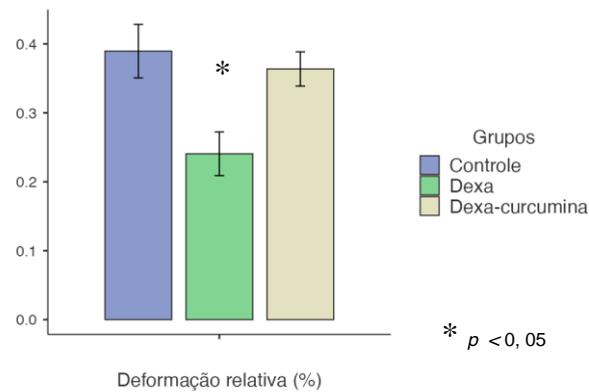
Fonte: autoria própria.

**Figura 4** - Propriedade material (tensão máxima) dos grupos Controle, Dexa e Dexa-Curcumina. Resultados expressos em média  $\pm$  desvio-padrão.



Fonte: autoria própria.

**Figura 5** - Propriedade material (deformação relativa na tensão máxima) dos grupos Controle, Dexa e Dexa-Curcumina. O asterisco indica diferença estatística entre o grupo Dexa e os outros grupos. Resultados expressos em média  $\pm$  desvio-padrão.



Fonte: autoria própria.

## DISCUSSÃO

Em decorrência dos variados comprometimentos da saúde, os glicocorticoides são muito utilizados para controlar o processo inflamatório e para tratamento de várias doenças. Seu uso a longo prazo é eficaz para o tratamento proposto, mas poderá promover efeitos indesejados em ossos (COMPSTON, 2018) e tendões (TAGUCHI et al., 2016). Entretanto, há alguns estudos que mencionaram efeitos benéficos da curcumina em casos de tendinopatia e de cicatrização de tendões (GÜLEÇ et al., 2018; JIANG et al., 2016; ZHANG et al., 2016). Neste sentido, o presente estudo analisou se o uso de dexametasona, medicamento que pertence à classe dos glicocorticoides, seria prejudicial ao tendão calcâneo de ratos Wistar sadios e verificar se o consumo concomitante de curcumina poderia mitigar esse possível comprometimento do tendão.

No presente estudo foram analisadas as propriedades estruturais e materiais dos tendões calcâneos. As propriedades estruturais (força e deformação absoluta) estão relacionadas com a forma, a largura e o tamanho da estrutura biológica, ou seja, com as dimensões anatômicas do tendão. As propriedades materiais (tensão e deformação relativa) apresentam informações vinculadas com o tecido biológico por unidade de área e refletem a constituição bioquímica do tecido tendíneo (NAKAGAKI et al., 2007; WANG; GUO; LI, 2012). Considerando estas informações, a análise dos nossos dados demonstrou que a força máxima resistida pelos tendões foi igual em todos os grupos estudados. Além disso, a tensão máxima também foi similar estatisticamente entre os 3 grupos, fato que pode ser comprovado pelo fato das medidas de CSA não apresentarem diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados, desde que esta medida é utilizada para se calcular a tensão ao dividir o parâmetro força.

Dados interessantes encontrados nesse estudo são os da deformação absoluta e da deformação relativa. As duas propriedades mecânicas demonstraram valores menores no grupo DEXA em relação aos outros grupos, os quais foram similares entre si. Isso indica que os tendões dos animais que receberam somente dexametasona foram mais rígidos e, portanto, apresentaram menor capacidade de se deformar (alongar) mediante o teste de tração uniaxial. Tal fato mostrou que o uso da curcumina impediu o enrijecimento do tecido tendíneo provocado pela dexametasona considerando a similaridade entre o grupos CT e DEXA-CURC.

A matriz extracelular dos tendões é abundante e é constituída por moléculas como, por exemplo, os pequenos proteoglicanos denominados de decorim e fibromodulim, além de ser muito rica em moléculas de colágeno do tipo I e que são as responsáveis pela força

tensora do tendão (EEKHOFF; FANG; LAKE, 2018; WANG; GUO; LI, 2012). Estudos relataram que a dexametasona pode reduzir o conteúdo de colágeno (WANG; GUO; LI, 2012) e o diâmetro das fibrilas de colágeno (TAGUCHI et al., 2016), o que poderia mostrar uma redução da resistência do tecido tendíneo à aplicação de forças de tração. Entretanto, possivelmente isso não ocorreu desde que a tensão foi similar entre os três grupos estudados.

As alterações mecânicas que ocorrem no tendão do nascimento à maturidade, mediante ou não à interferência de algum fator externo (medicamento, exercício e nutrição), provavelmente resultam de alterações no conteúdo de colágeno e da quantidade de ligações cruzadas (cross-links) entre as moléculas de colágeno (EEKHOFF; FANG; LAKE, 2018; SHADWICK, 1990). Além disso, sabe-se que o cross-link intermolecular é um fator importante na determinação da rigidez do tendão (BUCHANAN; MARSH, 2001). Deste modo, pode-se sugerir que no presente estudo a dexametasona promoveu remodelamento da matriz extracelular do tendão possivelmente porque a dexametasona teria enrijecido os tendões por aumentar o número de cross-links entre as moléculas de colágeno, diminuindo a capacidade dos tendões de se deformar e, portanto, de absorver energia durante sua elongação. Interessantemente os resultados do grupo DEXA-CURC demonstraram que a curcumina mitigou o enrijecimento observado no grupo DEXA, desde que manteve sua deformação semelhante à do grupo CT.

Considerando os fatos apresentados, pode-se concluir que o consumo de curcumina favoreceu a atenuação do efeito colateral do uso de dexametasona no tendão calcâneo.

## CONCLUSÃO

O uso de dexametasona, medicamento que pertence à classe dos glicocorticoides, demonstrou ser prejudicial ao tendão calcâneo de ratos Wistar sadios após cinco semanas de administração, provocando diminuição da deformação e conseqüentemente aumentando a rigidez do tendão. Além disso, foi verificado que o consumo concomitante de curcumina mitigou o efeito deletério da dexametasona no tecido tendíneo.

## AGRADECIMENTOS

Ana Carolina Cardoso foi bolsista PIBIC Ensino Médio / UNOESTE sob protocolo 6864.

## REFERÊNCIAS

- BLOMGRAN, P.; HAMMERMAN, M.; ASPENBERG, P. Systemic corticosteroids improve tendon healing when given after the early inflammatory phase. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 12468, 29 set. 2017.
- BOBZIN, L. et al. Development and maintenance of tendons and ligaments. **Development (Cambridge, England)**, v. 148, n. 8, 15 abr. 2021.
- BUCHANAN, C. I.; MARSH, R. L. Effects of long-term exercise on the biomechanical properties of the Achilles tendon of guinea fowl. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 90, n. 1, p. 164–171, jan. 2001.
- CHEN, W. et al. Dexamethasone inhibits the differentiation of rat tendon stem cells into tenocytes by targeting the scleraxis gene. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 152, p. 16–24, ago. 2015.
- CIRANO, F. R. et al. Effect of curcumin on bone tissue in the diabetic rat: repair of peri-implant and critical-sized defects. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 47, n. 11, p. 1495–1503, nov. 2018.
- COMPSTON, J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. **Endocrine**, v. 61, n. 1, p. 7–16, jul. 2018.
- CONNIZZO, B. K.; YANNASCOLI, S. M.; SOSLOWSKY, L. J. Structure-function relationships of postnatal tendon development: a parallel to healing. **Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology**, v. 32, n. 2, p. 106–116, 11 mar. 2013.
- DE CÁSSIA MARQUETI, R. et al. Resistance training minimizes the biomechanical effects of aging in three different rat tendons. **Journal of Biomechanics**, v. 53, p. 29–35, 28 fev. 2017.
- EEKHOFF, J. D.; FANG, F.; LAKE, S. P. Multiscale mechanical effects of native collagen cross-linking in tendon. **Connective Tissue Research**, v. 59, n. 5, p. 410–422, set. 2018.

GE, Z. et al. Downregulation of type I collagen expression in the Achilles tendon by dexamethasone: a controlled laboratory study. **Journal of Orthopaedic Surgery and Research**, v. 15, n. 1, p. 70, 24 fev. 2020.

GRACEY, E. et al. Tendon and ligament mechanical loading in the pathogenesis of inflammatory arthritis. **Nature Reviews. Rheumatology**, v. 16, n. 4, p. 193–207, abr. 2020.

GÜLEÇ, A. et al. Effect of curcumin on tendon healing: an experimental study in a rat model of Achilles tendon injury. **International Orthopaedics**, v. 42, n. 8, p. 1905–1910, ago. 2018.

GUZZONI, V.; SELISTRE-DE-ARAÚJO, H. S.; MARQUETI, R. DE C. Tendon remodeling in response to resistance training, anabolic androgenic steroids and aging. **Cells**, v. 7, n. 12, 7 dez. 2018.

JIANG, D. et al. Curcumin improves tendon healing in rats: a histological, biochemical, and functional evaluation. **Connective Tissue Research**, v. 57, n. 1, p. 20–27, 2016.

KORNTNER, S. et al. A high-glucose diet affects Achilles tendon healing in rats. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 780, 10 abr. 2017.

LUCINDA, L. M. F. et al. The effect of the Ginkgo biloba extract in the expression of Bax, Bcl-2 and bone mineral content of Wistar rats with glucocorticoid-induced osteoporosis. **Phytotherapy research: PTR**, v. 27, n. 4, p. 515–520, abr. 2013.

NAKAGAKI, W. R. et al. Biomechanical and biochemical properties of chicken calcaneal tendon under effect of age and nonforced active exercise. **Connective Tissue Research**, v. 48, n. 5, p. 219–228, 2007.

POULSEN, R. C. et al. Glucocorticoids induce senescence in primary human tenocytes by inhibition of sirtuin 1 and activation of the p53/p21 pathway: in vivo and in vitro evidence. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 73, n. 7, p. 1405–1413, jul. 2014.

NAKAGAKI, W. R. et al. The effect of age and spontaneous exercise on the biomechanical and biochemical properties of chicken superficial digital flexor tendon. **Connective Tissue Research**, v. 51, n. 4, p. 265–273, ago. 2010.

SHADWICK, R. E. Elastic energy storage in tendons: mechanical differences related to function and age. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, v. 68, n. 3, p. 1033–1040, mar. 1990.

TAGUCHI, T. et al. Quantitative and qualitative change of collagen of achilles tendons in rats with systemic administration of glucocorticoids. **Foot & Ankle International**, v. 37, n. 3, p. 327–333, mar. 2016.

WANG, J. H.-C.; GUO, Q.; LI, B. Tendon biomechanics and mechanobiology--a minireview of basic concepts and recent advancements. **Journal of Hand Therapy: Official Journal of the American Society of Hand Therapists**, v. 25, n. 2, p. 133–140, jun. 2012.

ZHANG, J.; KEENAN, C.; WANG, J. H.-C. The effects of dexamethasone on human patellar tendon stem cells: implications for dexamethasone treatment of tendon injury. **Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society**, v. 31, n. 1, p. 105–110, jan. 2013.

ZHANG, W. et al. Controlled release of curcumin from curcumin-loaded nanomicelles to prevent peritendinous adhesion during Achilles tendon healing in rats. **International Journal of Nanomedicine**, v. 11, p. 2873–2881, 2016.