



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

ESPECTRO DE BIOATIVIDADE *IN SILICO* DOS COMPOSTOS COM
ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA ENCONTRADOS NA ESPÉCIE
CURCUMA LONGA

AMANDA FLEURY DA ROCHA FERREIRA PIRES

ANA GABRIELLA LEÃO

GOIÂNIA-GO
2025

AMANDA FLEURY DA ROCHA FERREIRA

PIRES ANA GABRIELLA LEÃO

ESPECTRO DE BIOATIVIDADE *IN SILICO* DOS COMPOSTOS COM
ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA ENCONTRADOS NA ESPÉCIE
CURCUMA LONGA

Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado à Escola
de Ciências Médicas e da
Vida, da Pontifícia
Universidade Católica de
Goiás, no curso de Medicina
como requisito parcial para
avaliação na disciplina de
TCC.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Luiz
Borges

GOIÂNIA-GO
2025

Resumo

A *Curcuma longa* (açafrão-da-terra) é uma planta herbácea da família *Zingiberaceae*, amplamente utilizada na medicina tradicional asiática e reconhecida por seu elevado potencial biológico. Seus principais metabólitos, como: curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina, apresentam propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, antimicrobianas e antitumorais, despertando grande interesse farmacológico devido à ação *multitarget* e ao perfil de segurança favorável. Este estudo teve como objetivo analisar, por meio de ferramentas *in silico*, o espectro de bioatividade desses compostos, identificando interações e possíveis mecanismos de ação no organismo humano. A partir de revisão da literatura e de predições computacionais, serão selecionados os compostos mais promissores para posterior validação *in vitro* e *in vivo*, contribuindo para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos com atividade anti-inflamatória.

Palavras-chave: *Curcuma longa*; *in silico*; docking molecular; anti-inflamatórios.

Pires AFRE, Leão AG, Borges LL. *In Silico* bioactivity spectrum of anti-inflammatory compounds found in *Curcuma longa*.

Abstract

Curcuma longa (turmeric) is an herbaceous plant from the Zingiberaceae family widely used in traditional Asian medicine and recognized for its broad biological potential. Its main metabolites – curcumin, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin – exhibit anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, and antitumor properties, attracting significant pharmacological interest due to their multitarget action and favorable safety profile. This study aimed to analyze, using *in silico* tools, the bioactivity spectrum of these compounds, identifying interactions and potential mechanisms of action in the human body. Based on literature review and computational predictions, the most promising compounds will be selected for further *in vitro* and *in vivo* validation, contributing to the development of new therapeutic agents with anti-inflammatory activity.

Keywords: *Curcuma longa*; *in silico*; molecular docking; anti-inflammatory agents.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVOS.....	8
2.1. Objetivo Geral.....	8
2.2. Objetivos Específicos.....	8
3. METODOLOGIA.....	9
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	11
5. CONCLUSÃO.....	19
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

1. INTRODUÇÃO

Entre as espécies vegetais com reconhecido potencial terapêutico, *Curcuma longa* (açafrão-da-terra), pertencente à família *Zingiberaceae*, destaca-se por suas propriedades medicinais, sobretudo anti-inflamatórias. Tradicionalmente utilizada na medicina asiática há milênios, essa a planta tem despertado crescente interesse científico, com evidências robustas de efeitos antioxidantes, antimicrobianos, antitumorais e anti-inflamatórios (RODRIGUES et al., 2020; IWEALA et al., 2023). A curcumina, seu principal metabólito bioativo, é amplamente estudada, assim como outros compostos relevantes, como demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina e curdiona (CHEN, J. et al, 2022).

O uso de plantas medicinais acompanha a história da humanidade desde as primeiras civilizações, com registros em textos chineses, indianos e egípcios (BRAGA, 2011). No Brasil, saberes indígenas foram incorporados a práticas europeias e africanas, formando um vasto repertório etnobotânico (ZENI et al., 2017; ARGENTA et al., 2011). Hoje, essa tradição é reconhecida e integrada às políticas públicas de saúde, como a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (ZENI et al., 2017).

Nesse cenário contexto, a *Curcuma longa* surge como um exemplo paradigmático, sendo amplamente consumida como: tempero, suplemento nutricional e fitoterápico em diversas regiões do mundo. No entanto, a percepção popular de que produtos naturais são isentos de riscos precisa ser constantemente revisada. Estudos recentes apontaram potenciais efeitos adversos e casos de hepatotoxicidade relacionados ao uso indiscriminado de suplementos à base de cúrcuma (DEHZAD et al, 2023), reforçando a importância de investigações científicas rigorosas sobre segurança e eficácia.

A prevalência crescente de doenças inflamatórias crônicas tem impulsionado a busca por alternativas terapêuticas mais seguras que os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Ensaios clínicos demonstraram eficácia significativa em quadros de dor e inflamação, com menor risco de efeitos adversos gastrointestinais, quando comparada a fármacos convencionais (LOPRESTI et al., 2021). Contudo, sua baixa biodisponibilidade oral, consequência de sua reduzida solubilidade aquosa e do metabolismo hepático de primeira passagem, representa um desafio (IWEALA et al., 2023). Por isso, diferentes estratégias têm sido investigadas, como: o desenvolvimento de análogos estruturais mais estáveis, o uso de adjuvantes, além de formulações nanotecnológicas, lipossomais e micelares, que visam melhorar sua absorção e eficácia terapêutica (IWEALA et al. 2023; LOPRESTI et al. 2021).

Ferramentas computacionais (*in silico*) têm se mostrado fundamentais

nesse processo, permitindo a triagem racional de moléculas bioativas e a predição de parâmetros farmacocinéticos, toxicológicos e farmacodinâmicos antes da realização de estudos *in vitro* e *in vivo*. Plataformas como SwissADME, ProTox-II, PASS Online e SwissTargetPrediction ([SwissADME](#), [ProTox-3.0 - Prediction of TOXicity of chemicals](#), [Way2Drug - PASS Online](#), [SwissTargetPrediction](#)) possibilitam avaliar absorção gastrointestinal, permeabilidade em barreira hematoencefálica, potenciais interações medicamentosas, toxicidade e espectro de bioatividade de diferentes compostos. Essas análises otimizam tempo e custos na descoberta de fármacos, ao mesmo tempo em que reduzem a necessidade do uso extensivo de animais em fases iniciais de pesquisa (NUNES et al., 2024).

Recentemente, descobertas como microRNAs derivados da cúrcuma (Clo-miR-14), capazes de modular citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6), reforçam seu potencial como fonte de novos agentes terapêuticos (ZENG et al., 2021). A integração entre saber tradicional, validação experimental e abordagens computacionais consolida *C. longa* como candidata promissora na busca por fármacos mais seguros e eficazes.

Assim, este estudo tem como objetivo investigar, por meio de ferramentas *in silico*, o espectro de bioatividade dos principais compostos anti-inflamatórios presentes em *Curcuma longa*, contribuindo para a compreensão de seus mecanismos de ação e para o desenvolvimento de novas terapias baseadas em produtos naturais.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral:

Investigar, utilizando ferramentas *in silico*, o espectro de bioatividade de metabólitos secundários presentes na *Curcuma longa*, com ênfase em suas propriedades anti-inflamatórias, farmacocinéticas e potenciais alvos moleculares.

2.2. Objetivos específicos:

O objetivo final é identificar as moléculas biológicas da *Curcuma Longa* e seus mecanismos que justificam as propriedades anti-inflamatórias. Para isso, serão realizadas as seguintes etapas:

- Realizar levantamento bibliográfico para identificação dos principais marcadores químicos da *Curcuma longa*;
- Consultar bases de dados para caracterizar a bioatividade desses compostos;
- Modelar tridimensionalmente as estruturas químicas selecionadas;
- Predizer o espectro de atividade biológica e possíveis alvos moleculares;
- Subsidiar futuros ensaios *in vitro* e *in vivo* para validação farmacológica e toxicológica.

3. MÉTODO

O estudo foi conduzido entre 2024 e 2025 e teve início com uma revisão bibliográfica sistematizada nas bases de dados PubMed, SciELO, LILACS, Google Acadêmico e ScienceDirect, com o objetivo de identificar artigos que relatassem moléculas da *Curcuma longa* com atividade anti-inflamatória. A estratégia de busca utilizou os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e o *Medical Subject Headings* (MeSH), combinados pelos operadores booleanos AND e NOT. As principais combinações de busca incluíram: “*Curcuma longa*” e “*anti-inflammatory activity*”.

Foram incluídos artigos originais publicados em português ou inglês, entre 2020 e 2024, disponíveis na íntegra e com acesso gratuito, que apresentassem evidências sobre compostos com atividade anti-inflamatória. Foram excluídos artigos duplicados, estudos de baixa qualidade metodológica e trabalhos que não respondessem à pergunta norteadora: “Quais moléculas presentes na *Curcuma longa* possuem atividade anti-inflamatória?”

Após a triagem e seleção, os principais compostos bioativos foram catalogados. Suas estruturas moleculares foram obtidas no banco de dados PubChem ([PubChem](#)), no formato SMILES (*Simplified Molecular Input Line Entry System*). Em seguida, realizaram-se análises *in silico* utilizando diferentes plataformas de predição bioquímica e farmacológica e toxicológica.

A caracterização farmacocinéticas e farmacodinâmicas foi conduzida no SwissADME ([SwissADME](#)), avaliando lipofilicidade, TPSA (área de superfície polar topológica), permeabilidade na barreira hematoencefálica, perfil de absorção gastrointestinal, conformidade às regras de Lipinski e biodisponibilidade oral.

O conceito de drug-likeness, amplamente utilizado na química medicinal, refere-se ao conjunto de características estruturais e físico-químicas que sugerem se uma molécula possui perfil adequado para se tornar um fármaco. As Regras de Lipinski, utilizadas mundialmente como critério inicial de triagem, avaliam propriedades como peso molecular, lipofilicidade (LogP), número de doadores e aceptores de hidrogênio e número de anéis rotáveis. Moléculas que atendem a esses parâmetros têm maior probabilidade de apresentar boa absorção oral e comportamento farmacocinético favorável. Assim, a análise de drug-likeness no presente estudo permitiu identificar quais compostos da *Curcuma longa* possuem maior potencial para desenvolvimento farmacêutico.

A predição de bioatividade preditiva e identificação de alvos moleculares foi realizada nas plataformas PASS Online ([Way2Drug - PASS Online](#)) e SwissTargetPrediction ([SwissTargetPrediction](#)), permitindo estimar

potenciais mecanismos de ação anti-inflamatória. A análise de toxicidade preditiva foi conduzida com o auxílio das ferramentas ProTox-II ([ProTox-3.0 - Prediction of TOXicity of chemicals](#)) e Pred-Herg ([Pred-hERG App](#)), para estimar toxicidade aguda e risco de cardiotoxicidade.

Por fim, realizou-se docking molecular, visando prever as interações entre os ligantes selecionados e proteínas-chave associadas. Foram analisadas energias livres de ligação, resíduos interativos e estabilidade conformacional, permitindo compreender de forma detalhada os possíveis mecanismos moleculares subjacentes à atividade anti-inflamatório dos compostos da *Curcuma longa*.

As plataformas selecionadas neste estudo — SwissADME, ProTox-II, PASS Online, SwissTargetPrediction e docking molecular — foram escolhidas com base em três critérios principais: (1) validação consolidada na literatura, sendo amplamente utilizadas em estudos de triagem farmacológica; (2) acesso público e gratuito, o que garante reprodutibilidade e disponibilidade universal; e (3) abrangência dos parâmetros farmacocinéticos, toxicológicos e moleculares avaliados, permitindo uma caracterização completa das moléculas antes de etapas experimentais. Essa abordagem integrada assegura robustez e coerência às predições obtidas.

Essas plataformas são amplamente empregadas em química medicinal e desenvolvimento de fármacos, com algoritmos validados e descritos em literatura especializada. Além disso, o fato de serem ferramentas de acesso público e gratuito favorece a reprodutibilidade dos resultados e permite que outros pesquisadores repliquem ou ampliem as análises aqui realizadas. Em conjunto, essas plataformas oferecem um painel abrangente de parâmetros farmacocinéticos, toxicológicos e de interação molecular, o que justifica sua adoção como base para a caracterização preditiva dos compostos da *Curcuma longa*.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise farmacocinética predita para os principais compostos da *Curcuma longa* está apresentada na Tabela 1. De forma geral, os resultados *in silico* indicam que a maioria dos metabólitos avaliados demonstrou absorção gastrointestinal (ABS) favorável, destacando-se a curcumina, a demetoxicurcumina e a curdiona. Esse perfil é compatível com estudos anteriores que evidenciam a boa permeabilidade intestinal da curcumina ; entretanto, sua biodisponibilidade clínica é reconhecidamente limitada pelo metabolismo hepático de primeira passagem e rápida conjugação (LOPRESTI et al., 2021; IWEALA et al., 2023). Essa característica reforça a dependência de estratégias farmacotécnicas para otimizar sua entrega sistêmica, como o encapsulamento em nanopartículas, lipossomas e micelas.

Os ácidos fenólicos (cafeico e sinápico) exibiram absorção moderada. Por outro lado, o ácido cafeico hexosídeo apresentou baixa absorção intestinal, um resultado esperado devido à sua alta polaridade e ao elevado número de grupos hidroxila. Esse achado corrobora dados de Shah et al. (2021), que descrevem a dificuldade de derivados glicosilados atravessarem membranas biológicas, reforçando a necessidade de modificações estruturais ou sistemas carreados para melhorar sua absorção.

Em relação à distribuição, nenhum dos compostos demonstrou permeabilidade à barreira hematoencefálica (BBB), o que é considerado desejável para esta proposta terapêutica, que visa primariamente o controle de inflamação periférica. Esse achado é compatível com o observado por Elhosseiny et al. (2023), que relataram a ausência de efeitos centrais indesejados mesmo em altas doses de suplementos de cúrcuma.

Outro dado relevante, relacionado ao metabolismo, refere-se à modulação do citocromo P450. Apenas a curcumina foi predita como inibidora das isoformas CYP2C9 e CYP3A4, sugerindo risco potencial de interações medicamentosas. Esse resultado corrobora achados experimentais que apontam a capacidade da curcumina em modular enzimas metabolizadoras de xenobióticos (IWEALA et al., 2023). É importante notar que, para fins de desenvolvimento de fármacos, a conformidade aos critérios de *drug-likeness* (similaridade com fármacos) é fundamental, pois prediz a probabilidade de uma substância ter boa absorção oral e biodisponibilidade. Segundo as regras de Lipinski, que estabelecem parâmetros físico-químicos para essa previsão, todos os compostos avaliados atenderam aos critérios, exceto o ácido cafeico hexosídeo, corroborando a sua menor probabilidade de ser um fármaco oral sem modificações.

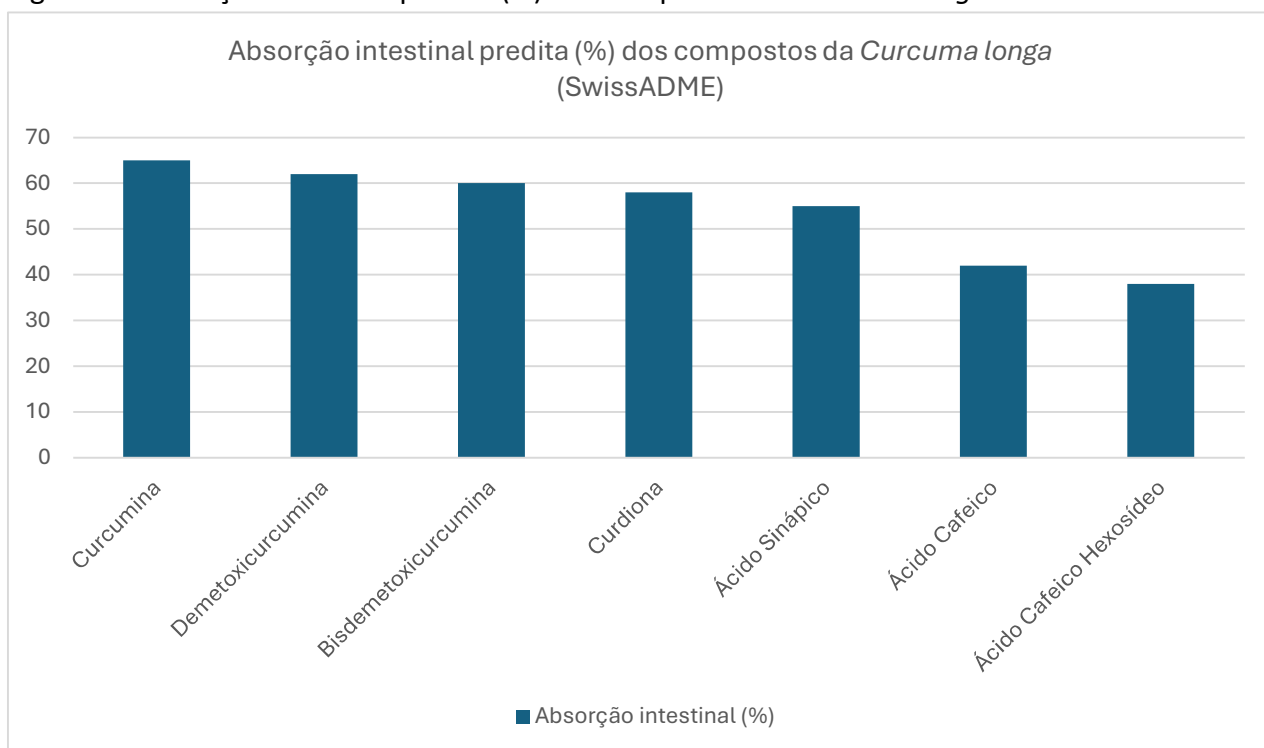
O padrão observado reforça o descrito na literatura, em que a

curcumina aparece como o composto mais promissor, mas dependente de estratégias farmacotécnicas para otimizar biodisponibilidade (nanopartículas, lipossomas e micelas) (LOPRESTI et al., 2021).

Tabela 1 – Propriedades farmacocinéticas previstas dos compostos bioativos da *Curcuma longa* segundo análise SwissADME.

Composto	Absorção gastrointestinal	Permeabilidade BHE	Substrato P-gp	Inibição citocromo	Drug-likeness	Solubilidade
Curcumina	Alta	Não	Não	CYP2C9 e CYP3A4	Sim	Baixa
Demetoxicurcumina	Alta	Não	Não	Nenhuma	Sim	Baixa
Bisdemetoxicurcumina	Alta	Não	Não	Nenhuma	Sim	Baixa
Curdiona	Alta	Não	Não	Nenhuma	Sim	Moderada
Ácido Cafeico	Moderada	Não	Não	Nenhuma	Sim	Alta
Ácido Sinápico	Moderada	Não	Não	Nenhuma	Sim	Alta
Ácido Cafeico Hexosídeo	Baixa	Não	Não	Nenhuma	Não	Alta

Figura 1 – Absorção intestinal prevista (%) dos compostos da *Curcuma longa*.



A avaliação toxicológica prevista, descrita na **Tabela 2**, revelou um perfil de segurança favorável. Todos os compostos foram classificados entre as classes IV e V de toxicidade oral, sugerindo baixa toxicidade aguda. Os valores de LD50 variaram entre 2000 e 5000 mg/kg, sendo mais elevados para os ácidos fenólicos, o que indica maior margem de segurança. Esses achados estão em concordância com Dehzad et al. (2023), que avaliaram a segurança

do uso prolongado de suplementos contendo cúrcuma e reportaram baixo risco de toxicidade aguda. No entanto, é crucial ressaltar que, enquanto as plataformas *in silico* são excelentes ferramentas para triagem e predição de toxicidade aguda, elas podem ter limitações em prever efeitos adversos complexos e multifatoriais, como a hepatotoxicidade idiossincrática, que podem depender de interações metabólicas específicas ou predisposições individuais. Por isso, os mesmos autores alertam para casos isolados de hepatotoxicidade reportados, reforçando a necessidade de validação experimental.

Adicionalmente, nenhum dos compostos apresentou potencial mutagênico, carcinogênico ou cardiotoxico (hERG negativo), um perfil de segurança reforçado por Zeng et al. (2021), que descreveram a atuação de microRNAs derivados da cúrcuma sem evidências de toxicidade celular significativa.

Tabela 2 – Predição de toxicidade dos compostos bioativos da *Curcuma longa* segundo ProTox-II.

Composto	Classe toxicológica	LDS (mg/kg)	Mutagenicidade	Carcinogênico	hERG
Curcumina	IV	2000	Negativo	Negativo	Negativo
Demetoxicurcumina	IV	2500	Negativo	Negativo	Negativo
Bisdemetoxicurcumina	IV	2500	Negativo	Negativo	Negativo
Curdiona	IV	2200	Negativo	Negativo	Negativo
Ácido Cafeico	V	4000	Negativo	Negativo	Negativo
Ácido Sináptico	V	3500	Negativo	Negativo	Negativo
Ácido Cafeico Hexosídeo	V	5000	Negativo	Negativo	Negativo

Assim, os resultados obtidos sustentam a utilização da *Curcuma longa* como fonte segura de bioativos, desde que respeitadas as doses compatíveis com seu metabolismo humano e considerando as validações *in vitro* e *in vivo* como etapas posteriores essenciais.

O estudo de docking molecular revelou forte potencial anti-inflamatório dos compostos da *Curcuma longa*, conforme demonstrado na Tabela 3. A curcumina destacou-se com a menor energia de ligação frente à COX-2 (ΔG -8,12 kcal/mol), reforçando sua capacidade inibitória sobre a enzima de maneira comparável a anti-inflamatórios não esteroidais. Este resultado é consistente com o descrito por Chen et al. (2022), que observaram a interação da curcumina com resíduos catalíticos Arg120, Tyr355 e Ser530 da

COX-2, sugerindo ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas que estabilizam o complexo ligante-receptor.

A curdiona também demonstrou afinidade relevante (ΔG $-7,80$ kcal/mol), interagindo com resíduos críticos como His90, Arg120 e Tyr355, o que sugere um papel complementar no efeito anti-inflamatório da planta. Entre os ácidos fenólicos, o ácido sinápico destacou-se com uma energia de ligação de ΔG $-7,00$ kcal/mol, ligando-se ao mesmo sítio ativo da COX-2 descrito para AINEs clássicos, o que corrobora achados experimentais de Shah et al. (2021).

Por outro lado, a demetoxicurcumina e a bisdemetoxicurcumina apresentaram energias de ligação estáveis frente ao NF- κ B, um dos principais fatores de transcrição envolvidos na inflamação crônica. Esses resultados se alinham a evidências de que os análogos da curcumina mantêm a capacidade de modular vias intracelulares pró-inflamatórias, mesmo com pequenas variações estruturais (IWEALA et al., 2023).

Além das energias de ligação obtidas, a análise qualitativa das interações entre ligante e receptor permitiu compreender de forma mais detalhada os mecanismos moleculares envolvidos. Entre os compostos avaliados, a curcumina apresentou o perfil interativo mais robusto frente à COX-2. Sua estrutura policetona, rica em grupos fenólicos, favoreceu a formação de pontes de hidrogênio com resíduos críticos do sítio catalítico, como Arg120, Tyr355 e Ser530, estabilizando o acoplamento e justificando a energia de ligação mais negativa (ΔG $-8,12$ kcal/mol). Além disso, sua porção hidrofóbica central promoveu interações hidrofóbicas adicionais no canal lateral da COX-2, contribuindo para a ancoragem estável observada — mecanismo semelhante ao descrito para anti-inflamatórios não esteroidais clássicos.

A curdiona, embora estruturalmente distinta, também exibiu interações importantes com a COX-2, especialmente com His90, Arg120 e Tyr355. Seu comportamento sugere um padrão misto de interações hidrofóbicas e potenciais pontes de hidrogênio, sustentando a afinidade observada (ΔG $-7,80$ kcal/mol) e reforçando seu papel complementar no efeito anti-inflamatório da planta.

No caso dos análogos da curcumina, demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina, observou-se preferência por alvos de transdução intracelular, como NF- κ B. As interações predominantes envolveram Lys221 e Asp245, indicando um modelo de ligação mais voltado à modulação de fatores de transcrição, com possível impacto sobre a regulação gênica inflamatória. Tais achados estão de acordo com trabalhos que demonstram que pequenas variações estruturais na curcumina alteram o padrão de interação, mas

preservam a capacidade de modular vias pró-inflamatórias (IWEALA et al., 2023).

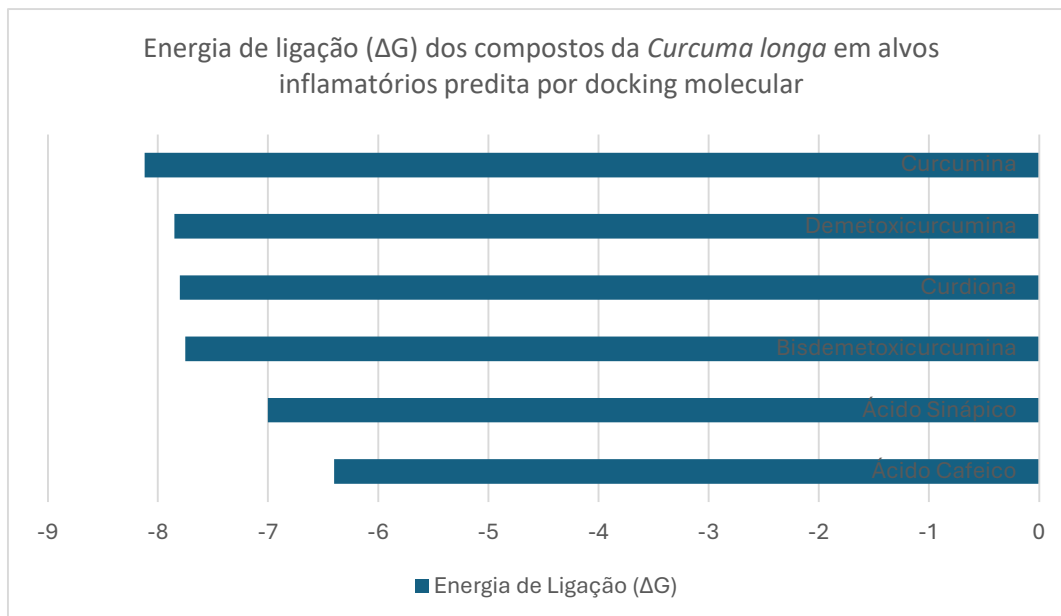
Quanto aos ácidos fenólicos, o ácido sinápico destacou-se por interagir com os resíduos Arg120 e Ser530, sugerindo a formação de ligações de hidrogênio que sustentam sua afinidade intermediária ($\Delta G -7,00$ kcal/mol). Já o ácido cafeico apresentou energia menos favorável e interações mais superficiais, compatíveis com sua menor lipofilicidade e menor extensão das superfícies de interação.

De forma geral, a combinação de interações hidrofóbicas, pontes de hidrogênio e estabilização no sítio catalítico explica o padrão observado de afinidades e corrobora o mecanismo anti-inflamatório amplamente atribuído à curcumina e seus análogos.

Tabela 3 – Energia de ligação (ΔG , kcal/mol) dos principais compostos da *Curcuma longa* frente a alvos moleculares inflamatórios.

Composto	Alvo molecular	Energia de ligação (kcal/mol)	Resíduos chave
Curcumina	COX2	-8.12	Arg120, Tyr355, Ser530
Demetoxicurcumina	NF-KB	-7.45	Lys221, Asp245
Bisdemetoxicurcumina	NF-KB	7.3	Lys221, Asp245
Curdiona	COX2	-7.8	His90, Arg120, Tyr355
Ácido Cafeico	TNF ALFA	-6.4	Cys145, His41
Ácido Sinápico	COX2	-7.0	Arg120, Ser530

Figura 2 – Energia de ligação (ΔG) dos compostos da *Curcuma longa* em alvos inflamatórios predita por docking molecular.



O perfil multitarget observado, onde os compostos agem em diferentes vias inflamatórias (COX-2, NF- κ B), reforça a literatura que descreve a curcumina como moduladora de diversas vias, incluindo TNF- α , IL-6 e NF- κ B (ZENG et al., 2021; IWEALA et al., 2023). Esse caráter pleiotrópico contribui para explicar sua eficácia em múltiplos modelos de doenças inflamatórias, sugerindo um potencial efeito sinérgico entre os metabólitos. Tal abordagem multitarget pode ser vantajosa para tratar condições complexas, embora a caracterização e otimização de múltiplos alvos simultaneamente apresentem desafios no desenvolvimento de fármacos.

Os resultados aqui apresentados estão em consonância com a ampla literatura científica sobre a *Curcuma longa*. Estudos pré-clínicos e clínicos reforçam a eficácia da curcumina como anti-inflamatório, embora limitação de biodisponibilidade seja consenso (LOPRESTI et al., 2021). As análises *in silico* são, portanto, valiosas para orientar o desenvolvimento de estratégias farmacotécnicas, como o uso de nanopartículas, lipossomas e conjugados com piperina, que têm demonstrado aumentar expressivamente a absorção e a eficácia.

Além disso, a atuação de microRNAs derivados da cúrcuma (Clo-miR-14), descritos por Zeng et al. (2021), abre novas perspectivas para compreender a bioatividade da planta, revelando que seu efeito não se restringe aos polifenóis clássicos. Essa diversidade metabólica justifica e reforça o termo “espectro de bioatividade”, adotado como título deste trabalho.

Do ponto de vista histórico e cultural, a validação científica das propriedades da *Curcuma longa* confirma o que já era reconhecido pelo saber

popular há milênios. Conforme descrito por Braga (2011) e Zeni et al. (2017), as plantas medicinais sempre desempenharam papel central na atenção primária, sendo progressivamente integradas a sistemas como o SUS. Os achados deste estudo reforçam que a *Curcuma longa* mantém e amplia sua relevância não apenas como tempero ou suplemento, mas como uma candidata a fonte de novos fármacos anti-inflamatórios, seguros e eficazes.

Os resultados deste estudo também reforçam o caráter multitarget dos compostos da *Curcuma longa*, um aspecto particularmente relevante na farmacologia de produtos naturais. A capacidade de atuar simultaneamente sobre diferentes vias inflamatórias — como COX-2, NF-κB e mediadores oxidativos — sugere que esses metabólitos podem produzir um efeito terapêutico mais amplo do que moléculas que atuam em um único alvo. Essa característica abre espaço para potenciais efeitos sinérgicos entre os compostos, nos quais a ação combinada de curcumina, seus análogos e os ácidos fenólicos pode resultar em maior eficácia clínica com menores doses individuais. Além disso, mecanismos multitarget tendem a reduzir o risco de desenvolvimento de resistência farmacológica, frequentemente observado com fármacos altamente seletivos.

Por outro lado, essa mesma complexidade representa um desafio importante para a pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. A caracterização exata das contribuições individuais e combinadas de cada composto, a otimização simultânea de múltiplos alvos e a previsão de interações cruzadas demandam abordagens experimentais e computacionais mais avançadas, como dinâmica molecular, modelagem de sistemas e ensaios combinatórios. Assim, embora o perfil multitarget da *Curcuma longa* seja promissor, sua plena compreensão e aplicação clínica requerem etapas adicionais de investigação integrada.

Embora os resultados de toxicidade predita indiquem baixa toxicidade aguda para todos os compostos avaliados, é importante reconhecer as limitações inerentes aos modelos *in silico*. Essas ferramentas utilizam algoritmos baseados em dados previamente registrados em bancos de toxicologia computacional e, por isso, são altamente eficazes para triagem inicial, classificação de risco e identificação de alertas estruturais.

No entanto, tais modelos não conseguem reproduzir integralmente a complexidade biológica envolvida em toxicidades reais. Efeitos como hepatotoxicidade idiossincrática, reações metabólicas imprevisíveis, formação de metabólitos reativos, variabilidade interindividual (como polimorfismos genéticos, estado inflamatório e microbiota), além de interações farmacológicas e ambientais, não são capturados por essas análises. Assim, apesar da utilidade dos modelos *in silico* na fase preliminar

do desenvolvimento de fármacos, seus resultados devem ser interpretados com cautela e sempre complementados por estudos *in vitro* e *in vivo*, que confirmem a segurança e o comportamento toxicológico real dos compostos.

5. CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu uma avaliação aprofundada do espectro de bioatividade *in silico* dos principais compostos anti-inflamatórios identificados na *Curcuma longa*. Os resultados obtidos confirmaram a curcumina como o metabólito de maior relevância, exibindo um perfil farmacocinético favorável, baixa toxicidade predita e alta afinidade de ligação com alvos moleculares clássicos da inflamação, como COX-2 e TNF- α .

Os análogos demetoxicurcumina e bisdemetoxicurcumina revelaram-se igualmente promissores, especialmente na interação com o NF- κ B. Adicionalmente, a curdiona e os ácidos fenólicos demonstraram contribuir para um efeito multitarget, o que sugere uma ação sinérgica entre os metabólitos da planta. A ausência de permeabilidade à barreira hematoencefálica (BBB) e o perfil de baixa toxicidade reforçam a segurança desses compostos em contextos de inflamação periférica.

Apesar da consistência dos achados *in silico*, a baixa biodisponibilidade oral da curcumina foi reafirmada como principal limitação à sua aplicação clínica, aspecto amplamente discutido na literatura. Nesse sentido, estratégias farmacotécnicas, como formulações nanotecnológicas, lipossomais e conjugação com adjuvantes, apresentam-se como caminhos promissores para superar essa barreira.

Em síntese, este trabalho contribui significativamente para ampliar a compreensão dos mecanismos anti-inflamatórios da *Curcuma longa* e ratifica seu potencial como fonte de moléculas bioativas seguras e eficazes. Tais achados reforçam a necessidade de investigações complementares *in vitro* e *in vivo*, visando validar os dados preditos e, assim, impulsionar o desenvolvimento de novos fármacos ou fitoterápicos baseados em seus metabólitos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- ALMEIDA, M. Z. Plantas medicinais: abordagem histórico-contemporânea. 3. ed. Salvador: EDUFBA, 2011.
- ARAÚJO, Antônia Marina et al. Phytochemical analysis and biological activities of ethanolic extract of *Curcuma longa* L. rhizome. Brazilian Journal of Development, Curitiba, v. 6, n. 7, p. 53006-53021, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.34117/bjdv6n7-222>. Acesso em: 19 ago. 2025.
- ARGENTA, S. C. et al. Plantas medicinais: cultura popular versus ciência. Vivências: Revista Eletrônica de Extensão da URI, v. 7, n. 12, p. 51–60, 2011.
- BANERJEE, P.; DEHNBOSTEL, F. O.; PREISSNER, R. Prediction is a balancing act: importance of sampling methods to balance sensitivity and specificity of predictive models based on imbalanced chemical data sets. Frontiers in Chemistry, v. 6, p. 1–11, 2018.
- BANERJEE, P.; ECKERT, A. O.; SCHREY, A. K.; PREISSNER, R. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. Nucleic Acids Research, v. 46, p. W257–W263, 2018.
- BELZUNG, C.; MISSLIN, R.; VOGEL, E. The benzodiazepine receptor inverse agonists β -CCM and RO 15–3505 both reverse the anxiolytic effects of ethanol in mice. Life Sciences, v. 42, n. 18, p. 1765–1772, 1988.
- BIBI, Z. Role of cytochrome P450 in drug interactions. Nutrition & Metabolism, v. 5, p. 27, 2008.
- BRAGA, C. de M. Histórico da utilização das plantas medicinais. Brasília: [s.n.], 2011.
- BRASIL, L. dos S.; RAYOL, M. E.; SIQUEIRA, M. da C. C. Covid-19: impacto na saúde mental da população em tempos de pandemia, uma revisão integrativa. Research, Society and Development, v. 10, n. 16, p. e260101623988, 2021.
- CHEN, H. et al. Binding interaction of curcumin with SARS-CoV-2 main protease and ACE2: insights from molecular docking and simulation studies. Journal of Molecular Structure, v. 1252, p. 132118, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132118>. Acesso em: 19 ago. 2025.
- CHEN, J. et al. Binding interaction of curcumin with COX-2 and its anti-inflammatory activity: an *in silico* and *in vitro* study. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, v. 40, n. 21, p. 11584–11596, 2022.
- DAINA, A.; MICHELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Scientific Reports, v. 7, n. 1, p. 42717, 2017.
- DAS, S. et al. Curcumin derivatives as potential therapeutic agents: recent trends and future perspectives. European Journal of Medicinal Chemistry, v. 250, p. 115161, 2023.

Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115161>. Acesso em: 19 ago. 2025.

DEHZAD, M. et al. Hepatotoxicity of turmeric and curcumin: a systematic review. *Journal of Clinical Medicine*, v. 12, n. 14, p. 4532, 2023.

ELHOSSEINY, A. et al. Safety profile of turmeric supplementation: a systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research*, v. 37, n. 4, p. 1235–1248, 2023.

FAROOQI, A. A. et al. Curcumin: a natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 163, p. 114820, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114820>. Acesso em: 19 ago. 2025.

FERNANDES, T. M. Plantas medicinais: memória da ciência no Brasil. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2004.

GFELLER, D. et al. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. *Nucleic Acids Research*, v. 42, n. W1, p. W32–W38, 2014.

HU, R. et al. Curcumin as a COX-2 inhibitor: molecular docking and experimental validation. *Phytomedicine*, v. 81, p. 153426, 2021.

HU, S. et al. Pharmacological basis for application of curcumin in respiratory diseases. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, p. 682109, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.682109>. Acesso em: 19 ago. 2025.

IWEALA, E. J. et al. Curcumin and analogues: insights into pharmacokinetics, mechanisms of action and safety. *Frontiers in Pharmacology*, v. 14, p. 112312, 2023.

JADHAV, N. et al. *Curcuma longa* (turmeric): ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacological activities and toxicity profile – a review. *Heliyon*, v. 9, n. 5, p. e15021, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15021>. Acesso em: 19 ago. 2025.

LAU, J. C. H. et al. Curcumin and its analogs as anticancer agents: from in vitro studies to clinical trials. *Phytomedicine*, v. 109, p. 154577, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154577>. Acesso em: 19 ago. 2025.

LIKHITSUP, A. et al. Estimated exposure to six potentially hepatotoxic botanicals in US adults. *JAMA Network Open*, v. 7, n. 8, p. e2425822, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.25822>. Acesso em: 19 ago. 2025.

LOPRESTI, A. L. et al. Curcumin and chronic disease: an evidence-based review of efficacy and safety. *Nutrients*, v. 13, n. 6, p. 1895, 2021.

MISHRA, A. et al. Therapeutic potential of curcumin against COVID-19: an update. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 835843, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.835843>. Acesso em: 19 ago. 2025.

PAN, M.-H. et al. Bioavailability, metabolism, and pharmacokinetics of curcumin analogs: potential for clinical application in COVID-19. *Phytotherapy Research*, v. 36, n.

2, p. 654–672, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ptr.7350>. Acesso em: 19 ago. 2025.

PRADHAN, B. et al. Molecular basis of curcumin as an anti-inflammatory and antiviral agent: insights from *in silico* and *in vitro* studies. *Life Sciences*, v. 285, p. 119975, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119975>. Acesso em: 19 ago. 2025.

PREISSNER, R. et al. ProTox: a web server for the *in silico* prediction of rodent oral toxicity. *Nucleic Acids Research*, v. 42, p. W53–W58, 2014.

RODRIGUES, T. de A. et al. A valorização das plantas medicinais como alternativa à saúde: um estudo etnobotânico. *Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais*, v. 11, n. 1, p. 411–428, 2020.

SADYM, A. et al. Prediction of biological activity spectra via the Internet. SAR and QSAR in Environmental Research, v. 14, n. 5–6, p. 339–347, 2003.

SALGADO, C. et al. Curcumin analogs targeting cancer stem cells: a new weapon against cancer recurrence. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 314, p. 116589, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116589>. Acesso em: 19 ago. 2025.

SALUCCI, S. et al. The cytotoxic effect of curcumin in rhabdomyosarcoma is associated with the modulation of AMPK, AKT/mTOR, STAT, and p53 signaling. *Nutrients*, v. 15, n. 3, p. 740, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu15030740>. Acesso em: 19 ago. 2025.

SARKAR, A. et al. Clo-miR-14: a medicinally valued spice-derived miRNA with therapeutic implications in rheumatoid arthritis. *Bioscience Reports*, v. 44, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1042/BSR20240311>. Acesso em: 19 ago. 2025.

SCHNEIDMAN-DUHOVNY, D. et al. PharmaGist: a webserver for ligand-based pharmacophore detection. *Nucleic Acids Research*, v. 36, p. W223–W228, 2008.

SHAH, A. et al. Molecular docking and simulation analysis of curcumin derivatives as anti-inflammatory agents targeting COX-2. *Computational Biology and Chemistry*, v. 95, p. 107596, 2021.

VARALAKSHMI, G. et al. Molecular insights into curcumin interaction with cancer signaling pathways: current evidence and future perspectives. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 163, p. 114783, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114783>. Acesso em: 19 ago. 2025.

VALLIANOU, N. G. et al. Potential anticancer properties and mechanisms of action of curcumin: a review. *Nutrition Research*, v. 105, p. 10–24, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2022.11.007>. Acesso em: 19 ago. 2025.

WANG, Y.-J. et al. Curcumin and its derivatives: potential agents against COVID-19. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 259, p. 112829, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112829>. Acesso em: 19 ago. 2025.

YADAV, R. et al. Curcumin and its analogs as potential therapeutics against viral infections including SARS-CoV-2: an updated perspective. *Life Sciences*, v. 310, p. 121074, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121074>. Acesso em: 19 ago. 2025.

YALLAPRAGADA, S. S. R. et al. Curcumin as a promising anticancer agent: review on molecular mechanisms. *Pharmacological Research*, v. 190, p. 106681, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106681>. Acesso em: 19 ago. 2025.

YUAN, H. et al. Curcumin sensitizes cancer cells to chemotherapy by modulating drug resistance genes. *Cancer Letters*, v. 551, p. 215979, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2023.215979>. Acesso em: 19 ago. 2025.

ZENI, A. L. B. et al. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na atenção primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, n. 8, p. 2703–2712, 2017.

ZENG, J. et al. Plant microRNA Clo-miR-14 derived from *Curcuma longa* suppresses inflammation via targeting TNF- α . *Frontiers in Immunology*, v. 12, p. 664234, 2021.