**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉCAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS**

**CURSO DE MEDICINA**

**Busca *in silico* do potencial terapêutico da curcumina sobre o câncer de pulmão de células não pequenas via receptor do fator de crescimento epidermal**

**CLAUDIO RAIMUNDO BARBOZA FILHO & STÉFANO VASCONCELOS PÔRTO**

**GOIÂNIA – GO**

**2021**

**Busca *in silico* do potencial terapêutico da curcumina sobre o câncer de pulmão de células não pequenas via receptor do fator de crescimento epidermal**

**Claudio Raimundo Barboza Filho, Stéfano Vasconcelos Pôrto & Leonardo Luiz Borges**

**Escola de Ciências Médicas, Farmacêuticas e Biomédicas, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.**

**Resumo:**

OBJETIVOS: Avaliar o potencial terapêutico da curcumina, principal substrato da *Curcuma longa*, sobre o câncer de pulmão de células não pequenas*.*

MÉTODOS: Os metabólitos do açafrão-da-terra foram levantados bibliograficamente e a codificação das moléculas para a realização das predições foi obtida no site Pubchem. Realizou-se então triagem de bioatividade com os programas SwissADME, ProToxII, e Molinspiration e pesquisa de alvos, com os servidores SuperPred Webserver. Após a identificação do alvo, a estrutura selecionada foi obtida pelo site Protein Data Bank (PDB) para o *docking* molecular com o programa GOLD.

RESULTADOS: A curcumina foi selecionada eteve suas propriedades físico-químicas e biológicas analisadas. Os alvos para o *docking* molecular foram identificados e verificados para a curcumina, com suas respectivas estruturas cristalografadas no Protein Data Bank (PDB). A molécula de curcumina foi selecionada pois apresentou predição de interação com o receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR) de ID: 2RGP. O *docking* revelou interação da curcumina com o EGFR, o que poderia auxiliar na explicação para os efeitos antitumorais desta espécie vegetal.

CONCLUSÕES: O *docking* da curcumina mostrou ancoragem desta molécula no sítio ativo do EGFR devido as atividades desta espécie, portanto, este marcador poderia atuar bloqueando esse receptor, apresentando possível atividade antineoplásica.

**Palavras-chave:** açafrão, antineoplásico*,* *docking* molecular, métodos alternativos, neoplasia.

**Abstract:**

AIMS: To evaluate the therapeutic potential of curcumin, the main substrate of Curcuma longa, on non-small cell lung cancer.

METHODS: The metabolites of turmeric were surveyed bibliographically and the coding of the molecules for making the predictions was obtained on the Pubchem website. Then, bioactivity screening was carried out with the SwissADME, ProToxII, and Molinspiration programs and target research, with the SuperPred Webserver servers. After identifying the target, the selected structure was obtained from the Protein Data Bank (PDB) website for molecular docking with the GOLD program.

RESULTS: Curcumin was selected and its physical-chemical and biological properties were analyzed. The targets for molecular docking were identified and verified for curcumin, with their respective crystallographic structures in the Protein Data Bank (PDB). The curcumin molecule was selected because it presented a prediction of interaction with the epidermal growth factor receptor (EGFR) of ID: 2RGP. Docking revealed an interaction between curcumin and EGFR, which could help explain the anti-tumor effects of this plant species

CONCLUSIONS: The docking of curcumin showed anchoring of this molecule in the active site of EGFR due to the activities of this species, therefore, this marker could act by blocking this receptor, showing possible antineoplastic activity.

**Keywords:** saffron, antineoplastic, molecular docking, alternative methods, neoplasm.

**Introdução**

*Curcuma longa*, também chamada de *Curcuma domestica* ou açafrão-da-terra, é uma espécie vegetal, pertencente à família *Zingiberaceae,* utilizada com finalidade medicinal há mais de 4000 anos. Existem relatos desta espécie ser empregada na cultura védica na Índia como condimento, além de seu significado religioso. Na medicina tradicional, o “açafrão-da-terra” é utilizado para artrite reumatoide, uveíte anterior crônica, conjuntivite, câncer de pele, varíola, catapora, cicatrização de feridas, infecções de trato urinário e doenças do fígado, fortalecendo a energia geral do corpo, anti-helmíntico, regulador do ciclo menstrual, para cálculos biliares, entre outras condições (SALEHI et al., 2019). A *Curcuma longa* possui em sua composição química mais de 3% de curcumina (CUR), 1,4% de desmetoxicurcumina (DMC) e 1,2% de bisdesmetoxicurcumina, que coletivamente são conhecidas como curcuminoides (LI, 2011).

Os pacientes com câncer usam frequentemente durante seu tratamento produtos naturais e fitoterápicos. Uma revisão de BERRETTA et al. (2017) relatou que metade de todos os pacientes com câncer usa abordagens médicas complementares e/ou alternativas, porém essas podem variar amplamente de acordo com a cultura e a disponibilidade de intervenções e medicamentos. Diversos produtos ou substâncias naturais derivadas de plantas ou outras fontes naturais já foram avaliadas em diferentes condições médicas, especialmente os curcuminoides (WILLENBACHER et al., 2019). Para além de suas propriedades anti-inflamatórias, a CUR demonstrou apresentar efeitos antioxidantes em modelos celulares *in vitro* e *in vivo*. Uma estrutura molecular rica em grupos fenólicos e características biofísicas permite que a CUR interaja com muitas proteínas distintas em diferentes estágios, o que pode explicar os diversos efeitos antitumorais (FADUS et al., 2016).

A regulação de enzimas e a ativação e desativação de vias de crescimento e morte celular programada fazem da CUR um potencial agente terapêutico para um amplo espectro de cânceres, uma vez que os efeitos observados em modelos de células cancerígenas não poderiam ser replicados em células não neoplásicas. Este fato pode explicar a baixa toxicidade relatada em ensaios de intervenção em humanos (MAHMOOD et al., 2015). Os efeitos antitumorais da CUR giram em torno da indução de apoptose por meio da interação complexa de proteínas no STAT-3, HIF1 / ROS (fator 1 indutível por hipóxia/espécies reativas de oxigênio), via β-catenina e Sp-1 (proteína de especificidade 1), bem como indução das vias das caspases, principalmente por meio da ativação da caspase-3 e da caspase-8. A regulação negativa da expressão de genes antiapoptóticos, como Bcl-2 e Bcl-X, torna as células cancerosas mais vulneráveis à apoptose e, em modelos celulares com superexpressão de Bcl-2, alguns análogos desativam a proteína associada a Fas (CD95) com domínio de morte , resultando em morte celular programada. CUR também pode inibir promotores de crescimento e fatores de crescimento, como o receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR - *epidermal growth factor receptor*) e a ciclina D1 (RAVINDRAN; PRASAD; AGGARWAL, 2009; VALLIANOU et al., 2015).

O câncer de pulmão foi estimado em 2020 como o segundo mais incidente (11,4% ou 2.206.771) e o mais letal (18% ou 1.796.144) em todo o mundo para ambos os sexos e todas as idades de acordo com o GLOBOCAN 2020. Aproximadamente 85% dessa modalidade de câncer são classificados como câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC - *non-small cell lung cancer*) e incluem os subtipos histológicos de adenocarcinoma de pulmão, carcinoma de células escamosas (SCC - *squamous cell carcinoma*) e carcinoma de células grandes (LCC - *large cell carcinoma*), enquanto os 15% restantes referem-se ao de pequenas células. Muitos avanços nas últimas décadas proporcionou uma maior compreensão acerca do câncer de pulmão, especialmente o NSCLC, que é definido como um grupo de doenças diferentes e, como um guiaoncogênico, o EGFR foi identificado e seu bloqueio com inibidores específicos de tirosina quinase (ITKs) pode gerar respostas tumorais promissoras (LIU et al., 2017).

O EGFR é um dos quatro membros da família de receptores HER, que compõe EGFR / HER1 / erbB1, HER2 / erbB2, HER3 / erbB3 e HER4 / erbB4. Existem 11 espécies na família HER de fatores de crescimento que podem ser amplamente divididos naqueles que se ligam especificamente com EGFR (EGF, TGF-α, Anfiregulina (AR)), aqueles que se ligam com EGFR e HER4 (BTC, HB-EGF, Reguladores epidérmicos), e aqueles que se ligam a HER3 e HER4 (neuregulina). Embora HER2 não tenha um ligante correspondente, ele geralmente se liga a um ligante semelhante ao que o ativa, formando prontamente um dímero com outros membros da família HER. Além disso, o EGFR é um receptor da tirosina quinase (RTK). É constituída por uma região intracelular C-terminal que possui a atividade quinase, e um N-terminal extracelular ligando sítio de ligação, um domínio transmembranar hidrofóbico. A rede de sinalização EGFR desempenha um papel significativo na manutenção e crescimento dos tecidos epiteliais, a sinalização EGFR ativa é frequentemente observada no câncer de pulmão, e o nível de EGFR está relacionado com o estágio avançado da doença e mau prognóstico. Como se sabe, a malformação relacionada ao receptor da família HER de tumores pulmonares primários, as metástases cerebrais do NSCLC têm algumas diferenças marcantes. Portanto, no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento do câncer, o EGFR e seus componentes de sinalização podem ser usados como potenciais alvos para anticorpos monoclonais quiméricos (panitumumabe e cetuximabe) e ITKs (gefitinibe, erlotinibe e afatinibe). No entanto, até o momento, a heterogeneidade do câncer e a resistência aos medicamentos limitam muito a utilidade dos agentes anti-EGFR (LIU et al., 2017).

O gene EGFR é um gene dirigido por oncogene, tirosina quinases (TK) ativa. Enquanto isso, descoberta em 2004, a mutação do EGFR é a primeira alteração molecular no câncer de pulmão que é mostrada para conferir sensibilidade a terapias direcionadas específicas, a saber, ITKs. EGFR-ITKs podem inibir a ativação da autofosforilação de EGFR e suas vias de sinalização a jusante por meio da ligação competitiva com a região de ligação de EGFR, evitando a ligação de receptores de ATP e EGFR (LIU et al., 2017).

É extremamente necessário a identificação dessas alterações do EGFR, também chamadas mutações direcionáveis. O padrão de diagnóstico de mutações de EGFR é atualmente baseado em métodos de reação em cadeia da polimerase, particularmente a reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real. Nos últimos anos, o sequenciamento de nova geração tornou-se cada vez mais importante. Cerca de 90% das mutações de EGFR são deleções do exon 19 e da mutação pontual L858R no exon 21. Estas são referidas como mutações "clássicas". Aproximadamente 10% do número total de mutações EGFR são atribuíveis a alterações menos frequentes no gene EGFR. Devido à baixa incidência de NSCLC com mutações de EGFR, as informações sobre seu significado preditivo ainda estão incompletas. A maioria dos dados para o tratamento de casos com mutações incomuns foi coletada a partir de análises retrospectivas e avaliações de pequenas coortes (BÍLEK et al., 2019).

A química medicinal desempenha um papel importantíssimo nas ciências farmacêuticas, sobretudo no que tange a pureza das substâncias medicamentosas durante a síntese, estudos farmacocinéticos, estabilidade da droga, elucidação das vias metabólicas da droga, interações droga-proteína, entre outros, fornecendo subsídios para a descoberta e desenvolvimento de novos fármacos. (ZACHARIS; MARKOPOULOU, 2020).

Portanto, deve-se destacar que o EGFR tem papel muito importante na gênese do NSCLC e que a CUR pode ter papel importante nesse mecanismo a partir da sua interação com o EGFR. Este trabalho por meio do uso de ferramentas *in silico* tem por objetivo apontar potenciais moléculas capazes de interagir com o EGRF pra encontrar assim novos candidatos para futuros ensaios *in vitro* e *in vivo*.

**Material e métodos**

Os metabólitos ativos presentes na *Curcuma longa* foram identificados através da busca de artigos científicos sobre a espécie *Curcuma longa*. Após a identificação dessas estruturas, a codificação das moléculas para a realização de predições foi obtida no site Pubchem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) para as análises posteriores.

A etapa de triagem de bioatividade, para os marcadores químicos, foi realizada com os programas SwissADME (http://www.swissadme.ch/index.php) (DAINA el al. 2017), ProToxII (https://tox-new.charite.de/protox\_II/) (BANERJEE el al. 2018) Molinspiration (https://www.molinspiration.com/) (JARRAHPOUR et al. 2012). Nessa etapa, foi possível obter uma lista com possíveis atividades biológicas para cada uma das substâncias em função de suas estruturas químicas, segundo as bases metodológicas de cada programa.

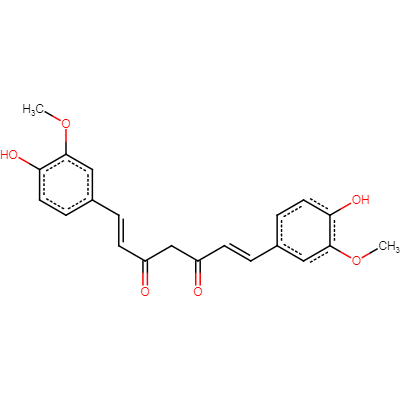
A pesquisa de possíveis alvos para a verificação do *docking* molecular foi realizada com o programa SuperPred Webserver (NICKEL et al. 2014), um servidor para a predição de alvos moleculares com potencial de interação com os ligantes investigados. Os alvos, que apresentaram relação com a atividade biológica investigada, foram obtidos no banco de dados Protein Data Bank (PDB). Os compostos com maior pontuação para a atividade terapêutica da curcumina sobre o NSCLC foram selecionados para simulações de docagem molecular.

O visualizador Hermes GOLD Suite 5.7.0 (JONES el al. 1997; SCHNEIDMAN-DUHOVNY et al. 2008) foi utilizado para preparar os receptores para o acoplamento. A região de interesse usada para o *docking* foi definida como todos os resíduos de proteína dentro dos ligantes de referência que acompanhavam os complexos de proteína baixados. Valores padrão de todos os outros parâmetros foram utilizados e os complexos foram submetidos a corridas de algoritmos genéticos usando a função de adequação CHEMPLP.

Para a validação dos parâmetros do modelo, foi realizado o *redocking*, utilizando o complexo ligante-proteína cristalografada e essas condições foram utilizadas para a realização do *docking* com o melhor ligante da espécie *Curcuma longa*, a CUR.

**Resultados**

Dentre os metabólitos ativos da *Curcuma longa* L., a CUR (Figura 1) foi a escolhida para análise devido as propriedades desejáveis encontradas nos resultados das diferentes predições computacionais.



**Figura 1.** Estrutura do metabólito curcumina presente na espécie *Curcuma longa* L.

Esse composto foi submetido à triagem farmacocinética nos softwares SwissADME e Molinspiration. Esses softwares utilizaram parâmetros como a massa molecular (MW), número de título de hidrogênios aceitáveis (nHBA), número de título de hidrogênios doáveis (nHBD), refratividade molar (MR), área de superfície polar topológica (TPSA) para a predições de propriedades farmacocinéticas de cada substância. Foi realizada a classificação *Druglikeness* segundo a Regra dos Cinco de Lipinski com nenhuma violação para a CUR, o que reflete a capacidade deste composto apresentar comportamentos farmacocinéticos semelhantes a fármacos empregados por via oral. Além disso, a capacidade de absorção pelo trato gastrointestinal (TGI), a permeabilidade pela barreira hematoencefálica (BHE), a dose letal média (DL50) e a classe de toxicidade foram obtidas nos softwares SwissADME e ProToxII. Todos os resultados elencados aqui estão resumidos na Tabela 1.

**Tabela 1.** Propriedades físico-químicas do metabólito CUR da espécie *Curcuma longa L*; classificação *Druglikeness* e suas violações; e capacidade de absorção no TGI, permeabilidade na BHE, DL50 e classe de toxicidade.

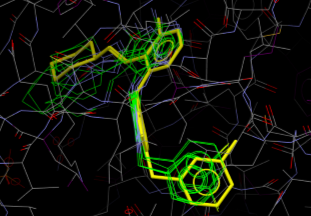
|  |  |
| --- | --- |
| **Composto** | CUR |
| **MW** | 368,38g/mol |
| **nHBA** | 6 |
| **nHBD** | 2 |
| **MR** | 102,80 |
| **TPSA** | 93,06 Å² |
| **MLOGP** | 1,47 |
| **Druglike** | Sim |
| **Violações** | 0 |
| **TGI** | Alta |
| **BHE** | Não |
| **DL50** | 2000mg/Kg |
| **Classe de toxicidade** | 4 |

**Legenda:** MW-massa molecular; nHBA- número de título de hidrogênio aceitáveis; nHBD-número de título de hidrogênios doáveis; MR-refratividade molar; TPSA-área de superfície polar topológica; MLOGP-método topológico implementado de Moriguchi e Lipinski; TGI-trato gastrointestinal; BHE-barreira hematoencefálica; DL50-dose letal média.

Na pesquisa para a realização do *docking* molecular utilizando o programa SuperPred Webserver foram verificados os alvos da CUR e suas respectivas estruturas cristalografadas no PDB. Para a CUR foi achado uma potencial interação inibitória com o EGFR, o qual tem ligação com o NSCLC, por isso a substância pode ter ação antitumoral. A estrutura ID: 2RGP foi a utilizada para a realização do estudo de ancoragem molecular com o ligante selecionado (XU et al., 2008).

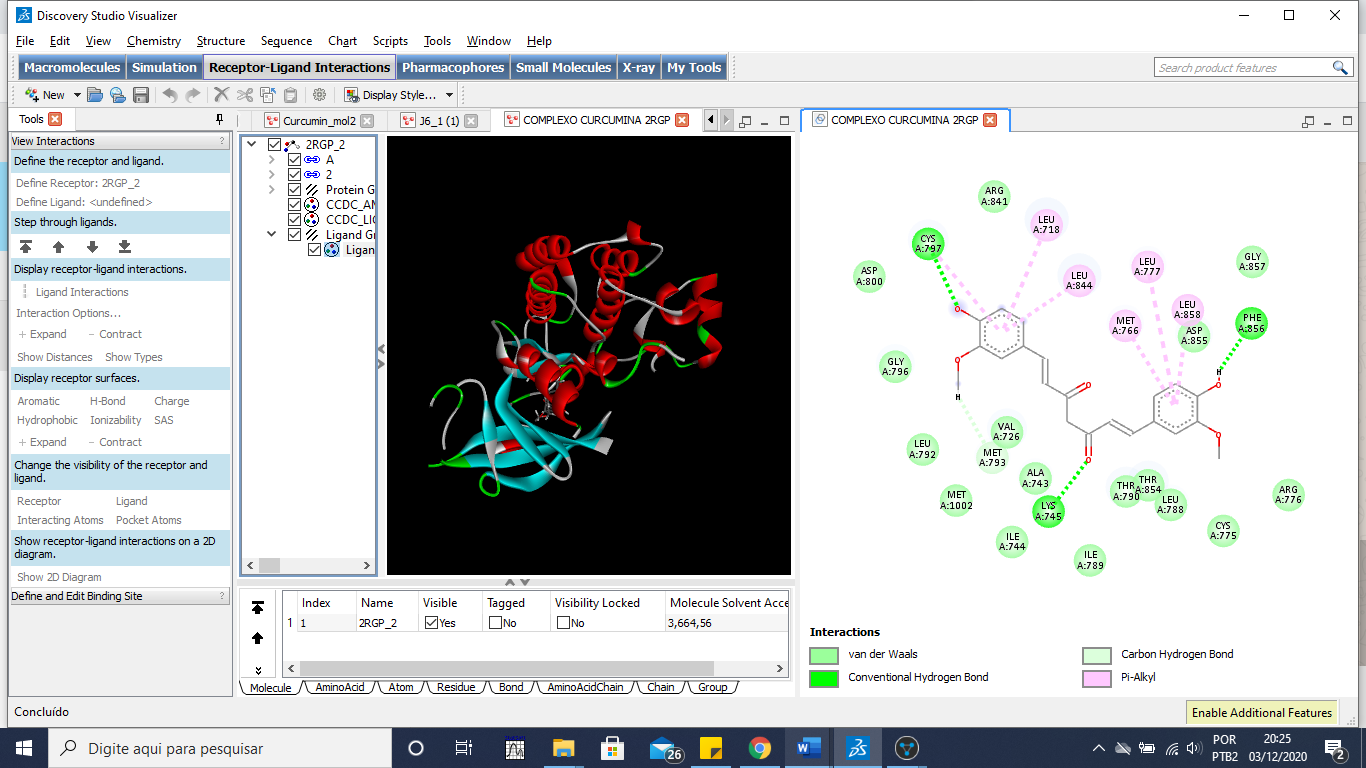
A CUR foi selecionada para este estudo, pois ela foi um metabólito secundário do açafrão-da-terra que apresentou melhor desempenho e maior potencial de interação com o EGFR segundo as pesquisas feitas por este trabalho. A CUR possui propriedades farmacocinéticas interessantes, além de ser classificada como *druglikeness* e não ter nenhuma violação segundo a Regra dos Cinco de Lipinski, ter uma alta absorção gastrointestinal, não precisar atravessar a barreira hematoencefálica, ter uma dose letal média aceitável e estar em uma boa classe de toxicidade.

Foi realizado o *redocking* (Figura 2) para a validação dos parâmetros do modelo utilizando o ligante cristalografado hidrazona de 4-amino-6-arilamino-pirimidina-5-carbaldeído (4A6AP5CAH) e como sítio de ligação (*binding site*) a estrutura 2RGP a fim de demonstrar a ocorrência da ligação do 4A6AP5CAH na estrutura do EGFR, na mesma posição da estrutura depositada no PDB. Com a análise de *redocking* das 10 poses obtidas, um total de 7 resultaram em soluções bem próximas da realidade (com valores de RMSD menores que 2A), o que deve ser considerado bastante satisfatório. Após a definição dos parâmetros do modelo a ser empregado para o *docking*, foram realizadas simulações com a CUR sobre o sítio ativo do alvo 2RGP (XU et al., 2008).

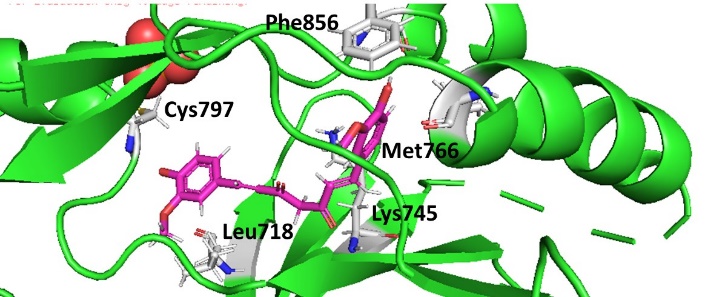


**Figura 2.** *Redocking* do 4A6AP5CAH no EGFR.

O *docking* revela uma interação da CUR com o EGFR. A Figura 3 revela três ligações de hidrogênio que são de maior intensidade, uma com a Cisteína 797 (CYS 797), uma com a Fenilalanina 856 (PHE 856) e uma com a Lisina 745 (LYS 745), que são as responsáveis por firmar a molécula no sítio ativo. Outras ligações mais fracas, mas não menos importantes, são as ligações π-alquila (π-alquila) fundamentais para posicionar a molécula no interior da cavidade ativa. A imagem tridimensional da interação da CUR com o EGFR está representada na Figura 4.

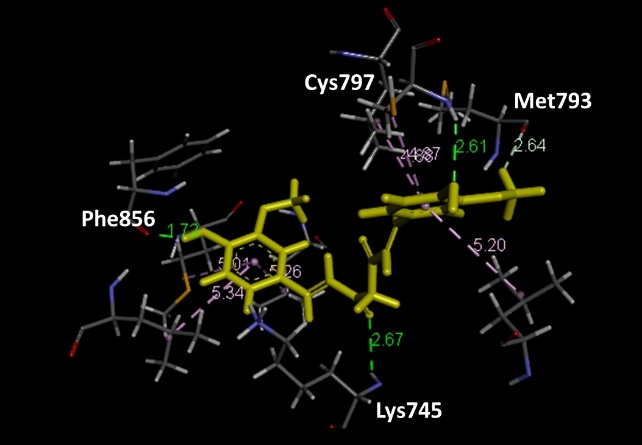


**Figura 3.** Pose 1 de ancoragem da curcumina (CUR) dentro do sítio de ligação do EGFR. Figura gerada com o programa Pymol 1.1r1 software.



**Figura 4.** Diagrama 3D de interação da curcumina (CUR) com o receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR). Figura gerada com Discovery Studio 3.5 Visualizer.

Por fim, para demonstrar que a molécula da CUR está há uma distância razoável do sítio ativo do EGFR obteve-se uma imagem (Figura 5) com as distâncias entre as ligações em angstrom. A partir da análise da imagem pode-se inferir que as distâncias entre as ligações de hidrogênio ficaram ótimas, por estarem dentro da faixa de 1,5 a 4 Å, e as demais ligações, mesmo que algumas estejam fora desse intervalo, podem ser consideradas razoáveis.



**Figura 5.** Interação entre curcumina (CUR) e receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR) com as distâncias das interações intermoleculares. Figura gerada com Discovery Studio 3.5 Visualizer.

**Discussão**

O levantamento de metabólitos ativos da *Curcuma longa*, com suas respectivas propriedades físico-químicas, classificação *Druglikeness*, predição de toxicidade, predição de possível ação no sistema respiratório, além da análise dos alvos para realização do *docking* permitiu a escolha da CUR como molécula para realização do *docking* molecular, apresentando melhor desempenho em todas essas análises, com maior potencial de interação com o EGFR.

Fora utilizada a classificação Lipinski (1997), que é imprescindível para determinar propriedades moleculares importantes para a predição farmacocinética das substâncias *in* *vivo*. De acordo com a Regra dos Cinco de Lipinski, em que se baseia essa classificação, uma molécula candidata é mais provável de possuir propriedades favoráveis se o peso molecular for abaixo de 500 Da, o coeficiente de partição octanol/água (log P) é inferior 5, se não há mais que 5 doadores de ligação de hidrogênio (grupos OH e NH) e se não existem 10 aceptores de ligação de hidrogênio (nomeadamente N and O) (FRAGA; BORGES, 2020).

A CUR se comportou, neste estudo *in* *silico*, como um ligante na estrutura do EGFR. Com isso, teoricamente, seria bloqueada a complexa via de sinalização do EGFR e permitindo a inferência da possível ação de inibição da atividade da enzima tirosina quinase (ITK), de diminuição dos potenciais de crescimento, proliferação, mobilidade, diferenciação e, também, sobrevida celular (LIU et al., 2017).

Além dos potenciais efeitos antineoplásicos, existem evidências que comprovam que a CUR é capaz de promover efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, através de mecanismos de, respectivamente, inibição de vias pró-inflamatórias (NF-Kβ e TNF-α) e neutralização de radicais livres, além da ativação de enzimas antioxidantes do próprio organismo (SALEHI et al., 2019). Os modelos, aqui descritos, sugerem que um mecanismo antitumoral poderia corroborar para os efeitos deste marcador da espécie *Curcuma* *longa*.

Por fim, a espécie *Curcuma longa*, o popular “açafrão-da terra”, tem sido utilizada de maneira crescente mundialmente com a finalidade de tratar condições clínicas inflamatórias e oxidativas, principalmente em afecções reumatológicas, como a artrite reumatoide (ANTUNES et al., 2019), sendo de interesse do Sistema único de Saúde (SUS). Seu estudo *in* *silico*, abordado neste trabalho, elencou a CUR como principal metabólito ativo com possível atividade antitumoral pulmonar presente na *Curcuma* *longa*. A molécula de CUR foi selecionada para a realização de *docking* molecular, pois apresentou maior predição de interação com o receptor EGFR, se ancorando em um dos sítios ativos do mesmo e foi considerada, pelas análises farmacológicas computacionais descritas neste artigo, como um possível inibidor desse receptor e apresentando, portanto, uma possível atividade de supressão tumoral, a despeito de suas atividades anti-inflamatória e antioxidantes já, anteriormente, constatadas.

Dessa forma, o presente artigo, ao se utilizar de técnicas *in* *silico* com a *Curcuma* *longa*, levantou dados importantes para o planejamento futuro de um possível fármaco que utilize essa espécie vegetal ou seus metabólitos como base. Logo, é imprescindível que ocorra a realização de novos trabalhos desenvolvidos *in* *vitro* e *in* *vivo* para aprofundar o estudo do açafrão-da-terra como um fármaco antitumoral.

**Conclusão**

O estudo *in silico* do açafrão-da-terra, abordado aqui neste estudo, elegeu a curcumina como um possível grande metabólito ativo para tratar o câncer de pulmão de células não pequenas presente na *Curcuma longa.* O *docking* da CUR evidenciou uma ancoragem no sítio ativo do receptor do fator de crescimento epidermal devido as atividades desta espécie, portanto, este marcador poderia atuar bloqueando esse receptor, apresentando possível atividade antitumoral. Não se pode afirmar que a CUR possui essa atividade, porém a farmacologia computacional permitiu afirmar que existe um potencial terapêutico da CUR para o NSCLC, o que permite o avanço para estudos *in vitro* e *in vivo*.

**Referências bibliográficas**

1. ANTUNES, R. et al. Artrite reumatoide e o uso da Cúrcuma longa L. no tratamento. **Revista Saúde em Foco**, v. 11, p. 1275–1290, 2019.
2. BANERJEE, Priyanka et al. ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. **Nucleic acids research**, v. 46, n. W1, p. W257-W263, 2018.
3. BERRETTA, Massimiliano et al. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: An Italian multicenter survey. **Oncotarget**, v. 8, n. 15, p. 24401, 2017.
4. BÍLEK, O. et al. Uncommon EGFR Mutations in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Impact on the Treatment. **Klinicka onkologie: casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti**, v. 32, n. Supplementum3, p. 6–12, 2019.
5. Dados GLOBOCAN 2020 adquiridos no site: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\_group=0&ages\_group%5B%5D=0&ages\_group%5B%5D=17&nb\_items=7&group\_cancer=1&include\_nmsc=1&include\_nmsc\_other=1&half\_pie=0&donut=0.
6. DAINA, Antoine; MICHIELIN, Olivier; ZOETE, Vincent. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2017.
7. FADUS, M. C. et al. Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 7, n. 3, p. 1–8, 2016.
8. FRAGA, L. F.; BORGES, L. L. Busca De Moléculas Com Atividade Broncodilatadora Na Espécie Mikania Glomerata Spreng Empregando Ferramentas in Silico. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 6, n. 15, p. 25–31, 2020.
9. JARRAHPOUR, Aliasghar et al. Petra, Osiris and Molinspiration (POM) together as a successful support in drug design: antibacterial activity and biopharmaceutical characterization of some azo Schiff bases. **Medicinal Chemistry Research**, v. 21, n. 8, p. 1984-1990, 2012.
10. JONES, Gareth et al. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking. **Journal of molecular biology**, v. 267, n. 3, p. 727-748, 1997.
11. LI, S. Chemical Composition and Product Quality Control of Turmeric (Curcuma longa L.). **Pharmaceutical Crops**, v. 2, n. 1, p. 28–54, 2011.
12. LIU, X. et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR): A rising star in the era of precision medicine of lung cancer. **Oncotarget**, v. 8, n. 30, p. 50209–50220, 2017.
13. LIPINSKI, Christopher A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced drug delivery reviews**, v. 23, n. 1-3, p. 3-25, 1997.
14. MAHMOOD, K. et al. Recent developments in curcumin and curcumin based polymeric materials for biomedical applications: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, p. 1–65, 2015.
15. NICKEL, Janette et al. SuperPred: update on drug classification and target prediction. **Nucleic acids research**, v. 42, n. W1, p. W26-W31, 2014.
16. RAVINDRAN, J.; PRASAD, S.; AGGARWAL, B. B. Curcumin and cancer cells: How many ways can curry kill tumor cells selectively? **AAPS Journal**, v. 11, n. 3, p. 495–510, 2009.
17. SALEHI, B. et al. The therapeutic potential of curcumin: A review of clinical trials. **European journal of medicinal chemistry**, v. 163, p. 527–545, 2019.
18. SCHNEIDMAN-DUHOVNY, Dina et al. PharmaGist: a webserver for ligand-based pharmacophore detection. **Nucleic acids research**, v. 36, n. suppl\_2, p. W223-W228, 2008.
19. VALLIANOU, N. G. et al. Potential Anticancer Properties and Mechanisms of Action of Curcumin. **Anticancer Research**, v. 35, p. 645–652, 2015.
20. WILLENBACHER, E. et al. Curcumin: New insights into an ancient ingredient against cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 8, p. 1–13, 2019.
21. XU, G. et al. 4-Amino-6-arylamino-pyrimidine-5-carbaldehyde hydrazones as potent ErbB-2/EGFR dual kinase inhibitors. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 18, n. 16, p. 4615–4619, 2008.
22. ZACHARIS, C. K.; MARKOPOULOU, C. K. Recent trends in pharmaceutical analytical chemistry. **Molecules**, v. 25, n. 3560, p. 1–4, 2020.