



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Keila Felix de Azevedo

Busca *in silico* de marcadores químicos de *Curcuma longa L.* com propriedades antidepressivas

Goiânia

2023

KEILA FELIX DE AZEVEDO

Busca *in silico* de marcadores químicos de *Curcuma longa L.* com propriedades antidepressivas

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentada à disciplina Trabalho de Conclusão de Curso II, do curso de Farmácia, da Escola de Ciências Médicas e da Vida, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof. Dra. Suzana Ferreira

Coorientador: Prof. Dr. Vinícius Barreto

Goiânia

2023

Busca *in silico* de marcadores químicos de *Curcuma longa* L. com propriedades antidepressivas

Resumo

Os fármacos contra depressão necessitam de melhoramento, pois seus efeitos colaterais aparecem no início do tratamento, enquanto os efeitos esperados só aparecem após um período de latência, fazendo com que a eficácia e a adesão ao tratamento sejam comprometidas. O Açafrão, *Curcuma longa* L., vem sendo usado desde a antiguidade por suas diversas propriedades culinárias e terapêuticas, destacam-se propriedades psicofarmacológicas promissoras para o tratamento da depressão. Nesse contexto, o objetivo deste estudo é empregar a bioinformática que pode contribuir através de diversas ferramentas, entre elas, a triagem *in silico* de moléculas com potencial antidepressivo, por similaridade farmacofórica, tornando o processo mais seguro, rápido e sistematizado. Com este intuito foi feita a corrida farmacofórica com cada classe de antidepressivo, selecionando aquelas corridas com maior score e/ou maior quantidade de moléculas compartilhando características em comum. Em seguida selecionou-se através de avaliação visual, as moléculas da cúrcuma com características estruturais semelhantes aos antidepressivos. O grupo dos curcuminóides e terpecurcuminóides demonstraram maior semelhança de características químicas e espaciais com os antidepressivos, configurando uma importante contribuição para futuras pesquisas científicas mais aprofundadas sobre suas estruturas moleculares, interações, mecanismo de ação e potencial terapêutico no tratamento da depressão.

Abstract

Drugs against depression need improvement, as their side effects appear at the beginning of treatment, while the expected effects only appear after a latency period, compromising efficacy and adherence to treatment. Saffron, *Curcuma longa* L., has been used since ancient times for its various culinary and therapeutic properties, with promising psychopharmacological properties for the treatment of depression. In this context, the objective of this study is to use bioinformatics that can contribute through several tools, among them, the *in silico* screening of molecules with antidepressant potential, by pharmacophoric similarity, making the process safer, faster, and more systematic. For this purpose, a pharmacophoric race was performed with each class of antidepressant, selecting those races with the highest score and/or the greatest number of molecules sharing common characteristics. Then, through visual evaluation, turmeric molecules with structural characteristics similar to antidepressants were selected. The group of curcuminoids and terpecurcuminoids showed greater similarity of chemical and spatial characteristics with antidepressants, configuring an important contribution to future scientific research in depth on their molecular structures, interactions, mechanism of action and therapeutic potential in the treatment of depression.

1 Introdução

A fitoterapia é uma prática antiga que utiliza plantas medicinais para prevenir e tratar patologias, sendo uma prática com profundas raízes na história. O conhecimento popular sobre o uso de plantas medicinais tem sido uma importante fonte de informação para a pesquisa científica, sendo que muitas plantas foram identificadas empiricamente e depois estudadas cientificamente para verificar sua eficácia e segurança. A fitoterapia tem sido cada vez mais valorizada no contexto da medicina integrativa e usada para tratar diversas doenças e condições, contribuindo para o desenvolvimento de novos medicamentos. Além disso, a

fitoterapia tem sido uma importante fonte de compostos bioativos utilizados no desenvolvimento de novos fármacos.(1)

O Açafrão com nome científico de *Curcuma Longa L.*, pertence à família Zingiberaceae. A depender da forma de extração e manipulação, o açafrão tem se mostrado predominantemente rico em flavonóides, alcalóides e óleos essenciais. Além disso as mais importantes substâncias identificadas em derivados da cúrcuma e registradas por enquanto são a curcumina, bisdemetoxicurcumina e demetoxicurcumina, sendo que seus teores podem sofrer alterações de acordo com o método empregado para sua quantificação. Sabe-se que há mais de 300 diferentes substâncias identificadas que podem ser encontradas no açafrão. Porém a escolha das substâncias a serem investigadas neste estudo são as que possuem maior relevância clínica conhecida até agora, selecionando assim, curcuminóides, terpenos, terpecurcuminóides como as classes mais expressivas, de acordo com este parâmetro. Dentre os curcuminóides, destacam-se: Curcumina, demetoxicurcumina, bisdemetoxicurcumina. Em relação aos terpenos podemos citar: Tumerona, ar-tumerona, alfa-tumerona, beta-tumerona, α felandreno, terpinoleno, α - zingibereno, 1,8 cineol, (Z) γ - atlantone, (E) γ - Atlantone, α -curcumeno. E finalmente os terpecurcuminóides, aqui representados pela terpecurcumina A e terpecurcumina Q. (2)(3)(4)

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é um transtorno mental caracterizado por uma tristeza persistente, perda de interesse ou prazer, sentimentos de inutilidade ou culpa, distúrbios do sono ou do apetite, fadiga e falta de concentração, podendo levar a comportamentos suicidas em casos mais graves.(5)(6) Esta condição geralmente é tratada com fármacos antidepressivos, medicamentos utilizados para o tratamento da depressão e outros transtornos psiquiátricos, que atuam sobre o sistema nervoso central. Existem diversas classes de antidepressivos, cada uma com suas próprias características químicas e mecanismos de ação. São elas: Os antidepressivos tricíclicos (ATCs), inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS), inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) e os antidepressivos atípicos. Cada classe tem suas próprias características químicas e mecanismos de ação. A escolha do medicamento dependerá do

diagnóstico e das características individuais do paciente, levando em consideração os efeitos colaterais e a eficácia do tratamento.(7)(8)(9)

A pesquisa *in silico* é uma técnica de pesquisa científica que utiliza computadores para simular processos biológicos e químicos, por meio de ferramentas como modelagem molecular, dinâmica molecular, docking molecular, screening virtual, entre outras. Essa abordagem é extremamente importante na descoberta de novas moléculas e no desenvolvimento de novos fármacos, pois permite uma análise mais rápida e precisa do comportamento de compostos químicos no organismo, reduzindo o tempo e custo de experimentos *in vitro* e *in vivo*. Uma das grandes vantagens da pesquisa *in silico* é a possibilidade de se explorar uma grande variedade de compostos químicos em pouco tempo, possibilitando uma triagem mais rápida e eficiente de substância com potencial farmacêutico. Além disso, a pesquisa *in silico* permite uma análise mais detalhada do comportamento de moléculas no organismo, tornando possível identificar problemas potenciais antes de realizar experimentos *in vitro* ou *in vivo*. Isso reduz significativamente o custo e o tempo de desenvolvimento de novos fármacos, tornando a pesquisa *in silico* uma abordagem extremamente importante na indústria farmacêutica. Outra vantagem da pesquisa *in silico* é que ela permite uma análise mais precisa de como moléculas interagem com sistemas biológicos complexos, como proteínas e células. Isso pode ajudar a identificar novos alvos terapêuticos e a desenvolver medicamentos mais eficazes e seguros.(10)

A Bioinformática tem se tornado essencial na área de pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, pois através das diversas ferramentas disponíveis atualmente é possível sistematizar uma pesquisa de novas moléculas. Essa sistematização faz com que o desenvolvimento de uma pesquisa seja mais eficiente, seguro, rápido e previsível. No presente estudo foram usadas diversas ferramentas, como ChemSketch, BindingDB, Pharmagist e Molispiration e PubChem, com o objetivo de investigar e mapear as propriedades farmacofóricas dos marcadores de *Curcuma longa* já identificados na literatura e compará-las às propriedades dos principais antidepressivos disponíveis terapêuticamente, selecionando os marcadores da espécie vegetal com potencial antidepressivo. (11)

A triagem por similaridade farmacofórica é uma estratégia *in silico* usada para selecionar moléculas em um banco de dados, que possuam maior probabilidade de apresentar características similares às das moléculas usadas como referência, separando assim estruturas ativas das inativas. Este trabalho tem o objetivo de identificar as propriedades farmacofóricas dos marcadores de *Curcuma longa* já identificados na literatura e compará-las às propriedades dos principais antidepressivos disponíveis terapeuticamente, com o intuito de selecionar os marcadores da espécie vegetal com potencial antidepressivo, fazendo o uso de ferramentas de bioinformática, determinando assim, o grau de similaridade de características farmacofóricas entre fármacos antidepressivos e marcadores dessa espécie vegetal. (12)(11)

2 Metodologia

Trata-se de um estudo exploratório e explicativo.

2.1 Determinação da similaridade farmacofórica

Os fármacos antidepressivos disponíveis na prática clínica foram primeiramente agrupados de acordo com os seus respectivos mecanismos de ação. As estruturas químicas de cada fármaco foram modeladas em representações 2D com o auxílio do programa ACD/ChemSketch Freeware Version (Advanced Chemistry Development, Inc.) e salvas em arquivos moleculares com formato mol, os quais foram convertidos para o formato mol2 através do programa Discovery Studio 3.5 da Acclerys Software. As características espaciais de cada classe de fármacos antidepressivos foram modeladas a partir da abordagem de modelagem farmacofórica, a qual permite sugerir o arranjo espacial das características químicas fundamentais para garantir a atividade

terapêutica de um grupo de fármacos com o mesmo mecanismo de ação (18-21). Os parâmetros da busca farmacofórica com o programa Pharmagist incluíram: 1) nº de farmacóforos de saída = 5; 2) molécula-chave: nenhuma; 3) nº mínimo de características do modelos farmacofóricos = 3; 4) pesos das características farmacofóricas – anel aromático = 3, carga (cátion/ânion) = 1, doadores e aceptores de ligação de hidrogênio = 1,5 e hidrofóbica = 0,3. Foram selecionados, portanto, dois modelos para representar as características farmacofóricas de cada classe de antidepressivos, incluindo o de maior pontuação e aquele com o maior número de fármacos. Nas situações em que o modelo de maior pontuação coincidiu com o modelo contendo o maior número de moléculas, apenas esse modelo isolado foi considerado.

Dessa forma, o grau de semelhança do arranjo espacial de características químicas observado entre os fármacos antidepressivos e os marcadores da *Cúrcuma longa* foi utilizado como critério para avaliação do potencial de atividade antidepressiva de cada molécula da espécie vegetal.

4 Resultados e Discussão

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é um transtorno mental caracterizado por uma tristeza persistente, perda de interesse ou prazer, sentimentos de inutilidade ou culpa, distúrbios do sono ou do apetite, fadiga e falta de concentração.(5)(6) Ela pode ser tratada com sucesso, fazendo uso de antidepressivos. Existem diversas classes de antidepressivos, cada uma com suas próprias características químicas e mecanismos de ação.

4.1 Visão geral das estruturas químicas estruturais e moleculares de cada classe de antidepressivo

Os ATCs são caracterizados por sua estrutura química tricíclica, que consiste em três anéis aromáticos fundidos entre si. A maioria deles possui um grupo amino em uma extremidade da molécula, que é responsável por se ligar aos receptores de neurotransmissores no cérebro. Além disso, possuem uma variedade de estruturas químicas, que podem ser divididas em três grupos principais: dibenzoazepinas, dibenzocicloptenos e dibenzoxazepinas.(8)

Os ISRS têm uma estrutura química muito diferente dos ATCs, pois são caracterizados por possuírem um grupo fluorofenil na extremidade da molécula, que é responsável por se ligar seletivamente aos transportadores de serotonina, bloqueando assim a recaptação desse neurotransmissor. A estrutura química dos ISRS é derivada da fenilalanina.(8)

Os IRSN também possuem uma estrutura química diferente dos ATCs, mas semelhante aos ISRS. Eles são caracterizados por possuir um grupo feniletilamino na extremidade da molécula, que é responsável por se ligar aos transportadores de serotonina e noradrenalina. A estrutura química dos IRSN é derivada da anfetamina.(8)

Os IMAOs têm uma estrutura química diferente das outras classes de antidepressivos pois possuem uma molécula de hidrazina na extremidade da molécula, que se liga irreversivelmente à enzima monoaminoxidase, impedindo assim a quebra de neurotransmissores como serotonina, noradrenalina e dopamina. A estrutura química dos IMAOs é derivada da hidrazina.(8)

Os Antidepressivos atípicos são caracterizados por terem uma variedade de estruturas químicas diferentes entre si. Por exemplo, a bupropiona tem uma estrutura semelhante à da anfetamina, enquanto a mirtazapina tem uma estrutura química tetracíclica. O que esses medicamentos têm em comum é que eles têm mecanismos de ação distintos dos outros antidepressivos e são menos seletivos em relação aos transportadores de neurotransmissores, agindo também em outros receptores como os adrenérgicos e histamínicos.(8)

4.1.2 Modelos Farmacofóricos dos antidepressivos

O mapeamento dos pontos farmacofóricos é de vital importância para o conhecimento das estruturas que desempenham funções biológicas pontuais e específicas à nível de receptor, colaborando para o planejamento de fármaco baseado em modelagem molecular, usando coordenadas específicas, intencionais e conhecidas.

4.1.2.1 ATCs

Na triagem farmacofórica dos ATCs, o modelo de maior pontuação alinhou oito dos dez agentes antidepressivos fornecidos como input, sendo possível extrair sete características espaciais, incluindo duas aromáticas, quatro hidrofóbicas e um acceptor de ligação de hidrogênio (Figura 1). Já o modelo contendo todos os dez fármacos pertencentes à classe e fornecidos como input apresentou três características espaciais, incluindo duas aromáticas e um acceptor de ligação de hidrogênio (Figura 2). Dessa forma, as características aromáticas combinadas a um acceptor de ligação de hidrogênio, parecem funcionar como requisitos básicos para a ação dos ATCs, visto que estão presentes em todos os fármacos.

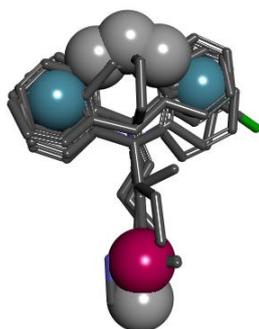


Figura 1: Modelo farmacofórico a partir de 8 moléculas de ATCs, onde a cor azul representa a característica aromática, a cor rosa a característica de aceceptor e a cor cinza a característica hidrofóbica.

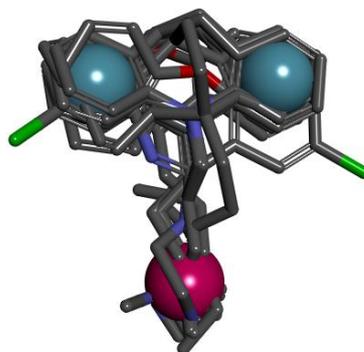


Figura 2: Modelo farmacofórico a partir de 10 moléculas de ATCs, onde a cor azul representa a característica aromática, a cor rosa a característica de aceceptor.

4.1.2.2 ISRS

Considerando os ISRS, o modelo de maior pontuação foi gerado a partir de três das seis moléculas fornecidas como input e apresentou quatro características, incluindo duas aromáticas, assim como os ATC, combinadas a um aceceptor de ligação de hidrogênio e uma característica hidrofóbica (Figura 3). Apesar das características semelhantes entre ATC e ISRS, o posicionamento do aceceptor e da característica hidrofóbica em relação ao par de características aromáticas ocorre em distância menor do que o padrão adotado pelos ATC. Já o modelo contendo

todas as seis moléculas suprimiu apenas uma característica aromática (Figura 4) quando comparado ao modelo de maior pontuação. Dessa forma, a combinação de uma característica aromática com uma hidrofóbica separadas por um aceptor de ligação de hidrogênio posicionado entre elas parece ser o requisito estrutural básico necessário para a ação dos ISRS.

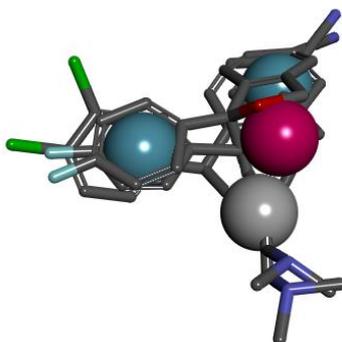


Figura 3 Modelo farmacofórico a partir de 3 moléculas, onde a cor azul representa a característica aromática, a cor rosa a característica de aceptor e a cor cinza a característica hidrofóbica.

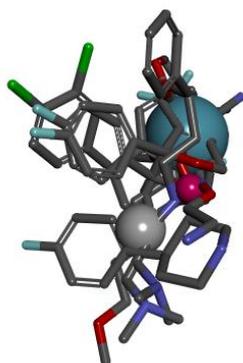


Figura 4: Modelo farmacofórico a partir de 6 moléculas, onde a cor azul representa a característica aromática, a cor rosa a característica de aceptor e a cor cinza a característica hidrofóbica.

4.1.2.3 IRSN

Para os IRSN o modelo de maior pontuação coincidiu com o modelo contendo o maior número de moléculas, o qual apresenta três características, incluindo uma aromática, uma hidrofóbica e um acceptor de ligação de hidrogênio (Figura 5). Apesar das natureza das características ser semelhante ao padrão dos ATC e ISRS, o arranjo observado é distinto, sobretudo em relação ao modelo de três características dos ISRS, pois para os IRSN a característica posicionada mais ao meio do modelo é a hidrofóbica.

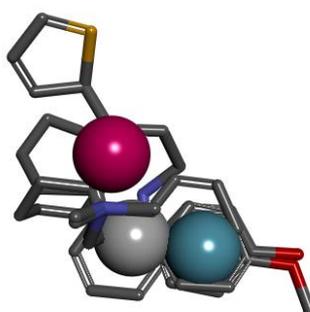


Figura 5: Modelo farmacofórico a partir de 3 moléculas de IRSN, onde a cor azul representa a característica aromática, a cor rosa a característica de acceptor e a cor cinza a característica hidrofóbica.

4.1.2.4 IMAOS

Para os IMAOS também foi possível observar um modelo consensual apenas contendo três características, incluindo uma aromática, uma hidrofóbica e um acceptor de ligação de hidrogênio (Figura 6). Neste caso, o arranjo espacial é bem parecido ao observado para os IRSN, onde a característica hidrofóbica está posicionada ao meio, com a diferença que a três características se mostram quase

que alinhadas no mesmo plano, formando uma reta, ao passo que o arranjo dos IRSN é mais triangular, sendo que cada característica representa um vértice.

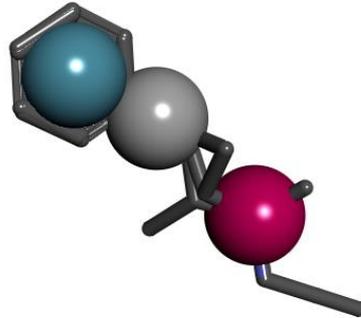


Figura 6: Modelo farmacofórico a partir de 5 moléculas de IMAOS, onde a cor azul representa a característica aromática, a cor rosa a característica de aceitador e a cor cinza a característica hidrofóbica.

4.1.2.5 ANTIDEPRESSIVOS ATÍPICOS

Para os antidepressivos atípicos também foi encontrado apenas um modelo consensual contendo quatro fármacos e três características, incluindo uma aromática, uma hidrofóbica e um aceitador de ligação de hidrogênio (Figura 7). O arranjo espacial adotado é mais parecido ao obtido para os ISRS, em que o aceitador se posiciona ao meio separando as características aromática e hidrofóbica.

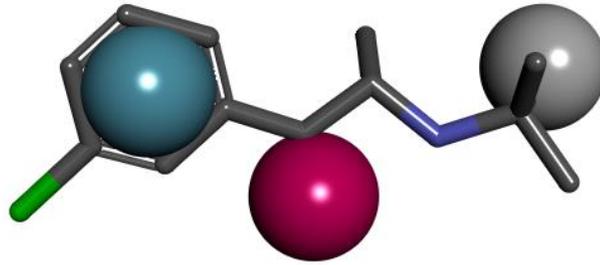


Figura 7: Modelo farmacofórico a partir de 4 moléculas, onde a cor azul representa a característica aromática, a cor rosa a característica de acceptor e a cor cinza a característica hidrofóbica.

4.2 Caracterização e seleção das moléculas de Curcuma

A curcumina é um pigmento isolado dos rizomas da *Curcuma longa* sendo solúvel em etanol e insolúvel em água, pois trata-se de um polifenol hidrofóbico. (2)

Os pigmentos isolados encontrados nos rizomas da *Curcuma longa* são a curcumina I, com concentração de 4 a 6mg/100g, Curcumina II ou demetoxicurcumina com concentração de 4 a 3mg/100g e a Curcumina III ou bisdemetoxicurcumina com concentração de 3 a 62mg/100.(2)(4)

A curcumina I, conhecida como (1E,6E) -1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) hepta-1,6-diene-3,5-dione, de peso molecular 368,38, cuja fórmula química é a $C_{21}H_{20}O_6$, possui entre suas características moleculares, 6 aceptores, 2 doares, 2 anéis aromáticos e 2 grupos hidrofóbicos.

A curcumina II ou Demetóxicurcumina, conhecida como (1E,6E) -1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione, de

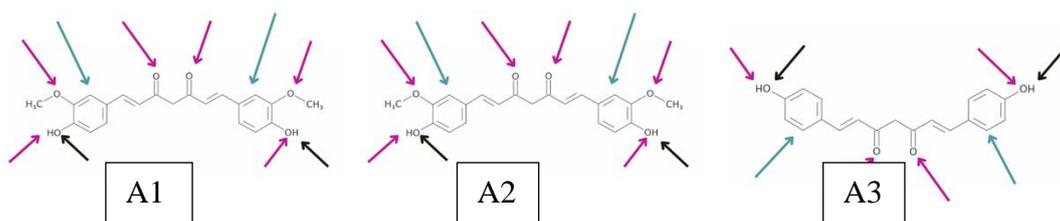
peso molecular 338,35, cuja fórmula química é a $C_{21}H_{20}O_5$, possui entre suas características moleculares, 5 aceptores, 2 doadores, 2 anéis aromáticos e 2 grupos hidrofóbicos, diferenciando-se da Curcumina I por conta da perda de uma metoxila .

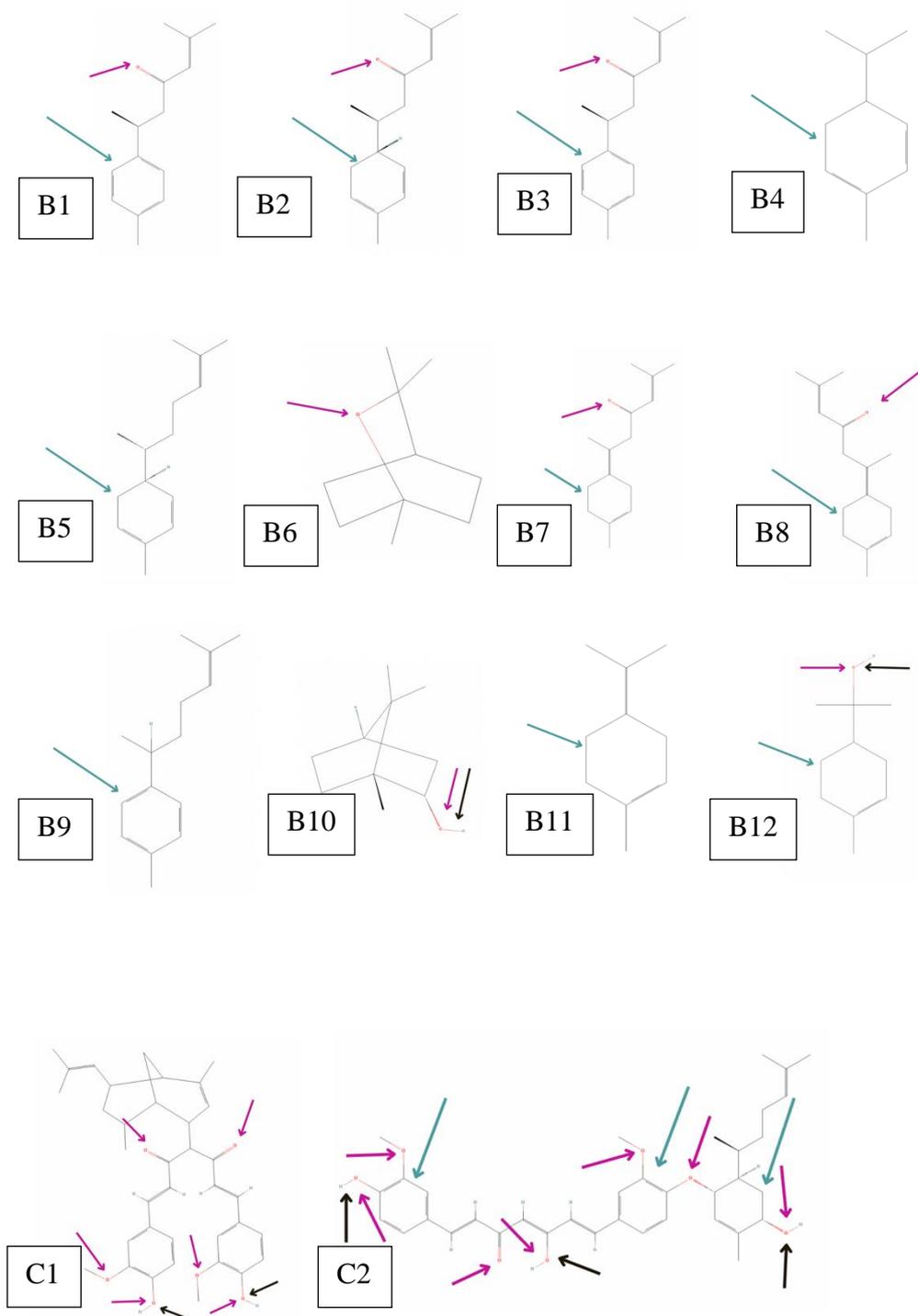
A curcumina III ou Bisdemetóxicurcumina, conhecida como (1E,6E) -1,7-bis(4-hydroxyphenyl)hepta-1,6-diene-3,5-dione, de peso molecular 308,3, cuja fórmula química é a $C_{19}H_{16}O_4$, possui entre suas características moleculares, 4 aceptores, 2 doadores, 2 anéis aromáticos e 2 grupos hidrofóbicos, diferenciando-se da Curcumina I por conta da perda de uma metoxila e da curcumina II por perda de duas metoxilas.

Além dos Curcuminóides, o açafrão da terra também contém terpenóides. Os terpenos, ou óleos essenciais, são compostos orgânicos aromáticos, voláteis, encontrados em diversas plantas, sendo responsáveis pelos seus aromas e sabores característicos. Nos rizomas de *Curcuma longa*, as concentrações de óleos essenciais estão entre 2,5 e 7%. Entre os terpenos encontrados no açafrão estão: Ar-Turmerona, Alfa Turmerona, Beta Turmerona, Alfa Felandreno, Alfa Zingibereno, 1,8 Cineol, Z-Gama Atlantone, E-Gama Atlantone, Alfa Curcumeno, Zingibereno, Borneol, Terpinoleno, Terpeneol.(2)(3)(4)

No processo de seleção das moléculas da cúrcuma com características estruturais semelhantes aos antidepressivos, considerou-se moléculas com mais anéis aromáticos, regiões estruturaisceptoras, regiões estruturais doadoras e interações hidrofóbicas.

A primeira classe avaliada foram os curcuminóides, seguido pelos terpenóides e terpecurcuminóides.





Fonte: PubChem, 2023 - Grupo A – Curcuminóides, Grupo B – Terpenóides, Grupo C - Terpecurcuminóides. Onde A1 – Curcumina 1, A2 – Curcumina 2, A3 – Curcumina 3 B1 – Ar-turmerona, B2 – Alfa-turmerona, B3 – Beta-turmerona, B4 – Alfa-felandreno, B5 – Alfa Zingibereno, B6 – 1,8 cineol, B7 – Z-gama-atlantone, B8

– E-gama-atlantone, B9 – Alfa-curcumeno, B10 -Borneol, B11 - Terpinoleno, B12 - Terpeneol, C1 - Terpecurcumina Q, C2 - Terpecurcumina A. Onde, a seta azul representa a característica aromática, A seta rosa representa a característica aceptora e a seta preta representa a característica doadora.

A partir destes resultados, o grupo dos curcuminóides e terpecurcuminóides, demonstraram maior semelhança de características químicas e espaciais com os antidepressivos. Por exemplo, uma característica marcante nas moléculas dos antidepressivos são os anéis aromáticos, os quais não se fazem presentes na estrutura química dos terpenóides. Por esse motivo, desconsiderou-se o grupo dos terpenóides para a próxima fase da pesquisa.

Do ponto de vista químico, as semelhanças entre as características moleculares da cúrcuma e dos antidepressivos podem estar relacionadas à presença de grupos funcionais semelhantes em suas estruturas moleculares.

Por exemplo, alguns antidepressivos, contêm grupos funcionais como aminas terciárias, fenóis e ésteres, que são conhecidos por desempenhar papéis importantes na modulação da atividade dos neurotransmissores no cérebro.(9)

A curcumina, por sua vez, é um composto fenólico que contém grupos funcionais como hidroxilas e metoxilas em sua estrutura molecular, que também podem estar envolvidos na modulação dos neurotransmissores e da sinalização celular no cérebro.(13)

É importante ressaltar que as semelhanças do ponto de vista químico entre a cúrcuma e os antidepressivos não são suficientes para estabelecer uma relação direta entre os compostos. A compreensão dos efeitos terapêuticos da cúrcuma requer uma análise mais aprofundada das interações moleculares entre seus compostos e as vias de sinalização envolvidas na depressão.

Tem sido feito inúmeros estudos sobre os efeitos biológicos da cúrcuma longa, evidenciando potencial terapêutico diverso, como atividade anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral, neuroprotetora, imunomoduladora e importantes efeitos

em desordens psiquiátricas como esquizofrenia, ansiedade e depressão.(13)(14)(15)

O mecanismo pelo qual a cúrcuma longa tem se demonstrado efetiva em desordens psiquiátricas como a depressão ainda não foi totalmente elucidado. Porém demonstrou potencial na regulação dos níveis de serotonina (5-HT), dopamina (DA), noradrenalina e glutamato. (16)(15)

Outros estudos sugerem uma íntima ligação entre inflamação e depressão, pois tem sido possível perceber que adultos com depressão apresentaram altos níveis de marcadores inflamatórios, como a proteína C reativa, IL-6 e TNF. Neste contexto a curcumina, principalmente, demonstra potencial regulatório em relação aos níveis de citocinas pró-inflamatória, além de normalizar a resposta inflamatória e a resposta imune.(16)(14)(15)

5 Conclusão

A partir da triagem das propriedades farmacofóricas dos marcadores de *Cúrcuma Longa* identificados na literatura, usando ferramentas de bioinformática (ACD/ChemSketch Freeware Version), Discovery Studio 3.5 da Acclerys Software, Pharmagist e Molispiration), pode-se observar que, os curcuminóides e terpecurcuminóides possuem as semelhanças estruturais mais relevantes ao serem comparados ao antidepressivos, podendo ser um assunto importante para investigações científicas mais detalhadas sobre suas estruturas moleculares, mecanismos de ação e potencial terapêutico no tratamento da depressão.

6 Fontes de Financiamento

Não houve.

7 Conflito de Interesses

Não há conflito de interesse.

8 Referências

1. Vista do Medicamentos fitoterápicos: prevalência, vantagens e desvantagens de uso na prática clínica e perfil e avaliação dos usuários [Internet]. [cited 2023 Apr 27]. Available from: <https://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/160705/166344>
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Curcuma longa* L. (CURCUMA) Organização: Ministério da Saúde e Anvisa [Internet]. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sectics/daf/pnpmf/ppnpmf/arquivos/2016/MonografiaCurcumaC_Pcorrigida.pdf
3. SUS. Systematized Information on the National List of Medicinal Plants of Interest to SUS: *Curcuma longa* L., Zingiberaceae – Açafrão-da-terra [Internet]. 2020. 1–184 p. Available from: <http://editora.saude.gov.br>
4. Shang ZP, Xu LL, Lu YY, Guan M, Li DY, Le ZY, et al. Advances in chemical constituents and quality control of turmeric. *World J Tradit Chinese Med* [Internet]. 2019;5(2):116–21. Available from: <https://www.wjtcn.net/article.asp?issn=2311-8571;year=2019;volume=5;issue=2;spage=116;epage=121;aulast=Shang>
5. Depressão - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde [Internet]. [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://www.paho.org/pt/topicos/depressao>
6. Depressive disorder (depression) [Internet]. [cited 2023 Jun 7]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
7. Cruz AFP da, Melho VM, Souza BFX De, Silva GR, Silva PEEM, Carvalho SJ. Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária. *Brazilian J Heal Pharm* [Internet]. 2020;2(2):27–34. Available from: <https://revistacientifica.crfmg.emnuvens.com.br/crfmg/article/view/50>
8. M. RJ, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Rang e Dale Farmacologia. 9th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2020. 808 p.

9. Moreno RA, Hupfeld D. Psicofarmacologia dos Antidepressivos. Rev Bras Psiquiatr [Internet]. 1999;21(5):24–40. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/XxBdP5vFDFbwBGDxrYPLCgC/?lang=pt>
10. Shaker B, Ahmad S, Lee J, Jung C, Na D. In silico methods and tools for drug discovery. Comput Biol Med [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2023 Jun 5];137:104851. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fchem.2020.00612/full>
11. Gore M, Jagtap UB. Computational Drug Discovery and Design. 1st ed. Jagtap UB, editor. New York: Humana Press; 2018. 488 p.
12. Medeiros HIR de, Caiana RRA, Fernandes ND, Júnior FC de M, Scotti MT, Scotti L, et al. Rational planning of a drug candidate: in silico studies, synthesis and structural elucidation. Res Soc Dev [Internet]. 2020 Dec 3 [cited 2023 Jun 7];9(11):e77391110605–e77391110605. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10605>
13. Fidel R, Monteiro M, Bitencourt HR. As principais atividades de curcuminóides : uma revisão. Res Soc Dev [Internet]. 2022;2022:1–10. Available from: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/35452>
14. Fan C, Song Q, Wang P, Li Y, Yang M, Yu SY. Neuroprotective effects of curcumin on IL-1 β -induced neuronal apoptosis and depression-like behaviors caused by chronic stress in rats. Front Cell Neurosci [Internet]. 2019 Jan 4 [cited 2023 Jun 7];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2018.00516/full>
15. Zhang Y, Li L, Zhang J. Curcumin in antidepressant treatments: An overview of potential mechanisms, pre-clinical/clinical trials and ongoing challenges. Basic Clin Pharmacol Toxicol [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2023 Jun 7];127(4):243–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bcpt.13455>
16. Lopresti AL. Potential Role of Curcumin for the Treatment of Major Depressive Disorder. CNS Drugs [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2023 Jun 7];36(2):123–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35129813/>

