Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação — REASE

OPEN ACCESS

doi.org/10.51891/rease.v12i11.33303

ESTUDO IN SILICO DO POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO, ANTINEOPLÁSICO E PERFIL TOXICOLÓGICO DA CURCUMINA

IN SILICO STUDY OF THE ANTI-INFLAMMATORY AND ANTINEOPLASTIC POTENTIAL AND TOXICOLOGICAL PROFILE OF CURCUMIN

ESTUDIO IN SILICO DEL POTENCIAL ANTIINFLAMATORIO, ANTINEOPLÁSICO Y PERFIL TOXICOLÓGICO DE LA CURCUMINA

Jhonatan Dyogo Santos da Silva[1]
Samuel Alyan Souza e Silva[2]
Joubert Aires de Sousa[3]

RESUMO: A curcumina é o principal composto bioativo da Curcuma longa L. e tem despertado crescente interesse científico devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e antineoplásicas. Neste contexto, o presente estudo teve como objetivo investigar, por meio de análises in silico, o potencial anti-inflamatório, antineoplásico e o perfil toxicológico da curcumina. Para isso, foram utilizadas as plataformas Swiss TargetPrediction para predição de alvos moleculares, AdmetLab 3.0 para avaliação farmacocinética e ProTox-3 para análise toxicológica. Os resultados demonstraram que a curcumina apresenta perfil multialvo, com elevadas probabilidades de interação com proteínas relacionadas à inflamação, como TLR9, iNOS, NF-κB e lipoxigenases, além de alvos associados à carcinogênese, incluindo EGFR, AKT1, TOP2A e histonas desacetilases. A molécula também apresentou perfil toxicológico globalmente favorável, caracterizado por baixa mutagenicidade, carcinogenicidade e citotoxicidade, além de uma boa margem de segurança toxicológica. Entretanto, limitações relacionadas à biodisponibilidade e potenciais interações metabólicas foram observadas. Assim, a curcumina possui relevante potencial terapêutico como agente anti-inflamatório e antineoplásico, justificando a realização de estudos experimentais e clínicos para validação dos resultados preditivos obtidos.

Palavras-chave: Curcumina. Inflamação. Neoplasias. In silico.

ABSTRACT: Curcumin is the main bioactive compound of Curcuma longa L. and has attracted increasing scientific interest due to its anti-inflammatory, antioxidant, and antineoplastic properties. In this context, the present study aimed to investigate the anti-inflammatory and antineoplastic potential of curcumin, as well as its toxicological profile, through in silico analyses. For this purpose, the SwissTargetPrediction platform was used for molecular target prediction, ADMETlab 3.0 for pharmacokinetic evaluation, and ProTox-3 for toxicological assessment. The results demonstrated that curcumin exhibits a multitarget profile, with high predicted probabilities of interaction with inflammation-related proteins, such as TLR9, iNOS, NF-κB, and lipoxygenases, as well as targets associated with carcinogenesis, including EGFR, AKT1, TOP2A, and histone deacetylases. The compound also exhibited an overall favorable predicted toxicological profile, characterized by low predicted mutagenicity, carcinogenicity, and cytotoxicity, along with a favorable estimated acute

[1] Graduando em Farmácia. Centro Universitário Santo Agostinho.
[2] Graduando em Farmácia. Centro Universitário Santo Agostinho.
[3] Docente da Universidade Estadual do Piauí (Centro de Ciências da Saúde) e do Centro Universitário Santo Agostinho (UNIFSA). Farmacêutico habilitado em Análises Clínicas (UFPI). Mestre em Farmacologia (UFPI). Especialista em Farmacologia (UFLA-MG). Doutor em Biologia Molecular e Celular (ULBRA-RS). Orientador.

toxicity profile. However, limitations related to bioavailability and potential metabolic interactions were observed. Thus, curcumin shows relevant therapeutic potential as an anti-inflammatory and antineoplastic agent, supporting the need for further experimental and clinical studies to validate the predicted results.

Keywords: Curcumin. Inflammation. Neoplasms. In silico.

RESUMEN: La curcumina es el principal compuesto bioactivo de Curcuma longa L. y ha despertado un creciente interés científico debido a sus propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y antineoplásicas. En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo investigar el potencial antiinflamatorio y antineoplásico de la curcumina, así como su perfil toxicológico, mediante análisis in silico. Para ello, se utilizó la plataforma SwissTargetPrediction para la predicción de dianas moleculares, ADMETlab 3.0 para la evaluación farmacocinética y ProTox-3 para el análisis toxicológico. Los resultados demostraron que la curcumina presenta un perfil de interacción con múltiples dianas moleculares, con elevadas probabilidades predichas de interacción con proteínas relacionadas con la inflamación, como TLR9, iNOS, NF-κB y las lipoxigenasas, así como con dianas asociadas a la carcinogénesis, entre ellas EGFR, AKT1, TOP2A y las histonas desacetilasas. El compuesto también mostró un perfil toxicológico predictivo globalmente favorable, caracterizado por una baja mutagenicidad, carcinogenicidad y citotoxicidad predichas, además de un perfil favorable de toxicidad aguda estimada. Sin embargo, se observaron limitaciones relacionadas con la biodisponibilidad y posibles interacciones metabólicas. Por lo tanto, la curcumina presenta un potencial terapéutico relevante como agente antiinflamatorio y antineoplásico, lo que respalda la necesidad de realizar estudios experimentales y clínicos adicionales para validar los resultados predictivos obtenidos.

Palabras clave: Curcumina. Inflamación. Neoplasias. In silico.

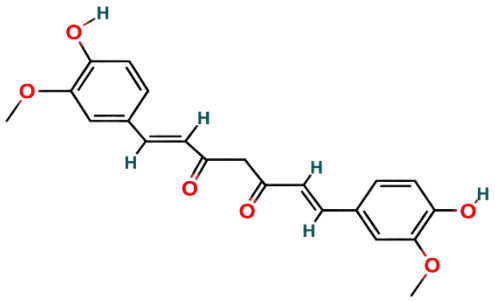
1 INTRODUÇÃO

A inflamação é um processo fisiológico essencial para a manutenção da homeostase, porém, ao se tornar crônica, pode contribuir para diversas patologias, como doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e alguns tipos de câncer (PENG *et al.*, 2021). O câncer se destaca como uma das principais causas de óbitos mundialmente, apresentando elevada incidência e mortalidade, mesmo diante dos avanços nos tratamentos. Além disso, a quimioterapia pode ocasionar toxicidade em células saudáveis devido à falta de especificidade de determinados medicamentos, evidenciando a necessidade de novas abordagens terapêuticas (JENČA *et al.*, 2024). Nesse cenário, substâncias naturais têm despertado interesse científico, incluindo a cúrcuma (*Curcuma longa L.*) e seu principal componente bioativo, a curcumina (KABIR *et al.*, 2021; NAIR *et al.*, 2019).

A cúrcuma, pertencente à família Zingiberaceae, é utilizada há milênios na medicina tradicional e na culinária. Seu principal composto ativo, a curcumina, apresenta propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antimicrobianas e antineoplásicas, associadas à sua capacidade de interagir com diferentes vias moleculares e regular mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigênio. Apesar desse potencial terapêutico, a curcumina apresenta baixa

biodisponibilidade, o que representa um desafio para sua aplicação clínica (ZENG *et al.*, 2022; ALMEIDA *et al.*, 2025).

Figura 1 – Estrutura química da curcumina



Fonte: PubChem (2026).

A investigação do perfil toxicológico também é fundamental para avaliar a segurança de compostos de origem vegetal, uma vez que sua toxicidade pode variar conforme a dose, a via de administração e o tempo de exposição. Nesse contexto, os estudos *in silico* constituem ferramentas relevantes para a investigação preliminar das propriedades biológicas, farmacocinéticas e toxicológicas de moléculas. Técnicas como a predição de alvos farmacológicos e a avaliação de propriedades ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) permitem investigar interações entre ligantes e proteínas e prever características relacionadas ao comportamento farmacocinético e à segurança dos compostos. Essas abordagens também contribuem para a seleção de moléculas promissoras, otimizando tempo e reduzindo a necessidade inicial de experimentação animal (NAKADATE *et al.*, 2025).

Diante do potencial biológico da curcumina e das limitações de sua aplicação terapêutica, torna-se relevante investigar seus possíveis alvos moleculares e suas propriedades farmacocinéticas e toxicológicas. Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo avaliar, por meio de ferramentas *in silico*, o potencial anti-inflamatório e antineoplásico da curcumina, identificando possíveis alvos farmacológicos e predizendo seu perfil farmacocinético e toxicológico, a fim de subsidiar futuras investigações experimentais.

2 MÉTODOS

O presente estudo foi desenvolvido por meio de ferramentas computacionais (*in silico*), com o objetivo de investigar o potencial anti-inflamatório e antineoplásico da curcumina, principal composto bioativo da *Curcuma longa* L., bem como seu perfil farmacocinético e

toxicológico. Para fins comparativos, foram selecionados o ibuprofeno, anti-inflamatório não esteroidal (AINE), e a doxorrubicina, agente antineoplásico da classe das antraciclinas.

Inicialmente, as estruturas químicas dos três compostos foram obtidas na base de dados PubChem e utilizadas nas plataformas SwissTargetPrediction, ADMETlab 3.0 e ProTox-3.

A predição dos potenciais alvos moleculares foi realizada na plataforma Swiss TargetPrediction, que estima possíveis interações entre compostos químicos e alvos farmacológicos com base na similaridade estrutural com moléculas de atividade conhecida. Foram selecionados os alvos com probabilidade predita igual ou superior a 50%, priorizando aqueles relacionados à inflamação e à carcinogênese. Posteriormente, esses alvos foram analisados quanto às suas funções biológicas e à participação em vias de sinalização celular.

A avaliação farmacocinética foi realizada na plataforma ADMETlab 3.0, considerando parâmetros de absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME). Na absorção, foram analisadas as permeabilidades Caco-2, MDCK e PAMPA, a absorção intestinal humana (HIA) e a interação com a glicoproteína P (P-gp). Na distribuição, avaliaram-se a ligação às proteínas plasmáticas (PPB), o volume de distribuição em estado estacionário (VDss) e a permeabilidade à barreira hematoencefálica (BBB). O metabolismo foi investigado por meio da predição de interações com isoenzimas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C8), enquanto a excreção foi avaliada pela depuração plasmática (CL plasma) e pela meia-vida de eliminação (T1/2).

A análise toxicológica foi conduzida na plataforma ProTox-3, contemplando predições de hepatotoxicidade, neurotoxicidade, nefrotoxicidade, toxicidade respiratória, cardiotoxicidade, imunotoxicidade, carcinogenicidade, mutagenicidade e citotoxicidade. Adicionalmente, foi estimada a dose letal mediana (DL50), utilizada como indicador de toxicidade aguda.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos potenciais alvos moleculares associados a processos inflamatórios e neoplásicos, realizada por meio da plataforma SwissTargetPrediction, revelou diferenças significativas entre os perfis preditivos da curcumina, do ibuprofeno e da doxorrubicina. Para esta investigação, foram considerados apenas os alvos com probabilidade predita de interação igual ou superior a 50%.

3.1 Predição comparativa dos alvos moleculares associados à inflamação

Tabela 1 – Predição dos alvos moleculares associados à inflamação obtidos pelo Swiss TargetPrediction

Alvo farmacológico	Sigla	Curcumina %	Ibuprofeno %
Receptor Toll-like 9	TLR9	100	—
Óxido nítrico sintase induzível	NOS2/iNOS	100	—
Prostaglandina E sintase	PTGES	100	—
Ciclooxigenase-2	PTGS2/COX-2	—	100
Interleucina-8	CXCL8/IL-8	—	100
15-Lipoxigenase	ALOX15	100	—
5-Lipoxigenase	ALOX5	100	—
Fator nuclear kappa B 1	NFKB1	100	—
Complexo IKK	IKK	98,25	—
Proteína quinase C theta	PRKCQ	97,72	—
AKT serina/treonina quinase 1	AKT1	84,49	—
STAT3	STAT3	75,57	—
Proteína quinase C delta	PRKCD	55,13	—
Aldo-ceto redutase 1C2	AKR1C2	—	84,95
Aldo-ceto redutase 1C3	AKR1C3	—	84,95
Receptor nuclear FXR	NR1H4	—	61,44

Fonte: Silva, J. D. S.; Silva, S. A. S.; Sousa, J.A., 2026; dados obtidos na plataforma SwissTargetPrediction.

Conforme apresentado na Tabela 1, a curcumina demonstrou probabilidades preditas de interação de 100% com TLR9, NOS2/iNOS, PTGS1/COX-1, ALOX5, ALOX15, NFKB1 e PTGES. Também foram observadas probabilidades elevadas para o complexo IKK (98,25%), PRKCQ (97,72%), AKT1 (84,49%) e STAT3 (75,57%), além de PRKCD (55,13%). Esses resultados sugerem um amplo perfil de interação com diferentes alvos moleculares, incluindo enzimas, fatores de transcrição e proteínas envolvidas na sinalização celular, reforçando o potencial pleiotrópico da curcumina.

Entre os possíveis alvos moleculares identificados para a curcumina, destaca-se o receptor Toll-like 9 (TLR9), que apresentou probabilidade preditiva de 100% na plataforma SwissTargetPrediction. Esse receptor participa dos mecanismos da imunidade inata, reconhecendo sequências de DNA contendo motivos CpG, principalmente de origem microbiana, e promovendo a ativação de vias de sinalização intracelular dependentes da proteína adaptadora MyD88 e do fator de transcrição NF-κB, envolvidas na produção de mediadores pró-inflamatórios. Nesse contexto, a identificação do TLR9 como possível alvo molecular da curcumina apresenta relevância farmacológica, considerando evidências experimentais de que esse composto pode reduzir a expressão e modular a sinalização desse

receptor. Boozari M *et al*. (2019), em uma revisão sobre os efeitos da curcumina nos receptores Toll-like, destacaram estudos que demonstraram redução da expressão de TLR9 em modelos experimentais, associada à atenuação de respostas inflamatórias.

Outro possível alvo molecular identificado para a curcumina foi a óxido nítrico sintase induzível (iNOS), codificada pelo gene NOS2, que apresentou probabilidade preditiva de 100% na plataforma SwissTargetPrediction. Essa enzima participa da produção de óxido nítrico (NO) em resposta a estímulos inflamatórios, podendo contribuir, quando expressa de maneira exacerbada, para processos de estresse nitrosativo e lesão celular. A identificação da iNOS como possível alvo molecular da curcumina apresenta relevância farmacológica, considerando evidências experimentais de que esse composto pode modular a expressão da enzima e reduzir a produção de NO. Nesse contexto, Zhao F *et al*. (2015), em estudo realizado com macrófagos RAW 264.7 estimulados por lipopolissacarídeo (LPS), demonstraram que a curcumina reduziu a expressão de iNOS e a produção de NO, acompanhadas pela diminuição da ativação da via de sinalização NF-κB. Esses achados apresentam concordância com a identificação da NOS2 como possível alvo relacionado aos efeitos anti-inflamatórios da curcumina.

Outro possível alvo molecular identificado para a curcumina foi a prostaglandina E sintase microssomal-1 (mPGES-1), codificada pelo gene PTGES, que apresentou probabilidade preditiva de 100% na plataforma SwissTargetPrediction. Essa enzima participa da etapa final da biossíntese da prostaglandina E_2 (PGE_2), por meio da conversão da prostaglandina H_2 (PGH_2), desempenhando papel relevante na produção de um mediador lipídico associado à dor, à febre e aos processos inflamatórios. A identificação desse alvo apresenta relevância farmacológica e encontra respaldo em estudos experimentais. Koeberle, Northoff e Werz (2009) demonstraram que a curcumina inibiu diretamente e de maneira reversível a atividade da mPGES-1 em preparações microssomais de células A549 estimuladas por interleucina-1β, com valores de IC_{50} entre 0,2 e 0,3 μmol/L, reduzindo a conversão de PGH_2 em PGE_2. Adicionalmente, Moon, Glasgow e Eling (2005), em estudo experimental realizado com células epiteliais pulmonares humanas A549 estimuladas por interleucina-1β (IL-1β), demonstraram que a curcumina reduziu a expressão da prostaglandina E sintase microssomal-1 (mPGES-1) e a produção de prostaglandina E_2 (PGE_2), por mecanismos associados à supressão do fator de transcrição EGR-1 e à modulação das vias de sinalização NF-κB e JNK1/2. Dessa forma, a identificação da PTGES como potencial alvo da curcumina apresenta concordância com

evidências experimentais que associam essa enzima aos mecanismos anti-inflamatórios da curcumina.

A identificação das enzimas araquidonato 5-lipoxigenase (ALOX5) e araquidonato 15-lipoxigenase (ALOX15), ambas com probabilidade preditiva de 100% na plataforma SwissTargetPrediction, também merece destaque devido à participação dessas enzimas no metabolismo do ácido araquidônico e na formação de mediadores lipídicos envolvidos na resposta inflamatória. A ALOX5 participa da biossíntese de leucotrienos, associados ao recrutamento de leucócitos e às respostas inflamatórias (RADMARK *et al.*, 2015), enquanto a ALOX15 atua na formação de diferentes metabólitos lipídicos, incluindo precursores de mediadores associados à resolução da inflamação, apresentando funções dependentes do contexto fisiopatológico (SNODGRASS; BRÜNE, 2019). Nesse sentido, Hong *et al.* (2004), em estudo experimental, demonstraram que a curcumina inibiu a atividade da 5-lipoxigenase humana recombinante, apresentando IC_{50} estimada em 0,7 μmol/L. Complementarmente, Bezáková *et al.* (2014) observaram que a curcumina exerceu efeito inibitório competitivo sobre uma lipoxigenase com atividade 12/15-LOX, predominantemente 15-LOX, isolada de tecido pulmonar de ratos.

Entre os possíveis alvos moleculares identificados para a curcumina, destacam-se NFKB1 e o complexo IKK, com probabilidades preditivas de 100% e 98,25%, respectivamente. A via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF-κB) desempenha papel central na regulação das respostas inflamatórias e imunológicas, participando do controle da expressão de genes relacionados à produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e outros mediadores. O complexo IKK participa da ativação dessa via por meio da fosforilação das proteínas inibitórias IκB, favorecendo sua degradação e a ativação do NF-κB. Nesse contexto, Hasanzadeh *et al.* (2020) destacaram a modulação da sinalização NF-κB como um dos mecanismos associados aos efeitos anti-inflamatórios da curcumina, especialmente em processos relacionados à ativação do inflamassoma NLRP3. Complementarmente, LeBlanc *et al.* (2026) descreveram evidências de que a curcumina pode reduzir a sinalização mediada por NF-κB e STAT3 em modelos relacionados à inflamação associada ao câncer.

Além dos alvos diretamente associados à produção de mediadores inflamatórios, a curcumina apresentou probabilidades preditivas superiores a 50% para PRKCQ, AKT1, STAT3 e PRKCD, proteínas envolvidas em mecanismos de sinalização celular relacionados à resposta imunológica, à sobrevivência celular e à proliferação. Ershov *et al.* (2026), em revisão sobre os

alvos proteicos da curcumina, destacaram seu perfil farmacológico multialvo, associado à possibilidade de interação com diferentes proteínas e à modulação de sua expressão.

A proteína quinase C teta (PKC-θ), codificada pelo gene PRKCQ, apresentou probabilidade preditiva de 97,72%. Essa quinase participa da sinalização intracelular desencadeada pela ativação dos receptores dos linfócitos T e de mecanismos de coestimulação, contribuindo para a regulação de fatores de transcrição como NF-κB, NFAT e AP-1, envolvidos na ativação dessas células e na produção de citocinas, incluindo a interleucina-2 (NATH; ISAKOV, 2014). Dessa forma, a identificação de PRKCQ sugere uma possível associação da curcumina com mecanismos relacionados à imunidade adaptativa.

A proteína quinase AKT1, identificada com probabilidade preditiva de 84,49%, integra a via PI3K/AKT, responsável pela regulação de processos celulares como metabolismo, sobrevivência, proliferação e sinalização imunológica. Aliyari *et al.* (2025) descreveram a participação dessa via em diferentes condições fisiopatológicas e sua modulação pela curcumina, incluindo processos relacionados à inflamação e ao desenvolvimento tumoral. Assim, a identificação da AKT1 sugere uma possível participação da curcumina em mecanismos que conectam a resposta inflamatória à sobrevivência e à proliferação celular.

Outro alvo relevante foi STAT3, com probabilidade preditiva de 75,57%. Esse fator de transcrição participa da sinalização desencadeada por citocinas, incluindo a interleucina-6, e está associado à regulação da inflamação, da sobrevivência celular e da progressão tumoral. LeBlanc *et al.* (2026) destacaram a participação das vias NF-κB e STAT3 na manutenção de processos inflamatórios associados ao câncer e discutiram evidências de sua modulação pela curcumina. Nesse contexto, a identificação de STAT3 como possível alvo molecular apresenta relevância para a investigação dos efeitos anti-inflamatórios e antineoplásicos da curcumina, embora não confirme sua inibição direta.

Em relação ao ibuprofeno, os resultados apresentados indicaram probabilidades preditivas de 100% para PTGS2/COX-2 e CXCL8/IL-8, além de 84,95% para AKR1C2 e AKR1C3 e 61,44% para NR1H4. A identificação das ciclooxigenases apresenta concordância com o mecanismo farmacológico estabelecido para os anti-inflamatórios não esteroidais, que envolve a inibição da biossíntese de prostaglandinas por meio da inibição dessas enzimas (VANE; BOTTING, 1998). A CXCL8, por sua vez, é uma quimiocina envolvida principalmente no recrutamento e na ativação de neutrófilos durante processos inflamatórios (CAMBIER *et al.*, 2023). Entretanto, sua identificação como possível alvo molecular não comprova interação direta

com o ibuprofeno. Assim, embora os resultados computacionais indiquem possíveis associações com diferentes proteínas, as ciclooxigenases permanecem como os alvos farmacológicos mais bem estabelecidos para explicar os efeitos anti-inflamatórios do ibuprofeno.

3.2 Predição comparativa dos alvos moleculares associados à neoplasia

No contexto de alvos relacionados às neoplasias, a curcumina apresentou amplo perfil de interação molecular predita, com maiores probabilidades para EGFR e KDM1A (100%), GSK3B (99,44%), ABL1 (98,96%), TOP2A (98,51%), HDAC1 (95,05%), HDAC2 e HDAC8 (94,41%), além de AKT1, AKR1B1, AKR1B10, STAT3, HDAC6, HDAC3 e PRKCD, com probabilidades entre 55,13% e 84,49%. Esses resultados sugerem potencial de interação com diferentes classes de proteínas, incluindo receptores, quinases e enzimas envolvidas na regulação epigenética e na integridade genômica.

Tabela 2 – Predição dos alvos moleculares associados à neoplasia obtidos pelo Swiss Target Prediction

Alvo farmacológico	Sigla	Curcumina %	Doxorrubicina %
Receptor do fator de crescimento epidérmico	EGFR	100	—
Lisina desmetilase 1ª	KDM1A	100	—
Glicogênio sintase quinase 3 beta	GSK3B	99,44	—
ABL proto-oncogene 1	ABL1	98,96	—
Topoisomerase II alfa	TOP2A	98,51	100
Histona desacetilase 1	HDAC1	95,05	99,76
Histona desacetilase 8	HDAC8	94,41	99,76
Histona desacetilase 2	HDAC2	94,41	—
AKT serina/treonina quinase 1	AKT1	84,49	—
Aldo-ceto redutase 1B1	AKR1B1	83,77	—
Aldo-ceto redutase 1B10	AKR1B10	82,96	—
STAT3	STAT3	75,57	—
Histona desacetilase 6	HDAC6	74,58	99,76
Histona desacetilase 3	HDAC3	60,39	—
Proteína quinase C delta	PRKCD	55,13	—
Receptor tirosina-proteína quinase HER2	ERBB2/HER2	—	100
Topoisomerase II beta	TOP2B	—	100
Topoisomerase I	TOP1	—	100
Aurora quinase A	AURKA	—	100
Fyn proto-oncogene	FYN	—	100
Metaloproteinase de matriz 2	MMP2	—	100
Complexo MUS81-ECE1	MUS81-ECE1	—	99,43
SOS Ras/Rac guanine nucleotide exchange factor	SOS1	—	81,96

Fonte: Silva, J. D. S.; Silva, S. A. S.; Sousa, J.A., 2026; dados obtidos na plataforma Swiss TargetPrediction.

O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) destacou-se entre os possíveis alvos moleculares da curcumina, apresentando probabilidade preditiva de 100%, conforme apresentado na Tabela 2. Esse receptor tirosina-quinase participa da regulação de processos celulares como proliferação, diferenciação, migração e sobrevivência, sendo que alterações em sua expressão ou atividade podem contribuir para o desenvolvimento e a progressão de diferentes neoplasias. A literatura descreve que a curcumina pode modular a sinalização associada ao EGFR e a vias intracelulares relacionadas, incluindo PI3K/AKT e MAPK, envolvidas na proliferação e sobrevivência de células tumorais (LIN, 2007; DEV *et al.*, 2021). Dessa forma, a identificação do EGFR como possível alvo molecular apresenta relevância para a investigação do potencial antineoplásico da curcumina.

O KDM1A, também conhecido como LSD1, foi apontado como um possível alvo molecular da curcumina, com probabilidade de predição de 100%. Essa enzima participa da regulação epigenética da expressão gênica principalmente por meio da remoção de grupos metila das histonas. Sua atuação pode contribuir para a sobrevivência, a plasticidade e a capacidade invasiva das células cancerosas, favorecendo a progressão tumoral (KIM *et al.* 2021). Dessa forma, a identificação desse alvo sugere uma eventual ligação da curcumina com mecanismos epigenéticos relacionados à carcinogênese.

Além dos alvos já discutidos, a curcumina apresentou probabilidades elevadas para GSK3B (99,44%) e ABL1 (98,96%). Essas proteínas estão associadas a vias de sinalização que participam do controle do crescimento e da diferenciação celular, da apoptose e de mecanismos relacionados à progressão tumoral. A ampla variedade de quinases identificadas reforça a noção de que a curcumina possui um perfil molecular abrangente, compatível com a literatura que descreve sua capacidade de interferir simultaneamente em diversas vias celulares envolvidas na carcinogênese (MOON, 2024).

Entre os possíveis alvos moleculares da curcumina, destaca-se a topoisomerase II alfa (TOP2A), que apresentou probabilidade preditiva de 98,51%, enquanto a doxorrubicina apresentou 100% para essa mesma enzima. Essa convergência merece atenção, considerando que a TOP2A participa de processos fundamentais para a manutenção da topologia do DNA, incluindo replicação, transcrição e segregação cromossômica. A atividade antineoplásica da doxorrubicina envolve diferentes mecanismos, como a intercalação no DNA, a geração de espécies reativas de oxigênio e o envenenamento da topoisomerase II, caracterizado pela

estabilização dos complexos de clivagem entre a enzima e o DNA, favorecendo a ocorrência de danos genômicos. Entretanto, a contribuição relativa desses mecanismos pode variar conforme a concentração do fármaco e o contexto experimental (NICOLETTO; OFNER, 2022). Dessa forma, a identificação de TOP2A como possível alvo compartilhado entre curcumina e doxorrubicina representa uma convergência preditiva relevante.

Outro grupo de proteínas relevante é o das histonas desacetilases (HDACs), envolvidas na regulação epigenética da expressão gênica. A curcumina apresentou probabilidades preditas de interação de 95,05% para HDAC1, 94,41% para HDAC2 e HDAC8, 74,58% para HDAC6 e 60,39% para HDAC3. A identificação dessas cinco isoformas sugere um perfil multialvo, com possível participação em mecanismos relacionados à proliferação celular e à progressão tumoral. Esses achados são compatíveis com evidências da literatura que apontam a capacidade da curcumina de modular a atividade de histonas desacetilases, embora as predições computacionais não comprovem interação direta ou inibição dessas enzimas (SOFLAEI *et al.*, 2018).

A AKT1 também se destacou na análise, apresentando probabilidade de interação de 84,49%. Essa proteína participa da via PI3K/AKT, envolvida na regulação do metabolismo, do crescimento e da proliferação celular, bem como na resistência à apoptose, mecanismos frequentemente associados ao desenvolvimento de diferentes tipos de câncer. Diversos trabalhos descrevem a modulação dessa via entre os mecanismos associados ao potencial antitumoral da curcumina, reforçando a relevância biológica desse resultado (KASI *et al.*, 2016).

A análise apontou as enzimas AKR1B1 e AKR1B10 como possíveis alvos moleculares da curcumina, com probabilidades de predição de 83,77% e 82,96%, respectivamente. A AKR1B1 tem sido associada à sinalização inflamatória, à proliferação, à sobrevivência e à invasão das células tumorais, além de mecanismos de resistência à quimioterapia. Por sua vez, alterações na expressão da AKR1B10 têm sido observadas em diferentes tipos de neoplasias e atuam no metabolismo celular, podendo contribuir para a progressão do câncer conforme o contexto biológico (BANERJEE, 2021).

Em comparação com a curcumina, a doxorrubicina apresentou um conjunto de possíveis alvos moleculares relacionados a diferentes processos biológicos, incluindo a manutenção da integridade do DNA, a sinalização intracelular e a progressão tumoral. Conforme apresentado na Tabela 2, foram observadas probabilidades preditivas de 100% para TOP2A, TOP2B, TOP1, ERBB2/HER2, AURKA, FYN e MMP2, além de 99,76% para HDAC1, HDAC6 e HDAC8,

99,43% para o complexo MUS81–EME1 e 81,96% para SOS1. Entre esses possíveis alvos, destacam-se as topoisomerases, especialmente TOP2A e TOP2B, devido à sua relação com mecanismos farmacológicos conhecidos da doxorrubicina, incluindo a estabilização dos complexos de clivagem entre a topoisomerase II e o DNA, favorecendo a ocorrência de danos genômicos (NICOLETTO; OFNER, 2022). Os demais alvos previstos estão associados a diferentes processos celulares, como regulação epigenética, sinalização proliferativa, divisão celular e remodelamento da matriz extracelular.

A presença de ERBB2/HER2 com probabilidade de 100% também merece destaque. O HER2 pertence à família dos receptores tirosina-quinase e participa da sinalização celular relacionada ao crescimento e sobrevivência celular. Em determinados tipos de câncer, a amplificação do ERBB2 ou o aumento da expressão de HER2 pode intensificar a atividade dessas vias, favorecendo a progressão neoplásica (RAGHAV; MOASSER, 2023).

A doxorrubicina também apresentou elevadas probabilidades para HDAC1, HDAC6 e HDAC8 (99,76%), estabelecendo um segundo ponto de convergência com a curcumina. Enquanto a curcumina apresentou potencial de interação com cinco subtipos de HDACs, a doxorrubicina demonstrou probabilidades preditivas elevadas para três membros dessa família.

3.3 Avaliação preditiva do perfil toxicológico das moléculas

A análise *in silico* realizada na plataforma ProTox-3 permitiu comparar os perfis toxicológicos da curcumina, do ibuprofeno e da doxorrubicina e estimou diferentes desfechos de toxicidade, incluindo efeitos sobre órgãos-alvo, carcinogenicidade e mutagenicidade.

Tabela 3 – Predição comparativa do perfil de toxicidade das moléculas avaliadas pelo ProTox-3

Parâmetro de toxicidade	Curcumina (%)	Ibuprofeno (%)	Doxorrubicina (%)
Hepatotoxicidade	79	66*	86
Neurotoxicidade	86	89	74*
Nefrotoxicidade	65*	52	80*
Toxicidade respiratória	62	77	91*
Cardiotoxicidade	59*	71	64*
Carcinogenicidade	82	74	90
Imunotoxicidade	96*	99	99*
Mutagenicidade	72	99	98*
Citotoxicidade	85	85	94*
DL50 (mg/Kg)	4000	299	205

Fonte: Silva, J. D. S.; Silva, S. A. S.; Sousa, J.A., 2026; dados obtidos na plataforma ProTox-3.

Nota: (*) Resultado classificado como ativo pelo ProTox-3 para o parâmetro de toxicidade avaliado.

Conforme apresentado na Tabela 3, a curcumina demonstrou baixa probabilidade predita de nefrotoxicidade e cardiotoxicidade, além de apresentar uma dose letal mediana (DL50) superior à do ibuprofeno e da doxorrubicina, sugerindo menor toxicidade aguda. Entretanto, apresentou potencial imunotóxico semelhante ao da doxorrubicina. Para os demais parâmetros avaliados, incluindo hepatotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade respiratória, carcinogenicidade, mutagenicidade e citotoxicidade, a curcumina foi classificada como inativa, indicando um perfil toxicológico preditivo relativamente mais favorável.

Embora a curcumina tenha apresentado classificação preditiva inativa para hepatotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade respiratória, carcinogenicidade, mutagenicidade e citotoxicidade na plataforma ProTox-3, evidências científicas demonstram que sua segurança toxicológica pode variar conforme a concentração, a formulação e as condições de exposição. HALEGOUA-DEMARZIO *et al.* (2023) relataram casos de lesão hepática associados ao uso de suplementos contendo cúrcuma, enquanto MENDONÇA *et al.* (2009) identificaram efeitos citotóxicos e genotóxicos da curcumina em células PC12, especialmente em concentrações elevadas. Esses achados contrastam com as predições negativas para hepatotoxicidade e citotoxicidade e indicam a existência de efeitos genotóxicos que não podem ser descartados apenas pela classificação negativa de mutagenicidade. Dessa forma, os resultados obtidos pelo ProTox-3 devem ser interpretados com cautela, uma vez que a ausência de toxicidade prevista não exclui a ocorrência de efeitos adversos em condições experimentais ou clínicas, reforçando a importância de estudos complementares para uma avaliação mais abrangente da segurança da curcumina.

Apesar do perfil favorável observado na maioria dos parâmetros, a curcumina apresentou predição positiva para nefrotoxicidade. Resultado semelhante foi observado para a doxorrubicina, enquanto o ibuprofeno foi classificado como inativo. Embora esse dado sugira cautela na interpretação, estudos experimentais recentes demonstram que a curcumina pode atenuar alterações renais associadas a processos inflamatórios e oxidativos, reduzindo marcadores de lesão renal em diferentes modelos experimentais (MOGHADDAM *et al.*, 2021).

A cardiotoxicidade constitui um parâmetro relevante, com predição positiva para a curcumina e a doxorrubicina, enquanto o ibuprofeno foi classificado como inativo. Para a doxorrubicina, esse resultado é compatível com sua cardiotoxicidade clinicamente estabelecida, associada ao estresse oxidativo, à disfunção mitocondrial e à apoptose celular, fatores que

limitam seu uso terapêutico (BHUTANI *et al.*, 2025). Entretanto, evidências recentes demonstram que a curcumina pode atenuar a cardiotoxicidade induzida pela doxorrubicina por meio da modulação de vias celulares associadas ao estresse oxidativo e à proteção miocárdica, sugerindo potencial cardioprotetor. (AKCA *et al.*, 2025).

A imunotoxicidade apresentou elevada probabilidade de atividade tanto para a curcumina quanto para a doxorrubicina. Contudo, no caso da curcumina, esse resultado pode estar relacionado às suas propriedades imunomoduladoras já amplamente descritas na literatura. Evidências demonstram que a molécula atua sobre receptores toll-like, citocinas inflamatórias e diferentes vias de sinalização associadas à resposta imune, contribuindo para a modulação de processos inflamatórios e imunológicos (HASANZADEH *et al.*, 2020).

A curcumina apresentou DL50 predita de 4.000 mg/kg, superior à do ibuprofeno (299 mg/kg) e da doxorrubicina (205 mg/kg). Segundo os critérios do ProTox-3, valores mais elevados de DL50 indicam menor toxicidade aguda estimada (BANERJEE *et al.*, 2024). Assim, a curcumina demonstrou perfil preditivo mais favorável quanto à toxicidade aguda em comparação aos demais compostos, embora esse resultado não permita estabelecer sua segurança toxicológica global.

3.4 Análise preditiva do perfil farmacocinético das moléculas

A avaliação das propriedades farmacocinéticas e de distribuição das moléculas por meio da plataforma ADMETlab 3.0 permitiu avaliar comparativamente o comportamento previsto para a curcumina, o ibuprofeno e a doxorrubicina, considerando aspectos relacionados à absorção, permeabilidade e biodisponibilidade. A análise desses fatores integra as etapas de desenvolvimento de fármacos, visto que a capacidade de absorção, a transposição de barreiras biológicas e a disponibilidade sistêmica podem determinar a exposição do organismo ao composto.

Tabela 4 – Predição comparativa da absorção, distribuição, metabolismo e excreção das moléculas avaliadas pelo ADMETLab 3.0

	Parâmetro	Curcumina	Ibuprofeno	Doxorrubicina
ABSORÇÃO	Caco-2 - Permeabilidade	- 5.471	- 4.301	- 6.77
	MDCK - Permeabilidade (cm/s)	$1{,}146 \times 10^{-5}$	$2{,}251 \times 10^{-5}$	$4{,}419 \times 10^{-6}$
	PAMPA	---	++	+++
	Pgp - inibidor	--	---	---

	Parâmetro	Curcumina	Ibuprofeno	Doxorrubicina
	Pgp - substrato	---	--	+++
	HIA	---	---	+++
DISTRIBUIÇÃO	PPB	97.1%	97.6%	76.4%
	VDss (L/kg)	0.2	0.16	34.28
	BBB	---	+	---
METABOLISMO	CYP1A2 - inibidor	+++	---	---
	CYP1A2 - substrato	---	---	---
	CYP2C19 - inibidor	-	---	---
	CYP2C19 - substrato	---	+++	---
	CYP2C9 - inibidor	--	---	---
	CYP2C9 - substrato	---	+++	---
	CYP2D6 - inibidor	---	---	---
	CYP2D6 - substrato	++	---	---
	CYP3A4 - inibidor	---	---	---
	CYP3A4 - substrato	---	+++	---
	CYP2B6 - inibidor	+++	---	+++
	CYP2B6 - substrato	---	---	---
	CYP2C8 - inibidor	+++	---	---
EXCREÇÃO	CLplasma (mL/min/kg)	8.52	1.04	14.24
	T1/2 (horas)	1.04	1.45	3.77

Fonte: Silva, J. D. S.; Silva, S. A. S.; Sousa, J.A., 2026; dados obtidos na plataforma ADMETlab 3.0.

Nota: Pgp: glicoproteína P; HIA: absorção intestinal humana; VDss: volume de distribuição em estado estacionário; BBB: barreira hematoencefálica; CLplasma: depuração plasmática; T1/2: meia-vida de eliminação. Probabilidades preditas representadas por símbolos: 0,0–0,1 (---); 0,1–0,3 (--); 0,3–0,5 (-); 0,5–0,7 (+); 0,7–0,9 (++); 0,9–1,0 (+++).

A absorção oral de fármacos depende, entre outros fatores, da permeabilidade intestinal, avaliada por diferentes modelos, como Caco-2, que investiga o transporte através de células com características intestinais; MDCK, que estima a permeabilidade em um modelo celular alternativo; e PAMPA, que avalia a difusão passiva por membranas artificiais. Esses parâmetros são utilizados pela plataforma ADMETlab 3.0 para predizer diferentes aspectos da permeabilidade e contribuir para a avaliação preliminar da absorção de compostos (FU *et al.*, 2024).

Entre os compostos avaliados, de acordo com a Tabela 4, o ibuprofeno apresentou o maior valor de Caco-2 (–4,301), seguido pela curcumina (–5,471) e pela doxorrubicina (–6,77). A mesma tendência foi observada no ensaio MDCK: $2{,}251 \times 10^{-5}$ cm/s para o ibuprofeno, $1{,}146 \times 10^{-5}$ cm/s para a curcumina e $4{,}419 \times 10^{-6}$ cm/s para a doxorrubicina. Considerados dentro da escala e das condições adotadas pela plataforma, esses dados apontam maior permeabilidade

prevista para o ibuprofeno nos dois sistemas celulares, com a curcumina ficando em posição intermediária. Entretanto, a interpretação desses números depende da unidade, da transformação matemática e dos critérios de classificação utilizados pelo modelo. Além disso, é importante ressaltar que a literatura identifica baixa biodisponibilidade oral para a curcumina, sendo assim, os dados previstos na plataforma não devem ser considerados como evidência única (SOHN *et al.*, 2021).

O ensaio PAMPA (*Parallel Artificial Membrane Permeability Assay*) avalia a permeabilidade passiva de compostos por membranas artificiais, sendo útil na investigação preliminar da absorção de fármacos, embora não reproduza os mecanismos de transporte e a complexidade fisiológica do epitélio intestinal (JACOBSEN *et al.*, 2023). Na análise realizada pelo ADMETlab 3.0, a curcumina apresentou classificação ---, enquanto o ibuprofeno e a doxorrubicina receberam ++ e +++, respectivamente, indicando menor permeabilidade passiva predita para a curcumina. Embora esse composto apresente limitações conhecidas de solubilidade aquosa e biodisponibilidade oral, não é possível atribuir diretamente a essas características o resultado obtido. Além disso, como a doxorrubicina é administrada clinicamente por via intravenosa, sua classificação representa apenas uma propriedade molecular predita, não indicando adequação à administração oral.

A análise da glicoproteína P (P-gp), transportador de efluxo dependente de ATP codificado pelo gene ABCB1, amplia a avaliação farmacocinética dos compostos, uma vez que essa proteína participa do transporte de diferentes substâncias através das membranas celulares, podendo influenciar sua absorção, distribuição e concentração intracelular. Na predição realizada pelo ADMETlab 3.0, a doxorrubicina apresentou classificação +++ quanto à possibilidade de atuar como substrato da P-gp, enquanto a curcumina (---) e o ibuprofeno (--) apresentaram classificações preditivas inferiores. Esse resultado é farmacologicamente relevante, considerando que a P-gp pode promover o efluxo da doxorrubicina das células tumorais, reduzindo sua concentração intracelular e contribuindo para o desenvolvimento de resistência à quimioterapia, especialmente em situações de superexpressão desse transportador (MIRZAEI *et al.*, 2022). Em relação à possibilidade de inibição da P-gp, a curcumina apresentou classificação --, enquanto o ibuprofeno e a doxorrubicina receberam classificação ---, indicando menor potencial preditivo de inibição segundo o modelo utilizado.

A absorção intestinal humana (HIA) constitui outro parâmetro relevante na avaliação farmacocinética dos compostos, pois permite estimar a possibilidade de absorção após a

administração oral. Na análise realizada pelo ADMETlab 3.0, a doxorrubicina apresentou classificação +++, enquanto a curcumina e o ibuprofeno receberam classificação ---. Conforme os critérios do modelo, a classificação +++ representa elevada probabilidade de absorção intestinal, por outro lado, as classificações --- obtidas para a curcumina e o ibuprofeno indicam baixa probabilidade de absorção intestinal (FU *et al.*, 2024).

A distribuição corresponde à passagem do fármaco do sangue para os tecidos, influenciando sua ação terapêutica e possíveis efeitos adversos. Esse processo é avaliado por parâmetros como ligação às proteínas plasmáticas, volume aparente de distribuição e permeabilidade à barreira hematoencefálica (HOLT *et al.*, 2019).

A ligação às proteínas plasmáticas (PPB) foi estimada em 97,1% para a curcumina, 97,6% para o ibuprofeno e 76,4% para a doxorrubicina. A PPB é importante na avaliação da distribuição dos fármacos, pois influencia na proporção de moléculas que circulam associadas às proteínas do plasma e na fração que permanece disponível para se distribuir pelos tecidos. Além disso, a ligação proteica também pode modificar a eliminação e favorecer interações entre substâncias que compartilham sítios de ligação. Entretanto, uma elevada ligação proteica não significa, necessariamente, menor eficácia farmacológica, uma vez que a distribuição resulta da combinação entre ligação plasmática, afinidade tecidual, propriedades físico-químicas, transportadores e demais processos farmacocinéticos (DI, 2021).

O volume de distribuição em estado estacionário (VDss) foi estimado em 0,2 L/kg para a curcumina, 34,282 L/kg para a doxorrubicina e 0,16 L/kg para o ibuprofeno. A doxorrubicina demonstrou maior volume de distribuição, enquanto curcumina e ibuprofeno mostraram estimativas menores e próximas entre si. O VDss é um parâmetro aparente que expressa a extensão da distribuição para fora do plasma. Valores elevados podem refletir maior distribuição ou retenção nos tecidos, enquanto valores baixos podem indicar maior permanência relativa no compartimento vascular (HOLT *et al.*, 2019). A estimativa da doxorrubicina é compatível, em termos gerais, com sua ampla distribuição tecidual conhecida. Para a curcumina, o VDss previsto não sugere uma distribuição tecidual extensa, porém, não permite afirmar que a molécula seja incapaz de alcançar tecidos específicos. O ibuprofeno, por sua vez, apresentou distribuição aparente mais restrita que a doxorrubicina.

Na avaliação da permeabilidade pela barreira hematoencefálica (BBB), a curcumina e a doxorrubicina apresentaram classificação negativa (---), enquanto o ibuprofeno recebeu classificação positiva (+), indicando diferenças na penetração cerebral predita. A BBB regula

seletivamente a entrada de substâncias no sistema nervoso central (SNC), sendo influenciada pelas propriedades físico-químicas e pelos mecanismos de transporte e efluxo (WU *et al.*, 2023). Os resultados sugerem menor penetração cerebral da curcumina e da doxorrubicina, enquanto o ibuprofeno apresentou perfil preditivo mais favorável. Entretanto, fatores como formulação, exposição sistêmica e transportadores podem modificar essa distribuição, e as predições não permitem determinar concentrações cerebrais efetivas nem comprovar eficácia ou neurotoxicidade, exigindo validação experimental.

A análise preditiva das interações com isoenzimas do citocromo P450 revelou diferenças entre a curcumina, o ibuprofeno e a doxorrubicina. A curcumina apresentou elevada probabilidade de inibição das isoenzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C8 (+++), além de probabilidade moderada de atuar como substrato da CYP2D6 (++), sugerindo potencial de interferência no metabolismo de fármacos. Entretanto, não apresentou predição relevante de inibição das isoenzimas CYP3A4 e CYP2D6, importantes no metabolismo de diversos medicamentos. A capacidade da curcumina de modular enzimas envolvidas no metabolismo de xenobióticos já foi descrita na literatura e está relacionada à diversidade de seus efeitos farmacológicos (KOTHA; LUTHRIA, 2019). Comparativamente, o ibuprofeno não apresentou predição relevante de inibição das isoenzimas avaliadas, enquanto a doxorrubicina demonstrou elevada probabilidade de inibição apenas da CYP2B6 (+++). Assim, os três compostos apresentaram baixa probabilidade predita de inibição da CYP3A4 e da CYP2D6, embora a curcumina tenha demonstrado maior potencial de interação com outras isoenzimas do sistema citocromo P450.

Conforme a Tabela 4, a depuração plasmática (CL) predita foi de 8,52 mL/min/kg para a curcumina, 14,24 mL/min/kg para a doxorrubicina e 1,04 mL/min/kg para o ibuprofeno. Esse parâmetro representa a capacidade de eliminação do fármaco do plasma, sendo valores mais elevados associados à maior depuração, embora a exposição sistêmica também dependa da dose, biodisponibilidade e distribuição (KORZEKWA; NAGAR, 2023). As meias-vidas ($T_{1/2}$) estimadas foram de 1,04 h, 3,77 h e 1,45 h, respectivamente, indicando o tempo necessário para reduzir a concentração plasmática em 50%, parâmetro influenciado pela depuração e pelo volume de distribuição (KWON, 2019). Entretanto, a meia-vida terminal clínica da doxorrubicina varia aproximadamente entre 20 e 48 horas, devido à sua distribuição multifásica, evidenciando limitações da predição computacional em relação ao comportamento farmacocinético observado clinicamente (UNITED STATES, 2024).

4 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo indicaram que a curcumina apresenta potencial farmacológico promissor, com interações preditas com múltiplos alvos moleculares envolvidos nos processos inflamatórios, na proliferação celular e na carcinogênese. Na avaliação toxicológica, a curcumina apresentou maior DL50 estimada em comparação ao ibuprofeno e à doxorrubicina, sugerindo menor toxicidade aguda. Em relação à doxorrubicina, também apresentou resultados preditivos mais favoráveis quanto à mutagenicidade, citotoxicidade, toxicidade respiratória e neurotoxicidade, embora tenha sido identificado possível risco de imunotoxicidade. Entretanto, limitações relacionadas à biodisponibilidade e ao metabolismo podem restringir sua aplicação terapêutica, evidenciando a necessidade de estratégias farmacêuticas que otimizem sua absorção e distribuição. Considerando a natureza exclusivamente *in silico* do estudo, esses achados não comprovam eficácia ou segurança clínica, sendo necessária sua validação por meio de estudos *in vitro*, *in vivo* e ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS

AKCA, B. *et al*. **Curcumin alleviates doxorubicin-induced cardiotoxicity by modulating apelin expression**. Biomolecules, 2025; 15(10):1416. Disponível em: 10.3390/biom15101416.

ALIYARI M. *et al*. **The PI3K/Akt pathway: a target for curcumin's therapeutic effects.** Journal of Diabetes and Metabolic Disorders, 2025; 17;24(1):52. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s40200-025-01563-2

ALMEIDA, P. S. *et al*. **Sarcopenia e câncer gastrointestinal: abordagem nutricional com foco na suplementação de curcumina**. Arquivos de Gastroenterologia, 2025; 4;62:e24068. Disponível em: https://doi.org/10.1590/S0004-2803.24612024-068

BANERJEE, P. *et al*. **ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals**. Nucleic Acids Research, 2024; v. 52, n. W1, p. W513-W520. Disponível em: https://doi.org/10.1093/nar/gkae303

BANERJEE, S. **Aldo Keto Reductases AKR1B1 and AKR1B10 in Cancer: Molecular Mechanisms and Signaling Networks**. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2021; 1347:65-82. Disponível em: https://doi.org/10.1007/5584_2021_634

BEZÁKOVÁ, L. *et al*. **Inhibition of 12/15 lipoxygenase by curcumin and an extract from *Curcuma longa* L.** Česká a slovenská farmacie, 2014; v. 63, n. 1, p. 26-31. Disponível em: PMID: 24568335

BHUTANI, V. *et al*. **Doxorubicin-induced cardiotoxicity: a comprehensive update**. Journal of Cardiovascular Development and Disease, 2025; v. 12, n. 6, p. 207. Disponível em: https://doi.org/10.3390/jcdd12060207

BOOZARI, M. *et al*. **Impact of curcumin on toll-like receptors**. Journal of Cellular Physiology, 2019; v. 234, n. 8, p. 12471-12482. Disponível em: https://doi.org/10.1002/jcp.28103

CAMBIER, S. *et al*. **The chemokines CXCL8 and CXCL12: molecular and functional properties, role in disease and efforts towards pharmacological intervention**. Cellular & Molecular Immunology, 2023; v. 20, p. 217-251. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41423-023-00974-6

DEV, S. S. *et al*. **Receptor Tyrosine Kinases and Their Signaling Pathways as Therapeutic Targets of Curcumin in Cancer**. Frontiers in Pharmacology, 2021; v. 12, p. 772510. Disponível em: |https://doi.org/10.3389/fphar.2021.772510

DI, L. **An update on the importance of plasma protein binding in drug discovery and development.** Expert Opinion on Drug Discovery, 2021; *16*(12), 1453–1465. Disponível em: https://doi.org/10.1080/17460441.2021.1961741

ERSHOV, P. V. *et al*. **Curcumin and Its Protein Targets: Literature Review and Systems Biology Analysis**. Phytotherapy Research, 2026; 40, n. 6: 3544–3564. Disponível em: https://doi.org/10.1002/ptr.70320

FU, L. *et al*. **ADMETlab 3.0: an updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support**. Nucleic Acids Research, 2024; V 52, E 1, P 422-431. Disponível em: https://doi.org/10.1093/nar/gkae236

HALEGOUA-DEMARZIO, D. *et al*. **Liver injury associated with turmeric—a growing problem: ten cases from the Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN).** The American Journal of Medicine, 2023; v. 136, n. 2, p. 200–206. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2022.09.026

HASANZADEH, S. *et al*. **Curcumin: an inflammasome silencer**. Pharmacological Research, 2020; v. 159, p. 104921. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104921

HOLT, K. *et al*. **Methods to Predict Volume of Distribution.** Current Pharmacology Reports, 2019; 5(5): 391-399. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s40495-019-00186-5

HONG, J. *et al*. **Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related beta-diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A2, cyclooxygenases and 5-lipoxygenase**. Carcinogenesis, 2004; v. 25, n. 9, p. 1671-1679. Disponível em: https://doi.org/10.1093/carcin/bgh165

JACOBSEN, A.C. *et al*. **Commercially Available Cell-Free Permeability Tests for Industrial Drug Development: Increased Sustainability through Reduction of In Vivo Studies.** Pharmaceutics, 2023; 15(2), 592. Disponível em: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020592

JENČA, A. *et al*. **Herbal Therapies for Cancer Treatment: A Review of Phytotherapeutic Efficacy**. Biologics, 2024; v. 18, p. 229-255. Disponível em: https://doi.org/10.2147/BTT.S484068

KABIR, M. T. *et al*. **Potential role of curcumin and its nanoformulations in the treatment of various types of cancer**. Biomolecules, 2021; v. 11, p. 392. Disponível em: https://doi.org/10.3390/biom11030392

KASI, P. D. *et al*. **Molecular targets of curcumin for cancer therapy: an updated review**. Tumour Biology, 2016; v. 37, n. 10, p. 13017-13028. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s13277-016-5183-y

KIM D. **Roles of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) in homeostasis and diseases**. Journal of Biomedical Science, 2021; 28, 41. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12929-021-00737-3

KOEBERLE, A. *et al*. **Curcumin blocks prostaglandin E2 biosynthesis through direct inhibition of the microsomal prostaglandin E2 synthase-1**. Molecular Cancer Therapeutics, 2009; v. 8, n. 8, p. 2348-2355. Disponível em: https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0290

KOTHA, R. R.; LUTHRIA, D. L. **Curcumin: Biological, Pharmaceutical, Nutraceutical, and Analytical Aspects**. Molecules, 2019; v. 24, p. 2930. Disponível em: https://doi.org/10.3390/molecules24162930

Korzekwa K.; Nagar S. **Process and System Clearances in Pharmacokinetic Models: Our Basic Clearance Concepts Are Correct**. Drug Metabolism and Disposition, 2023; 51(4):532-542. Disponível em: https://dx.doi.org/10.1124/dmd.122.001060

KWON, Y. **A new pharmacokinetic approach for a better understanding of the relationship between the terminal half-life of drug and its physiologically based pharmacokinetic parameters**. Journal of Pharmaceutical Sciences, 2019; v. 109, n. 3, p. 1421-1423. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.xphs.2019.12.010

LEBLANC, K. *et al*. **Curcumin and Cancer-Related Inflammation**. Nutrients, 2026; v. 18, n. 10, p. 1636. Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu18101636

LIN, J. K. **Molecular targets of curcumin**. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2007 v. 595, p. 227-243. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_10

MENDONÇA, L. M. *et al*. **Evaluation of the cytotoxicity and genotoxicity of curcumin in PC12 cells.** Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis, 2009; v. 675, n. 1–2, p. 29–34. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.02.003

MIRZAEI, S. *et al.* **Advances in understanding the role of P-gp in doxorubicin resistance: Molecular pathways, therapeutic strategies, and prospects.** Drug Discovery Today, 2022; V 27, E 2, P 436-455. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.09.020

MOGHADDAM, S. J. *et al*. **Curcumin and kidney diseases: a review of preclinical and clinical studies**. BioFactors, 2021; 47(5):693-705. Disponível em: 10.1002/biof.1766.

MOON, Y. *et al*. **Curcumin suppresses interleukin 1β-mediated microsomal prostaglandin E synthase 1 by altering early growth response gene 1 and other signaling pathways**. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2005; v. 315, n. 2, p. 788-795. Disponível em: https://doi.org/10.1124/jpet.105.084434

MOON, D. O. **Curcumin in Cancer and Inflammation: An In-Depth Exploration of Molecular Interactions, Therapeutic Potentials, and the Role in Disease Management**. International Journal of Molecular Sciences, 2024; v. 25, n. 5, p. 2911. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms25052911

NAIR, A. *et al*. **Non-curcuminoids from turmeric and their potential in cancer therapy and in anticancer drug delivery formulations**. Biomolecules, 2019; v. 9, p. 13. Disponível em: https://doi.org/10.3390/biom9010013

NAKADATE, K. *et al.* **Anti-Inflammatory Actions of Plant-Derived Compounds and Prevention of Chronic Diseases: From Molecular Mechanisms to Applications.** Int. J. Mol. Sci, 2025; 26(11), 5206. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms26115206

NATH, P.R.; ISAKOV, N. **PKCθ-regulated signalling in health and disease**. Biochemical Society Transactions, 2014; 42(6):1484-9. Disponível: https://doi.org/10.1042/BST20140180

NICOLETTO, R. E.; OFNER, C. M. **Cytotoxic mechanisms of doxorubicin at clinically relevant concentrations in breast cancer cells**. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2022; v. 89, n. 3, p. 285-311. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00280-022-04400-y

PENG, Y. *et al*. **Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures**. Drug Design, Development and Therapy, 2021; v. 15, p. 4503-4525. Disponível em: https://doi.org/10.2147/DDDT.S327378

RADMARK, O. *et al*. **5-Lipoxygenase, a key enzyme for leukotriene biosynthesis in health and disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)**. Molecular and Cell Biology of Lipids, 2015; v. 1851, n. 4, p. 331-339. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.08.012

RAGHAV, K. P. S.; MOASSER, M. M. **Molecular Pathways and Mechanisms of HER2 in Cancer Therapy**. Clinical Cancer Research, 2023; v. 29, n. 13, p. 2351-2361. Disponível em: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-22-0283

SNODGRASS, R. G.; BRÜNE, B. **Regulation and functions of 15-lipoxygenases in human macrophages**. Frontiers in Pharmacology, 2019; v. 10, artigo 719. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00719

SOFLAEI, S. S. *et al*. **Curcumin: A Natural Pan-HDAC Inhibitor in Cancer**. Current Pharmaceutical Design, 2018; v. 24, n. 2, p. 123-129. Disponível em: http://dx.doi.org/10.2174/1381612823666171114165051

SOHN, S.I. *et al*. **Biomedical Applications and Bioavailability of Curcumin-An Updated Overview**. Pharmaceutics; 2021; 7;13(12):2102. Disponível em: https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122102

UNITED STATES. Food and Drug Administration (FDA). **Doxorubicin hydrochloride injection: prescribing information**. Silver Spring, MD: FDA, 2024. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/050629Orig1s033Correctedlbl.pdf. Acesso em: 15 nov. 2026.

VANE, J. R.; BOTTING, R. M. **Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs**. American Journal of Medicine, 1998; v. 104, n. 3A, p. 2S-8S. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00203-9

WU, D. *et al*. **The blood–brain barrier: Structure, regulation and drug delivery.** Signal Transduction and Targeted Therapy, 2023; 8, 217. Disponível em: https://doi.org/10.1038/s41392-023-01481-w

ZENG, L. *et al*. **Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of 10 Types of Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of 31 Randomized Controlled Trials**. Frontiers in Immunology, 2022; v. 13. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.896476

ZHAO, F. *et al*. **Curcumin and its major metabolites inhibit the inflammatory response induced by lipopolysaccharide: translocation of nuclear factor-κB as potential target**. Molecular Medicine Reports, 2015; v. 11, n. 4, p. 3087-3093. Disponível em: https://doi.org/10.3892/mmr.2014.3079