

As principais atividades de curcuminóides: uma revisão

The main activities of curcuminoids: a review

Las principales actividades de los curcuminoides: una revisión

Recebido: 17/09/2022 | Revisado: 29/09/2022 | Aceitado: 03/10/2022 | Publicado: 16/10/2022

Maria das Graças Cardoso Tavares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3278-0051>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: maria.cardoso.tavares@ics.ufpa.br

Rayan Fidel Martins Monteiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6642-4488>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: rayanfidel@hotmail.com

José Ciriaco Pinheiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8376-3086>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: ciriaco@ufpa.br

Ossalin de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3895-0952>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: ossalin@ufpa.br

Gilmara de Nazareth Tavares Bastos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4899-6500>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: bastosgnt@gmail.com

Heriberto Rodrigues Bitencourt

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0003-2876>
Universidade Federal do Pará, Brasil
E-mail: eriberto@ufpa.br

Resumo

A curcumina é uma cetona natural muito utilizada na Ásia e que deriva da cúrcuma (*Cúrcuma longa*). Atualmente, vários estudos relacionados a estrutura e atividade de derivados de curcumina têm demonstrado moléculas com diferentes atividades biológicas, tais como antiprotozoária, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, anticancerígena, antioxidante, entre outros. Neste sentido, este trabalho buscou realizar uma revisão bibliográfica e avaliar a preferência das publicações dos análogos da curcumina nas últimas duas décadas (2001- 2021), com atividades biológicas. As principais fontes de pesquisa adotadas foram Base de Periódico Capes, Google Acadêmico e ScienceDirect. No decorrer da pesquisa, dezenas de atividades foram relatadas pelos autores, mas, com destaque para o efeito antioxidante, seguido de estudos anticâncer e anti-inflamatório, dentre os artigos pesquisados. Desta forma, esta revisão revelou que muito se tem focado nos estudos das características biológicas das curcuminas e seus derivados, porém, com determinada preferência para atividades relacionadas a de grande utilidade para a sociedade.

Palavras-chave: Curcuminas; Curcuminóides; Atividade biológica.

Abstract

Curcumin is a natural ketone widely used in Asia and derived from turmeric (*Curcuma longa*). Several studies related to the structure and activity of curcumin derivatives have demonstrated molecules with different biological activities, such as antiprotozoal, antifungal, anti-inflammatory, analgesic, anticancer, antioxidant, among others. In this sense, this work sought to carry out a literature review and evaluate the preference of publications of curcumin analogs from the last two decades (2001-2021), with biological activities. The primary research sources adopted were Capes Journal Base, Google Scholar, and ScienceDirect. In the course of the research, dozens of activities were reported by the authors, but, with emphasis on the antioxidant effect, followed by anticancer and anti-inflammatory studies, among articles researched. In this way, this review revealed that much has been focused on the studies of the biological characteristics of curcumins and their derivatives, however, with a preference for activities related to those of great utility for society.

Keywords: Curcumins; Curcuminoids; Biological activity.

Resumen

La curcumina es una cetona natural ampliamente utilizada en Asia y derivada de la cúrcuma (*Curcuma longa*). Actualmente, varios estudios relacionados con la estructura y actividad de los derivados de la curcumina han

demonstrado moléculas con diferentes actividades biológicas, como antiprotozoaria, antifúngica, antiinflamatoria, analgésica, anticancerígena, antioxidante, entre otras. En ese sentido, este trabajo buscó realizar una revisión bibliográfica y evaluar la preferencia de publicaciones de análogos de curcumina de las últimas dos décadas (2001-2021), con actividades biológicas. Las principales fuentes de investigación adoptadas fueron la base de revistas Capes Journal Base, Google Académico y ScienceDirect. En el transcurso de la investigación, decenas de actividades fueron relatadas por los autores, pero, con énfasis en el efecto antioxidante, seguido de estudios anticancerígenos y antiinflamatorios, entre los artículos investigados. De esta forma, esta revisión reveló que mucho se ha centrado en los estudios de las características biológicas de las curcuminas y sus derivados, sin embargo, con cierta preferencia por actividades relacionadas con aquellas de gran utilidad para la sociedad.

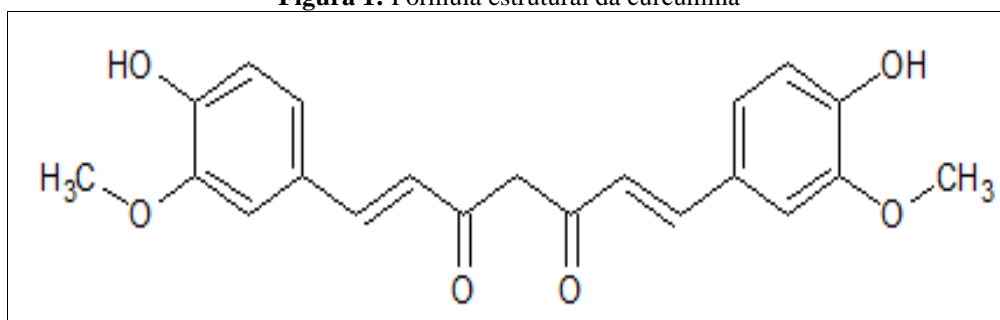
Palabras clave: Curcuminas; Curcuminoides; Atividade biológica.

1. Introdução

Estudos relacionados à química de substâncias têm produzido importantes publicações em todo o mundo e as pesquisas das atividades biológicas de certas substâncias vêm ganhando destaque em novos trabalhos (Abid et al., 2019). Menegatti et al., (2001) relatam sobre a importância e a complexidade da construção de novos compostos orgânicos com finalidade farmacológica, uma vez que é possível obter novas substâncias, como os análogos de curcuminóides, visando potencializar os efeitos de moléculas já conhecidas.

Curcumina ou curcuminóide é uma cetona de origem natural obtida da *Curcuma longa*, um arbusto perene endêmico encontrado na Índia e que tem no seu rizoma a curcumina, um composto que corresponde com cerca de 2% do peso do rizoma (Sueth-Santiago et al., 2015). Essa substância, cuja estrutura química geral está demonstrada na Figura 1, tem recebido grande atenção nas últimas décadas devido possuir atividades biológicas que são atribuídas a certos grupos funcionais presentes em sua estrutura química. Ela é utilizada como referência para a produção de análogos, pela modificação de parte da molécula que, de acordo com a literatura, possuem propriedades farmacológicas específicas. Por exemplo, Araujo e Leon (2001) apontam que a ação anti-inflamatória se deve a hidroxila fenólica. Assim, caso se busque uma ampliação desse efeito, poder-se-ia substituir os hidrogênios do anel aromático por outros grupos funcionais.

Figura 1: Fórmula estrutural da curcumina



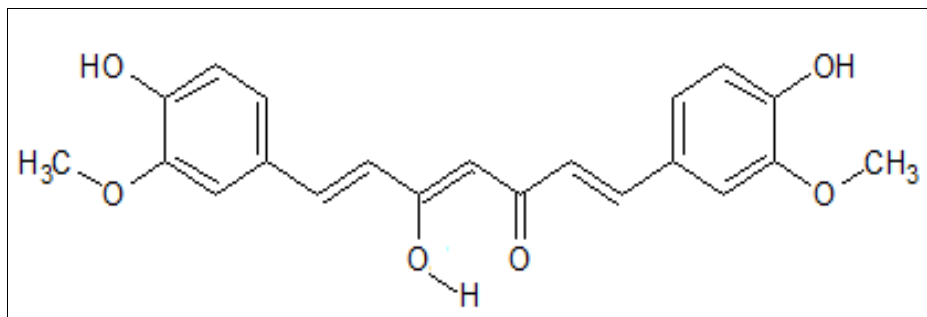
Fonte: Autores (2022).

A obtenção de análogos sintéticos da curcumina pode ser feita de diversas maneiras, utilizando reações de substituição e modificação das hidroxilas ou de grupos metoxilas. Assim, a substância pode ter sua estrutura química modificada para uma provável ampliação dos seus efeitos, uma vez que já é estabelecido que parte de sua estrutura química possui uma determinada atividade biológica, como apontado por Nouredin et al., (2019) e Friedman et al. (2009). Vários análogos de curcuminas monocarboxiladas são descritos na literatura como compostos com diversas atividades biológicas, tais como, antitumoral, antiangiogênese, antioxidante, anti-inflamatória, entre outras (Bitencourt et al., 2020).

Acompanhando as publicações a respeito dessas substâncias, verifica-se que a busca pela síntese de análogos de curcuminóides, em parte, advém do fato da aplicação desta substância na terapia ser limitada, em decorrência da sua baixa

solubilidade aquosa que resulta em pouca biodisponibilidade, além da sua estrutura química ser deslocada para a forma enol, devido ao tautomerismo ceto-enol da curcumina (Figura 2) (Oglah & Mustafa, 2020).

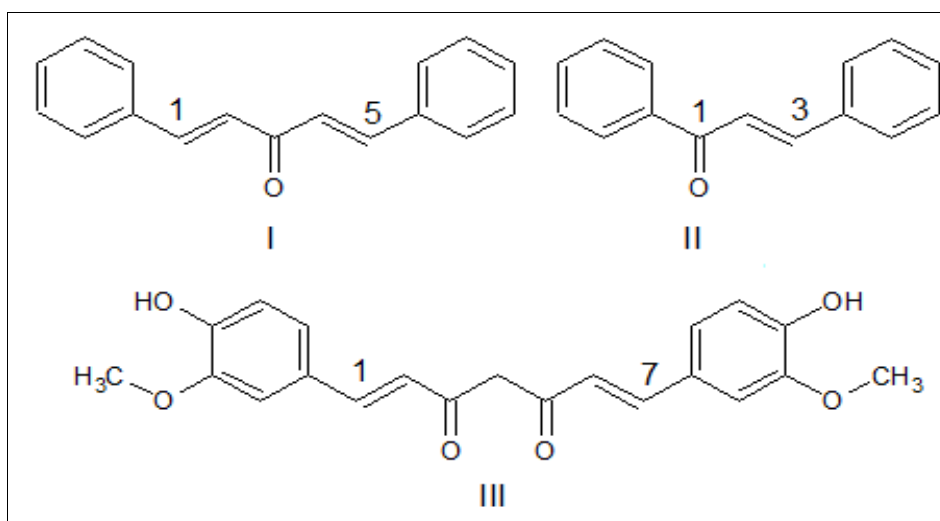
Figura 2: Fórmula estrutural ceto-enólica da curcumina.



Fonte: Autores (2022).

Um dos mais conhecidos análogos da curcumina é a Dibenzalacetona, uma molécula cujo esqueleto carbônico dá origem a uma classe de compostos que possuem uma di-enona acíclica ligada a grupos arilas em ambas as posições beta. Estas estruturas se assemelham aos curcuminóides (1,7-diaril-heptanos) e às chalconas (1,3-diaril-propanos), pois possuem uma estrutura do tipo 1,5-difenil-1,4-pentadien-3-ona (Figura 3) e também possuem ação antioxidante, bem como anti-inflamatória, e tem sido usada na indústria farmacêutica na produção de protetores solares e cosméticos (Rosende et al., 2020).

Figura 3: Fórmulas estruturais da dibenzalacetona (I), chalcona (II) e curcumina (III), indicando a semelhança entre os esqueletos carbônicos entre si, que são do tipo, 1,5-diaril, 1,3-diaril e 1,7-diaril, respectivamente.

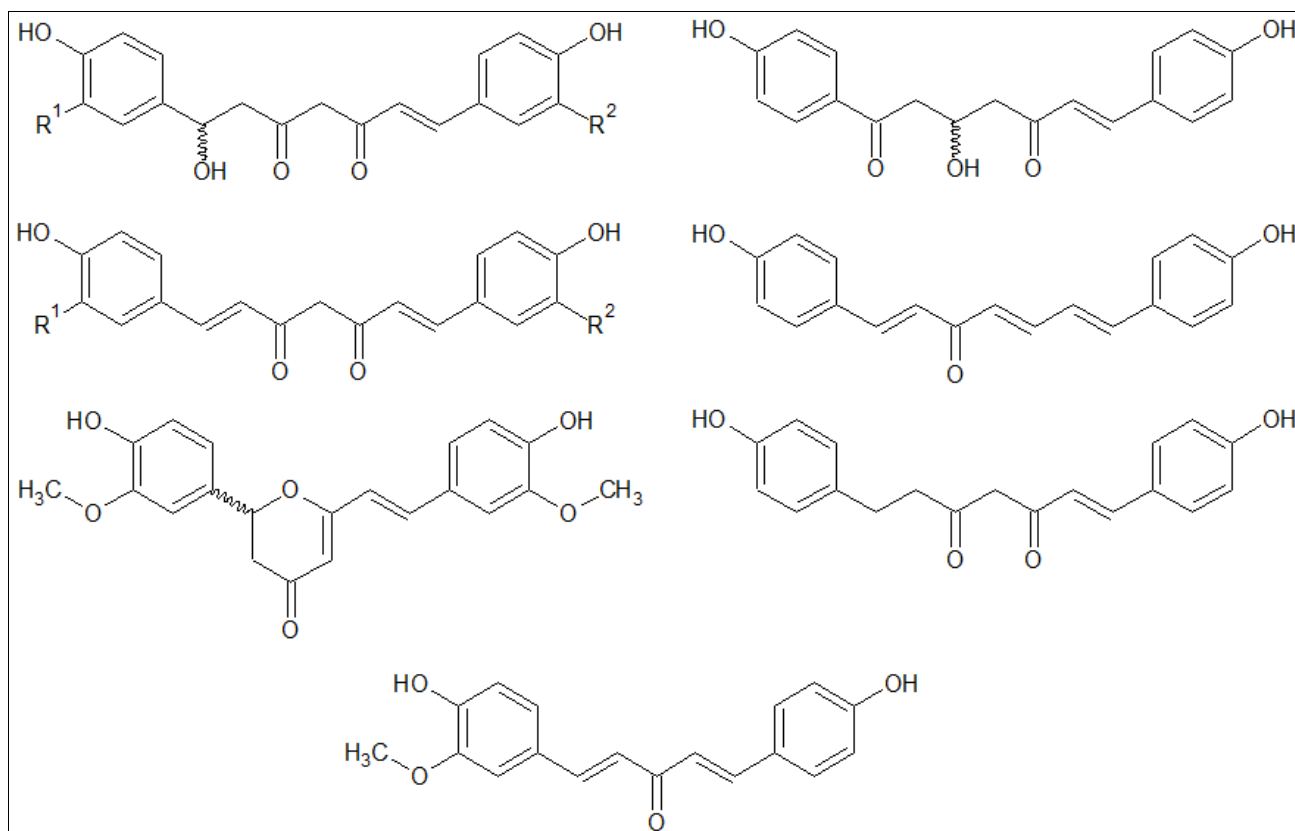


Fonte: Autores (2022).

A modificação química na estrutura da curcumina possibilita a obtenção da melhoria da farmacocinética e de suas propriedades farmacológicas (Ferrari et al., 2011; Ogori et al., 2006). Assim, diferentes rotas sintéticas têm sido empregadas para desenvolver novos derivados com a possibilidade de novos efeitos biológicos ou melhorar as atividades existentes (Ahmed et al., 2019). A síntese de derivados inéditos da Dibenzalacetona, pode se dar por meio da biotransformação, com uso de microorganismos vivos ou isolados, ou pela via clássica que é a reação de condensação de Claisen-Schmidt (Bitencourt et al., 2020). Sueth-Santiago et al., (2015) trazem alguns exemplos de derivados de curcuminóides (Figura 4), onde são observados diversos análogos da curcumina, uma vez que todos eles possuem uma estrutura bastante semelhante, mas que

tiveram alguns pontos substituídos, adicionados ou eliminados quando comparados à curcumina. Por exemplo, enquanto que na fórmula estrutural da curcumina há um grupo metoxila na posição 3 do grupamento arila, nos análogos da curcumina a metoxila é representada por um substituinte qualquer (R1 ou R2), que de acordo com a legenda, poderia ser o hidrogênio, o que alteraria a ação biológica. De modo, geral as modificações químicas podem ser realizadas nos anéis aromáticos, na carbonila, na cadeia carbônica, bem como nos grupos funcionais ((Sueth-Santiago et al., 2015).

Figura 4: Análogos derivados de curcuminóides.



Fonte: Sueth-Santiago et al. (2015), modificado.

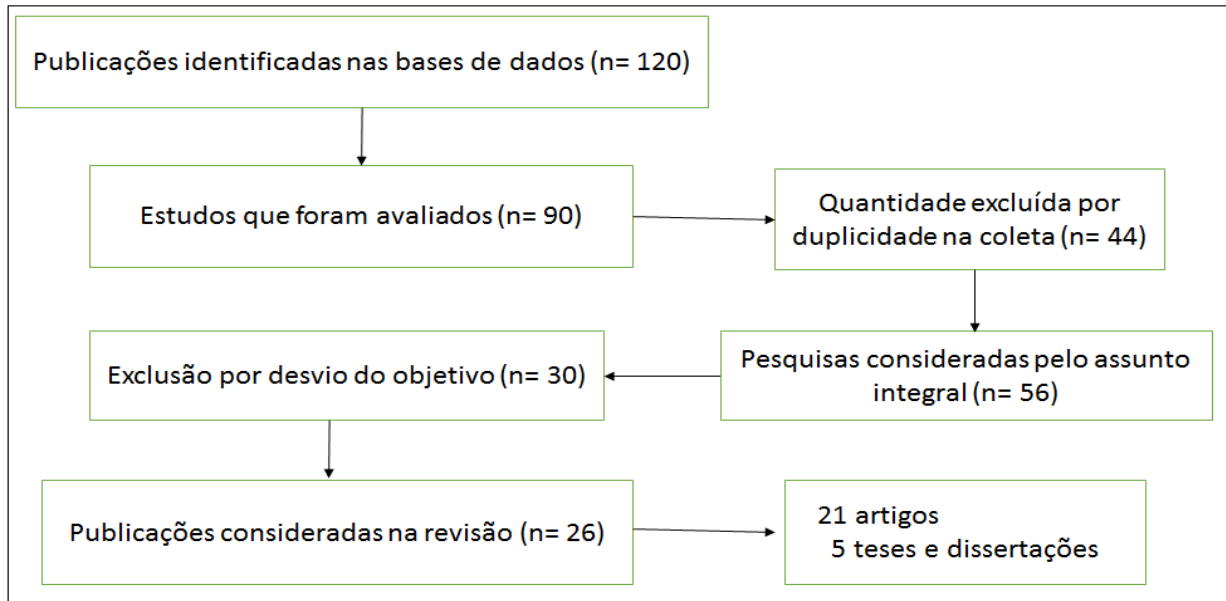
A grande variedade de atividades biológicas dos derivados de curcuminóides faz com que estes possuam uma considerável gama de aplicações e, por conseguinte, potencial de pesquisa. Algumas dessas atividades são mais estudadas do que outras. Assim, este artigo busca determinar quais são as atividades biológicas mais relatadas desses compostos, na literatura.

2. Metodologia

Esta revisão utilizou artigos acadêmicos, dissertações de mestrado e teses de doutorado nos bancos de dados online Base de Periódico Capes, Google Acadêmico e ScienceDirect, cujas palavras chaves foram “curcuminas”, “curcuminóides”, “atividades biológicas de análogos de curcuminóides” e “synthesis and biological activities of curcumin analogue”. Assim, esta revisão bibliográfica se deu de forma integrativa, conforme indica Pereira et al. (2018), e consultou publicações referentes ao período compreendido entre 2001 a 2021, que realizaram pesquisa em curcuminóides. Dos estudos selecionados, foram considerados aqueles que, de fato, sintetizaram algum análogo da curcumina e que apresentaram, concomitantemente, estudo

de alguma atividade biológica, totalizando 26 publicações, representadas no fluxograma, sendo 21 artigos e 5 teses/dissertações (Figura 5).

Figura 5: Fluxograma representativo da metodologia utilizada para a seleção das publicações.



Fonte: Autores (2022).

3. Resultados e Discussão

De acordo com a metodologia adotada foram selecionados 21 artigos (Quadro 1), os quais se dispõem em ordem cronológica, bem como, com as suas respectivas atividades biológicas, título e autoria. Alguns destes artigos relatam mais de uma atividade biológica.

Quadro 1: Artigos de análogos da curcumina que apresentaram atividade biológica.

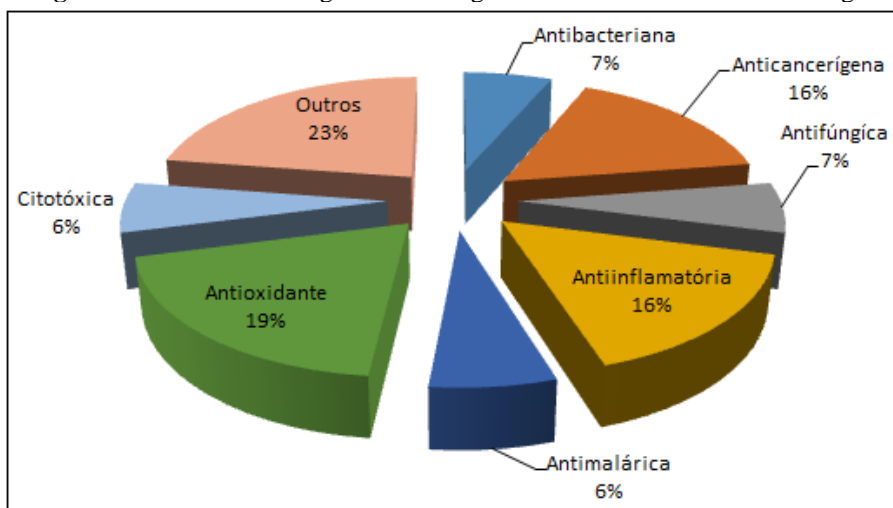
Título	Atividade biológica	Ano	Autores
Synthesis of curcumin analogues as potential antioxidant, cancer chemopreventive agents	Antioxidante e quimiopreventiva	2004	Youssef et al.
Anti-oxidant activities of curcumin and related enones	Antioxidante	2005	Weber et al.
Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents	Antioxidante, inibidor da ciclooxigenase e anti-inflamatória	2005	Selvam et al.
Synthesis and biological evaluation of aromatic enones related to curcumin	Inibidor da angiogênese e de crescimento de células endoteliais	2005	Robinson et al.
Synthesis and biological analysis of new curcumin analogues bearing an enhanced potential for the medicinal treatment of cancer	Anticancerígena	2006	Ohuri et al.
Metabolism and anticancer activity of the curcumin analogue, dimethoxycurcumin	Anticancerígena	2007	Tamvakopoulos et al.
Synthesis and evaluation of curcumin analogues as potential thioredoxin reductase inhibitors	Inibidor da tioredoxina reductase	2008	Qiu et al.
Synthesis and exploration of novel curcumin analogues as anti-malarial agents	Antimalárica	2008	Mishra et al.
Synthesis, crystal structure and anti-inflammatory properties of curcumin analogues	Anti-inflamatória	2009	Liang et al.
Curcumin analogues as possible anti-proliferative & anti-inflammatory agents	Antiproliferativa Anti-inflamatória	2011	Katsori et al.
Synthesis and preliminary evaluation of curcumin analogues as cytotoxic agents	Citotóxica	2011	Zhang et al.
Biological activity, design, synthesis and structure activity relationship of some novel derivatives of curcumin containing sulfonamide	Antibacteriana; Antifúngica, citotóxica e anti-inflamatória	2013	Lal et al.
Synthesis and characterization of ligational behavior of curcumin drug towards some transition metal ions: Chelation effect on their thermal stability and biological activity	Antibacteriana e Antifúngica	2013	Refat
Síntese e avaliação da atividade antimalárica de compostos derivados da curcumina	Antimalárica	2014	Gomes et al.
Anti-inflammatory effects of novel curcumin analogs in experimental acute lung injury	Antioxidante	2015	Zhang et al.
Evaluación de la actividad antiartrítica sobre un modelo múrido de una molécula análoga a curcumina	Anti-inflamatória	2017	López et al.
Synthesis and anti-oxidant activity of dibenzalketones	Antioxidante	2017	Raju; Vinod e Mulukuri
Synthesis and evaluation of anti-cancer activities of mono-carbonyl curcumin analogs	Anticancerígena	2018	Zhang et al.
Microwave assisted synthesis of dibenzalacetone derivatives and study of their potential antioxidant activities	Antioxidante	2019	Budiati; Soewandi e Soegianto
Full spectroscopic characterization and cytotoxicity activity of synthetic Dibenzalacetone derivatives.	Anticancerígena	2021	De Oliveira et al.
A avaliação da curcumina e análogos como potenciais inibidores da enzima uréase	Inibidor da uréase	2021	Araujo; Da Silva

Fonte: Autores (2022).

Uma vez que alguns artigos descrevem mais de uma atividade biológica investigada, o resultado da pesquisa sobre as atividades biológicas dos derivados de curcuminóides foi expresso em porcentagem. Sendo que 19% das atividades biológicas discorreram sobre a atividade antioxidante; 16% relatam sobre atividade anti-inflamatória e, igual valor, para a atividade

anticancerígena; as atividades antibacteriana e antifúngica responderam com 7%, cada; 6% foi encontrado para antimalárica e citotóxica, nas publicações analisadas. As demais atividades biológicas foram incluídas em “outros”, tais como, antiproliferativa, inibidor da angiogênese, de crescimento de células endoteliais, inibidor de urease, quimioprevenção e tioredoxina reductase (enzima fundamental na redução de espécies reativas de oxigênio) e inibidor da ciclooxigenase, que somadas juntas contribuíram com 23% no total (Figura 6).

Figura 6: Atividades biológicas de análogos da curcumina relatadas em artigos.



Fonte: Autores (2022).

Além da pesquisa em artigos (Quadro 1), foi feita a pesquisa no banco de tese e dissertação no Portal de Periódico Capes, que seguiram os mesmos critérios usados na seleção dos artigos. Neste caso, obtiveram-se três dissertações e duas teses as quais se dispuseram, também, em ordem cronológica e com suas respectivas atividades biológicas, título e autoria (Quadro 2). É possível notar que, basicamente, pesquisam-se as mesmas atividades apontadas pelos artigos discutidos anteriormente, com exceção da atividade leishmanicida.

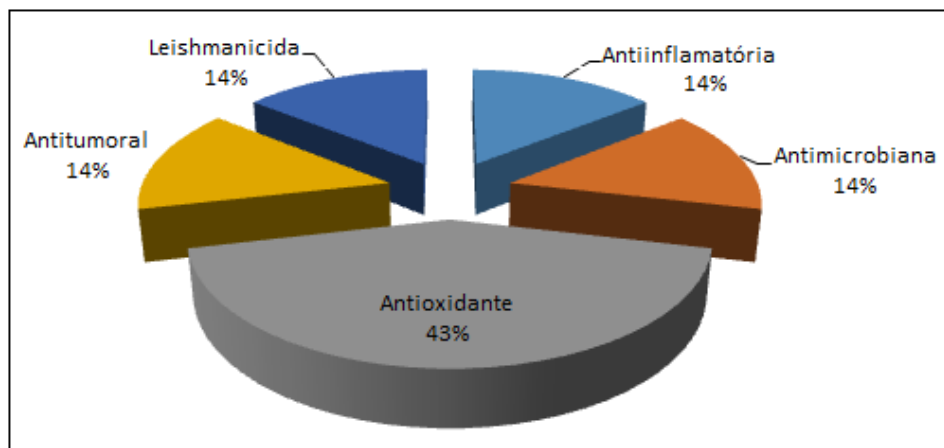
Quadro 2: Levantamento feito no portal de tese e dissertação do Portal Capes.

Título	Atividade biológica	Ano	Autores
Síntese e modificações estruturais de derivados curcuminóides e avaliação de suas atividades anti-leishmania.	Leishmanicida	2000	Gomes
Efeitos de Curcuminóides Modificados nas Propriedades Físico-Químicas de Membranas: Propriedades Físico-Químicas de Membranas: Antitumoral	Antioxidante e antitumoral	2015	Marques
Síntese de novos análogos de curcumina com potenciais atividades biológicas	Antioxidante	2018	Lopes
Avaliação da atividade antimicrobiana de curcuminóides e estudo de suas reações de fragmentação em fase gasosa por espectrometria de massas sequencial.	Antimicrobiana	2019	Vieira
Avaliação da capacidade antioxidante e anti-inflamatória da <i>Curcuma longa</i> , em diferentes tecidos de camundongos saudáveis e/ou com colite ulcerativa moderada induzida por sulfato de sódio dextrana.	Antioxidante e anti-inflamatória	2019	Araujo

Fonte: Autores (2022).

Assim como alguns artigos descrevem mais de uma atividade biológica investigada, o mesmo foi observado nas teses e dissertações pesquisadas no Portal Capes. Assim, a atividade antioxidante representou 43% do total e 14% para cada uma das demais atividades, que são anti-inflamatória, antimicrobiana, leishmanicida e antitumoral (Figura 7).

Figura 7: Atividades biológicas de análogos da curcumina relatadas em teses e dissertações do Portal Capes.



Fonte: Autores (2022).

As dissertações e teses, tal qual os artigos, priorizaram as pesquisas acerca da atividade antioxidante das curcuminas e seus análogos. Logo, identifica-se que a maioria das publicações pesquisadas, no geral, discutiu atividades biológicas com impacto sobre doenças vasculares. Essas doenças, de acordo com Borges et al. (2019), podem ocasionar lesão tecidual provocada pelo estresse oxidativo, uma condição onde há excesso de espécies reativas de oxigênio (ERO) no organismo. Como as patologias de origem circulatórias vêm relatando altos índices de morbi/mortalidade em humanos, justifica-se o grande interesse nas pesquisas dos autores sobre as atividades antioxidante e citoprotetora das curcuminas.

Outra questão observada é que muitos dos trabalhos pesquisados utilizam a substância já sintetizada por outrem. A partir da interpretação do resultado apresentado na Figura 6, é possível observar que as principais atividades relatadas aos curcuminóides são as atividades antioxidante, anti-inflamatória e anticancerígena, o que reflete não só as principais linhas de atividades biológicas trabalhadas, mas também, as principais atividades biológicas dessa classe de substância.

4. Conclusão

Muito se tem pesquisado sobre os benefícios dos curcuminóides na terapêutica devido, principalmente, as suas propriedades biológicas que são comprovadamente eficazes para várias patologias e ainda guardam um imenso potencial de pesquisas. Mas, é necessário que haja mais buscas com os derivados de curcuminas, a fim de aumentar a eficiência das ações terapêuticas e, também, a descoberta de outras que possam ajudar na produção futura de medicamentos. Assim, é valioso impulsionar novas pesquisas em torno desse tema para poder agregar mais informações e conhecimento sobre a importância da curcumina, substância encontrada no rizoma do açafrão-da-terra e que tantos benefícios demonstra ter para a ciência. O presente trabalho sugere pesquisas futuras e continuidade de estudos para uma maior exploração do potencial dessa classe de substância, os curcuminóides.

Agradecimentos

Os autores agradecem a UFPA e a CAPES pelo apoio a pesquisa.

Referências

- Abid, S., Abdula, A. M., Al Marjani, M. & Abdulhameed, Q. (2019). Synthesis, antimicrobial, antioxidant and docking study of some novel 3, 5-disubstituted-4, 5-dihydro-1H-pyrazoles incorporating imine moiety. *Egyptian Journal of Chemistry*, 62(4), 739-749.
- Ahmed, M., Qadir, M. A., Shafiq, M. I., Muddassar, M., Samra, Z. Q. & Hameed, A. (2019). Synthesis, characterization, biological activities and molecular modeling of Schiff bases of benzene sulfonamides bearing curcumin scaffold. *Arabian Journal of Chemistry*, 12(1), 41-53.
- Araujo, C. A. C. & Leon, L. L. (2001). Atividades Biológicas da Curcuma Longa L. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 96, 723-728.
- Araujo, D. P. & Da Silva, E. H. (2021). A avaliação da curcumina e análogos como potenciais inibidores da enzima urease: the evaluation of the curcumin and analogues as potential inhibitors of the Urease Enzyme. *Brazilian Journal of Production Engineering*, 17-29.
- Araújo, O. R. P. (2019). *Avaliação da capacidade antioxidante e anti-inflamatória da Curcuma Longa, em diferentes tecidos de camundongos saudáveis e/ou com colite ulcerativa moderada induzida por sulfato de sódio dextrana*. 142 f. Tese (Doutorado em Química e Biotecnologia) – Instituto de Química e Biotecnologia, Programa de Pós Graduação em Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, Maceió-AL.
- Bitencourt, H. R., Marinho, A. M. R., Feitosa, A. O., Pinheiro, J. C., Mendonça, J. T. C., Romero, O. A. S. & Rodrigues, S. M. S. (2020). Síntese de Análogo da Curcumina: (1E, 4E)-1, 5-Bis-(2-metóxi-fenil)-penta-1, 4-dien-3-ona. *Brazilian Applied Science Review*, 4(3), 2021-2029.
- Borges, J., Saturnino, K., Cruz, V. & Araújo, E., (2019). Ação Antioxidante da Curcumina (Curcuma Longa L.) na Injúria de Isquemia e Reperusão Tecidual. *Enciclopédia Biosfera*, 16(29).
- Budiati, T., Soewandi, A., & Soegianto, L. (2019). Microwave-assisted Synthesis of Dibenzalacetone Derivatives and Study of their Potential Antioxidant Activities. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 11(9), 11-16.
- De Oliveira, M. M., Nogueira, C. E., Almeida-Neto, F. W. Q., Santos, H. S., Teixeira, A. M., de Lima-Neto, P. & Barros-Nepomuceno, F. W. A. (2021). Caracterização Espectroscópica Completa e Atividade de Citotoxicidade de Derivados Sintéticos de Dibenzacetona. *Journal of Molecular Structure*, 1231, 129670.
- Ferrari, E., Pignedoli, F., Imbriano, C., Marverti, G., Basile, V., Venturi, E. & Saladini, M. (2011). Newly synthesized curcumin derivatives: crosstalk between chemico-physical properties and biological activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(23), 8066-8077.
- Friedman, L., Lin, L., Ball, S., Bekaii-Saab, T., Fuchs, J., Li, P. K. & Lin, J. (2009). Curcumin analogues exhibit enhanced growth suppressive activity in human pancreatic cancer cells. *Anti-cancer Drugs*, 20(6), 444.
- Gomes, D. C. F. (2000). *Síntese e modificações estruturais de derivados curcuminóides e avaliação de suas atividades anti-leishmania*. 188 f. Tese (Doutorado em Química). Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica-RJ.
- Gomes, P. R., Miguel, F. B., Oliveira, M. É. D., Ferreira, V. V., Guimarães, D. S. M., Lima, A. B. D. & Varotti, F. D. P. (2014). Síntese e avaliação da atividade antimalárica de componentes da curcumina. *Química Nova*, 37, 492-496.
- Katsori, A. M., Chatzopoulou, M., Dimas, K., Kontogiorgis, C., Patsilina, A., Trangas, T. & Hadjipavlou-Litina, D. (2011). Análogos da curcumina como possíveis agentes anti-proliferativos e anti-inflamatórios. *Revista Europeia de Química Medicinal*, 46(7), 2722-2735.
- Lal, J., Gupta, S. K., Thavaselvam, D. & Agarwal, D. D. (2013). Atividade biológica, projeto, síntese e relação estrutura-atividade de alguns novos derivados de curcumina contendo sulfonamidas. *Revista Europeia de Química Medicinal*, 64, 579-588.
- Liang, G., Yang, S., Zhou, H., Shao, L., Huang, K., Xiao, J. & Li, X. (2009). Síntese, estrutura cristalina e propriedades anti-inflamatórias de análogos da curcumina. *Revista Europeia de Química Medicinal*, 44(2), 915-919.
- Lopes, A. P. S. (2018). *Síntese de novos análogos de curcumina com potenciais atividades biológicas*. 137 f (Dissertação de mestrado). Instituto Superior de Engenharia de Lisboa. Lisboa- Portugal.
- López, M. I. C., Martínez, C. E., Gutiérrez, S. L. G., Álvarez, M. A. D., Valdivia, A. T. & Habib, R. G. E. (2017). Evaluación de la actividad antiartrítica sobre un modelo murino de una molécula análoga a curcumina. *Jóvenes en La Ciencia*, 3(2), 863-867.
- Marques, A. V. (2015). *Efeitos de curcuminóides modificados nas propriedades físico-químicas de membranas: correlação com sua atividade antioxidante e antitumoral*. 76 f (Dissertação de Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Química Tecnológica e Ambiental da Universidade Federal do Rio Grande (RS).
- Menegatti, R., Fraga, C. A. M. & Barreiro, E. J. (2001). A importância da síntese de fármacos. *Cadernos Temáticos de Química Nova na Escola*, 3, 16-22.
- Mishra, S., Karmodiya, K., Suroliya, N. & Suroliya, A. (2008). Síntese e exploração de novos análogos de curcumina como agentes antimaláricos. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(6), 2894-2902.
- Noureddin, A. S., El-Shishtawy, R. M. & Al-Footy, K. O. (2019). Análogos da curcumina e suas moléculas híbridas como drogas multifuncionais. *Revista Europeia de Química Medicinal*, 182, 111631.
- Oglah, M. K., Mustafa, Y. F. (2020). Análogos da curcumina: síntese e atividades biológicas. *Medicinal Chemistry Research*, 29(3), 479-486.
- Ohuri, H., Yamakoshi, H., Tomizawa, M., Shibuya, M., Kakudo, Y., Takahashi, A. & Shibata, H. (2006). Synthesis and biological analysis of new curcumin analogues bearing an enhanced potential for the medicinal treatment of cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(10), 2563-2571.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. 1. ed. – Santa Maria, RS: UFSM, NTE, 2018.

- Qiu, X., Liu, Z., Shao, W. Y., Liu, X., Jing, D. P., Yu, Y. J. & Gu, L. Q. (2008). Synthesis and evaluation of curcumin analogues as potential thioredoxin reductase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(17), 8035-8041.
- Raju, K., Vinod, J., & Mulukuri, S. (2017). Synthesis and anti-oxidant activity of dibenzalketones. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry*, 7(4), 585-606.
- Refat, M. S. (2013). Síntese e caracterização do comportamento ligacional do fármaco curcumina em relação a alguns íons de metais de transição: Efeito da quebração na estabilidade térmica e atividade biológica. *Spectrochimica Acta Parte A: Espectroscopia Molecular e Biomolecular*, 105, 326-337.
- Robinson, T. P., Hubbard IV, R. B., Ehlers, T. J., Arbiser, J. L., Goldsmith, D. J. e Bowen, J. P. (2005). Synthesis and biological evaluation of aromatic enones related to curcumin. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(12), 4007-4013.
- Rosende, M. E. G., Bordils, J. I. B., García, E. C. *Condensación aldólica mixta: síntesis de la dibenzalacetona*. In: Organic chemistry: laboratory manual. Psylicom Distribuciones Editoriales. p. 155-161, 2020.
- Selvam, C., Jachak, S. M., Thilagavathi, R. & Chakraborti, A. K. (2005). Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking of curcumin analogues as antioxidant, cyclooxygenase inhibitory and anti-inflammatory agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(7), 1793-1797.
- Sueth-Santiago, V., Mendes-Silva, G. P., Decoté-Ricardo, D., & Lima, M. E. F. D. (2015). Curcumina, o pó dourado do açafraão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. *Química Nova*, 38, 538-552.
- Tamvakopoulos, C., Dimas, K., Sofianos, Z. D., Hatziantoniou, S., Han, Z., Liu, Z. L. & Pantazis, P. (2007). Metabolismo e atividade anticancerígena do análogo da curcumina, dimetoxicurcumina. *Clinical Cancer Research*, 13(4), 1269-1277.
- Vieira, T. M. (2019). *Avaliação da atividade antimicrobiana de curcuminoides e estudo de suas reações de fragmentação em fase gasosa por espectrometria de massas sequencia*. 256 f (Dissertação de Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Química- Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto-SP.
- Weber, W. M., Hunsaker, L. A., Abcouwer, S. F., Deck, L. M. & Vander Jagt, D. L. (2005). Anti-oxidant activities of curcumin and related enones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 13(11), 3811-3820.
- Youssef, K. M., El-Sherbeny, M. A., El-Shafie, F. S., Farag, H. A., Al-Deeb, O. A. & Awadalla, S. A. A. (2004). Synthesis of Curcumin Analogues as Potential Antioxidant, Cancer Chemopreventive Agents. *Archiv der Pharmazie*, 337(1), 42-54.
- Zhang, H. L., Ren, X. L., Yang, W. H., Xie, Y., Yang, J., Liu, G. Y. & Guo, S. J. (2018). Síntese e avaliação de atividades anticancerígenas de análogos de monocarbonil curcumina. *Revista Latino-Americana de Farmácia*, 37(5), 958-963.
- Zhang, Q., Zhong, Y., Yan, L. N., Sun, X., Gong, T. & Zhang, Z. R. (2011). Síntese e avaliação preliminar de análogos de curcumina como agentes citotóxicos. *Cartas de Química Bioorgânica e Medicinal*, 21(3), 1010-1014.
- Zhang, Y., Liang, D., Dong, L., Ge, X., Xu, F., Chen, W. & Liang, G. (2015). Efeitos anti-inflamatórios de novos análogos de curcumina na lesão pulmonar aguda experimental. *Pesquisa Respiratória*, 16 (1), 1-13.