FACULDADE REBOUÇAS

BACHARELADO EM FARMÁCIA

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO EFEITO ANTIDEPRESSIVO-SÍMILE DO MONOTERPENO HIDROXICITRONELAL

CAIO CÉSAR GALDINO NUNES

JOSÉ LUCAS OLIVEIRA FERNANDES

Campina Grande

2023

CAIO CÉSAR GALDINO NUNES

JOSÉ LUCAS OLIVEIRA FERNANDES

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO EFEITO ANTIDEPRESSIVO-SÍMILE DO MONOTERPENO HIDROXICITRONELAL

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em farmácia pela Faculdade Rebouças.

Orientador(a): Dra. Jéssica Cabral de Andrade

Campina Grande

2023

FACULDADE REBOUÇAS DE CAMPINA GRANDE

CAIO CESAR GALDINO NUNES

JOSÉ LUCAS OLIVEIRA FERNANDES

AVALIAÇÃO *in silico* DO EFEITO ANTIDEPRESSIVO-SÍMILE DO MONOTERPENO HIDROXICITRONELOL

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharéis em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 06 de dezembro de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Jéssica Cabral de Andrade

Profª. Drª. Jéssica Cabral de Andrade

(Orientadora - Faculdade Rebouças)

Pablo Rayff da Silva

Prof. Dr. Pablo Rayff da Silva

(Examinador Interno - Faculdade Rebouças)

Welma Thaíse Silva Vilar

Profª. Drª. Welma Thaíse Silva Vilar

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos de Lucas

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais, Veranilma e Aldemir. Sem vocês, nada disso seria possível. Vocês são minha base, minha rocha, meu porto seguro, um lugar tranquilo onde sempre posso me apoiar. Vocês não mediram esforços para me proporcionar a melhor educação possível. Vocês são a parte mais importante da minha vida, e sou imensamente grato por todos os conselhos e ensinamentos. Sem vocês, nada disso seria possível.

Aos meus avós Dalva, Dedice, Raimundo, obrigado por todos os conselhos e lições de vida. Vocês são minha inspiração. Sempre me esperavam ansiosos quando voltava de férias, esperando ver o neto se formar. Espero que estejam orgulhosos. Só tenho a agradecer a vocês por tudo. Também à minha família, cada um que contribuiu para minha formação como pessoa.

Agradeço à Larissa, uma das pessoas mais importantes da minha vida. Sempre me apoiou em tudo que fiz, me confortou nos momentos difíceis, ajudou a tomar decisões. Estava sempre aos meu lado em tudo. Obrigado por todos os momentos e por toda a força durante essa jornada meu amor.

Aos meus amigos e colegas que fiz durante essa jornada, cada um de vocês tem um lugar no meu coração obrigado por tudo. Em especial ao meu amigo e parceiro Caio. Você foi um irmão que a graduação me presenteou. Obrigado por todo conhecimento e apoio durante essa etapa.

Aos meus professores, vocês moldaram o profissional que vou ser, obrigado por todo o conhecimento passado e por todos os conselhos. Em especial: a minha orientadora Jessica Cabral, Pablo Rayff, Gessenildo Rodrigues, Widson Santos, Arthur Gouveia, Welma Villar, Willma Rocha, vocês foram meus mentores nesse curso. Muito obrigado!

A todos minha sincera gratidão.

Agradecimentos de Caio

Esse trabalho de conclusão de curso representa o encerramento de uma etapa, mas também o início de uma jornada, de aprendizado, desafios e conquistas. Quero agradecer primeiramente a Deus, por toda orientação e força, por me guiar em todo o percurso.

Quero agradecer a minha família, minha base, que me apoiaram todo esse tempo. Meus pais, Kesia e Fan, tia Ana Lígia, minha irmã Jaque e outros que me ajudaram direta ou indiretamente. A minha mulher Luana e meu filho Ravi, que são a parte mais importante da minha vida.

Agradecer aos amigos que estiveram ao meu lado, tanto nas viagens no ônibus, quanto na faculdade. Ana Miquelle, Vitoria, Zilmara, entre outros. Lucas em especial que está junto desde o início e me apoiou durante toda a caminhada.

Quero agradecer aos professores por todo ensinamento, todo conhecimento passado e os conselhos. Pablo Rayff, Welma Villar, Wilma Rocha, Arthur Gouveia, Gessenildo Rodrigues, Elaine Araruna e todos os outros. Em especial Jéssica Cabral, minha professora e orientadora, obrigado pela paciência, compreensão e parceria nessa caminhada.

A todos minha sincera gratidão.

ARTIGO

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DO EFEITO ANTIDEPRESSIVO-SÍMILE DO MONOTERPENO HIDROXICITRONELAL

Caio César Galdino Nunes
José Lucas Oliveira Fernandes
Dra. Jéssica Cabral de Andrade

RESUMO

A depressão é uma das doenças mais incapacitantes e prevalentes a nível mundial, apesar da variedade da terapia farmacológica convencional, ela apresenta algumas limitações como refratariedade ao tratamento e efeitos colaterais. A necessidade de novos tratamentos traz o estudo de plantas medicinais e seus metabólitos secundários, devido a possibilidade de descoberta de novos compostos ativos, como no caso dos monoterpenos, um dos constituintes dos óleos essenciais, que apresentam diversas atividades farmacológicas, entre elas, antidepressiva. Desse modo, essa pesquisa buscou avaliar o efeito antidepressivo-símile do monoterpeno hidroxicitronelal, que foi submetido ao rastreio por meio de *docking molecular.* Os resultados de *docking* foram gerados usando duas funções de pontuação, o Moldock score e o Rerank score. O Hidroxicitronelal apresentou boa afinidade pelas enzimas Guanilato ciclase solúvel (GCs) e TNF-α, que demonstra que o monoterpeno apresenta potencialidade, sugerindo possível efeito antidepressivo-símile, que poderá ser posteriormente avaliada a partir de estudos *in vitro* e *in vivo*.

Palavras-chave: Depressão, Docking molecular, Guanilato ciclase, Quimioinformática, Monoterpeno, Óxido Nítrico, Citocinas.

ABSTRACT

Depression is one of the most disabling and prevalent diseases worldwide. Despite the variety of conventional pharmacological therapies, it has some limitations, such as treatment refractoriness and side effects. The need for new treatments has led to the study of medicinal plants and their secondary metabolites, aiming to discover new active compounds. Monoterpenes, found in essential oils, exhibit various pharmacological activities, including antidepressant effects. Thus, this research aimed to evaluate the antidepressant-like effect of the monoterpene hydroxycitronellal through molecular docking screening. Docking results were generated using two scoring functions: Moldock score and Rerank score. Hydroxycitronellal showed good affinity for soluble Guanylate Cyclase (GCs) and TNF-α enzymes, indicating its potential and suggesting a possible antidepressant-like effect. Further validation is proposed through in vitro and in vivo studies.

Keywords: Depression, Molecular docking, Guanylate Cyclase, Chemoinformatics, Monoterpene, Nitric Oxide, Cytokines.

1 INTRODUÇÃO

A depressão é uma das principais causas de incapacidade e contribui significativamente para a carga global de doenças. Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo sofram de depressão, o que representa cerca de 4,4% da população mundial. Associada a um aumento do risco de suicídio, o que a torna uma questão importante de saúde pública. Segundo a OMS em 2019, cerca de 700 mil pessoas cometeram suicídio e a depressão é uma das principais causas desse comportamento. (Perez-Caballero *et al.*, 2019; World Health Organization, 2021).

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é a principal forma de depressão e é caracterizado por recorrentes episódios depressivos, sendo uma doença debilitante que altera a qualidade de vida, provocando mudanças significativas no humor, nas relações familiares e sociais (Malhi, 2018; World Health Organization, 2017).

Tanto o óxido nítrico (NO) quanto o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α) têm sido implicados em processos associados à depressão. No contexto do NO, sua produção excessiva, especialmente em regiões cerebrais como o hipotálamo, hipocampo e córtex pré-frontal, está relacionada ao agravamento do quadro depressivo. Por outro lado, o TNF-α, pode impactar neurotransmissores como serotonina, noradrenalina e dopamina, essenciais na regulação do humor e das emoções. (Cinelli, 2019; Murdaca, 2022).

O tratamento farmacológico convencional da depressão conta com uma variedade de fármacos com diferentes classes terapêuticas que demostram eficácia no tratamento, mas as reações paralelas são constantes, desde dependência e síndrome de abstinência, a demora da percepção da eficácia do tratamento e também diversos possíveis efeitos colaterais, prejudicam a adesão terapêutica ao tratamento. Assim, surge a necessidade de desenvolvimento de novos fármacos (Neves, 2015).

As plantas são importantes fontes de moléculas biologicamente ativas que apresentam papel no desenvolvimento de novos compostos com variadas aplicações biológicas. Dentre estas moléculas encontram-se aquelas que fazem parte da constituição dos óleos essenciais (OE). Os terpenóides constituem a maior classe encontrada em produtos naturais de plantas, possuindo propriedades biológicas como ação antimicrobiana, fungicida, antiviral, anti-hiperglicêmica, anti-inflamatória e atividade antiparasitária. Nos óleos essenciais os compostos terpênicos mais

encontrados são monoterpenos e sequisterpenos, que teve um grande aumento no número de pesquisas devido às diversas propriedades biológicas apresentadas por estes compostos (Machado, 2011).

Na literatura, os monoterpenos se destacam por seus efeitos farmacológicos no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos e seu estudo como compostos naturais e intermediários são importantes devido à necessidade de novos medicamentos com eficácia e melhores perfis de segurança. O citronelal é um dos componentes majoritários, presentes em óleos essenciais, de plantas do gênero Cymbopogon nardus. Este juntamente com outros compostos (citral, geranial, linalol e citronelol) são importantes monoterpenos usados atualmente na indústria farmacêutica, os quais podem ser obtidos através de destilação a vapor, extração por solventes ou, ainda por síntese química (Tirico, 2016).

O Citronelol, um monoterpeno alcoólico de estrutura análoga ao citronelal, demonstrou possuir atividade antinociceptiva, provavelmente mediada pela inibição de mediadores pró-inflamatórios periféricos, como a síntese do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e do óxido nítrico (ON), (Brito *et al*., 2012). Essa informações corroboram para a análise dos derivados desses compostos.

Para testar esses novos ativos são empregadas as metodologias *in silico*, que são uma abordagem computacional que utiliza modelos e algoritmos para prever e avaliar os efeitos tóxicos de substâncias químicas em seres humanos. Essa metodologia desempenha um papel importante no processo de triagem de compostos químicos antes da realização de estudos *in vitro* e *in vivo* (Camargo, 2014; Macalino, 2015).

A abordagem *in sílico* para estudo desse composto denota grande importância, oferecendo uma janela de insights valiosos sobre seu potencial ação antidepressivas. Esta metodologia permite explorar virtualmente as interações moleculares, estrutura e possíveis vias de ativação do Hidroxicitronelal, fornecendo um entendimento prévio de como ele pode influenciar os processos biológicos subjacentes à depressão. O trabalho aborda por meio da técnica docking molecular as interações do composto em sistemas biológicos específicos, otimizando o design de experimentos futuros e, potencialmente, acelerando o desenvolvimento de terapias antidepressivas mais eficazes. Essa abordagem inovadora não apenas economiza tempo e recursos, mas também permite uma compreensão mais aprofundada das possíveis ações

terapêuticas, abrindo caminho para descobertas mais precisas e direcionadas no campo da saúde mental.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA

A depressão é um transtorno mental que afeta milhões de pessoas em todo o mundo. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é uma das principais causas de incapacidade e contribui significativamente para a carga global de doenças. Estima-se que mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo sofram de depressão, o que representa cerca de 4,4% da população mundial (World Health Organization, 2021). No Brasil, a prevalência da depressão é semelhante à média global, com cerca de 5,8% da população sofrendo desse transtorno. Dentre os transtornos mentais com maior incidência, se encontra os transtornos depressivos como a maior carga de doença (35%). Além disso, a depressão é mais comum em mulheres do que em homens no Brasil e em todo o mundo (Bonadiman *et al*., 2017; Santomauro *et al*., 2021; World Health Organization, 2017).

Sua incidência varia de acordo com as diferenças culturais, de gênero e idade. (Perez-Caballero *et al*., 2019). Segundo a OMS em 2019, cerca de 700 mil pessoas cometeram suicídio e a depressão é uma das principais causas desse comportamento. (World Health Organization, 2021). O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é a principal forma de depressão e é caracterizada por recorrentes episódios depressivos, sendo uma doença debilitante que altera a qualidade de vida, provocando mudanças significativas no humor, nas relações familiares e sociais (Malhi, 2018; World Health Organization, 2017).

O DSM-5 (Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª edição) é uma referência fundamental na identificação e classificação de transtornos mentais, incluindo o Transtorno Depressivo Maior (TDM). Segundo o DSM-5, o TDM é diagnosticado quando uma pessoa apresenta pelo menos cinco sintomas depressivos durante um período de duas semanas, incluindo humor deprimido, perda de interesse ou prazer, alterações no peso ou apetite, insônia ou sono excessivo, agitação ou retardo psicomotor, fadiga ou perda de energia, sentimento de culpa ou inutilidade e

dificuldade de concentração ou indecisão. Esses sintomas devem causar sofrimento significativo ou prejuízo no funcionamento diário. O DSM-5 oferece critérios específicos para diagnosticar e diferenciar o Transtorno Depressivo Maior de outras condições mentais (American Psychiatric Association, 2014).

Os fatores de risco para a depressão incluem fatores genéticos, biológicos, psicológicos e sociais. O TDM é associado a uma base biológica complexa e heterogênea. Logo, além dos fatores comportamentais, entende-se que mecanismos biológicos como a resposta inflamatória, disfunções no sistema monoaminérgico, desequilíbrio dos sistemas nervosos simpáticos e parassimpático e a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, estão envolvidos no desenvolvimento da depressão (Erjavec *et al*., 2021).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA DEPRESSÃO

2.2.1 Teoria Monoaminérgica

Acredita-se que a depressão esteja relacionada a um desequilíbrio nos neurotransmissores, substâncias químicas que transmitem sinais entre as células nervosas do cérebro. De acordo com a hipótese das aminas biogênicas cerebrais, sabe-se que a redução dos níveis dos neurotransmissores noradrenalina (NE), serotonina (5-HT) e dopamina (DA) no cérebro, desempenham um papel importante na fisiopatologia da depressão (Wells *et al*., 2015).

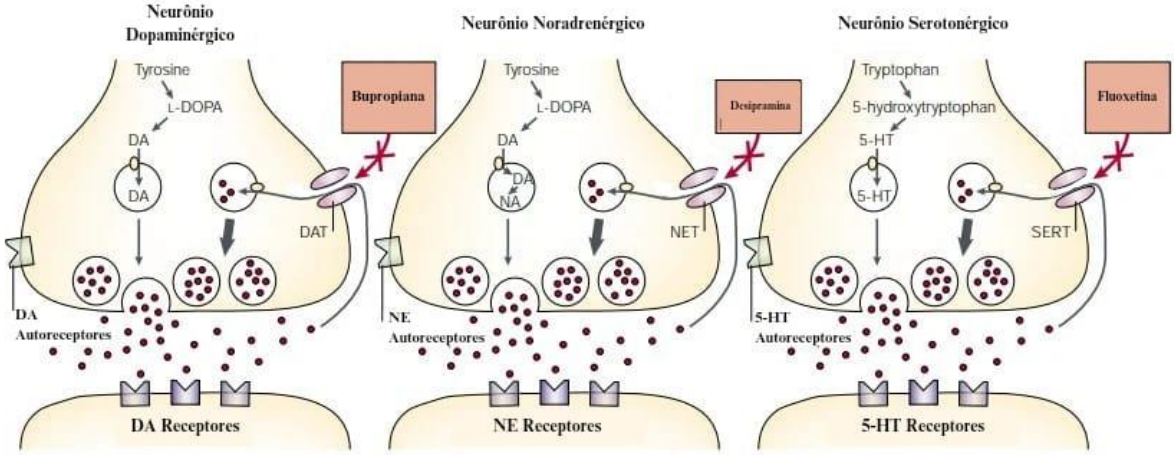
Esses neurotransmissores estão envolvidos em diversas funções do cérebro, incluindo a regulação do humor, do sono, do apetite e da motivação, logo, sintomas característicos da depressão, a exemplo da anedonia e baixa motivação estão relacionados com o mau funcionamento desses neurotransmissores (Almeida *et al*., 2020; Diniz *et al*., 2020). A desregulação da sinalização desses neurotransmissores devido ao mau funcionamento nesse sistema, alteram a homeostase cerebral, podendo acontecer devido a falhas na produção das monoaminas ou através de defeitos que levam a sua destruição ou que a impedem de alcançar o neurônio pós-sináptico (Ramsay; De Deurwaerdère; Di Giovanni, 2016).

Estudos clínicos e pré-clínicos demonstram que a depressão acontece devido à diminuição da densidade de receptores de 5-HT e de NE no córtex pré-frontal e nas

estruturas límbicas ocorre um aumento dos níveis de monoamina oxidase (MAO), que é a enzima responsável pela degradação dos neurotransmissores, sendo esse um dos prováveis mecanismos associados a essas condições no cérebro de pacientes com depressão (Maletic; Raison, 2009; Youdim *et al.*, 2006).

A teoria monoaminérgica foi apoiada devido a descoberta de que os antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina e os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs), melhoram a transmissão neural, aumentando a biodisponibilidade dos neurotransmissores monoaminérgicos na fenda sináptica, por mecanismos como a inibição da suas recaptações ou através da inibição da enzima responsável pela degradação desses neurotransmissores (Malhi, 2018; Perez-Caballero *et al*., 2019).

Figura 1. Hipótese das monoaminérgica. A concentração das monoaminas (serotonina (5-HT), noradrenalina (NE) e dopamina (DA)) na fenda sináptica está reduzido. O bloqueio dos sítios de recaptação (em vermelho) aumentando a disponibilidade dos neurotransmissores monoaminérgicos, isso desencadeia a ativação dos receptores pós-sinápticos, resultando na reversão do estado depressivo.



Fonte: Torres; Gainetdinov; Caron, 2003.

2.2.2 Hipótese imunológica

2.2.2.1 Via do óxido nitrico (L-ARG-NO-GMPc) na depressão

O óxido nítrico (NO) é uma molécula importante que desempenha várias funções no organismo, incluindo o relaxamento dos vasos sanguíneos e a regulação

do sistema imunológico. A produção de NO é regulada por uma enzima chamada óxido nítrico sintase (NOS), que pode ser encontrada em diferentes tipos de células no cérebro, incluindo neurônios e células gliais. Acredita-se que o NO esteja envolvido na modulação da neurotransmissão de vários neurotransmissores, incluindo a serotonina e a dopamina, que são conhecidos por estar envolvidos na regulação do humor e da emoção (Cerqueira, 2002).

A L-arginina é um aminoácido que é convertido em óxido nítrico (NO) no organismo. Acredita-se que o NO esteja envolvido na patogênese da depressão, e o sistema de sinalização de GMP cíclico (cGMP) é uma das vias de sinalização mediadas pelo NO que tem sido estudada em relação à patogenia. O cGMP é um mensageiro intracelular importante que regula vários processos biológicos, incluindo a neurotransmissão, a neuroplasticidade e a sobrevivência celular. E que o cGMP também esteja envolvido na modulação dos efeitos antidepressivos do NO, através da ativação de vias de sinalização intracelular (Cinelli, 2019).

Em estudos com modelos de estresse animal, foram encontrados no hipotálamo, hipocampo e córtex pré-frontal, níveis elevados de óxido nítrico neuronal (nNOs) e guanilato ciclase solúvel (sGC), que estão relacionados com a piora do quadro depressivo. Quando o óxido nítrico neural é estimulado, ocorre a produção do óxido nítrico a partir da L-arginina em concentrações fisiológicas, porém se sintetizado em excesso, o óxido nítrico estimula o estresse oxidativo e a neuroinflamação, sendo relacionado com a ocorrência do agravamento de transtornos comportamentais, como a depressão (Silva *et al*., 2022).

Como mediador pró-inflamatório, o NO é um fator chave na iniciação de eventos que aumentam a atividade neuroinflamatória, principalmente por promover dilatação e aumento da permeabilidade da barreira hematoencefálica, o que favorece a migração de células inflamatórias periféricas para o tecido cerebral. Como um possível mecanismo para a atividade antinociceptiva do monoterpeno, o linalol inibe a formação de NO e causa o bloqueio do receptor NMDA, e tem sido sugerido que seu precursor (tetrahidrolinalool) atua inibindo especificamente nNOs, modulando assim mecanismos neurais relacionados a fisiopatologia da ansiedade e depressão (Cinelli, 2019; Popolo, 2006).

O estudo de Silva *et al.*, de 2022, avaliou o potencial antidepressivo e ansiolítico do monoterpeno tetrahidrolinalol (THL) *in vivo* e os possíveis alvos moleculares por

meio da prospecção computacional (Docking molecular). Nos testes computacionais, demonstraram os possíveis mecanismos de resposta molecular do THL apresentando uma interação significativa com as proteínas nNOS, SGC, NMDA, IL-6 (Interleucina-6), D1 e 5-HT1A, juntamente com resultados superiores para padrões cocristalizados de receptores NMDA e D1, sugerindo sua participação no mecanismo de ação do THL.

2.2.2.2 Tnf – α e depressão

O Fator de Necrose Tumoral – alfa (TNF- α) é uma proteína que está envolvida em várias funções biológicas, incluindo o controle da resposta inflamatória. Pesquisas mostraram que níveis elevados de TNF- α podem ser encontrados em pacientes com depressão, e a administração de inibidores do TNF tem sido relatada como tendo efeitos antidepressivos em estudos pré-clínicos e clínicos. Além disso, acredita-se que o TNF possa afetar a função de neurotransmissores como a serotonina, noradrenalina e dopamina, que estão envolvidos na regulação do humor e emoções (Maes, 2008).

Nas últimas décadas, foi demonstrado em pacientes com transtornos de depressão e ansiedade que existem correlações diretas entre disfunção imune e aumento dos níveis de mediadores inflamatórios; como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), interleucina 1beta (IL-1ÿ) e interleucina-6 (IL-6). As citocinas são proteínas ou polipeptídeos capazes de modular condições inflamatórias e imunológicas. Ao chegarem ao SNC, participam da regulação neurofisiológica da plasticidade neural, dos circuitos que envolvem neurotransmissores e do metabolismo hormonal (Murdaca, 2022).

As citocinas periféricas são capazes de acessar o sistema nervoso central, onde aumentam a produção de mediadores inflamatórios locais como COX-2, PGE2, NO, citocinas e quimiocinas. O resultado é um aumento progressivo e crônico do estresse oxidativo favorecido pela geração de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ROS e RNS), que levam à oxidação de alguns cofatores necessários para a síntese de monoaminas. Há evidências indicando que citocinas inflamatórias e suas vias de sinalização podem diminuir a expressão ou função do transportador vesicular de monoamina 2 (VMAT2) e/ou aumentar a expressão ou função de serotonina e transportadores de dopamina (5-HTT/DAT) (Kim, 2016; Song, 2011).

A “teoria da depressão induzida por citocinas” de Maes, sugere que os fatores inflamatórios desempenham um papel crucial no início dos sintomas de doenças psicopatológicas, pois são capazes de alterar o metabolismo de monoaminas biogênicas envolvidas em sua patogênese, ou seja, dopamina, noradrenalina e serotonina nos núcleos mesencefálicos (Maes, 2008).

Os inibidores da recaptação de serotonina (ISRSs) e antidepressivos tricíclicos, reduzem os níveis de citocinas próinflamatórias enquanto aumentam os níveis de citocinas anti-inflamatórias (como IL 10). Acredita-se que isso se deva ao aumento da ativação de receptores serotoninérgicos nas células imunes, que controlam a dinâmica de liberação de citocinas pró e anti-inflamatórias. Um outro mecanismo parece envolver o aumento da produção de cAMP (Monofosfato de adenosina cíclico), que ativa a proteína quinase A (PKA) por meio do aumento da produção da proteína de ligação ao elemento de resposta ao cAMP (CREB). Isso diminui a produção de citocinas pró-inflamatórias (Brymer, 2019; Herr, 2017).

O TNF - α é uma citocina pleiotrópica (células-alvo múltiplas e múltiplas ações) com um papel importante na regulação das funções cognitivas nos transtornos de ansiedade e depressão. Seus efeitos biológicos são exercidos durante a ligação aos receptores TNFR1 e TNFR2, e expressos tanto em condições fisiológicas quanto induzidas. TNF-α ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA); e aumenta a atividade neuronal do transportador 5-HT e estimula a indoleamina 2,3-dioxigenase para diminuir a concentração de triptofano e, assim, impactar a fisiopatologia da ansiedade e depressão. A molécula também está envolvida na ativação da microglia cerebral, conforme observado através de reduções de marcadores de plasticidade sináptica e aumento de eventos neurodegenerativos (Baud, 2001; Brymer, 2019; Murdaca, 2022).

2.3 TRATAMENTO CONVENCIONAL DA DEPRESSÃO

Na depressão, há uma redução na liberação de neurotransmissores, causando um déficit no sistema nervoso. Os antidepressivos são comumente usados no tratamento, visando inibir a recaptação ou diminuir a degradação dos neurotransmissores pela MAO. Isso resulta em um aumento dos níveis de

neurotransmissores na fenda sináptica, promovendo uma reestruturação no humor do paciente (Moreno, 1999; Neves, 2015).

Tabela 1. Fármacos antidepressivos convencionais.

Classes Farmacológicas	**Mecanismo de ação**
Antidepressivos Tricíclicos (ADTs)	Inibe a recaptação de neurotransmissores.
Inibidores da Monoaminaoxidase (IMAOs)	Reduz a destruição dos neurotransmissores pela ação da MAO.
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)	Aumenta os níveis de serotonina na fenda sináptica.
Inibidores da Recaptação da Serotonina e Noradrenalina (IRSN)	Aumenta os níveis de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica.
Inibidores da Recaptação da Noradrenalina e Dopamina (IRND)	Aumenta os níveis de noradrenalina e dopamina na fenda sináptica.
Antidepressivos Atípicos (Antagonistas dos Adrenoreceptores α-2)	Atua principalmente como um antagonista dos receptores de alfa-2 adrenérgicos e, ao mesmo tempo, aumenta a liberação de serotonina e noradrenalina.

Fonte: Adaptado de Cruz, 2020; Neves, 2015.

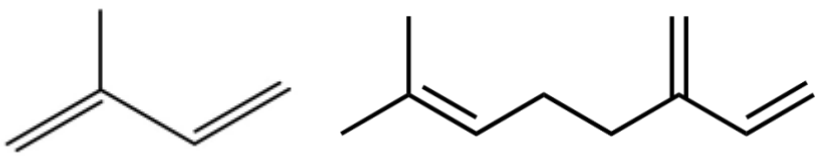
Apesar da variedade de fármacos antidepressivos no mercado, frequentemente são relatadas reações adversas, como dependência, síndrome de abstinência, diarreia, hipotensão ortostática, edema, taquicardia, tremores, constipação, sonolência, ganho de peso, ressecamento dos olhos e boca. Esses efeitos prejudicam a adesão terapêutica, apesar da eficácia geral do tratamento. Além disso, a demora da identificação da melhora clínica, geralmente ocorrendo entre a segunda e a quarta semana, pode contribuir para a baixa aderência ao tratamento, representando um desafio significativo para os usuários desses medicamentos.

2.4 MONOTERPENOS

Como alternativa para substituir ou auxiliar o tratamento da depressão, as plantas medicinais são alvo de estudos. Pois desempenham um papel crucial como fontes de moléculas biologicamente ativas, contribuindo significativamente para o desenvolvimento de novos compostos com diversas aplicações biológicas. São moléculas sintetizadas pelo metabolismo secundário dos vegetais, que é capaz de gerar milhares de moléculas com uma grande diversidade e complexidade estrutural. Dentre estas moléculas encontram-se aquelas que fazem parte da constituição dos óleos essenciais (OE), que são substâncias voláteis obtidas a partir de diferentes partes das plantas aromáticas, extraídos por técnicas de destilação por arraste de vapor ou hidrodestilação. São usadas na indústria cosmética, farmacêutica e alimentícia. As análises físico-químicas dos óleos essenciais demostram que estes são constituídos por diferentes compostos, como hidrocarbonetos, álcoois, aldeídos, cetonas, entre outros, os quais são responsáveis por suas propriedades físico-químicas, biológicas e farmacológicas (Bruno, 2021; Figueiredo, 2008).

Com o avanço da química medicinal nas últimas décadas, o descobrimento e a elucidação de diversos componentes dos OEs possibilitou o entendimento a respeito da complexidade e a diversidade de substâncias que constituem esse grupo de produtos naturais. Os terpenoides constituem a maior classe encontrada em produtos naturais de plantas, possuindo propriedades biológicas como ação antimicrobiana, fungicida, antiviral, anti-hiperglicêmica, anti-inflamatória e atividade antiparasitária. O isopreno é uma unidade básica na síntese de terpenos, é um hidrocarboneto com a fórmula molecular C_5H_8. (2-metil-buta-1,3-dieno) (Figura 2A). Nos óleos essenciais os compostos terpênicos mais encontrados são monoterpenos ($C_{10}H_{16}$), que são compostos formados pela combinação de duas unidades de isopreno (Figura 2B) e sequisterpenos ($C_{15}H_{24}$) (Machado, 2011).

Figura 2. Moléculas de Isopreno e a estrutura química do monoterpeno (Mirceno). A- Isopreno. B- Monoterpeno Mirceno.

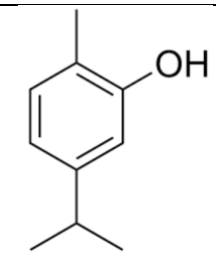
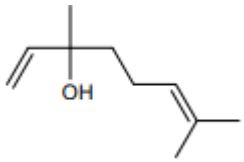
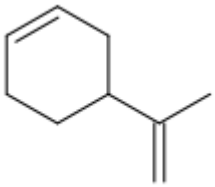
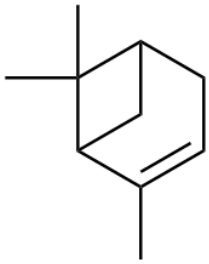


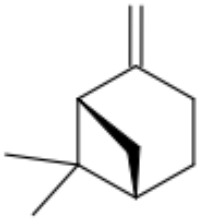
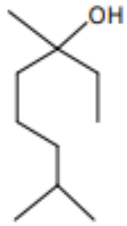
Fonte: Adaptado de CEFET-MG/QUÍMICA/2007.

Os monoterpenos são constituintes básicos voláteis dos OEs aromáticos, na literatura, se destacam por seus efeitos farmacológicos no tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos e seu estudo como compostos naturais e intermediários são importantes devido à necessidade de novos medicamentos com eficácia e melhores perfis de segurança (Camargo, 2014).

2.5 MONOTERPENOS COM ATIVIDADE ANTIDEPRESSIVA

Tabela 2. Monoterpenos descritos em pesquisas com potencial atividade antidepressiva.

Molécula	Monoterpeno	Potencial atividade antidepressiva	Autor	Ano
	Carvacrol	Relacionado com uma ação nos neurônios GABAérgicos através do receptor do tipo GABA A, de forma similar aos benzodiazepínicos.	Melo *et al*.	2010.
	Linalol	Envolvimento com os sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos.	Guzmán-Gutiérrez *et al.*	2015.
	Limoneno	Envolvimento com os sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos, neuroinflamação, eixo HPA e óxido nítrico sérico e cerebral.	Lorigooini *et al*.	2021.
	α-pineno	Ação semelhante a paroxetina, como bloqueador da recaptação de serotonina.	Tavares *et al.*	2020.

	β-pineno	Envolvimento com os sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos e noradrenérgicos.	Guzmán-Gutiérrez *et al.*	2020.
	Tetrahidrolinalol	Relacionado com os sistemas glutamatérgicos e GABAérgicos e níveis de óxido nítrico neuronal e guanilato ciclase solúvel.	Silva, *et al*.	2022.

Fonte: Autoria, 2023.

2.5.1 Hidroxicitronelal

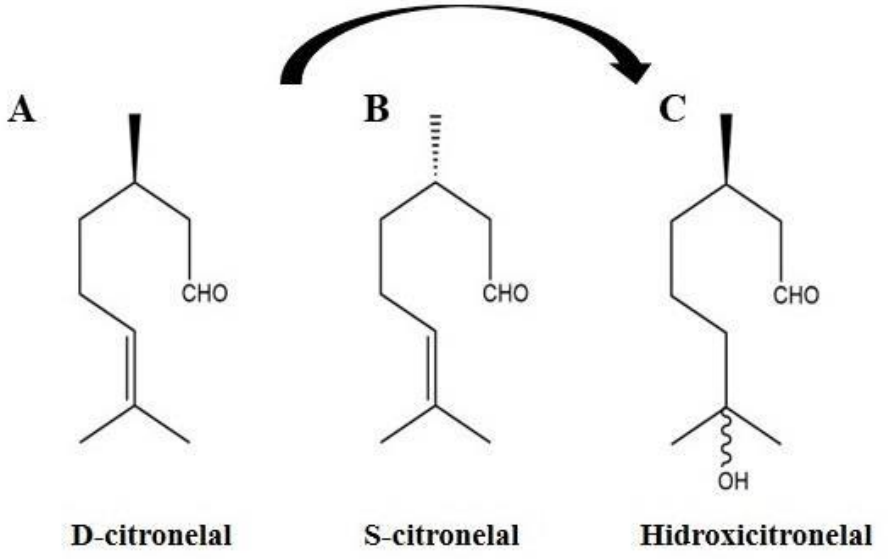
O citronelal juntamente com outros compostos (citral, geranial, linalol e citronelol) são importantes monoterpenos usados atualmente na indústria farmacêutica, os quais podem ser obtidos através de destilação a vapor, extração por solventes ou, ainda por síntese química (Tirico, 2016). O citronelal é um aldeído, apresentando propriedades antinociceptivas com possível envolvimento do sistema opioide. Além disso apresentou forte ação depressora sobre o sistema nervoso central, apresentando propriedades sedativas e hipnóticas. Este monoterpeno é um dos componentes majoritários, presentes em óleos essenciais, de plantas do gênero Cymbopogon nardus (Guimarães; Quintans; Quintans-Júnior, 2013).

As plantas desse gênero são amplamente utilizadas na medicina tradicional, na forma de chás, emplastros e incensos, devido às suas propriedades calmantes e anti-inflamatórias. O Citronelol, um monoterpeno alcoólico estruturalmente semelhante ao citronelal, exibe atividade antinociceptiva, provavelmente através da inibição de mediadores pró-inflamatórios periféricos, como a síntese do fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e do óxido nítrico (NO), podendo também estar associado a mecanismos inibitórios centrais, via receptores opióides (Brito et al., 2012).

O hidroxicitronelal ($C_{10}H_{20}O_2$) (Figura 3C), de peso molecular 172,2 g/mol, é um álcool terciário resultante da adição de água através da dupla ligação (C=C) do composto citronelal. Sua obtenção pode ser feita a partir da hidroxilação de outro monoterpeno, o citronelal (Osório, 2011). Dentre as suas atividades, desempenha papel e alérgeno

e é bastante empregado como na indústria de cosméticos. Hidroxicitronelal é um líquido amarelo claro, que possui um aroma floral doce. Em cosméticos e produtos para cuidados pessoais, o hidroxicitronel é usado na formulação de colônias, sprays de cabelo, perfumes e produtos para cuidados com a pele (González-Munoz; Conde-Salazar; Vanó-Galván, 2014).

Figura 3 - Isômeros D-citronelal (A) e S-citronelal (B). A partir da mistura racêmica desses isômeros origina-se o citronelal. Esse por sua vez, origina o hidroxicitronelal (C).



Fonte: Andrade, 2022.

2.5.2 Técnicas *in sílico*

As metodologias *in silico* são técnicas computacionais utilizadas para estudar e prever propriedades e comportamentos de compostos químicos, como os monoterpenos. Essas metodologias são baseadas em algoritmos e modelos matemáticos que podem ser aplicados para avaliar várias características, como propriedades físico-químicas, atividade biológica, propriedades espectroscópicas, toxicidade e segurança. Essa metodologia desempenha um papel importante no processo de triagem de compostos químicos antes da realização de estudos *in vitro* e *in vivo* (Dalkas, 2013; Macalino, 2015).

3 METODOLOGIA

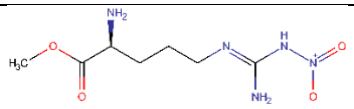
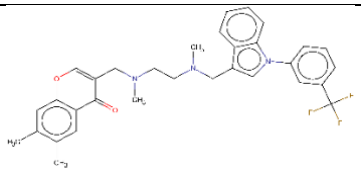
3.1 DOCKING MOLECULAR

O docking molecular foi utilizado para investigar o mecanismo de ação do composto Hidroxicitronelal que contribua para efeito antidepressivo através da afinidade de ligação dos compostos e as enzimas selecionadas no estudo. Para isso foi realizado um rastreio com duas proteínas envolvidas para esses efeitos. A estruturas 3D das enzimas foram obtidas do Protein Data Bank (PDB) (https://www.rcsb.org/pdb/home/home.do) (Bernstein, 1977). As proteínas selecionadas e informações detalhadas sobre elas podem ser visualizados na tabela 3. Inicialmente, todas as moléculas de água foram removidas da estrutura cristalina e o desvio quadrático médio (RMSD) foi calculado a partir das posturas, indicando o grau de confiabilidade do ajuste. O RMSD fornece o modo de conexão próximo à estrutura experimental e é considerado bem-sucedido se o valor for inferior a 2,0 Å.

Molegro Virtual Docker (MVD) 6.0

Usamos o software Molegro Virtual Docker v.6.0.1 (MVD) (Thomsen, 2006), com os parâmetros predefinidos no mesmo software. O ligante complexado foi usado para definir o sítio ativo. Em seguida, os compostos foram importados, para analisar a estabilidade do sistema através das interações identificadas com o sítio ativo da enzima, tomando como referência o valor energético do MolDock Score (Thomsen, 2006). O algoritmo MolDock SE (Simplex Evolution) foi usado com os seguintes parâmetros: Um total de 10 execuções com um máximo de 1.500 iterações usando uma população de 50 indivíduos, 2.000 etapas de minimização para cada resíduo flexível e 2.000 etapas de minimização global por corre. A função de pontuação MolDock Score (GRID) foi usada para calcular os valores de energia de encaixe. Um GRID foi fixado em 0,3 A e a esfera de busca foi fixada em 15 A de raio. Para a análise da energia do ligante, foram avaliadas as interações eletrostáticas internas, ligações de hidrogênio internas e torções sp2-sp2.

Tabela 3. Informações sobre as proteínas selecionadas no estudo.

Proteína	PDB ID/Homologia	Ligante	Resolução
Óxido nítrico sintase neuronal (nNOS)	5UO1	 L-name	1.90 Å
TNF-α	2AZ5	 Ligante PDB	2.10 Å

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O composto Hidroxicitronelal foi submetido ao rastreio por meio de *Docking molecular* em duas proteínas. Os resultados de *docking* foram gerados usando duas funções de pontuação, o Moldock score e o Rerank score. Valores mais negativos indicaram melhores previsões para a maioria das funções de pontuação. A proteína em que o composto obteve menores valores de energia de ligação ou próximo ao fármaco padrão em pelo menos uma função de pontuação foi considerada ativa. Os resultados de docking podem ser visualizados na Tabela 4.

Tabela 4. Valores de energia de ligação do composto Hidroxicitronelal analisados nas duas proteínas selecionadas no estudo.

Proteína	Hidroxicitronelal		Controle positivo	
	Moldockscore	Rerankscore	Moldockscore	Rerankscore
GCs	-60,1007	-51,2784	-61,8321	-51,544
TNF-α	-56,692	-44,4582	-41,994	-46,9983

Segundo os resultados, das duas proteínas analisadas, o composto Hidroxicitronelal obteve energias negativas em todas as enzimas em estudo, demonstrando dessa forma, que ocorreu interação com todos os alvos em estudo.

4.1 Avaliação da interação molecular entre o composto hidroxicitronelal, o controle positivo azul de metileno e a macromolécula guanil ciclase (GC).

Nos resultados quando avaliado frente a enzima Guanilato Ciclase (GC), o composto Hidroxicitronelal apresentou score de energia próximo ao resultado apresentado pelo controle positivo Azul de Metileno nos dois algoritmos em estudo, correspondendo a -60,1007 Kcal.mol^{-1} (Moldock score) e a -51,544 Kcal.mol^{-1} (Rerank score), enquanto que o composto Azul de Metileno apresentou score correspondente a -61,8321 Kcal.mol^{-1} (Moldock score) e a -51,544 Kcal.mol^{-1} (Rerank score). As interações do acoplamento molecular do Hidroxicitronelal e Azul de metileno, com a enzima GC, podem ser vistas na tabela 5 e figura 4.

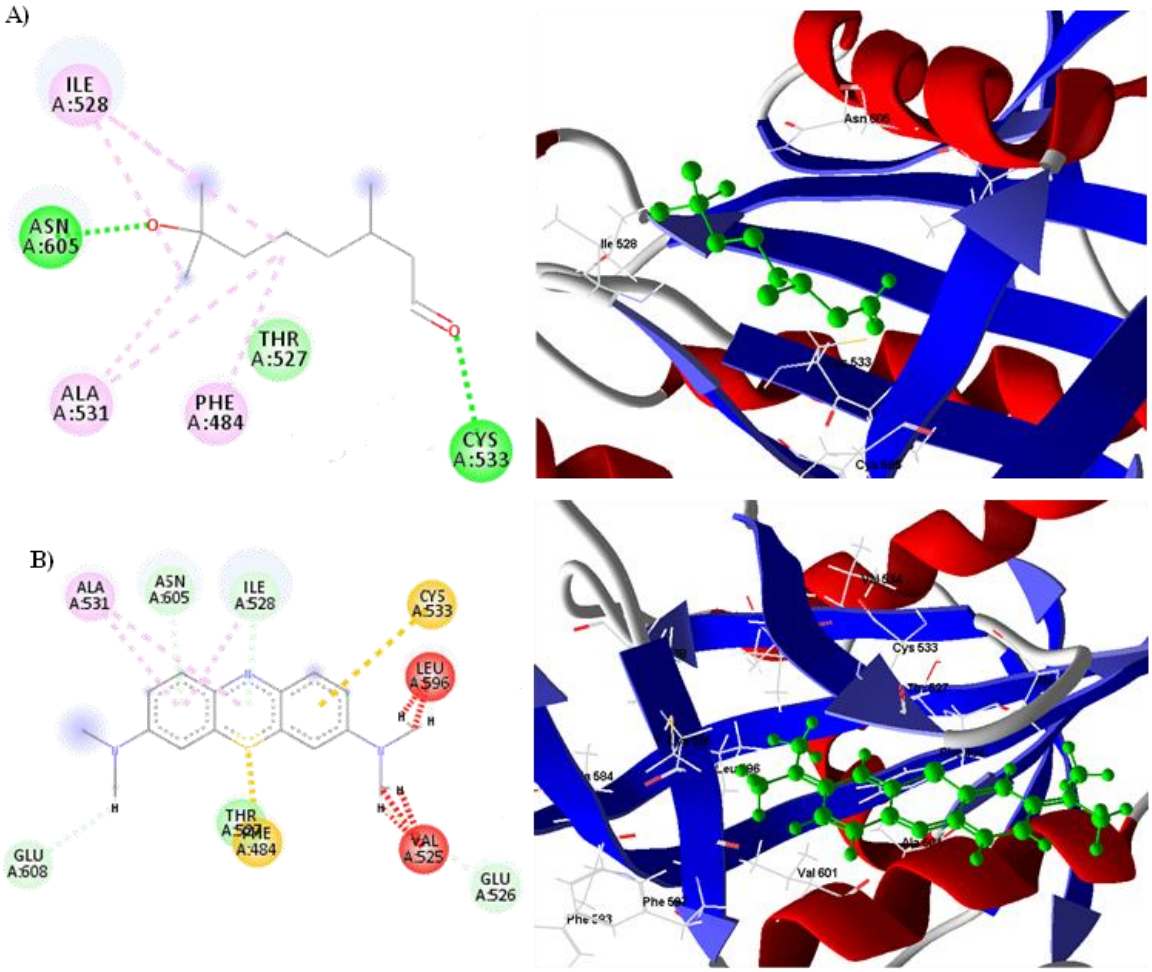
Tabela 5. Resultado do acoplamento molecular.

Interações do Hidroxicitronelal com a Guanilato Ciclase (GC)		
Interações Hidrofóbicas		
Envolveram átomos de carbono (C) da estrutura química do hidroxicitronelal.	Resíduos envolvidos: Ile 528 (2 interações), Ala 531 (2 interações) e Phe 484 (1 interação).	
Interações de Hidrogênio		
Grupo 1: Átomos de hidrogênio (H) dos grupamentos CH2 com o resíduo Thr 527 (1 interação).	Grupo 2: Átomo de oxigênio (O) do grupo hidroxila (OH) com o resíduo Asn 605.	Grupo 3: Átomo de oxigênio (O) da carbonila com o resíduo Cys 533.
Controle Positivo Azul de Metileno		
Interações Hidrofóbicas		
Estabelecidas com átomos de carbono (C) do anel aromático.	Resíduos envolvidos: Ala 531 (2 interações) e Ile 528 (1 interação).	
Interações de Hidrogênio		
Entre átomos de hidrogênio (H) de grupamentos amina no composto.	Também com átomos de hidrogênio de anéis aromáticos.	Resíduos envolvidos: Ile 528, Asn 605, Glu 608, Thr 507 e Glu 526.

Interações Estéricas	
Compreenderam átomos de enxofre (S) e carbono (C) da estrutura química do hidroxicitronelal.	Resíduos envolvidos: Phe 484, Cys 533, Leu 596 e Val 525.

Fonte: Autoria, 2023.

Figura 4. Interações 2D e 3D entre o composto Hidroxicitronelal (A), o Azul de Metileno (B) e a enzima Guanilato Ciclase (GC). Interações: interações hidrofóbicas estão destacadas em rosa, as interações de hidrogênio estão destacadas em verde e as interações estéricas estão destacadas em vermelho e em laranja. Resíduos: Ile (Isoleucina), Asn (Asparagina), Ala (Alanina), Phe (Fenilalanina), Thr (Treonina), Cys (Cisteína), Leu (leucina), Glu (Ácido Glutâmico) e Val (Valina).



4.2 Avaliação da interação molecular entre o composto hidroxicitronelal, o ligante pdb 6,7-dimetil-3-[(metil{2-[metil({1-[3-(trifluorometil)fenil]-1h-indol-3-il}metil)amino]etil}amino)metil]-4h- cromo-4-one e o receptor TNF-α.

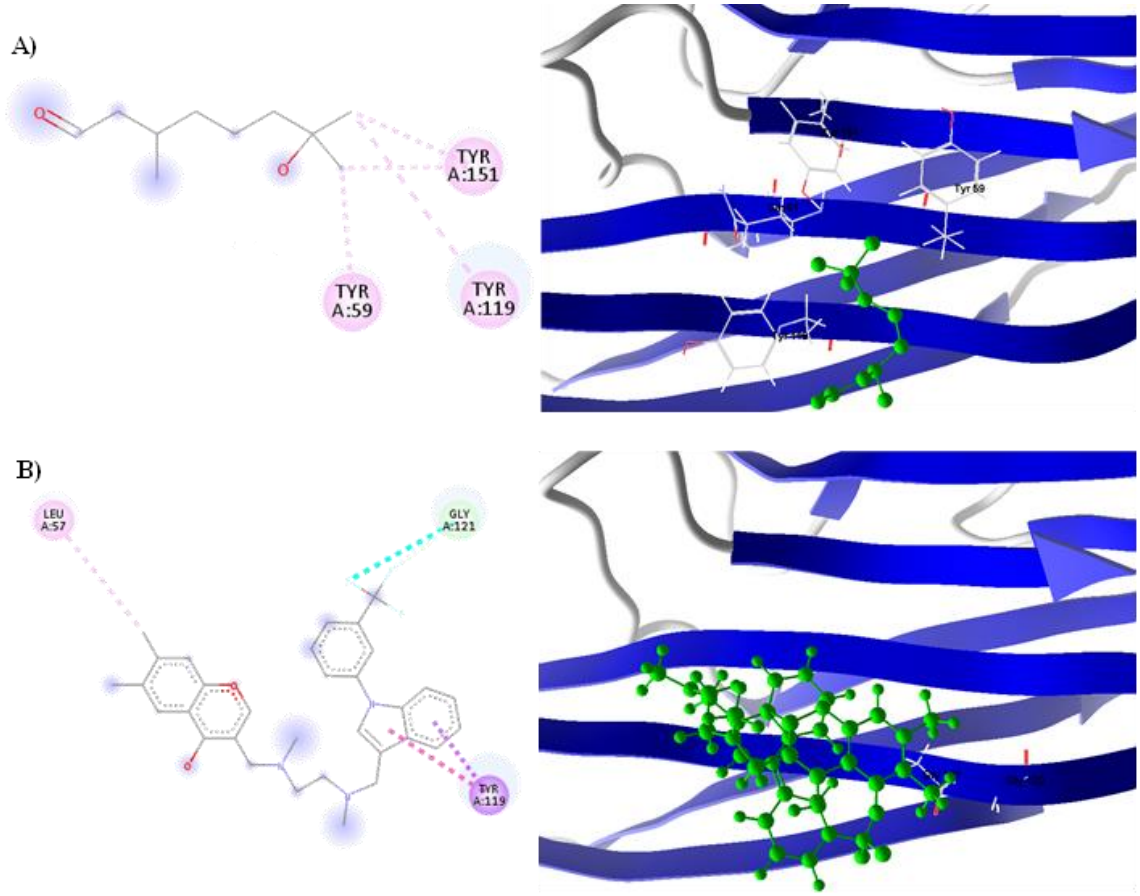
Para o receptor TNF- α, o composto Hidroxicitronelal apresentou score de energia próximo ao resultado apresentado pelo ligante PDB no algoritmo Rerank Score em estudo, correspondendo a -44,4582 Kcal.mol^{-1}, enquanto que o ligante PDB obteve o valor de score correspondente a -46,9983 Kcal.mol^{-1}. Os resultados do acoplamento molecular podem ser observados na tabela 6 e figura 5.

Tabela 6. Resultado do acoplamento molecular.

Interações do Hidroxicitronelal com o Receptor TNF-α	
Interações Hidrofóbicas	
Estabelecidas com átomos de carbono (C) dos grupamentos metilas (CH3).	Resíduos envolvidos: Tyr 151 (2 interações), Tyr 119 (1 interação) e Tyr 59 (1 interação).
Ligante PDB e suas Interações com o Receptor TNF-α	
Interações Hidrofóbicas	
Grupo 1: Átomo de carbono (C) do grupamento metila (CH3) interagindo com Leu 57 (1 interação).	Grupo 2: Átomos de carbono (C) dos anéis aromáticos interagindo com Tyr 119 (2 interações).
Interações de Hidrogênio	
Estabelecidas com átomos de flúor (F) da estrutura química do composto.	Resíduo envolvido: Gly 121 (2 interações).

Fonte: Autoria, 2023.

Figura 5. Interações 2D e 3D entre o composto Hidroxicitronelal (A), o Ligante PDB (B) e o Receptor TNF-α. Interações: interações hidrofóbicas estão destacadas em rosa e lilás e as interações de hidrogênio estão destacadas em verde e azul. Resíduos: Tyr (Tirosina), Gly (Glicina) e Leu (Leucina).



Os monoterpenos têm despertado interesse devido a sua atividade antidepressiva-símile, como observado na literatura. A técnica de modelagem de docking oferece insights valiosos ao prever e analisar interações moleculares entre os monoterpenos e seus alvos biológicos. Os acoplamentos moleculares desempenham um papel crucial na compreensão das interações entre moléculas, sejam elas compostos químicos, ligantes ou receptores biológicos. Essas análises fornecem insights valiosos sobre a forma como as substâncias interagem em nível molecular, o que é fundamental para diversas áreas, incluindo a pesquisa farmacêutica para desenvolvimento de novos fármacos.

A relevância dos elementos naturais na descoberta de compostos bioativos foi extensivamente registrada e influenciou o avanço dos medicamentos atuais (Atanasov, 2021; Newman, 2020). As amostras de OEs com altos teores de monoterpenos (total de 19 amostras) exibiram presença frequente de compostos como linalol, d-limoneno, -felandreno, -terpineno e terpinen-4-ol. Os Óleos Essenciais extraídos de *Aniba rosiodora, Aeollanthus suaveolens e Aniba parviflora*, especialmente ricos em linalol (88,6%, 49,3% e 45,0%, respectivamente), foram testados em ratos Wistar para avaliar seus efeitos neurocomportamentais.

Administradas doses de 3,5 e 35 mg/kg desses óleos via intraperitoneal. O linalol apresentou melhorias significativas nos sintomas de depressão, semelhantes à fluoxetina (10 mg/kg), atuando na via serotoninérgica (Santos, 2022).

A inalação dos OEs de *Citrus sinensis* e *C. reticulata*, ricos em d-limoneno (90,7% e 76,7%, respectivamente), apresentou melhoras significativas de comportamento associado a depressão em camundongos. Sugerindo que o composto principal está envolvido em processos importantes, como o aumento da expressão de do BDNF e do receptor 5-HT_{1A}, Levando a neurogênese e ao aprimoramento da via serotoninérgica (Abbasi-Maleki, 2020; Ayuob, 2017).

Por outro lado, o Óleo Essencial de *Origanum majorana*, que apresenta majoritariamente o composto terpinen-4-ol (32,6%), demonstrou efeitos antidepressivos em camundongos com doses de 10 e 80 mg/kg, comparáveis à fluoxetina (20 mg/kg), utilizada como controle positivo. Os resultados apontam para a participação dos Óleos Essenciais nos sistemas dopaminérgicos (D1 e D2), serotoninérgicos (receptores 5HT1A, 5-HT2A) e noradrenérgicos (receptores 1 e 2 adrenoceptores). Além disso, o terpinen-4-ol parece ser responsável pela atividade antidepressiva relacionada ao sistema monoaminérgico (Abbasi-Maleki, 2020).

Em outro estudo considerando os sintomas depressivos e a inflamação, Deng et al. (2015) relata que o monoterpeno timol foi capaz de reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1β, IL-6 e TNF-α. Essas citocinas estavam aumentadas em um modelo de depressão crônica leve e imprevisível em camundongos. Esse efeito sugere que a ação antidepressiva do timol pode estar ligada à sua atividade anti-inflamatória (Deng *et al*., 2015).

Também o monoterpeno limoneno está associado à melhora da neuroinflamação. Em um estudo conduzido por Lorigooini et al. (2021), o limoneno demonstrou efeitos antidepressivos em camundongos, reduzindo o tempo de imobilidade no teste de natação forçada e aumentando o tempo de atividade de limpeza no teste de respingo. O limoneno também diminuiu a expressão de mediadores inflamatórios, IL-1β e TNF-α, no hipocampo, ambos envolvidos no desenvolvimento da depressão. Os pesquisadores concluíram que esse efeito antidepressivo está relacionado à inibição da neuroinflamação provocada pelo limoneno (Lorigooini et al., 2021).

No *docking molecular* o Hidroxicitronelal apresentou energia negativa nas pontuações de Moldock e Rerank score, o que indica que há interação com os alvos, e a presença de interações hidrofóbicas e de hidrogênio no acoplamento molecular, tanto com a enzima GCs e com TNF-a, indicam que há afinidade e um potencial efeito antidepressivo-símile, esses resultados relevantes podem ser usados para futuros estudos *in vitro* e *in vivo.*

5 CONCLUSÃO

A refratariedade e efeitos colaterais ainda são motivo de busca de novas formas de tratamento da depressão. Nesse contexto, os monoterpenos têm despertado interesse como forma de tratamento. O hidroxicitronelal como um elemento promissor nesse cenário, foi submetido a técnica *in sílico* e obteve afinidade em todas as enzimas do estudo, o que demonstrou que houve interação com todos os alvos estudados.

Para a enzima Guanilato Ciclase (GC) e para o TNF-α, o composto Hidroxicitronelal apresentou score de energia próximo ao resultado apresentado pelo controle positivo Azul de Metileno nos dois algoritmos em estudo. E no acoplamento molecular a presença de interações de hidrogênio e hidrofóbicas, indicaram afinidade e estabilidade do composto. Os resultados mostram potencial atividade antidepressiva-símile que podem ser relevantes para futuros estudos *in vitro* e *in vivo*.

6 REFERÊNCIAS

ABBASI-MALEKI, S.; KADKHODA, Z.; TAGHIZAD-FARID, R. **The Antidepressant-like Effects of *Origanum Majorana* Essential Oil on Mice through Monoaminergic Modulation Using the Forced Swimming Test**. *J. Tradit. Complement. Med. 10*, 327–335, 2020.

ALMEIDA, D. B. et al. **A relação entre marcadores inflamatórios e depressão: uma revisão da literatura.** Scire Salutis, v. 11, n. 1, p. 84–97, 2020.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais:** DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, p. 31-86. 2014.

ATANASOV, A.G.; ZOTCHEV, S.B.; DIRSCH, V.M.; SUPURAN, C.T. **The International Natural Product Sciences Taskforce Natural Products in Drug Discovery:** Advances and Opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov. 20*, 200–216. 2021.

AYUOB, N.N.; FIRGANY, A.E.-D.L.; EL-MANSY, A.A.; ALI, S. **Can Ocimum Basilicum Relieve Chronic Unpredictable Mild Stress-Induced Depression in Mice?** Exp. Mol. Pathol. 103, 153–161, 2017.

BAUD, V.; Karin, M.; Karin, M. **Transdução de sinal por fator de necrose tumoral e seus parentes.** Trends Cell Biol., 11, 372-377. 2001.

BERNSTEIN, F. C., KOETZLE, T. F., WILLIAMS, G. J., MEYER, E. F. J., BRICE, M. D., RODGERS, J. R., KENNARD, O., SHIMANOUCHI, T., TASUMI, M.. **The Protein Data Bank: a computer-based archival file for macromolecular structures.** J. Mol. Biol., 112, 535–542, 1977.

BONADIMAN, C. S. C. et al. **A carga dos transtornos mentais e decorrentes do uso de substâncias psicoativas no Brasil: Estudo de Carga Global de Doença, 1990 e 2015.** Revista Brasileira de Epidemiologia, v. 20, p. 191–204, 2017.

BRUNO, C. M. A.; ALMEIDA, M. R. **Óleos essenciais e vegetais: matérias-primas para fabricação de bioprodutos nas aulas de química orgânica experimental.** Química Nova, v. 44, n. 7, p. 899–907, 2021.

BRYMER, KJ, ROMAY-TALLON R, ALLEN J, CARUNCHO HJ, KALYNCHUK LE. **Exploring the Potential Antidepressant Mechanisms of TNFα Antagonists. Front Neurosci.** 2019. doi: 10.3389/fnins.2019.00098.

CAMARGO, S. B., & de VASCONCELOS, D. F. S. A. **Atividades biológicas de Linalol: conceitos atuais e possibilidades futuras deste monoterpeno.** *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, *13*(3), 381–387. 2014. https://doi.org/10.9771/cmbio.v13i3.12949.

CERQUEIRA NF, Yoshida WB. **Óxido nítrico: revisão.** Acta Cir Bras [serial online] Nov-Dez;17(6). 2002.

CINELLI MA, Do HT, Miley GP, Silverman RB. **Induzível óxido nítrico sintase: Regulação, estrutura e inibição.** Med Res Rev. Jan; 40(1):158-189. 2020. doi: 10.1002/med.21599.

CRUZ, A. F. P. da; MELHO, V. M.; DE SOUZA, B. F.; SILVA, G. R.; SILVA, P. E.; CARVALHO, S. J. **Fármacos antidepressivos: prevalência, perfil e conhecimento da população usuária.** Brazilian Journal of Health and Pharmacy, *[S. l.]*, v. 2, n. 2, p. 27–34, 2020. Disponível em: https://revistacientifica.crfmg.emnuvens.com.br/crfmg/article/view/50. Acesso em: maio 2023.

DALKAS GA, VLACHAKIS D, TSAGKRASOULIS D, KASTANIA A, KOSSIDA S. **State-of-the-art technology in modern computer-aided drug design.** Brief Bioinform. Nov;14(6):745-52. 2013. doi: 10.1093/bib/bbs063.

DINIZ, Julia; NEVES, Solange; VIEIRA, Milene. (). **Ação dos Neurotransmissores Envolvidos na Depressão.** Ensaios e Ciência C Biológicas Agrárias e da Saúde. 24. 437-443. 2020. Doi: 10.17921/1415-6938.2020v24n4p437-443.

DOS SANTOS, É.R.Q.; MAIA, J.G.S.; FONTES-JÚNIOR, E.A.; DO SOCORRO, F.M. C. **Linalool as a Therapeutic and Medicinal Tool in Depression Treatment: A Review.** *Curr. Neuropharmacol.* , *20*, 1073–1092. 2022.

ERJAVEC, G. N. et al. **Depression: Biological markers and treatment. Progress in 42 Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 105, p. 110139, 2021.

FIGUEIREDO, A.C.; BARROSO, J.G.; PEDRO, L.G.; SCHEFFER, J.J.C. **Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils**. Flavour Frag J, 23, 213–226, 2008.

GUZMÁN-GUTIÉRREZ SL, BONILLA-JAIME H, GÓMEZ-CANSINO R, REYES-CHILPA R. **Linalool and β-pinene exert their antidepressant-like activity through the monoaminergic pathway**. Life Sci. May 1;128:24-9. 2015. doi: 10.1016/j.lfs.2015.02.021.

KIM Y.-K., Na K.-S., Myint A.-M., Leonard BE. **O papel das citocinas pró-inflamatórias na neuroinflamação, na neurogênese e no sistema neuroendócrino na depressão maior.** *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psiquiatria.* 64:277–284. 2016. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.06.008.

LASKOWSKI, R.A., MACARTHUR, M.W., MOSS, D.S., THORNTON, J.M..**Procheck: a program to check the stereochemical quality of protein structures.** J Appl Crystallogr.26(2):283-291. 1993.

LORIGOOINI Z, BOROUJENI SN, SAYYADI-SHAHRAKI M, RAHIMI-MADISEH M, BIJAD E, AMINI-KHOEI H. **Limonene through Attenuation of Neuroinflammation and Nitrite Level Exerts Antidepressant-Like Effect on Mouse Model of Maternal Separation Stress.** Behav Neurol. 2021. doi: 10.1155/2021/8817309.

LOVELL, SC1, DAVIS, IW, ARENDALL, WB, de BAKKER, PI, WORD, JM, PRISANT, MG, RICHARDSON, JS RD. **Structure validation by Calpha geometry: phi,psi and Cbeta deviation. Proteins.** 50(3):437-450. 2003.

MACALINO SJ, GOSU V, HONG S, CHOI S. **Role of computer-aided drug design in modern drug discovery.** Arch Pharm Res. 2015. doi: 10.1007/s12272-015-0640-5.

MACHADO, B. F. M. T.; JUNIOR, A. F. **Óleos essenciais: aspectos gerais e usos em Terapias naturais.** Cadernos Acadêmicos, v. 3, n. 2, p. 105–127, 2011.

MAES M., YIRMYIA R., NORABERG J., BRENE S., HIBBELN J., PERINI G., KUBERA M., BOB P., LERER B., MAJ M. **A hipótese inflamatória e neurodegenerativa (I&ND) de Depressão: Conduz para pesquisas futuras e novos desenvolvimentos de drogas na depressão.** *Metab. Distúrbio cerebral* 24 :27–53. 2008. doi: 10.1007/s11011-008-9118-1.

MALETIC, V.; RAISON, C. L. **Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain.** Frontiers in Bioscience, v. 14, n. 14, p. 5291–5338, 2009.

MALHI, G. S.; MANN, J. J. **Depression.** The Lancet, v. 392, n. 10161, p. 2299–2312, 44, 2018.

MELO FH, VENÂNCIO ET, DE SOUSA DP, DE FRANÇA FMM, DE VASCONCELOS SM, VIANA GS, DE SOUSA FC. **Anxiolytic-like effect of Carvacrol (5-isopropyl-2-methylphenol) in mice: involvement with GABAergic transmission. Fundam Clin Pharmacol.** Aug;24(4):437-43. 2010. doi:10.1111/j.1472-8206.2009.00788.x

MORENO, R. A., MORENO, D. H., & SOARES, M. B. de M.. **Psicofarmacologia de antidepressivos**. *Brazilian Journal of Psychiatry*, *21*, 24–40. 1999. https://doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006.

MURDACA G, PALADIN F, CASCIARO M, VICARIO CM, GANGEMI S, MARTINO G. **Neuro-Inflammaging and Psychopathological Distress.** Biomedicines. 2022. doi: 10.3390/biomedicines10092133.

NEVES, António Luís Alexandre. **Tratamento farmacológico da depressão**. 2015. 67 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

OSÓRIO, C. B. H. **Atividade gastroprotetora do hidroxicitronelal em modelos de lesão gástrica aguda em camundongos.** Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2011.

PEREZ-CABALLERO, L. *et al*. **Monoaminergic system and depression.** Cell and Tissue Research 2019 377:1, v. 377, n. 1, p. 107–113, 2019.

POPOLO, A.; PINTO, A. **(-)-Linalool inibe a formação de NO in vitro : Provável envolvimento na actividade antinociceptiva deste composto monoterpeno.** Life Sci., 78(7), 719-723. 2006. http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.065.

RAMSAY, R. R.; DE DEURWAERDÈRE, P.; DI GIOVANNI, G. **Updating neuropathology and neuropharmacology of monoaminergic systems.** British Journal of Pharmacology, v. 173, n. 13, p. 2065, 2016.

SANTOMAURO, D. F. *et al*. **Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic.** The Lancet, v. 398, n. 10312, p. 1700–1712, 2021.

SILVA, P. R. DA *et al*. **Anxiolytic and Antidepressant-like Effects of Monoterpene Tetrahydrolinalool and In silico Approach of new Potential Targets.** Current Topics in Medicinal Chemistry, v. 22, n. 18, p. 1515–1537, 2022.

SONG C., WANG H. **Inflamação mediada por citocinas e diminuição da neurogênese em modelos animais de depressão.** *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psiquiatria.* 35 :760–768. 2011. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.06.020.

TAVARES, G. G., ALVES, S. F., & BORGES, L. L. **Investigação in silico de compostos bioativos de Croton linearifolius Müll.Arg com atividade antidepressiva.** *REVISTA BRASILEIRA MILITAR DE CIÊNCIAS*, *6*(16). 2020. https://doi.org/10.36414/rbmc.v6i16.58.

THOMSEN, R.; CHRISTENSEN, M.H. MOLDOCK: **A new technique for high-accuracy molecular docking.** J. Med. Chem. 49, 3315–3321. 2006.

TIRICO, R. B. **Efeito do tratamento com 24-epibrassinolídeo no perfil de constituintes voláteis e na atividade biológicae antioxidante do óleo essencial de Cymbopogon citratus e Cymbopogon flexuosus (Poaceae).** Dissertação

(Mestrado em Biologia Vegetal). Instituto de Biologia. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2016.

TORRES, G. E., GAINETDINOV, R. R., CARON, M. G.. **Plasma membrane monoamine transporters: structure, regulation and function.** Nature Reviews Neuroscience, 4(1), 13. 2003.

WATERHOUSE, A., BERTONI, M., BIENERT, S., STUDER, G., TAURIELLO, G., GUMIENNY, R., HEER, F.T., de BEER, T.A.P., REMPFER, C., BORDOLI, L., LEPORE, R., SCHWEDE, T. **SWISS-MODEL: homology modelling of protein structures and complexes.** Nucleic Acids Res. 46(W1), W296-W303, 2018.

WELLS, B. G. *et al*. **Pharmacoteraphy handbook.** 9. ed. [s.l.] McGraw-Hill Education, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (WHO). **Depression and other common mental disorders.** Global Health Estimates. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Aumenta o número de pessoas com depressão no mundo** - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde. 2021.

YOUDIM MB, EDMONDSON D, TIPTON KF. **The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors.** Nat Rev Neurosci. 295-309. 2006. doi: 10.1038/nrn1883.