



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS

ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

MEDICINA

GIOVANA PEZZINI BACKES

SOFIA REIS DE OLIVEIRA CRISPIM

**PROSPECÇÃO FARMACOLÓGICA DE MOLÉCULAS DA ESPÉCIE *TRIBULUS*
TERRESTRIS COM POTENCIAL AÇÃO ANTIDEPRESSIVA**

GOIÂNIA

2025

GIOVANA PEZZINI BACKES

SOFIA REIS DE OLIVEIRA CRISPIM

**PROSPECÇÃO FARMACOLÓGICA DE MOLÉCULAS DA ESPÉCIE *TRIBULUS*
TERRESTRIS COM POTENCIAL AÇÃO ANTIDEPRESSIVA**

Trabalho de pesquisa apresentado à banca examinadora como parte dos requisitos para avaliação da disciplina MED2067-Trabalho de Conclusão de Curso III, do curso de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, sob orientação do Professor Doutor Leonardo Luiz Borges.

Goiânia

2025

RESUMO

A depressão é um transtorno mental de alta prevalência e grande impacto social, frequentemente resistente aos antidepressivos convencionais. Nesse contexto, a espécie *Tribulus terrestris* tem despertado interesse científico por conter compostos bioativos com possível ação sobre o sistema nervoso central, como as β -carbolinas harmina, harman e harmol. **Metodologia:** Este estudo realizou uma prospecção farmacológica *in silico* para avaliar o potencial antidepressivo dessas moléculas. Utilizaram-se as plataformas PASS Online, PharmMapper, SwissADME, ProTox-II e PharmaGist para prever atividades biológicas, alvos moleculares, propriedades farmacocinéticas e toxicidade. **Resultados:** As três substâncias apresentaram predição positiva para atividade antidepressiva, boa absorção e permeabilidade à barreira hematoencefálica, além de baixa toxicidade. A harmina mostrou afinidade com a enzima MAO-A e receptores serotoninérgicos, o harman destacou-se pela interação com o receptor adrenérgico α 2A, e o harmol pela ligação ao receptor de melatonina 1A, indicando mecanismos complementares de ação antidepressiva. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a *Tribulus terrestris* é uma fonte promissora de compostos com potencial antidepressivo, atuando por vias monoaminérgicas, adrenérgicas e melatoninérgicas. Estudos *in vitro* e *in vivo* são necessários para confirmar seus efeitos e segurança.

Palavras-chave: *Tribulus terrestris*; antidepressivo; β -carbolinas.

ABSTRACT

Depression is a highly prevalent mental disorder with significant social impact, often resistant to conventional antidepressants. In this context, the species *Tribulus terrestris* has attracted scientific interest for containing bioactive compounds with potential effects on the central nervous system, such as the β -carbolines harmine, harman, and harmol. **Methodology:** This study carried out an *in silico* pharmacological screening to evaluate the antidepressant potential of these molecules. The platforms PASS Online, PharmMapper, SwissADME, ProTox-II, and PharmaGist were used to predict biological activities, molecular targets, pharmacokinetic properties, and toxicity. **Results:** The three substances showed positive predictions for antidepressant activity, good absorption and permeability through the blood–brain barrier, and low predicted toxicity. Harmine demonstrated affinity for the MAO-A enzyme and serotonergic receptors, harman stood out for its interaction with the α 2A-adrenergic receptor, and harmol for its binding to the melatonin 1A receptor, indicating complementary mechanisms of antidepressant action. **Conclusion:** The results suggest that *Tribulus terrestris* is a promising source of compounds with antidepressant potential, acting through monoaminergic, adrenergic, and melatonergic pathways. Further *in vitro* and *in vivo* studies are required to confirm their effects and safety.

Keywords: *Tribulus terrestris*; antidepressant; β -carbolines; pharmacological screening.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

FIGURA 1: Representação bidimensional da conformação farmacofórica do harman em interação com o receptor adrenérgico $\alpha 2A$18

FIGURA 2: Representação tridimensional da conformação farmacofórica do harman em interação com o receptor adrenérgico $\alpha 2A$19

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. METODOLOGIA.....	9
3. RESULTADOS.....	11
4. DISCUSSÃO.....	16
5. CONCLUSÃO.....	19
6. REFERÊNCIAS.....	20

INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno psiquiátrico de elevada prevalência mundial, caracterizado por alterações persistentes do humor, anedonia e comprometimento funcional significativo. Estima-se que mais de 332 milhões de pessoas sejam afetadas pela doença, configurando-se como uma das principais causas de incapacidade global, segundo a Organização Mundial da Saúde (2025). O impacto socioeconômico é igualmente expressivo, uma vez que os episódios depressivos estão associados ao aumento de afastamentos laborais, perda de produtividade e maior risco de suicídio. Apesar dos avanços farmacológicos, uma parcela considerável dos pacientes apresenta resposta insuficiente ou refratariedade aos antidepressivos convencionais, o que reforça a necessidade de novas estratégias terapêuticas e a busca por moléculas bioativas de origem natural com potencial efeito antidepressivo (Martimbianco et al., 2020).

Nesse contexto, a espécie vegetal *Tribulus terrestris* L. (Zygophyllaceae), conhecida popularmente como "videira da punctura", tem atraído interesse científico devido ao seu uso tradicional em sistemas de medicina popular e pela diversidade de compostos bioativos presentes em seus extratos. Tradicionalmente empregada como afrodisíaco e tônico geral, a planta tem sido estudada por suas propriedades adaptogênicas, antioxidantes, anti-inflamatórias e cardioprotetoras. Estudos recentes também têm sugerido potenciais efeitos neuroprotetores, ampliando a perspectiva de investigação para o campo da neuropsicofarmacologia. Essa ampla gama de aplicações está diretamente relacionada à sua complexa composição fitoquímica, composta por saponinas esteroidais, flavonoides e alcaloides (Chhatre et al., 2014; Silva et al., 2014).

Entre esses alcaloides que são encontrados nesta espécie, destacam-se os β -carbolinos, como a harmina e a harman, compostos de reconhecida atividade biológica. Evidências sugerem que esses alcaloides atuam como inibidores competitivos e reversíveis da monoamina oxidase tipo A (MAO-A), enzima responsável pela degradação de neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina. Ao inibir a MAO-A, estes compostos aumentam a disponibilidade sináptica de monoaminas, mecanismo central no efeito antidepressivo de diversos fármacos. Além disso, estudos pré-clínicos relatam que os β -carbolinos podem

exercer ações adicionais, incluindo modulação da neurogênese e propriedades antidepressivas intrínsecas (Berlowitz; Egger; Cumming, 2022). De forma complementar, também foi demonstrado que a modulação dos receptores adrenérgicos $\alpha 2A$, cuja hiperatividade está associada à redução da liberação de noradrenalina em estados depressivos, pode contribuir para a ação antidepressiva, uma vez que o bloqueio ou a inibição desses receptores aumenta a disponibilidade deste neurotransmissor e promove melhora dos sintomas comportamentais (Wang et al., 2017).

Dessa forma, a presente pesquisa tem como objetivo realizar a prospecção de moléculas de potencial antidepressivo a partir da espécie *Tribulus terrestris*, com ênfase nos compostos β -carbolinos e em sua atividade inibitória sobre a MÃO-A. A proposta busca não apenas identificar e caracterizar tais moléculas, mas também contribuir para a compreensão dos possíveis mecanismos envolvidos em seus efeitos biológicos, oferecendo subsídios para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas inovadoras no tratamento da depressão.

METODOLOGIA

O presente estudo iniciou com uma pesquisa bibliográfica voltada para a identificação de compostos bioativos presentes na espécie *Tribulus terrestris*. Para tanto, foram utilizadas as plataformas PubMed, ScienceDirect, SciELO e Periódicos Capes, nas quais foram investigadas publicações relacionadas às propriedades farmacológicas da planta e sua possível atividade antidepressiva. A partir do levantamento da literatura científica, foram selecionados os principais marcadores químicos descritos para a espécie, incluindo alcaloides β -carbolínicos, como harmine, harman e harmol. Em seguida, as estruturas moleculares desses compostos foram confirmadas e extraídas do banco de dados PubChem.

Após a seleção e validação estrutural, os compostos foram submetidos a diferentes análises *in silico*. Inicialmente, empregou-se o servidor PASS Online (<http://way2drug.com/PassOnline/>) (Filimonov et al., 2014), o qual, a partir da fórmula estrutural das moléculas, é capaz de predizer mais de 300 atividades biológicas e mecanismos bioquímicos. Nessa etapa, buscou-se avaliar o potencial antidepressivo dos compostos selecionados. Posteriormente, utilizou-se o servidor PharmMapper (WANG et al., 2017) com o intuito de identificar possíveis alvos moleculares relacionados às atividades biológicas previstas. Esse servidor possui uma ampla biblioteca de farmacóforos derivados de bases de dados como BindingDB, DrugBank e Protein Data Bank (PDB), o que possibilita a identificação e ranqueamento dos alvos mais promissores com base em um score de alinhamento probabilístico.

Na sequência, procedeu-se à avaliação do perfil farmacocinético por meio do servidor SwissADME (<http://www.swissadme.ch>), que permite estimar parâmetros como absorção gastrointestinal, permeabilidade à barreira hematoencefálica e interação com enzimas do citocromo P450, incluindo CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4. Além disso, aplicou-se a Regra de Lipinski, que define critérios fundamentais de biodisponibilidade oral, considerando parâmetros como log P, número de aceptores e doadores de ligação de hidrogênio e massa molecular. Para serem consideradas promissoras, as moléculas deveriam apresentar até uma

violação desses critérios, garantindo assim um perfil adequado para a administração oral.

A análise de toxicidade dos compostos selecionados foi realizada no servidor ProTox-II (https://tox-new.charite.de/protox_II/), que se baseia em modelos preditivos treinados com compostos já testados em ensaios *in vitro* e *in vivo*. Por meio dessa abordagem, foi possível estimar a hepatotoxicidade, citotoxicidade, carcinogenicidade, mutagenicidade, imunotoxicidade e potenciais alvos de toxicidade. De maneira complementar, a cardiotoxicidade foi investigada no servidor Pred-hERG 4.2 (<http://predherg.labmol.com.br>), utilizado para avaliar a probabilidade de bloqueio dos canais hERG de potássio, cuja inibição está diretamente associada ao risco de arritmias cardíacas graves.

Por fim, foi realizada a modelagem farmacofórica com auxílio do servidor PharmaGist (<https://bioinfo3d.cs.tau.ac.il/PharmaGist/>), que gera representações tridimensionais com base no alinhamento flexível de moléculas que compartilham características químicas relevantes para interação com receptores biológicos. Os modelos foram avaliados quanto à presença de pelo menos três características distintas, como doadores e aceptores de ligação de hidrogênio, interações hidrofóbicas e presença de anéis aromáticos, assegurando maior robustez na identificação de farmacóforos candidatos. Essa etapa foi fundamental para propor hipóteses mecanísticas acerca da possível interação dos compostos de *Tribulus terrestris* com alvos biológicos relacionados à depressão, fornecendo subsídios para futuras investigações experimentais.

RESULTADOS

Entre os compostos identificados na planta *Tribulus terrestris*, três se destacaram pelo potencial de interesse no contexto da atividade antidepressiva: harmina, harman e harmol

1. Harmina

A harmina ($C_{13}H_{12}N_2O$) é um alcaloide pertencente à classe das β -carbolinas, encontrado em espécies como *Banisteriopsis caapi* e *Peganum harmala* (<https://decs.bvsalud.org/ths/resource/?id=6399>). Seu principal mecanismo de ação descrito é a inibição reversível e competitiva da monoamina oxidase tipo A (MAO-A), o que promove aumento da disponibilidade sináptica de serotonina, dopamina e noradrenalina — neurotransmissores intimamente ligados à regulação do humor e à ação antidepressiva.

Nas análises preditivas, a harmina evidenciou potencial atividade antidepressiva em função de sua similaridade com inibidores da aril-acilamidase (AAA), enzima envolvida na regulação de serotonina e melatonina no sistema nervoso central (Pineal aryl acylamidase: effects of melatonin, serotonin-related compounds, β -carbolines, RO4-4602 and antidepressants). Os valores obtidos (Pa: 0,807; Pi: 0,002) reforçam essa atividade, uma vez que a probabilidade de ser ativa (Pa) superou significativamente a de inatividade (Pi) para esse mecanismo específico.

Do ponto de vista farmacocinético, a molécula apresentou alta absorção gastrointestinal, permeabilidade à barreira hematoencefálica e interação inibitória com as isoformas CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4 do citocromo P450. No ProTox-II, foi predito um LD50 de 500 mg/kg, correspondente à classe de toxicidade 4. Já no Pred-hERG, a harmina foi classificada como bloqueadora moderada de canais iônicos, indicando potencial risco de arritmias, o que exige atenção em análises de segurança cardiovascular.

Entre os principais alvos moleculares identificados destacam-se:

a) Receptor 5-HT_{2A}: Envolvido em processos de humor, neurogênese e resposta ao estresse, sendo clinicamente relevante em diversos transtornos psiquiátricos. A harmina apresentou três interações farmacofóricas: um doador/aceptor de hidrogênio, uma interação hidrofóbica e a presença um de anel aromático. Atendendo, assim, ao critério mínimo e confirmando sua relevância como potencial ligante (<https://doi.org/10.1016/j.pharmr.2025.100059>).

b) Receptor 5-HT_{2C}: Relacionado ao controle de humor, apetite e comportamento motor, além de frequentemente implicado em quadros ansioso-depressivos (Millan, 2005). A harmina mostrou compatibilidade estrutural com ligantes catalogados deste receptor por meio de três interações, sendo elas duas ligações de hidrogênio e presença de um anel aromático, o que reforça seu interesse farmacológico.

c) Monoamina oxidase A: Alvo clássico dos inibidores de monoamina oxidase, responsável pela degradação preferencial da serotonina (<https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/25220-maois-monoamine-oxidase-inhibitors>). A harmina apresentou elevada complementaridade com esse alvo, registrando cinco características compartilhadas no modelo farmacofórico: duas interações hidrofóbicas, dois anéis aromáticos e um doador/aceptor de hidrogênio.

d) Transportador de norepinefrina: Envolvido no processo de reabsorção de norepinefrina liberada na fenda sináptica de volta para o neurônio pré-sináptico. Importante no sistema nervoso central e sistema nervoso periférico a fim de manter regulação do humor, atenção, aprendizagem e memória. (<https://my.clevelandclinic.org/health/articles/22610-norepinephrine-noradrenaline>). A molécula analisada não apresentou características compartilhadas com o alvo esperado.

e) Receptor serotonina 7 (5-HT₇): Atua no sistema nervoso central a partir da regulação da temperatura corporal, sono, ciclo circadiano, humor e memória. (<https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0009>). A modelagem não apresentou similaridade entre o alvo e a harmina

f) Receptor serotonina 6 (5-HT6): Regula diversas vias neurotransmissoras, como as serotoninérgicas, colinérgicas e glutamatérgicas. Envolvido na regulação de processos cognitivos, humor e comportamento. (<https://doi.org/10.3390/biom13020309>). Não apresentou interações farmacofóricas com a molécula analisada.

g) Receptor adrenérgico alfa-2-A: Está envolvido na modulação das vias serotoninérgica e noradrenérgica, de modo que seu bloqueio promove aumento da liberação de neurotransmissores associados à regulação do humor (Beyer *et al.*, 2006). Não apresentou interação detectável com a molécula avaliada.

2. Harman

O harman é um alcaloide β -carbolínico ($C_{12}H_{10}N_2$) presente em diferentes plantas, em alimentos como café e carne cozida e também na fumaça do tabaco. Esse composto apresenta propriedades psicoativas, incluindo efeitos moduladores do humor (<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104196>).

As análises preditivas indicaram que o harman possui atividade antidepressiva semelhante à dos inibidores de aril-acilamidase, com probabilidade promissora (Pa: 0,821; Pi: 0,003). Além disso, quanto ao perfil farmacocinético, a molécula apresentou alta absorção gastrointestinal, capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e interação inibitória com CYP1A2 e CYP3A4. Em termos de toxicidade, exibiu LD50 de 1000 mg/kg (classe 4), sendo ainda classificada como bloqueadora fraca de canais hERG, o que sugere baixo risco de eventos cardíacos graves.

No que se refere aos alvos moleculares, destacam-se o:

a) Receptor adrenérgico alfa-2-A: Implicado na modulação serotoninérgica e noradrenérgica, cujo bloqueio aumenta a liberação de neurotransmissores envolvidos na regulação do humor (Beyer *et al.*, 2006). A análise de docagem revelou seis interações relevantes entre harman e o receptor: três ligações de hidrogênio, dois anéis aromáticos e uma interação hidrofóbica. Demonstrando, dessa forma, elevada afinidade e relevância para a atividade antidepressiva.

b) **Receptor serotonina 7 (5-HT7):** Atua no sistema nervoso central a partir da regulação da temperatura corporal, sono, ciclo circadiano, humor e memória. (<https://doi.org/10.1515/revneuro-2014-0009>). A modelagem não apresentou similaridade entre o alvo e a molécula analisada.

3. Harmol

O harmol ($C_{12}H_{10}N_2O$), também pertencente à classe das β -carbolinas, é descrito na literatura por seus efeitos terapêuticos, incluindo ações antitumorais, antidepressivas e moduladoras do metabolismo celular (<https://www.medchemexpress.com/harmol.html>).

Nas análises preditivas, o harmol demonstrou potencial atividade antidepressiva associada à inibição da aril-acilamidase (Pa: 0,794; Pi: 0,004), reforçando sua participação na modulação de serotonina e melatonina. Em relação ao perfil farmacocinético, apresentou alta absorção gastrointestinal, permeabilidade à barreira hematoencefálica e interação com CYP1A2 e CYP3A4. No quesito toxicidade, obteve LD50 estimado em 1230 mg/kg (classe 4). Contudo, a predição pelo Pred-hERG apontou bloqueio moderado de canais de potássio, levantando preocupação com possíveis efeitos cardiovasculares que deverão ser investigados experimentalmente

a) **Receptor melatonina 1A :** Um dos principais receptores de melatonina, hormônio regulador do ciclo-sono-vigília. (<https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742>). A modelagem apresentou quatro características compartilhadas entre os ligantes do alvo em questão e a molécula, sendo elas: duas ligações de hidrogênio, um anel aromático e uma ligação hidrofóbica.

b) **Receptor melatonina 1B:** Exerce papel fundamental na regulação do sono e dos ritmos circadianos, além de estar envolvido em outras funções como regulação de glicemia, neuroproteção e o sistema reprodutivo. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4544#:~:text=Variantes%20no%20gene%20que%20codifica,terminal%20nessas%20fun%C3%A7%C3%B5es%20do%20receptor.&t>

ext=O%20receptor%20MT2%20est%C3%A1%20envolvido,melatonina%20em%20c%C3%A9lulas%20beta%20panre%C3%A1ticas.&text=Polimorfismos%20do%20promotor%20do%20gene,melatonina%20e%20na%20modula%C3%A7%C3%A3o%20gen%C3%A9tica.&text=Express%C3%A3o%20em%20c%C3%A9lulas%20da%20pele,MT(2)%20foi%20reduzida.) Não apresentou interações farmacofóricas com a molécula analisada.

DISCUSSÃO

A prospecção de moléculas bioativas presentes em *Tribulus terrestris* revelou três compostos de interesse farmacológico no contexto da atividade antidepressiva: harmina, harman e harmol (Saeed *et al.* 2024). Cada uma dessas moléculas apresentou perfis distintos em termos de predição de atividade, farmacocinética, toxicidade e interações com alvos moleculares, permitindo uma análise comparativa.

Entre os compostos estudados, a harmina manteve-se como o composto mais alinhado no que diz respeito ao mecanismo clássico de inibição da MAO-A, exibindo cinco interações farmacofóricas nesse alvo. A inibição dessa enzima é um dos mecanismos antidepressivos mais bem estabelecidos, e os dados obtidos corroboram evidências já descritas na literatura. Entretanto, a harmina apresentou predição de bloqueio moderado dos canais hERG, sugerindo risco cardiovascular que deve ser cuidadosamente monitorado. Além disso, a molécula também demonstrou interações com os receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, revelando três interações farmacofóricas com cada um. Deve-se considerar que, apesar de essas interações atingirem o número mínimo necessário de compartilhamentos adequados para a ligação, não se mostraram tão promissoras quanto as demais interações supracitadas. Ainda assim, tais resultados justificam a utilização da harmina em análises adicionais sobre seu potencial antidepressivo, sobretudo considerando sua versatilidade farmacológica.

O harman, por sua vez, destacou-se por apresentar a maior quantidade de características farmacofóricas (seis) com o receptor adrenérgico alfa-2A (Figuras 1 e 2), alvo cuja modulação está diretamente associada ao aumento da disponibilidade de noradrenalina e consequente melhora do humor em modelos depressivos. Esse achado sugere que o harman pode exercer um efeito antidepressivo, representando, portanto, uma alternativa promissora para futuros estudos como alternativa a terapias convencionais. Além disso, seu perfil farmacocinético favorável, aliado à baixa propensão à cardiotoxicidade grave, reforça seu potencial como candidato a estudos pré-clínicos.

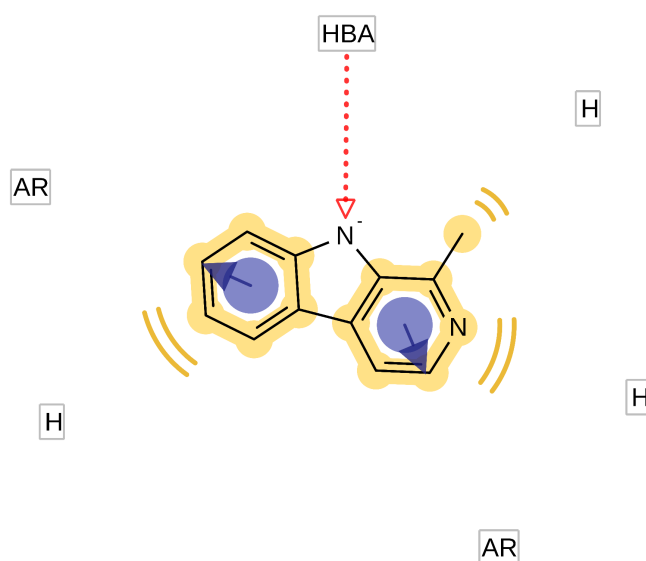


Figura 1. Harman apresentou a maior quantidade de características farmacofóricas (seis) com o receptor adrenérgico alfa-2A

Fonte: Autoria própria (2025)

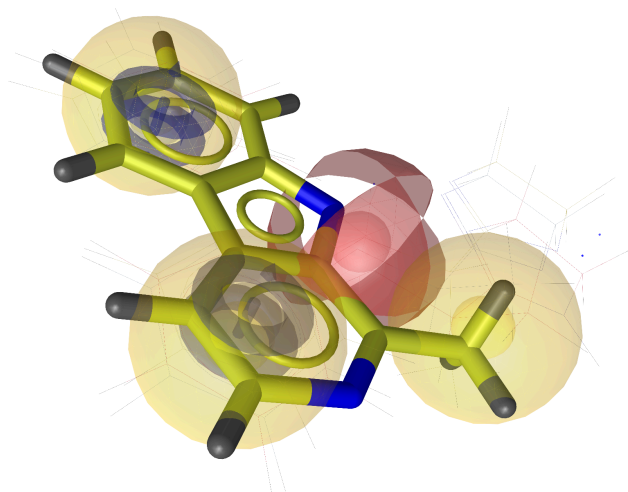


Figura 2. Representação tridimensional da conformação farmacofórica do harman evidenciando as interações com o receptor adrenérgico $\alpha 2A$.

Fonte: Autoria própria (2025)

O harmol se mostrou particularmente relevante pela interação com o receptor de melatonina 1A (MT1). Esse alvo desempenha papel essencial na regulação do

ciclo sono-vigília, mas também está envolvido na modulação do humor, da plasticidade sináptica e da resposta ao estresse oxidativo. A depressão frequentemente se associa a alterações do ritmo circadiano (<https://doi.org/10.1002/hup.964>), insônia e desregulação da secreção de melatonina, de modo que a capacidade do harmol de interagir de forma estável com o receptor MT1 pode representar um diferencial terapêutico. As quatro interações farmacofóricas observadas (duas ligações de hidrogênio, um anel aromático e uma interação hidrofóbica) sugerem uma afinidade relevante, capaz de conferir estabilidade na ligação ao receptor.

Do ponto de vista toxicológico, os três compostos se enquadraram na classe de toxicidade 4, com LD50 preditos entre 500 e 1230 mg/kg, valores compatíveis com segurança relativa em estudos experimentais iniciais. No entanto, as diferenças quanto ao bloqueio dos canais hERG reforçam a necessidade de análises experimentais mais detalhadas para confirmar a segurança cardiovascular, sobretudo no caso da harmina.

Composto	Mecanismo principal	Atividade predita	Absorção gastrointestinal	Passagem pela barreira hematoencefálica	Toxicidade (ProTox)	Cardiotoxicidade
Harmina	Inibição da MAO-A	Semelhança com inibidor da AAA (Pa=0,8071 Pi=0,002) Inibição da CYP1A2, CYP2D6 e CYP3A4	Alta absorção	Sim	LD50= 500 mg/kg (classe 4)	Bloqueador a moderada dos canais hERG
Harman	Modulação do receptor adrenérgico α 2A	Semelhança com inibidor da AAA (Pa=0,8211 Pi=0,003)	Alta absorção	Sim	LD50= 1000 mg/kg (classe 4)	Bloqueador a fraca dos canais hERG

		Inibição da CYP1A2 e CYP3A4				
Harmol	Ligação ao receptor de melatonina 1A	Semelhança com inibidor da AAA (Pa= 0,7941 Pi= 0,004) Inibição da CYP1A2 e CYP3A4	Alta absorção	Sim	LD50= 1230 mg/kg (classe 4)	Bloqueador a moderada dos canais hERG

CONCLUSÃO

As análises *in silico* indicaram que *Tribulus terrestris* contém moléculas com potencial antidepressivo, em especial os compostos β -carbolinas harmina e harman, que atuam sobre alvos clássicos como a MAO-A e o receptor adrenérgico alfa-2A, e o harmol mostrou-se promissor pela interação com o receptor de melatonina 1A, evidenciando possível contribuição para a regulação circadiana e do humor. Esses resultados sugerem que os diferentes alcaloides de *T. terrestris* atuam por mecanismos complementares (monoaminérgicos, adrenérgicos e melatoninérgicos), o que reforça a importância da espécie como fonte de candidatos a novos antidepressivos. Estudos *in vitro* e *in vivo* são necessários para validar a relevância farmacológica e a segurança desses compostos.

REFERÊNCIAS

1. BERLOWITZ, I. Monoamine oxidase inhibition by plant-derived β -carboline alkaloids. *Frontiers in Pharmacology*, 2022.
2. CHHATRE, S.; NAIK, S. R.; CHHATRE, S. B.; RAUT, J. S. Phytopharmacological overview of *Tribulus terrestris*. *Pharmacognosy Reviews*, v. 8, n. 15, p. 45, 2014.
3. FARRET, A. B.; MONTANARI, T. Efeito de *Artemisia* L. (Asteraceae) no ciclo reprodutivo feminino: uma revisão. *Revista Fitos*, v. 13, n. 2, p. 163–177, 9 out. 2019.
4. FILIMONOV, D. A.; LAGUNIN, A. A.; GLORIOZOVA, T. A.; RUDIK, A. V.; DRUZHILOVSKII, D. S.; POGODIN, P. V.; POROIKOV, V. V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, v. 50, n. 3, p. 444–457, 2014.
5. KIM, H. Inhibition of monoamine oxidase A by beta-carboline alkaloids. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, v. 235, n. 2, p. 507–511, 1997. Disponível em: PubMed.
6. MARTIMBIANCO, A. L. C.; JÚNIOR, R. S.; SILVA, V.; LINS, C. A. S. *Tribulus terrestris* para disfunção sexual feminina: uma revisão sistemática. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 42, p. 427–435, ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712123>.
7. PRAH, A. Computational insights into β -carboline inhibition. *Publicação de 2022*.
8. POSTIGO, S.; MAIA, M.; MARQUES, C.; PEREIRA, M.; MARTINS, A. Assessment of the effects of *Tribulus terrestris* on sexual function of menopausal women. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 38, n. 3, p. 140–146, 1 mar. 2016.
9. POSTIGO, S.; MAIA, M.; MARQUES, C.; PEREIRA, M.; MARTINS, A. Avaliação dos efeitos do *Tribulus terrestris* na sexualidade de mulheres no climatério. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 38, n. 3, p. 140, 2024.
10. RABELLO, A. S. B. da C. Relação entre a espécie *Tribulus terrestris* e o ganho de massa muscular. *Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento*, v. 13, n. 06, p. 51–58, 23 jun. 2021.
11. SAEED, M.; KHAN, M.; AHMAD, N.; IQBAL, S.; ALI, S.; KHAN, R. Effects of *Tribulus terrestris* on cardiovascular and reproductive physiology: a review. *International Journal of Herbal Medicine*, v. 9, n. 1, p. 1–10, 2020. DOI: [http://refhub.elsevier.com/S2405-8440\(24\)01580-9/sref19](http://refhub.elsevier.com/S2405-8440(24)01580-9/sref19).

12. SILVA, U. C. S. E.; CARVALHO, L. A.; SANTOS, M. J. Flora da Bahia: Zygophyllaceae. SITIENTIBUS – Série Ciências Biológicas, v. 14, ago. 2014. DOI: <https://doi.org/10.13102/scb381>.
13. WANG, W.; FAN, Q.; WANG, Y.; XU, Y.; TIAN, Y.; WANG, Y.; YANG, Z. α 2A-Adrenoceptor deletion exacerbates depression-like behaviors by up-regulating presynaptic glutamate release in mice. *Frontiers in Neuroscience*, v. 11, p. 243, 2017