**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS**

**ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉCAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS**

**CURSO DE MEDICINA**

**Investigação *in silico* da bioatividade de moléculas com atividade antidepressiva a partir da espécie *Psychotria viridis***

**SARA LOUISE DE OLIVEIRA E SILVA**

**EDUARDO DE AGUIAR JÚNIOR**

**GOIÂNIA – GO**

**2021**

Investigação *in silico* da bioatividade de moléculas com atividade antidepressiva a partir da espécie *Psychotria viridis*

Sara Louise de Oliveira e Silva¹, Eduardo de Aguiar Júnior¹, Leonardo Luiz Borges1,2

*1Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC Goiás*

*2Universidade Estadual de Goiás - UEG*

**Resumo:** A N,N-dimetiltriptamina (DMT), estruturalmente semelhante à serotonina (5-HT), é uma substância natural da família das triptaminas, presente em uma gama de organismos. No entanto, a DMT é provavelmente mais conhecida por sua presença nas folhas de *Psycotria viridis*, popularmente conhecida “chacrona”, utilizada em combinação com o caule de *Banisteriopsis caapi*, vulgo cipó “mariri”, para a preparação do chá conhecido como Ayahuasca. A bebida cor de terra e gosto amargo tem ação alucinógena e é consumida em cultos religiosos genuinamente brasileiros como o Santo Daime. Entretanto, a DMT não tem ação alucinógena quando administrada isoladamente por via oral, pois sofre rápida metabolização pela enzima monoamino-oxidase (MAO) tipo A encontrada no trato gastrintestinal. Entretanto, o caule do cipó *B. caapi* possui em sua composição, inibidores da MAO em concentrações que variam de 0,05% a 1,95%. A DMT foi submetida a ferramentas *in silico* para análise de potenciais propriedades biológicas, farmacocinéticas e seu perfil de toxicidade. Os resultados previstos demonstraram possível atividade antidepressiva, além de apresentar interações com aminoácidos do sítio ativo do transportador de serotonina. Conclui-se que a DMT possui potencial biológico que precisa ser investigado por futuros ensaios *in vitro* e *in vivo*. Além disso, os resultados aqui obtidos auxiliam na compreensão da relação entre características químicas destas espécies com seus potenciais efeitos biológicos.

**Palavras-chave:** N,N-Dimetiltriptamina. *Psycotria viridis.* Atividade antidepressiva.

**Abstract:** N, N-dimethyltryptamine (DMT), structurally similar to serotonin (5-HT), is a natural substance in the tryptamine family, present in a range of organisms. However, DMT is probably best known for its presence in the leaves of Psycotriaviridis, popularly known as “chacrona”, used in combination with the stem of Banisteriopsis caapi, aka “mariri” vine, for the preparation of the tea known as Ayahuasca. The earth-colored drink has hallucinogenic action and is consumed in genuinely Brazilian religious cults such as the Santo Daime. However, DMT has no hallucinogenic action when administered alone orally, as it undergoes rapid metabolism by type A monoamine oxidase (MAO) enzyme found in the gastrointestinal tract. Despite of this, the stem of the B. caapi vine has MAO inhibitors in concentrations ranging from 0.05% to 1.95%. DMT was subjected to in silico tools to analyze potential biological, pharmacokinetic properties and its toxicity profile. The predicted results demonstrated possible antidepressant activity, in addition to showing interactions with aminoacids from the active site of the serotonin transporter. It is concluded that DMT has biological potential that needs to be investigated by future in vitro and in vivo assays. In addition, the results obtained here help to understand the relationship between the chemical characteristics of these species and their potential biological effects.

**Keywords:** N,N-Dimethyltryptamine. *Psycotry viridis*. Antidepressant activity.

**INTRODUÇÃO**

A utilização de plantas para tratamento, cura e prevenção de doenças é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade (1). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 65-80% da população dos países em desenvolvimento dependem das plantas medicinais como única forma de acesso aos cuidados básicos de saúde (2). O conhecimento científico sobre plantas úteis, em particular as descritas como uso terapêutico, pode potencialmente melhorar a qualidade dos medicamentos, por sua vez levando a uma melhoria da qualidade de vida da população (3).

Nesse contexto, a busca de novos compostos a partir de fontes naturais tem ganhado destaque visando candidatos a novos fármacos. Os estudos *in silico* nessa perspectiva, a partir do emprego de métodos computacionais para avaliação da relação estrutura-atividade (SAR-Structure Activity Relationship), tem sido utilizados na busca de novos candidatos com atividade terapêutica. Essas ferramentas também permitem predizer propriedades farmacocinéticas como: absorção, distribuição, metabolização, excreção e toxicidade (4).

As pesquisas objetivando a descoberta de novas substâncias ansiolíticas têm ganhado impulso nos últimos anos, uma vez que a população procura alternativas com menor intensidade de efeitos adversos frente ao constante aumento da incidência dos Transtornos Depressivos (5). Essas buscas podem ser realizadas principalmente por meio das abordagens etnobotânica e a etnofarmacológica, que levam em consideração o conhecimento empírico da população a respeito do potencial terapêutico das plantas (6). Muitas atividades biológicas atribuídas às plantas foram comprovadas, dentre elas a atuação no Sistema Nervoso Central (SNC), sendo utilizadas para o tratamento e prevenção de transtornos como ansiedade e depressão (7). Podem ser citadas com propriedades ansiolíticas: *Melissa officinalis L.* (erva-cidreira), *Cymbopogon citratus* (capim-limão) e *Rosmarinus officinalis* (alecrim) (8).

Ayahuasca é uma bebida preparada por ebulição ou imersão do cipó *Banisteriopsis caapi* junto às folhas da *Psychotria viridis* (9). Aya quer dizer "pessoa morta, alma, espírito" e waska significa "corda, liana, cipó ou vinho". Assim a tradução, para o português, seria algo como "corda dos mortos" ou "vinho dos mortos, do espírito" (10). A transliteração para a língua portuguesa resultou em hoasca, que é um termo específico para o uso da planta em sacramentos religiosos. Também é conhecido amplamente no Brasil como “chá do Santo Daime”(11).

Apesar dos primeiros registros históricos sobre o uso da ayahuasca datarem do século XVII, a produção acadêmica sobre o tema é relativamente recente (12). Os primeiros relatos do uso da ayahuasca foram registrados por viajantes e missionários, na época da colonização da América do Sul, porém, é somente a partir do século XVII que aparecerão relatos esparsos sobre a bebida, como parte da medicina dos índios na Amazônia (13).

Os constituintes químicos das espécies que compõem a Ayahuasca são a *Banisteriopsis caapi*: cipó que contém os derivados das β-carbolinas caracterizados como alcalóides maiores (harmina, tetrahidroharmina (THH) e a harmalina) que se configuram como potentes inibidores da monoamino oxidase-A (IMAO-A); e a *Psychotria viridis*, folhas que contém um único alcaloide, o N,Ndimetiltriptamina (DMT), potente alucinógeno de curta ação (14).

Quando administrado via oral, isoladamente, o DMT sofre degradação metabólica pela monoaminoxidase visceral, o que impossibilita seu acesso ao sistema circulatório. Na interação entre os componentes da Ayahuasca, as β-carbolinas realizam a inibição da monoaminoxidase periférica, impedindo a degradação do DMT através da desaminação oxidativa, e, consequentemente, permitindo o acesso do DMT ao sistema circulatório e ao Sistema Nervoso Central. A MAO, encontrada no sistema digestivo, é responsável por quebrar as monoaminas presentes na dieta, ao passo que a MAO encontrada no SNC é responsável por parte do *clearance* sináptico de vários neurotransmissores (9).

Esse trabalho visa elucidar as propriedades bioquímicas dos compostos ativos presentes na *Psychotria viridis,* com ênfase na DMT, a partir de busca e análise de dados em plataformas/softwares acessíveis, quanto à atividade ansiolítica e antidepressiva no SNC. Além disso, o *screening* virtual dos componentes da *Psychotria viridis* pode servir para futuros testes *in vitro* e *in vivo*, com número reduzido de espécimes animais em estudos posteriores (*refinement, reduction and replacement*), que busquem selecionar um candidato a fármaco para transtornos do SNC relacionados aos neurotransmissores a partir da espécie apresentada.

**METODOLOGIA**

**Triagem de bioatividade *in silico***

O levantamento da literatura acerca da *Banisteriopsis caapi* e da *Psychotria viridis* foi realizado nos servidores Science Direct, PubMed e Scielo. Os descritores “*Psychotria viridis*”, e “compostos” foram usados para obtenção da bibliografia publicada entre os anos de 2000 e 2020. Após a identificação de moléculas da *P viridis*, que foram anteriormente caracterizadas na literatura, foi realizada a codificação a partir do Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) , para predições e análises posteriores. A triagem de bioatividade para marcadores químicos foi realizada com os programas PASS Prediction (15) (16), Swiss Target Prediction (17) (18), SwissADME (19), Molinspiration (20), Protox II (21) (22) e SuperPred (23).

Os servidores Molinspiration e SwissADME foram utilizados com o objetivo de predizer se as moléculas escolhidas apresentavam características farmacológicas adequadas e boa biodisponibilidade oral. O programa PASS Prediction foi utilizado para predição de propriedades biológicas. Essas propriedades, principalmente hidrofobicidade, distribuição eletrônica, características de ligação de hidrogênio, tamanho e flexibilidade da molécula e presença de características farmacofóricas influenciam o comportamento da molécula em um organismo vivo, incluindo biodisponibilidade, propriedades de transporte, afinidade de proteína, reatividade, toxicidade, estabilidade e outros. A partir desses servidores, a regra de cinco de Lipinski foi usada (24) (25). Essa regra postula que para um composto ter boa biodisponibilidade oral (comparável aos medicamentos já utilizados), ele deve ter valores para 4 parâmetros múltiplos de 5: log P maior ou igual a 5, massa molecular menor ou igual a 500 Da, aceptores de ligação de hidrogênio (ALH) menor ou igual a 10 e doadores de ligação de hidrogênio (DLH) menor ou igual a 5.

Para predizer as atividades biológicas das moléculas selecionadas, foi utilizado o servidor PASS. A partir da estrutura das moléculas, foram encontrados efeitos farmacológicos, mecanismos de ação, efeitos tóxicos e adversos, interação com enzimas e transportadores metabólicos, influência na expressão gênica e outras características. Foram analisados os efeitos associados a alguma atividade antidepressiva.

Após a previsão da atividade biológica, os alvos moleculares foram pesquisados em 2 servidores. O SwissTargetPredicition foi usado para prever alvos moleculares, usando uma combinação de medições de similaridade 2D e 3D e comparando a molécula de consulta a uma biblioteca de 280.000 compostos ativos. Em seguida, o servidor web SuperPred foi usado para a investigação do potencial de interação das moléculas escolhidas com os ligantes desejados. Os alvos que apresentaram relação com a atividade biológica investigada foram obtidos no banco de dados Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org>) . Também foi utilizado o servidor ProTox para predição do perfil de toxicidade dos alvos anteriormente selecionados.

***Docking* molecular**

As atividades biológicas com maiores escores em cada programa foram selecionadas para investigação adicional por simulações de *docking* molecular: ferramenta chave para predizer a melhor orientação de ajuste de um ligante em uma proteína que permite caracterizar o comportamento de pequenas moléculas no sítio de ligação das proteínas alvo assim como elucidar as interações moleculares (26). O processo de *docking* envolve dois passos: [1] predição da conformação, posição e orientação do ligante dentro dos sítios e [2] avaliação da afinidade de ligação.

Durante um *docking*, o software molecular GOLD pontua soluções de acordo com uma função de fitness. Em termos computacionais, esta medida indica o quão bem um dado candidato à solução (indivíduo) é capaz de resolver o problema (ambiente). GOLD oferece uma escolha de funções de fitness para pontuação: GoldScore, ChemScore, ASP (Astex Statistical Potential) e ChemPLP bem como uma função de fitness adicional apenas para nova pontuação (ChemScore RDX). Todas as funções de pontuação têm pontos fortes e fracos. Entretanto, foi visto que o ChemPLP é a função de pontuação de melhor desempenho para a previsão de pose e triagem virtual e, portanto, agora é a função de pontuação padrão no GOLD (27).

O visualizador Hermes no GOLD Suite 5.7.0. foi usado para preparar os receptores para a ancoragem molecular. A região de interesse usada para o *docking* foi definida como todos os resíduos de proteína dentro dos ligantes de referência que acompanhavam os complexos de proteína baixados. Valores padrão de todos os outros parâmetros foram utilizados e os complexos foram submetidos a corridas de algoritmos genéticos usando a função de adequação ChemPLP. Essa função contém um potencial especifico para o cálculo da complementaridade estérica entre átomos pesado do ligante e da proteína derivados da função ChemScore (28).

Para a validação dos parâmetros do modelo, foi realizado o *redocking* (que consiste em comparar a posição de um ligante cristalizado juntamente com a proteína com a posição de um ligante que foi docado no sítio ativo desta mesma proteína) utilizando o complexo ligante-proteína cristalografada.

**RESULTADOS**

Na triagem de bioatividade para marcadores químicos realizada a partir dos programas PASS Prediction, Swiss Target Prediction, e SwissADME, observou-se que a N,N-Dimetiltriptamina possui uma alta absorção gastrointestinal, é permeável a barreira hematoencefalica, além de ser *druglike* (composto que contém predominantemente fragmentos presentes na maioria dos fármacos já utilizados) (29).

Quando a molécula DMT foi avaliada pelo software Pro-Tox II, a toxicidade foi de nível 3, com 6 sendo o mais baixo. A similaridade média foi de 65,41% e a precisão da predição foi de 68,07%. Hepatotoxicidade, citotoxicidade, mutagenicidade, carcinogenotoxicidade e outras toxicidades foram inativas com uma probabilidade de 0.86, 0.66, 0.55, 0.77, respectivamente. A dose letal mediana (DL50) predita foi de 225mg/Kg.

|  |
| --- |
|  |

**Figura 1 -** Estrutura linear da N,N - Dimetiltriptamina (DMT).

Para validar a análise de *docking*, o *redocking* realizado mostrou que os valores do desvio padrão médio da raiz (*RMSD – Root-mean-square-deviation*), parâmetro utilizado para verificar a distância entre as poses determinadas e a molécula co-cristalizada, foram menores que 1 (Figura 2). Esse resultado mostra que o modelo tem poucas alterações tridimensionais se comparado com a sertralina (ligante co-cristalizado ao alvo PDB ID: 6AWO), sendo robusto para utilização no *docking*.

|  |
| --- |
|  |

**Figura 2 -** *Redocking* da sertralina no alvo PDB ID: 6AWO (transportador de serotonina), 4 melhores poses com valores de *RMSD* (abaixo de 2A).

Diante dessa análise, pode-se constatar, de acordo com o diagrama bidimensional (Figura 3), que a DMT possui várias ligações intermoleculares no sítio ativo. Destaca-se: forças de Van Der Waals, interação π-π em forma de T, e empilhamento amida-π e alquila-π (Figura 3).

Os aminoácidos que compõem as interações são: Alanina (ALA169 e ALA173), Asparagina (ASN177), Aspartato (ASP98), Glicina (GLY442), Fenilalanina (PHE341), Isoleucina (ILE172), Leucina (LEU4443), Serina (SER438 e SER439) e Tirosina (TYR95, TY175 e TYR176). Já no diagrama tridimensional (Figura 4) é possível observar esse sítio ativo com as distâncias dessas ligações, que variam de 3.92ª a 5.0A.

|  |
| --- |
|  |

**Figura 3-**Pose 1 da interação da DTM com o sítio do transportador de serotonina. Figura gerada com o software Pymol 1.1r1

As estruturas obtidas por cristalografia podem nos oferecer algumas informações sobre a dinâmica intrínseca da proteína mesmo que, no cristal, correspondam a geometrias “estáticas” (30). Desse modo, é possível observar que as ligações preditas pela análise de *docking* entre DMT e o transportador de serotonina apresentam faixas de distância aceitáveis, entre 2 a 5 A (Figura 4).

|  |
| --- |
|  |

**Figura 4 -**Diagrama de interação 2D da Dimetiltriptamina pose 1 dentro do transportador de serotonina. Esta figura foi gerada com o Discovery Studio 3.5 Visualizer.

**DISCUSSÃO**

A depressão é uma síndrome psiquiátrica altamente prevalente, atingindo 15,5% da população, com apresentação de15,5% e em constante aumento (31). De acordo com a OMS, os transtornos depressivos situam-se em 4º lugar entre as principais causas de ônus, respondendo por 4,4% dos ônus acarretados por todas as doenças durante a vida, e ocupa 1º lugar quando considerado o tempo vivido com incapacitação.(32) O transtorno depressivo recorrente é umdistúrbio que envolve repetidos episódios depressivos, nos quais o paciente apresenta humor deprimido, perda de interesse e prazer e energia reduzida. São comuns sintomas como ansiedade, distúrbios do sono e de apetite, bem como sentimentos de culpa ou baixa autoestima e falta de concentração (33). Profissionais de saúde podem oferecer tratamentos psicológicos, como ativação comportamental, terapia cognitivo-comportamental e psicoterapia interpessoal ou medicamentos antidepressivos, sendo os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e os inibidores da monoaminoxidase as classes mais utilizadas (34).

Das moléculas analisadas com potencial atividade antidepressiva e classificadas como *druglike*, de acordo com as regras de Lipinski, a N, N – Dimetiltriptamina (DMT) (Figura 1) foi a molécula mais promissora, apresentando os maiores escores nos servidores empregados. Devido à metabolização da DMT pelas isoenzimas monoamino oxidase (MAO) hepáticas e gastrointestinais (35), as folhas da *P. viridis* são utilizadas juntamente com o cipó da espécie *Banisteriopsis caapi*, que possui B-carbolinas, substâncias inibidoras da MAO, aumentando o efeito da DMT (36).

A DMT é estruturalmente semelhante ao neurotransmissor serotonina (5-HT) visto que ambos são sintetizados a partir do aminoácido essencial triptofano. Durante o processo de síntese da substância, ocorre a reação de descarboxilação do aminoácido através da enzima aminoácido aromático descarboxilase (AADC), formando, então, a triptamina. A partir disso, a triptamina sofre ação da enzima indoletilamina-N-metiltransferase (INMT), responsável por introduzir um grupamento metil na molécula de triptamina. Outro grupamento metil é introduzido à N-metiltriptamina, gerando a N, N-dimetiltriptamina (DMT) (37). Devido à similaridade com a serotonina, a DMT age como agonista parcial nos receptores serotoninérgicos (5-HT) pós-sinápticos. Ela atua principalmente nos subtipos 5-HT1A, 5-HT2A e 5-HT2C, sendo os dois últimos os receptores mais responsivos para a serotonina, e com maior afinidade (38). Dessa maneira, a similaridade estrutural entre a DMT e ao 5-HT, bem como a dos seus respectivos receptores, pode estar associadas ao potencial efeito antidepressivo da DMT.

A serotonina N-acetiltransferase possui 207 aminoácidos, tendo em sua composição: Asparagina (0,48%), Lisina (0,97%), Tirosina e Triptofano (1,45%, cada), Aspartato e Metionina (1,93%, cada), Glutamina (2,9%), Treonina (3,86%), Cisteína (4,35%), Valina (4,83%), Fenilalanina (5,8%), Histidina (6,28%), Glicina (6,76%), Alanina (7,25%), Glutamato, Prolina e Serina (7,73%, cada), Arginina (8,70%), Leucina (13,53%) (38). Ao comparar os aminoácidos da serotonina com os aminoácidos que apresentaram interação satisfatória com a DMT, identifica-se que os aminoácidos da interação analisadas fazem parte da conformação da serotonina, o que vem a corroborar a semelhança entre as duas moléculas.

A DMT pode ser capaz de inibir o transportador de serotonina e consequentemente aumentar as concentrações de serotonina na fenda sináptica (39), o que sugere a existência de um efeito antidepressivo com a molécula isolada (40). Assim, ao predizer a atividade biológica desta molécula no servidor PASS online, encontramos efeitos que consolidam a hipótese de que a DMT pode se apresentar como uma molécula candidata a investigação de efeito antidepressivo, provavelmente associado à inibição a receptação de serotonina.

Essa potencial atividade antidepressiva apontada pelo *docking*, abre perspectivas para futuros testes com a molécula para essa finalidade. O conhecimento do perfil químico e biológico dos compostos que estão presentes na *Psychotria viridis* também podem auxiliar na compreensão de efeitos dessa espécie vegetal.

**Conclusão**

A partir desse trabalho, é possível concluir que a DMT, obtida através da *Psychotria viridis*, possui propriedades bioquímicas e farmacológicas similares a serotonina, além de interagir de forma satisfatória com os seus transportadores. Do ponto de vista terapêutico, pode-se especular que o aumento nos transportadores de serotonina, causado pela DMT, venha a se configurar como possibilidade de trabalho terapêutico a partir da espécie. Pode-se perceber também que os estudos *in silico* contribuem para a produção de novos trabalhos, se configurando como um método seguro de seleção e caracterização de novas moléculas candidatos a fármacos.

O trabalho em questão elucida possíveis contribuições da DMT para o efeito psicoativo da *Psychotria viridis* e o presente estudo abre perspectivas para verificação da atuação da molécula no transportador de serotonina, possibilitando novas alternativas farmacológicas que objetivam reproduzir esse efeito antidepressivo.

**REFERÊNCIAS:**

1. Ministério da Saúde. A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos. Série B Textos Básicos Saúde. 2006;1–147.

2. Florencio V. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro : aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. Rev. Bras. Farmacogn. 2008;18(2):308–13.

3. Fernanda Leitão 1, Viviane Stern da Fonseca-Kruel 2. Urban ethnobotany in Petrópolis and Nova Friburgo ( Rio de Janeiro , Brazil ). Brazilian J Pharmacogn. 2009;19(September 2008):333–42.

4. Piccirillo E, Do Amaral AT. Virtual screening of bioactive compounds: Concepts and aplications. Quim Nova. 2018;41(6):662–77.

5. Souto-maior FN, Lélis F, Carvalho D, Clébia L, Lima S, Morais D, et al. Anxiolytic-like effects of inhaled linalool oxide in experimental mouse anxiety models. Pharmacol Biochem Behav [Internet]. 2011;100(2):259–63. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2011.08.029

6. Sousa RF de, Oliveira YR, Calou IBF. Ansiedade: aspectos gerais e tratamento com enfoque nas plantas com potencial ansiolítico. Rev Intertox Toxicol Risco Ambient e Soc. 2018;11(1):33–54.

7. Faustino TT, Almeida RB De, Andreatini R. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada : uma revisão dos estudos clínicos controlados Medicinal plants for the treatment of generalized anxiety disorder : a review of controlled clinical studies. 2010;

8. Pagani CA, Fernanda B. Uso popular de plantas medicinais no tratamento da ansiedade. Uniplac. 2016;1–17.

9. McKenna DJ. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: Rationale and regulatory challenges. Pharmacol Ther. 2004;102(2):111–29.

10. Meres Costa MC, Figueiredo MC, De Santos Cazenave SO. Ayahuasca: Uma abordagem toxicológica do uso ritualístico. Rev Psiquiatr Clin. 2005;32(6):310–8.

11. Grob CS, McKenna DJ, Callaway JC, Brito GS, Neves ES, Oberlaender G, et al. Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. Vol. 184, J. Nerv. Ment. Dis.; 1996. p. 86–94.

12. Antunes HF. A literatura antropológica e a reconstituição histórica do uso da ayahuasca no Brasil. Rev Antropol Soc dos Alunos do PPGAS-UFSCar. 2011;v. 3, n. 2(jul-dez):76–103.

13. Neves AC das. O processo de patrimonialização da Ayauasca no Brasil: conquistas, disputas e tensões. UFBA-PPGCS, Bahia. 2017;42–9.

14. Callaway JC, Raymon LP, Hearn WL, Mckenna DJ, Grob CS, Brito GS, et al. Quantitation of N , N-Dimethyltryptamine and Harmala Alkaloids in Human Plasma after Oral Dosing with Ayahuasca N. J Anal Toxicol. 1996;20(October):492–7.

15. Poroikov V. PASS : prediction of activity spectra for. Bioinforma Appl NOTE. 2000;16(8):747–8.

16. Taylor P, Sadym A, Lagunin A, Filimonov D, Poroikov V. Prediction of Biological Activity Spectra via The Internet. SAR QSAR Environ Res. 2007;(October 2014):37–41.

17. Gfeller D, Wirth M, Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction : a web server for target prediction of bioactive small molecules. Nucleic Acids Res. 2014;42(May):32–8.

18. Gfeller D, Michielin O, Zoete V. Shaping the interaction landscape of bioactive molecules. Bioinforma Appl NOTE. 2013;29(23):3073–9.

19. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME : a free web tool to evaluate pharmacokinetics , drug- likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Nat Publ Gr. 2017;(March):1–13.

20. Jarrahpour A, Motamedifar M, Zarei M, Youssoufi MH, Mimouni M, Chohan ZH, et al. Petra , Osiris , and Molinspiration Together as a Guide in Drug Design : Predictions and Correlation Structure / Antibacterial Activity Relationships of New N-Sulfonyl Monocyclic β -Lactams. Phosphorus , Sulfur , Silicon Relat Elem. 2010;(July 2014):37–41.

21. Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, Preissner R. ProTox-II : a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. Nucleic Acids Res. 2018;46(April):257–63.

22. Drwal MN, Banerjee P, Dunkel M, Wettig MR, Preissner R. ProTox : a web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity. Nucleic Acids Res. 2014;42(May):53–8.

23. Nickel J, Gohlke B, Erehman J, Banerjee P, Rong WW, Goede A, et al. SuperPred : update on drug classification and target prediction. Nucleic Acids Res. 2014;42(May):26–31.

24. Lipinski CA. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. J Pharmacol Toxicol Methods. 2001;44(2000):235–49.

25. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. Adv Drug Deliv Rev. 2001;46:3–26.

26. Sakata RP. Docking molecular, síntese e estudovbiológico de potenciais inibidores da Beta-Secretase (BACE-1) e da Acetilcolinesterase (ACHE). Univ Estadual Campinas - Inst Química. 2018;48–52.

27. Greenidge PA, Lewis RA, Ertl P. Boosting Pose Ranking Performance via Rescoring with MM-GBSA. Chem Biol Drug Des. 2016;317–28.

28. Korb O, St T, Exner TE. Supporting Material to Empirical Scoring Functions for Advanced Protein-Ligand Docking with PLANTS. J Chem Inf Model. 2009;2–6.

29. Romero AL, Souza JPDA, Romero RB. Pharmacokinetic Properties and Interaction of Hybrids of Ibuprofen and Natural Products with Prostaglandin G/H Synthase 2. Colloq Exactarum. 2015;6:21–30.

30. Verli H, Barreiro EJ. Um paradigma da química medicinal: a flexibilidade dos ligantes e receptores. Quim Nova. 2005;28(1):95–102.

31. Maria A, Gonçalves C, Teresa M, Teixeira B, Roberto J, Gama DA, et al. Prevalência de depressão e fatores associados em mulheres atendidas pela Estratégia de Saúde da Família. Rev Bras Psiquiatr. 2017;6:101–9.

32. Pereira LGG. Depressão, o mal do século XXI: possíveis diagnósticos e tratamentos. Univ Fed Minas Gerais. 2015.

33. John W G Tiller. Depression and anxiety. Med J Aust. 2012;(October):1–4.

34. Liu L, Liu C, Wang Y, Wang P, Li Y, Li B. Herbal Medicine for Anxiety , Depression and Insomnia. Curr Neuropharmacol. 2015;13:481–93.

35. Santos RG dos. AYAHUASCA: neuroquímica e farmacologia. SMAD Rev Eletrônica Saúde Ment Álcool e Drog (Edição em Port). 2007;3(1):01.

36. de Souza PA. Alkaloids and ayahuasca tea: A correlation of hallucinogen-induced altered states of consciousness. Rev Bras Plantas Med. 2011;13(3):349–58.

37. Gomes MM. Dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e, N-dimetiltriptamina (DMT) como substratos de peroxidades: uma possível rota de metabolização. 2008;1–102.

38. Veloso LO. Serotonina N-Acetiltransferase: um estudo bioinformático. Univ Fed Uberlândia - Inst Ciências Exatas e Naturais do Pontal. 2018.

39. Bastos NM. A Neurobiologia da Depressão. Fac Med - Univ do Porto. 2011.

40. Moreno RA, Hupfeld D. Psicofarmacologia de antidepressivos. Rev Bras Psiquiatr. 1999;21:24–40.