

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
MEDICINA

JONAS FERRO DA SILVA NETO
LUIZA NUNES SOUZA

**RELAÇÃO ESTRUTURA-ATIVIDADE DE MARCADORES VEGETAIS COM
PROPRIEDADES ANTIDEPRESSIVAS.**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
ORIENTADOR: PROF. VINICIUS BARRETO DA SILVA

GOIÂNIA
2021

Resumo:

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o Distúrbio Depressivo Maior (DDM) afeta mais de 350 milhões de indivíduos, sendo a principal causa de incapacitação e de mortes por suicídio em todo mundo. Antidepressivos possuem mecanismos de ação que consistem na modulação de monoaminas no cérebro. Por exemplo, a inibição da monoamina oxidase (MAO) do tipo A costuma estar associada a diminuição dos sintomas depressivos. Apesar de já existirem medicamentos com múltiplos mecanismos de ação, aproximadamente um terço dos pacientes não respondem apropriadamente ao curso terapêutico de, pelo menos, três fármacos antidepressivos. Devido a essa dificuldade, cada vez mais cresce o interesse em terapias alternativas, como fitoterápicos. Dessa forma, o estudo em questão descreve as propriedades estereoeletrônicas dos marcadores químicos de três espécies vegetais: *Rhodiola Rosea*, *Kielmeyera coriacea* e *Banisteriopsis caapi*, as quais possuem a capacidade de inibir a MAO-A e são utilizadas popularmente para diminuir os sintomas depressivos. Dessa forma, após a modelagem dos marcadores vegetais, as propriedades estereoeletrônicas dos compostos vegetais foram comparadas tridimensionalmente com as características dos fármacos inibidores da MAO-A a partir da estratégia de modelagem por farmacóforo. O alinhamento dos marcadores das três espécies vegetais com os inibidores seletivos e reversíveis da MAO-A revelou o compartilhamento de uma característica aromática e pelo menos um aceptor de ligação de hidrogênio, revelando que tais marcadores preservam as características estereoeletrônicas observadas nos inibidores da MAO-A. Assim, conclui-se que, a partir de estudos de relação estrutura-atividade, as espécies vegetais abordadas apresentam moléculas com potencial terapêutico contra a depressão por meio da inibição da MAO-A.

Palavras-chave: modelagem molecular, plantas medicinais, *Kielmeyera coriacea*, *Banisteriopsis caapi*, *Rhodiola Rosea* e depressão.

INTRODUÇÃO:

O transtorno depressivo maior ou Distúrbio Depressivo Maior (DDM) é um dos distúrbios psiquiátricos mais comuns. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que o DDM afeta mais de 350 milhões de indivíduos, sendo a principal causa de incapacitação e de mortes por suicídio em todo mundo (Smith, 2014; Greenberg et al., 2015). Essa doença pode ser caracterizada por episódios de distúrbios de humor, como tristeza, anedonia, alterações psicomotoras (agitação ou retardamento), distúrbios do sono (insônia ou hipersonia), sentimentos de culpa e tendência suicida, podendo ocorrer variações de acordo com o grau de severidade (Ebmeier et al., 2006).

A fisiopatologia da depressão ainda não está completamente elucidada. Entretanto, sabe-se que o cérebro do paciente com transtorno depressivo maior possui diferenças significativas na conectividade funcional da amígdala com outras regiões cerebrais envolvidas no processamento e regulação emocional (MERTENS et al., 2020). Ademais, o distúrbio depressivo está intimamente relacionado a um decréscimo nas vias de neurotransmissão dopaminérgica, noradrenérgica e serotoninérgica (OGAWA; TSUCHIMINE; KUNUGI, 2018).

A respeito da terapia farmacológica do DDM, os antidepressivos, em sua maioria, possuem mecanismos de ação que consistem na modulação de monoaminas no cérebro. Contudo, os medicamentos antidepressivos disponíveis atualmente não aliviam totalmente os sintomas depressivos, de modo que um terço dos pacientes não respondem apropriadamente ao curso terapêutico de, pelo menos, três fármacos antidepressivos (Conway et al., 2017). Devido a essas dificuldades, cada vez mais cresce o interesse em terapias alternativas, como a fitoterapia, capazes de substituir ou complementar a abordagem farmacológica tradicional do transtorno depressivo.

Os fitoterápicos são medicamentos obtidos a partir de extratos brutos ou purificados de espécies vegetais, sendo a fitoterapia reconhecida oficialmente pela OMS desde 1978. No Brasil a Política Nacional de Plantas Medicinais que inseriu as práticas integrativas e complementares ao Sistema Único de Saúde (SUS) foi implantada em 2006 (DE ESTADO DA SAÚDE et al., 2011). Agentes ativos produzidos pelas espécies vegetais podem, ainda, servir como molde para o planejamento de fármacos (KOEHN; CARTER, 2005). Para as doenças psiquiátricas há atualmente alguns psicobióticos e fitoterápicos disponíveis, como o extrato seco de *Valeriana officinalis* L. combinado com *Humulus lupulus* L. (Remilev, 2016) e o extrato seco de *Rhodiola rosea* L. (Fisioton, 2017). Entretanto, percebe-se ainda que a maioria dos medicamentos usados na psiquiatria são sintéticos, o que evidencia um campo vasto inexplorado para a identificação de moléculas bioativas extraídas de plantas medicinais, principalmente relacionadas ao tratamento do transtorno depressivo maior.

Algumas plantas têm sido estudadas para depressão, entre elas a *Rhodiola Rosea* L., espécie muito utilizada na medicina popular na Europa e na Ásia (ZHANG, Wenjuan et al., 2019). Sabe-se, que seu extrato inibe a monoamina oxidase (MAO) e estudos pré-clínicos e clínicos mostraram que o uso dessa planta resulta em aumento no número de receptores 5HT-1A e aumento do nível de serotonina no sistema nervoso central (CHEN et al., 2009; CROPLEY;

BANKS; BOYLE, 2015; DARBINYAN et al., 2007; MANNUCCI et al., 2012; YANG et al., 2014; ZHANG, Xu et al., 2016). Outra espécie vegetal é a *Banisteriopsis caapi*, que está presente na Ayahuasca, uma bebida alucinógena usada tradicionalmente pela população indígena da Amazônia de forma ritualística e com finalidades terapêuticas (PALHANO-FONTES et al., 2019), ela contém alcalóides β -carbolínicos, como harmina, tetrahydroharmina e harmalina, responsáveis pela inibição reversível da monoamina-oxidase A (MAO-A) e consequente elevação dos níveis de serotonina (Riba et al., 2003). Por fim, a espécie vegetal *Kielmeyera coriacea*, popularmente conhecida como “pau santo”, é uma árvore cuja incidência se dá principalmente no cerrado brasileiro e análises fitoquímicas dessa espécie mostram a existência de diversas xantonas, as quais possuem importante papel inibitório de caráter reversível sobre MAO, o que atribui a essa planta uma possível atividade antidepressiva (SELA et al., 2010).

Atualmente, os modelos farmacofóricos podem ser usados para determinar a similaridade entre moléculas de espécies vegetais e substâncias terapêuticas com ação em certo alvo molecular, facilitando a identificação de compostos vegetais com propriedades terapêuticas. O conceito de farmacóforo surgiu em 1909 como: "uma estrutura molecular que carrega (foros) as características essenciais responsáveis pela atividade biológica de um fármaco (fármaco)", sendo assim, esse elemento molecular é amplamente pesquisado para planejamento de fármacos. Uma forma de determinar o farmacóforo é através do emprego de estratégias assistidas por computador (in silico) (YANG,2010).

Nesse sentido, é sabido que, embora exista disponibilidade de várias estratégias in silico com ótima relação custo-benefício para determinar a bioatividade de moléculas de origem vegetal com potencial terapêutico, ainda há poucos estudos de espécies vegetais potencialmente úteis para o tratamento do DDM. Dessa forma, visando suprir tais lacunas, propõe-se o estudo in silico das moléculas encontradas em plantas medicinais com o intuito de descobrir substâncias de interesse terapêutico no DDM.

MÉTODOS:

As estruturas químicas dos marcadores majoritários de *Rhodiola Rosea* (ZHANG, Wenjuan et al., 2019) *Kielmeyera coriacea* (SELA et al., 2010) e *Banisteriopsis caapi* (Riba et al., 2003), já identificados e devidamente caracterizados na literatura, foram modeladas em representações 2D e 3D por meio do programa computacional ACD/ChemSketch Freeware Version (Advanced Chemistry Development, Inc.). Arquivos moleculares nos formatos mol e mol2 foram gerados para cada marcador com auxílio do programa Discovery Studio Visualizer v21.1.0.20298 . O programa SwissADME (DAINA et al, 2017) foi empregado para a determinação das propriedades ADME (absorção, distribuição, metabolismo e eliminação) dos marcadores vegetais. A determinação da similaridade farmacofórica foi realizada para cada um dos grupos de marcadores de sua respectiva espécie vegetal com os inibidores seletivos e reversíveis da MAO-A descritos na literatura (SHULMAN e colab., 2013), utilizando o programa Pharmagist (SCHNEIDMAN-DUHOVNY et al., 2008) e seus parâmetros no formato padrão, com pesos estabelecidos em: 3,0 para aromáticos, 1,0 para cargas formais, 1,5 para aceptores e doadores de ligação de hidrogênio e 0,3 para hidrofóbicos. Os modelos farmacofóricos permitem o pareamento das moléculas e a identificação de similaridades estereoelétrônicas. Posteriormente,

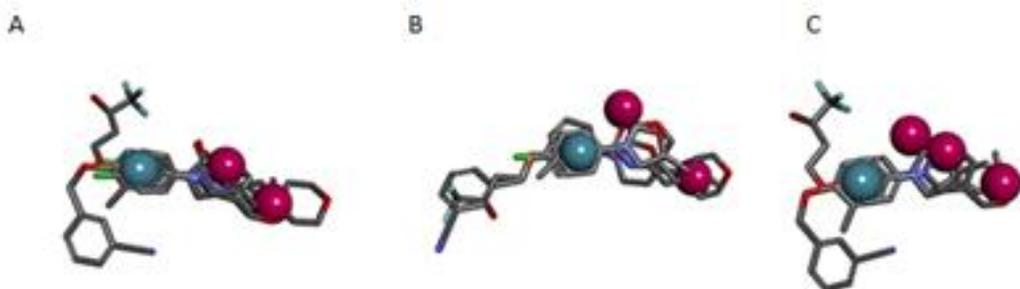
foram selecionados os modelos de maior pontuação que continham o maior número de marcadores e inibidores da MAO-A alinhados. Assim, o grau de semelhança do arranjo espacial de características químicas observado entre os fármacos inibidores da MAO-A e os marcadores foi utilizado como critério para avaliação do potencial de atividade antidepressiva de cada marcador vegetal.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Após identificação dos inibidores da MAO-A seletivos e reversíveis (moclobemida, brofaromina, toloxatona, befloxtona, lazabemida e cimoxatona) e dos marcadores químicos descritos para as espécies vegetais estudadas, foi realizada a modelagem 2D e 3D das moléculas para posterior construção dos modelos farmacofóricos. Primeiramente, foram gerados modelos somente para os fármacos inibidores seletivos e reversíveis da MAO-A. Posteriormente, os modelos foram construídos para os fármacos inibidores da MAO associados aos marcadores de cada espécie vegetal.

Dos modelos gerados com fármacos inibidores seletivos e reversíveis da MAO-A, destaca-se a presença de uma característica aromática associada a aceptores de ligação de hidrogênio. No primeiro modelo foram alinhados cinco fármacos (todos exceto a brofaromina, a qual não apresenta anel aromático), resultando em uma pontuação de 15,875, gerada a partir de 3 características estruturais em comum, dois aceptores e uma aromática (Figura 1A). O segundo modelo contém as mesmas cinco moléculas e a mesma pontuação, divergindo apenas no posicionamento de um dos aceptores (Figura 1B). O terceiro modelo revela o alinhamento de três fármacos (moclobemida, toloxatona e cimoxatona) e uma pontuação de 18,371 (Figura 1C). Quanto às características percebeu-se a adição de umceptor frente aos modelos anteriores.

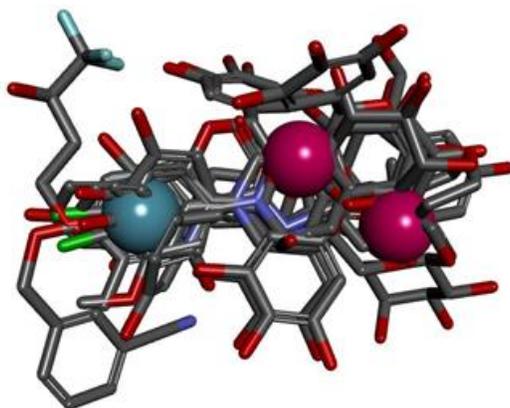
Figura 1. A-Modelo farmacofórico contendo três características (um aromático e dois aceptores) construído a partir do alinhamento dos fármacos inibidores reversíveis e seletivos da MAO-A. (Fármacos: moclobemida, toloxatona, befloxtona, lazabemida e cimoxatona). B-Modelo farmacofórico contendo três características (um aromático e dois aceptores) alternativo construído a partir do alinhamento dos fármacos inibidores reversíveis e seletivos da MAO-A.(Fármacos: moclobemida, toloxatona, befloxtona, lazabemida e cimoxatona). C- Modelo farmacofórico contendo 4 características (um aromático e três aceptores) construído a partir do alinhamento dos fármacos moclobemida, toloxatona e cimoxatona.



O alinhamento dos marcadores da *Rhodiola rosea* com alguma ação antidepressiva (ansiolítica, antidepressiva ou neuroadaptativa ao estresse) e com os inibidores seletivos e

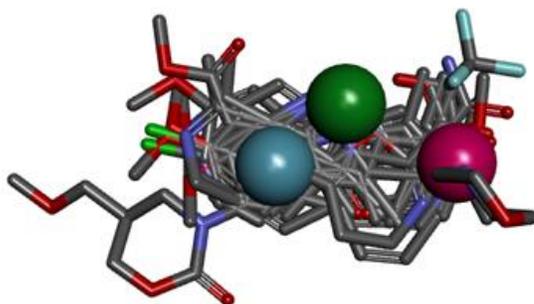
reversíveis da MAO-A revelou a presença de uma característica aromática associada a dois aceptores de ligação de hidrogênio, preservando as características observadas nos inibidores da MAO. O modelo de maior pontuação (20,785) lista 13 moléculas, contando com a exclusão dos fármacos brofaromina e cimoxatona, além dos marcadores rosiridin, hidroquinone e tyrosol (Figura 2).

Figura 2: Alinhamento dos marcadores da *Rhodiola rosea* e Inibidores seletivos e reversíveis da MAO-A. Marcadores da *Rhodiola rosea*: salidoside, Benzyl β -D-glucopyranoside, rosavin, triandrin, epigallocatechin, epigallocatechin-3-gallato, epigallocatechin-3-O-gallato e epicatechin-3-O-gallato. Fármacos: moclobemida, toloxatona, bexloxafetona e lazabemida.



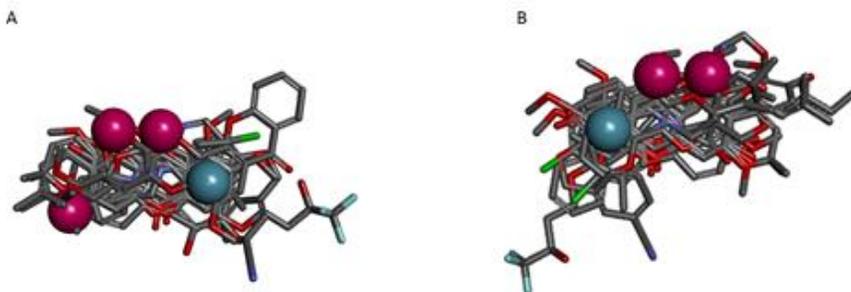
O alinhamento dos marcadores da *Banisteriopsis caapi* com os inibidores seletivos e reversíveis da MAO-A destacou a presença de uma característica aromática associada a um acceptor e um doador de ligação de hidrogênio. O modelo de maior pontuação (22,45) lista 12 moléculas, com a exclusão de 3 fármacos, sendo eles a broforamina, cimoxatona e toloxatona, preservando os 9 marcadores da espécie vegetal estudada (Figura 3).

Figura 3: Alinhamento dos marcadores da *B.caapi* e Inibidores seletivos e reversíveis da MAO-A. Marcadores da *B.caapi*: harmina, tetrahydroharmina, harmalina, harmol, harmina n-oxide, harmic acid methyl ester, ácido harmalínico, harmic amide e acethylnorhamine. Inibidores da MAO.



No alinhamento dos marcadores da espécie *K. coriacea*, foi identificada a presença de características estereoelétricas compatíveis entre marcadores da espécie vegetal e os inibidores da MAO-A, incluindo a manutenção de um grupo aromático associado a aceptores de ligação de hidrogênio em comparação com o modelo dos fármacos. No primeiro modelo (figura 4A), que contém 12 moléculas com pontuação de 27,042, as características compatíveis foram a presença de um anel aromático associado a 3 aceptores de ligação de hidrogênio, sendo que os inibidores da MAO-A broforamina e moclobemida e o marcador vegetal (Z)-2-ethylhexyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenoato foram excluídos. No segundo modelo (figura 4B), o qual contempla 14 moléculas com pontuação de 24,000, as características reveladas foram 1 anel aromático associado a 2 aceptores de ligação de hidrogênio, com a exclusão apenas da broforamina.

Figura 4: A-Modelo farmacofórico contendo quatro características (um anel aromático e três aceptores de hidrogênio) construído a partir do alinhamento dos fármacos inibidores reversíveis e seletivos da MAO-A. (Fármacos: toloxatona, befloxatona, lazabemida e cimoxatona. O marcador vegetal (z)-2-etilhexil-3-(4-metoxifenil)-2-propenoato foi excluído do alinhamento). B-Modelo farmacofórico contendo três características (um aromático e dois aceptores de hidrogênio) alternativo construído a partir do alinhamento dos fármacos inibidores reversíveis e seletivos da MAO-A.(Fármacos: moclobemida, toloxatona, befloxatona, lazabemida e cimoxatona).



No Banco de Dados de Proteínas (PDB), há a disponibilidade de complexos harmina-MAO-A, os quais evidenciam a ocorrência de diversas interações intermoleculares, sobretudo interações apolares envolvendo os anéis aromáticos da harmina e ligações de hidrogênio (Figuras 5 e 6). Assim, os modelos farmacofóricos gerados mostram-se convergentes com as interações observadas nos complexos harmina-MAO-A, uma vez que os modelos apresentados destacam a presença de grupo aromático circundado por aceptores de ligação de hidrogênio.

Figura 5: complexo de interação entre MAO-A e harmina na resolução de 2.2Å.

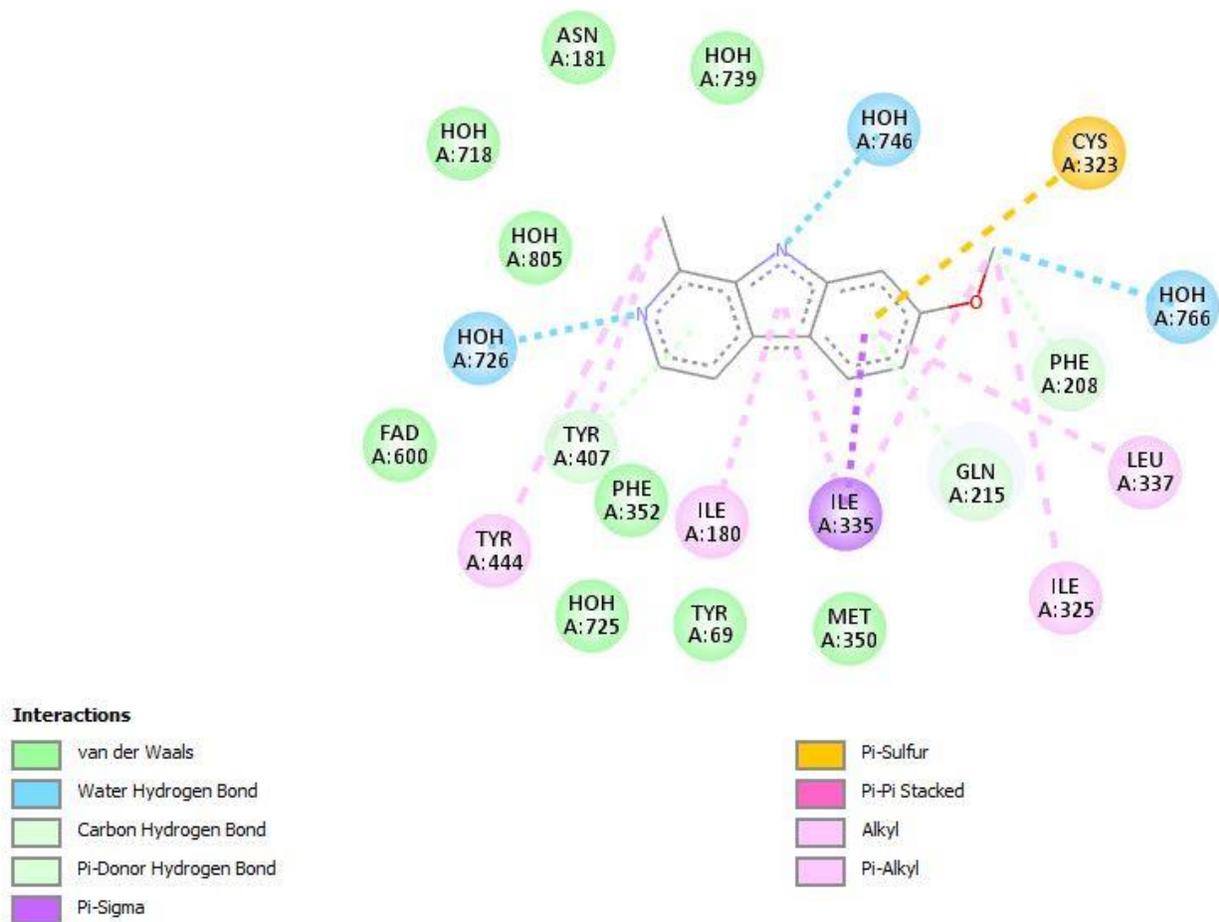
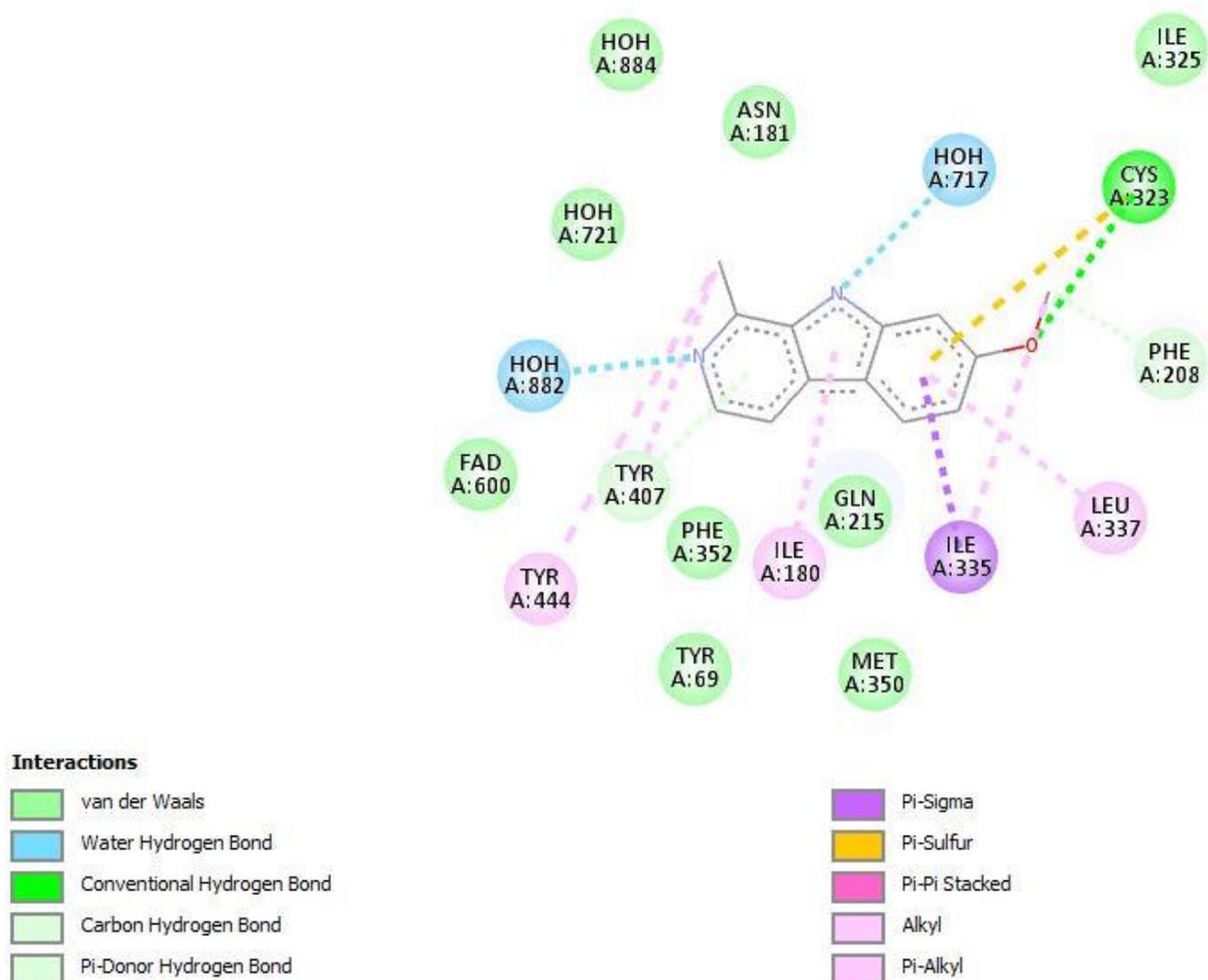


Figura 6: complexo de interação entre MAO-A e harmina na resolução de 2.17Å



CONCLUSÃO:

O estudo em questão evidencia que há semelhanças estereoelétrônicas entre marcadores das espécies vegetais e fármacos inibidores seletivos e reversíveis da MAO-A. Dessa forma, os marcadores vegetais são possivelmente os responsáveis pelos efeitos antidepressivos vistos em *Rhodiola Rosea*, *Kielmeyera coriacea* e *Banisteriopsis caapi* por meio da inibição da MAO-A. Conseqüentemente, as três espécies estudadas apresentam princípios ativos com potencial terapêutico, o que favorece o desenvolvimento de novos fitofármacos no tratamento da depressão. Após análise dos complexos harmina-MAO-A disponíveis no PDB, identifica-se a presença de anel aromático e aceptores de hidrogênio como fundamentais na manutenção de interações intermoleculares da harmina, um dos marcadores vegetais, com o sítio ligante da MAO-A. Tais características estão presentes também nos demais marcadores das espécies

vegetais estudadas, o que permite sugerir que as moléculas podem reproduzir as interações observadas entre harmina e MAO-A.

REFERÊNCIAS:

1. CHEN, Q.G. *et al.* The effects of *Rhodiola rosea* extract on 5-HT level, cell proliferation and quantity of neurons at cerebral hippocampus of depressive rats. **Phytomedicine**, v. 16, n. 9, p. 830–838, set. 2009. DOI 10.1016/j.phymed.2009.03.011. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711309000798>.
2. CONWAY, Charles R.; GEORGE, Mark S.; SACKEIM, Harold A. Toward an Evidence-Based, Operational Definition of Treatment-Resistant Depression. **JAMA Psychiatry**, v. 74, n. 1, p. 9, 1 jan. 2017. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2016.2586. Disponível em: <http://archpsyc.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamapsychiatry.2016.2586>.
3. CROPLEY, Mark; BANKS, Adrian P.; BOYLE, Julia. The Effects of *Rhodiola rosea* L. Extract on Anxiety, Stress, Cognition and Other Mood Symptoms. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 12, p. 1934–1939, dez. 2015. DOI 10.1002/ptr.5486. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/ptr.5486>.
4. DAINA, Antoine; MICHIELIN, Olivier; ZOETE, Vincent. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 42717, 3 maio 2017. DOI 10.1038/srep42717. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/srep42717>.
5. DARBINYAN, V. *et al.* Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. **Nordic Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 5, p. 343–348, 12 jan. 2007. DOI 10.1080/08039480701643290. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08039480701643290>.
6. DE ESTADO DA SAÚDE, Ministro *et al.* **Presidente da República Dilma Rousseff Elaboração e edição: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA SIA Trecho 5.** . [s.l.: s.n.], 2011. Disponível em: www.anvisa.gov.br.
7. EBMEIER, Klaus P; DONAGHEY, Claire; STEELE, J Douglas. Recent developments and current controversies in depression. **The Lancet**, v. 367, n. 9505, p. 153–167, jan. 2006. DOI 10.1016/S0140-6736(06)67964-6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673606679646>.
8. Extrato seco de *Rhodiola rosea* L.: comprimidos. Responsável técnico Gabriela Mallmann. Guarulhos: Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A. 2017. 1 bula de remédio 2 p. Disponível em: <https://docs.google.com/gview?url=https://uploads.consultaremedios.com.br/drug>

[leaflet/Bula-Fisioton-Paciente-Consulta-Remedios.pdf?1600800983&embedded=true](#) Acesso em: 8 out. 2021.

9. GREENBERG, Paul E. *et al.* The Economic Burden of Adults With Major Depressive Disorder in the United States (2005 and 2010). **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 76, n. 02, p. 155–162, 25 fev. 2015. DOI 10.4088/JCP.14m09298. Disponível em: <http://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2015/v76n02/v76n0204.aspx>.
10. KOEHN, Frank E.; CARTER, Guy T. The evolving role of natural products in drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n. 3, p. 206–220, mar. 2005. DOI 10.1038/nrd1657.
11. MANNUCCI, C. *et al.* Serotonin involvement in Rhodiola rosea attenuation of nicotine withdrawal signs in rats. **Phytomedicine**, v. 19, n. 12, p. 1117–1124, set. 2012. DOI 10.1016/j.phymed.2012.07.001. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711312002115>.
12. MERTENS, Lea J. *et al.* Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 2, p. 167–180, 1 fev. 2020. DOI 10.1177/0269881119895520.
13. OGAWA, Shintaro; TSUCHIMINE, Shoko; KUNUGI, Hiroshi. Cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in depressive disorder: A meta-analysis of historic evidence. **Journal of Psychiatric Research**, v. 105, p. 137–146, 1 out. 2018. DOI 10.1016/j.jpsychires.2018.08.028.
14. PALHANO-FONTES, Fernanda *et al.* Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. **Psychological Medicine**, v. 49, n. 4, p. 655–663, 1 mar. 2019. DOI 10.1017/S0033291718001356.
15. RIBA, Jordi *et al.* Human Pharmacology of Ayahuasca: Subjective and Cardiovascular Effects, Monoamine Metabolite Excretion, and Pharmacokinetics. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 306, n. 1, p. 73–83, jul. 2003. DOI 10.1124/jpet.103.049882. Disponível em: <http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.103.049882>.
16. SCHNEIDMAN-DUHOVNY, Dina *et al.* A method for integrative structure determination of protein-protein complexes. **Bioinformatics**, v. 28, n. 24, p. 3282–3289, dez. 2012. DOI 10.1093/bioinformatics/bts628. Disponível em: <https://academic.oup.com/bioinformatics/article-lookup/doi/10.1093/bioinformatics/bts628>.
17. SELA, V.R. *et al.* Effect of xanthone from Kielmeyera coriacea stems on serotonergic neurons of the median raphe nucleus. **Phytomedicine**, v. 17, n. 3–4, p. 274–278, mar. 2010. DOI 10.1016/j.phymed.2009.07.002. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711309001809>.

18. SMITH, Kerri. Mental health: A world of depression. **Nature**, v. 515, n. 7526, p. 180–181, 12 nov. 2014. DOI 10.1038/515180a. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/515180a>.
19. *Valeriana Officinalis L. + Humulus Lupulus L.*: comprimidos. Responsável técnico Gabriela Mallmann. Romanshorn: Max Zeller Söhne AG. 1 bula de remédio. 2 p. Disponível em: <https://www.ache.com.br/wp-content/uploads/application/pdf/bula-paciente-remi/lev.pdf> Acesso em: 8 out. 2021.
20. YANG, Shui-Jin *et al.* Antidepressant-like effects of salidroside on olfactory bulbectomy-induced pro-inflammatory cytokine production and hyperactivity of HPA axis in rats. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 124, p. 451–457, set. 2014. DOI 10.1016/j.pbb.2014.07.015. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091305714002196>.
21. ZHANG, Wenjuan *et al.* Systems pharmacology approach to investigate the molecular mechanisms of herb *Rhodiola rosea* L. radix. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 45, n. 3, p. 456–464, 4 mar. 2019. DOI 10.1080/03639045.2018.1546316. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03639045.2018.1546316>.
22. ZHANG, Xu *et al.* Rhodioloside ameliorates depressive behavior via up-regulation of monoaminergic system activity and anti-inflammatory effect in olfactory bulbectomized rats. **International Immunopharmacology**, v. 36, p. 300–304, jul. 2016. DOI 10.1016/j.intimp.2016.05.008. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1567576916301953>.