



Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Escola de Ciências Médicas e da Vida  
Curso de Medicina

**Triagem *in silico* de compostos com atividade ansiolítica  
encontrados na espécie *Magnolia obovata***

Camila Moreira Caetano Vaz  
Giovanna Siqueira Bocchi

Goiânia – GO  
2022

Camila Moreira Caetano Vaz  
Giovanna Siqueira Bocchi

**Triagem *in silico* de compostos com atividade ansiolítica  
encontrados na espécie *Magnolia obovata***

Trabalho de Conclusão do Curso de Medicina da PUC-Goiás

Professor orientador: Dr. Leonardo Luiz Borges

Goiânia – GO  
2022

## **TRIAGEM *IN SILICO* DE COMPOSTOS COM ATIVIDADE ANSIOLÍTICA ENCONTRADOS NA ESPÉCIE *MAGNOLIA OBOVATA***

### **IN SILICO SCREENING OF COMPOUNDS WITH ANXIOLYTIC ACTIVITY FOUND IN THE *MAGNOLIA OBOVATA* SPECIES**

Camila Moreira Caetano Vaz<sup>1</sup>, Giovanna Siqueira Bocchi<sup>1</sup>, Leonardo Luiz Borges<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Pontifícia Universidade Católica de Goiás*

#### **RESUMO**

**OBJETIVOS:** Sugerir os mecanismos dos efeitos no sistema nervoso central dos compostos identificados na espécie *Magnolia obovata*

**MÉTODOS:** As propriedades químico-biológicas dos compostos da *Magnolia obovata* foram levantadas bibliograficamente através das seguintes bases de dados: Science Direct, PubMed e Scielo. Em seguida, foi realizada a triagem de bioatividade com os programas Swiss ADME, Swiss Target Prediction, PASS Prediction e ProTox II. Após selecionar as moléculas candidatas com melhores pontuações, realizou-se a análise de modelagem farmacofórica empregando o servidor Pharmagist.

**RESULTADOS:** Dos 19 compostos identificados e submetidos à predição farmacocinética pelo SwissADME, somente 2 moléculas (alfa-eudesmol e gamaeudesmol) atenderam a todos os critérios de Lipinski e foram classificadas como *druglike*. Após a predição toxicológica pelo ProToxII, tais moléculas apresentaram nível de segurança satisfatório (ambas de classe 5). Além disso, foi apontado pelas análises *in silico* que estas são responsáveis pelo aumento da acilcarnitina livre ao inibir a hidrolase de acilcarnitina, gerando, portanto, o esperado efeito ansiolítico da *M. obovata*. As modelagens farmacofóricas das moléculas alfa e gama-eudesmol apresentaram seis pontos de interação com os cinco ligantes mais potentes conhecidos da hidrolase de acilcarnitina o que evidencia semelhança estrutural promissora para atuação sobre esse alvo.

**CONCLUSÃO:** O estudo *in silico* da *Magnolia obovata*, abordado neste trabalho, elegeu o alfa e o gama-eudesmol como as principais moléculas com potencial ansiolítico e características farmacocinéticas promissoras. Levando-se em consideração os atuais medicamentos ansiolíticos disponíveis, observa-se vantagens notórias do mecanismo de

ação deste composto, que poderá ser utilizado para formulação de novas terapias no tratamento do transtorno de ansiedade. Os resultados aqui obtidos abrem perspectivas para futuros testes em modelos *in vitro* e *in vivo*, visando confirmar os resultados das análises computacionais.

**Palavras-chave:** Plantas Medicinais; Efeito Central; Modelagem Farmacofórica; *in silico*.

## ABSTRACT

**AIMS:** To suggest the mechanisms of the effects on the central nervous system of the compounds identified in the *Magnolia obovata* species.

**METHODS:** The chemical-biological properties of *Magnolia obovata* compounds were bibliographically collected through the following databases: Science Direct, PubMed, and Scielo. Then, bioactivity screening was performed with Swiss ADME, Swiss Target Prediction, PASS Prediction, and ProTox II programs. After selecting the candidate molecules with the best scores, the pharmacophoric modeling analysis was performed using the Pharmagist webserver.

**RESULTS:** Of the 19 compounds identified and submitted to pharmacokinetic prediction by SwissADME, only 2 molecules (alpha-eudesmol and gamma-eudesmol) had all Lipinski criteria were classified as druglike. After toxicological prediction by ProToxII, such molecules showed a satisfactory level of safety (both class 5). Furthermore, it was pointed out by *in silico* analyzes that they are responsible for the increase in free acylcarnitine by inhibiting acylcarnitine hydrolase, thus generating the expected anxiolytic effect of *M. obovata*. Furthermore, through pharmacophoric modeling of alpha and gama-eudesmol molecules, their low toxicity and reduced side effects were elucidated, as they presented 6 points of interaction with the 5 most potent ligands known for acylcarnitine. **CONCLUSION:** The *in silico* study of *Magnolia obovata*, addressed in this work, selected alpha and gama-eudesmol as the main molecules with potential effects on the central nervous system with promising pharmacokinetic characteristics. Considering the current anxiolytic drugs available, there are notable advantages of the mechanism of action of this compound, which can be used to formulate new therapies in the treatment of anxiety disorder. Furthermore, the results obtained here open perspectives for future tests *in vitro* and *in vivo* models, aiming to confirm the results of the computational analyses.

**Key-words:** Medicinal plants; Central Effect; Pharmacophoric Modeling; *in silico*.

## INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são utilizadas, historicamente, para o manejo e prevenção de enfermidades, constituindo-se uma prática que remete aos primórdios das civilizações humanas. Trata-se de um recurso acessível e culturalmente construído, e que tem tido atenção da indústria farmacêutica e de estudos científicos, nas últimas décadas, pela possibilidade de extração de moléculas que possuam atividades biológicas em seres humanos (1,2). Entre essas plantas estão, por exemplo, *Aloe vera* (babosa), *Matricaria chamomilla* (camomila) e *Cannabis sativa* (cannabis). Nesse contexto, com o desenvolvimento das técnicas de química médica, tem-se o captopril (inibidor da ECA), como um exemplo de fármaco obtido a partir de uma planta. Desse modo, há de se considerar as plantas medicinais como importantes fontes de moléculas bioativas (3).

*Magnolia obovata*, popularmente conhecida como “pepino japonês”, é uma árvore caducifólia de origem asiática, constituindo-se uma planta medicinal de longa história de uso na China, Coreia e Japão, pelos seus efeitos anti-inflamatório, antioxidante, ansiolítico, antidepressivo, entre outros efeitos centrais (4). O efeito ansiolítico é o mais buscado com o uso da planta e o principal investigado em literatura científica. Estudos realizados em camundongos investigaram o efeito ansiolítico de extrações da *M. obovata*, por meio de análises de comportamento dos animais, e houve a demonstração de que a planta possivelmente reduz a neuroinflamação e atua no sistema GABAérgico (4).

Há de se ressaltar que os transtornos de ansiedade são uma das condições psiquiátricas mais prevalentes no mundo, com manifestações clínicas capazes de gerar importantes prejuízos no funcionamento normal do indivíduo, uma vez que são de início precoce, tendem a persistir ao longo de toda a vida, o que culmina em importante incapacitação e aumento do custo social do indivíduo (5). Atualmente, o tratamento farmacológico dessa condição é feito, na maioria dos casos, com inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) ou inibidores seletivos da recaptção de serotonina e de noradrenalina (ISRSN), que possuem efeitos colaterais como disfunção sexual, ganho de peso e alteração do sono, contribuindo para a descontinuação do tratamento (6).

Diante do exposto, a *M. obovata* mostrou-se espécie com potencial para obtenção de compostos bioativos com atividade ansiolítica. A triagem dos compostos químicos encontrados nessa espécie, já descritos em literatura científica, permite realizar estudo *in silico*. Este, utilizando-se de métodos computacionais, gera menores impactos éticos e econômicos, associado à maior confiabilidade dos resultados obtidos (7).

Tem-se como objetivo, portanto, descrever as propriedades químico-biológicas dos compostos identificados nas partes da *M. obovata* e selecionar aqueles com propriedades químicas e estruturais propensas à atividade biológica. Assim, espera-se elucidar os mecanismos de ação biológica dos compostos já descobertos, além de investigar outros ainda não descritos na literatura.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### ***Triagem in silico de bioatividade***

O levantamento bibliográfico acerca da *Magnolia obovata* foi feito através do Science Direct, PubMed e Scielo. Utilizaram-se os descritores “*Magnolia obovata*”, “Chemical compounds” e “anxiolytic” para obter publicações de 2007 a 2020. Assim, com a identificação das moléculas presentes na *M. obovata*, a triagem de bioatividade pôde ser feita a partir do “Swiss ADME” (8), “Swiss Target Prediction” (8), “PASS Prediction” (9) e “ProTox II” (10), os quais oferecem análises farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas, baseadas na estrutura molecular de cada componente químico. Para fins de efeito ansiolítico, todas as predições de atividade de ação central foram julgadas vantajosas. Dentre elas, a inibição da hidrolase de acilcarnitina tinham estreita relação com o efeito buscado e foi selecionada, portanto, para análise farmacofórica.

### ***Análise farmacofórica***

A plataforma “Binding DB” foi utilizada para buscar moléculas que sabidamente atuam sobre a hidrolase de acilcarnitina. As moléculas de maior afinidade com esses receptores-alvo (IC<sub>50</sub>) foram selecionadas para obter os modelos farmacofóricos.

Utilizou-se o servidor PharmaGist, que gera modelos 3D a partir de tais moléculas conhecidas por atuarem no receptor selecionado. O algoritmo do PharmaGist consegue demonstrar os modelos farmacofóricos de maior pontuação ao realizar uma diversidade de encaixes molécula-receptor, estabelecendo o melhor posicionamento espacial para que a atividade promovida pelo receptor seja máxima (11). Desse modo, os cinco ligantes mais potentes (filtrados pelos menores valores de IC<sub>50</sub>), obtidos no Binding DB, foram comparados espacialmente com o alfa e o gama-eudesmol em relação à disposição de possíveis grupos farmacofóricos. A existência de semelhanças estruturais entre essas moléculas evidenciam maior probabilidade de interação destas com o receptor-alvo para sugerir a atividade biológica buscada.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o levantamento bibliográfico, foram identificados 19 componentes distribuídos em todas as partes da planta, elucidados a partir de extrações com etanol e metanol, utilizadas buscando efeitos anti-inflamatório e antioxidante (12). A propriedade ansiolítica da espécie *M. obovata* já foi descrita em estudos *in vivo* realizados em camundongos (13).

Todos os componentes foram submetidos à análise de predição farmacocinética pelo Swiss ADME (8). As moléculas selecionadas deveriam: inibir o mínimo de citocromos P450 hepáticos e ter capacidade de penetrar a barreira hematoencefálica (ao se pensar em atuação majoritariamente central). Ademais, a avaliação da biodisponibilidade oral permite classificar quais seriam as moléculas mais promissoras para se tornarem fármacos; tais parâmetros estão representados na Tabela 1. Para isso, considerou-se a classificação “druglike” pelos critérios de Lipinski (“regra dos cinco”). Esse critério estabelece que é mais provável uma molécula possuir bioatividade, administrada oralmente, se seguir regras: massa molar menor ou igual a 500 u.m.a.; número de receptores de ligações de hidrogênio menor ou igual a 10; número de doadores de ligações de hidrogênio menor ou igual a 50 e logP menor que 5 (14). Portanto, os critérios de Lipinski apontam para o potencial do composto químico apresentar um perfil de biodisponibilidade satisfatório em seres humanos. Apenas 2 moléculas foram classificadas como druglike – alfa-eudesmol e gama-eudesmol.

Os 2 compostos químicos identificados anteriormente passaram por predição *in silico* de atividades biológicas, a partir dos servidores Swiss Target Prediction (15) e PASS prediction (9). As predições baseiam-se na premissa de que moléculas estruturalmente semelhantes atuam em alvos e geram atividades em comum; assim, comparam-se componentes já conhecidos com os aqueles pesquisados a partir da *M. obovata*, predizendo receptores-alvo e ações.

Após o processo de análise farmacocinética, realizou-se a predição de toxicidade para os 2 compostos químicos selecionados. Essa predição, feita pelo servidor ProTox II (10), consegue definir doses seguras de administração dos componentes pesquisados e classifica o nível de segurança em uma graduação de 1 a 6 (sendo classe 1 o menos seguro e mais tóxico, classe 6 o mais seguro e menos tóxico). Há a previsão de toxicidade aguda (administração oral), dos mecanismos de ação e dos alvos, determinando, por fim, os resultados do efeito tóxico, como citotoxicidade, hepatotoxicidade, carcinogênese, entre outros (10). Dessa forma, a classificação de toxicidade e, portanto, de segurança, das

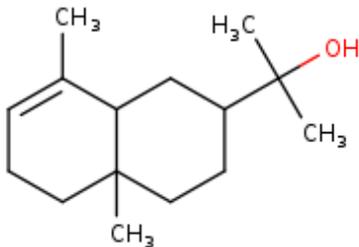
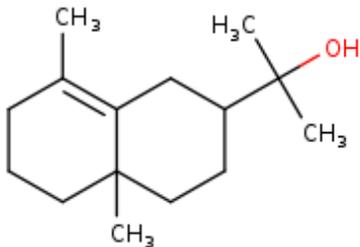
moléculas pesquisadas também funciona como filtro para análise de bioatividade – as moléculas comprovadamente mais seguras são preferidas.

A predição toxicológica baseia-se na estimativa da dose letal média ( $LD_{50}$ ), sendo o resultado de  $LD_{50} = 5000\text{mg/Kg}$  para o alfa-eudesmol e  $LD_{50} = 4300\text{ mg/Kg}$  para o gama-eudesmol. Ambas receberam classificação como seguras classe 5, o que corresponde a alto nível de segurança na análise *in silico*, de maneira que se justifica o uso dessas moléculas, devido à ampla janela terapêutica evidenciada (tabela 1).

A plataforma Pharmagist (11) busca identificar similaridades estruturais entre a estrutura 2D das moléculas pesquisadas e outras já conhecidas por atuarem no receptor-alvo de seres humanos; neste caso, a hidrolase de acilcarnitina. Avaliam-se características estruturais necessárias para que se tenha interação biologicamente ativa sobre o alvo buscado, a partir de análises bioinformáticas. Esse recurso contribui para o fortalecimento de simulações por meio de métodos computacionais e evita uso de animais em excesso no meio científico e, conseqüentemente, favorece a redução de conflitos éticos e de custos (17). Para a moléculas alfa e gama-eudesmol, encontrou-se um grupamento hidrogênio e cinco grupos hidrofóbicos semelhantes (Figura 1) às cinco moléculas que mais potentemente atuam sobre a hidrolase de acilcarnitina, obtidas no Binding DB. Os resultados farmacofóricos semelhantes para ambas as moléculas deve-se ao fato de que são isômeras.

A carnitina é um éster obtido tanto a partir de carne na dieta e quanto sintetizado de forma endógena, sobretudo no fígado e nos rins. É responsável pela transferência de ácidos graxos do citosol para mitocôndria, para que ocorra a beta-oxidação e produção de energia, e transfere o grupo acetil formado para o citosol, formando a acilcarnitina (18). Está presente no sistema nervoso central e desempenha importante papel na acetilação de histonas e, assim, na modulação epigenética de expressão de genes associados à neuroplasticidade (19). Os baixos níveis de acilcarnitina estão associados a pacientes resistentes ao tratamento de transtornos depressivos (20). Em modelos *in vivo*, a suplementação da L-acilcarnitina mostrou-se associada à rápida melhora da disfunção glutamatérgica, que parece estar presente em pessoas com transtornos depressivos, pela redução do glutamato excessivo (20). De forma semelhante, foi descrito melhora autorrelatada de estados depressivos, em pacientes doentes renais crônicos que fazem hemodiálise, com essa suplementação (21). Ressalta-se, inclusive, a possibilidade de uso da dosagem de acilcarnitina como marcador para diferenciação de acompanhamento de pacientes com transtornos psiquiátricos; entre eles, o transtorno de ansiedade (18).

**Tabela 1.** Propriedades físico-químicas dos compostos da *Magnolia obovata* obtidas nos programas Molinspiration e Swiss ADME.

Compostos	Alfa-eudesmol	Gama-eudesmol
MM	222.37	222.37
LogP	4.22	4.06
O/N	1	1
OH/NH	1	1
Violações	0	0
TPSA	20.23	20.23
rotb	1	1
Volume	243.30	243.28
<b>Predição de toxicidade</b>	<p>Citocromo P450 19A1; LXR-alfa; Receptor de Andrógeno; Transportador de serotonina; Receptor de estrogênio alfa; Receptor muscarínico de acetilcolina M2; Acetilcolinesterase; Transportador de norepinefrina; Citocromo P450 2C19; Butirilcolinesterase; Citocromo P450 17A1; Subfamília de receptores nucleares 1 grupo I membro 3 (por homologia); Proteína de ligação a androgênio específica do testículo; Proteína 2 de ligação ao elemento regulador de esteróis; Proteína 1 semelhante a Niemann-Pick C1</p> <p>(DL<sub>50</sub>: 5000mg/Kg)</p>	<p>Citocromo P450 19A1; Proteína-tirosina fosfatase 1B; Receptor de Andrógeno (por homologia); Receptor de estrogênio alfa; Receptor muscarínico de acetilcolina M2; Acetilcolinesterase; Transportador de norepinefrina; Transportador de serotonina; Citocromo P450 2C19; Subfamília de receptores nucleares 1 grupo I membro 3 (por homologia); LXR-alfa; Citocromo P450 17A1; Receptor nuclear ROR-gama; Proteína 2 de ligação ao elemento regulador de esteróis; Butirilcolinesterase</p> <p>(DL<sub>50</sub>: 4300mg/Kg)</p>
<b>Estrutura</b>		

O alfa-eudesmol e o gama-eudesmol, presentes na *M. obovata* e que foram considerados componentes promissores neste estudo, têm atuação inibitória sobre a hidrolase de acilcarnitina de acordo com as predições *in silico*. Essa enzima é responsável por degradação da acilcarnitina, separando o grupo acil da carnitina. Ou seja, acreditamos que tais moléculas geram, por fim, aumento da acilcarnitina livre, o que possivelmente contribui para o efeito ansiolítico descrito com o uso da planta (22).

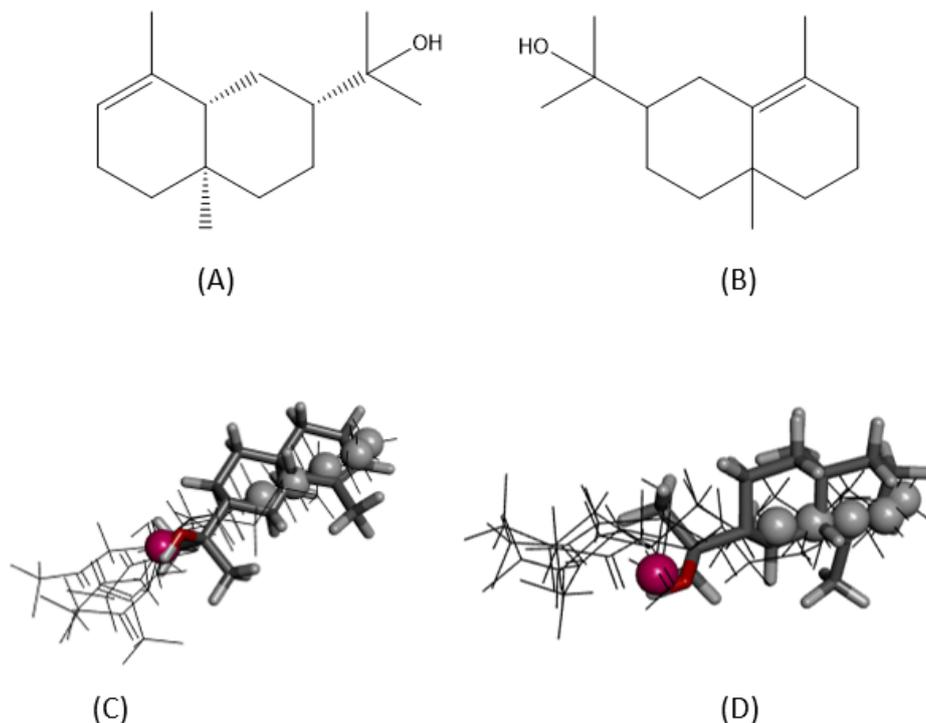
Atualmente, o tratamento farmacológico dos transtornos de ansiedade baseia-se em fármacos como: inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), inibidores seletivos da recaptção de serotonina-noradrenalina (IRSNs), antidepressivos atípicos, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamina oxidase, entre outros. Efeitos colaterais relacionados ao uso desses medicamentos incluem náusea, diarreia, constipação, tontura, vômitos, disfunções sexuais, fadiga, cefaleia, xerostomia, a depender da classe do fármaco (23). Apesar do grande arsenal terapêutico farmacológico para essa doença, o estudo a partir de plantas medicinais poderia fornecer subsídio para identificação de novos medicamentos com menos efeitos colaterais e eficácia comprovada para tratamento de transtornos de ansiedade.

### ***Modelagem farmacofórica***

Os encaixes do alfa-eudesmol e do gama-eudesmol com a hidrolase de acilcarnitina, feitos a partir da modelagem farmacofórica mostrou que as moléculas possuem as características necessárias para desencadear atividade desse receptor – isto é, possui seis componentes estruturais (um grupamento hidrogênio e cinco grupos hidrofóbicos) semelhantes a outros cinco ligantes potentes desse mesmo alvo. Todavia, esses componentes compõem apenas a estrutura rígida do alfa e do gama-eudesmol, de maneira há apenas algumas partes alinhadas (figura 1).

Assim, considera-se que a modelagem farmacofórica foi adequada quando há semelhança de no mínimo três e no máximo seis características entre as moléculas que interagem com a hidrolase de acilcarnitina e as moléculas da *M. obovata*, neste caso, o alfa-eudesmol e o gama-eudesmol. Essas características podem ser receptores ou doadores de ligações de hidrogênio, grupos hidrofóbicos ou mesmo anéis aromáticos. De acordo com o servidor, estabelece-se pontuação de 3,0 para anéis aromáticos; 1,0 para cargas aniônicas/ catiônicas; 1,5 para doadores ou receptores de hidrogênio e 0,3 para grupos hidrofóbicos. Nas modelagens farmacofóricas do alfa e do gama-eudesmol com os cinco ligantes mais potentes da hidrolase de acilcarnitina, obtiveram-se seis pontos de

interação, o que representa resultado promissor acerca da possibilidade de interação com o receptor-alvo estudado.



**Figura 1.** Estrutura do alfa-eudesmol (A); estrutura do gama-eudesmol (B); alfa-eudesmol interagindo com modelos farmacofóricos da hidrolase de acilcarnitina (C); gama-eudesmol interagindo com modelos farmacofóricos da hidrolase de acilcarnitina. As características farmacofóricas foram identificadas por cores, sendo vermelha para grupo receptor ou doador de hidrogênio e cinza para grupos hidrofóbicos.

Destaca-se que os transtornos de ansiedade têm alta prevalência na população global, sendo que no ano de 2021, ainda em vigência da pandemia por COVID-19, foi identificado prevalência de ansiedade em 35,1% das pessoas em metanálise (24). Possui sintomas de início precoce e persistentes ao longo da vida. São genericamente classificados em: transtornos do pânico, agorafobia sem pânico, transtorno de estresse pós-traumático, ansiedade de separação no adulto, transtorno de ansiedade generalizada, fobia social, transtorno obsessivo-compulsivo e fobia específica (5). Em sua fisiopatologia, os transtornos de ansiedade se caracterizam por uma relação complexa entre fatores psicológicos, comportamentais e ambientais. Pessoas acometidas por essa condição, parecem ter alterações como a dificuldade em tomar decisões e a ativação excessiva da região central responsável pela resposta à ameaça (circuito entre lobo pré-frontal, insula e amígdala) (25).

Os medicamentos utilizados baseiam-se na modulação de neurotransmissores dessas regiões, atuando como inibidores seletivos de receptação de serotonina (ISRS) e inibidores seletivos da recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSN), azapironas e benzodiazepínicos; os dois primeiros mais recomendados. Efeitos colaterais comumente relatados são náusea, constipação intestinal, sedação, cefaleia, insônia, disfunção sexual, entre outros (25). Com isto em vista, plantas medicinais contribuem com novas formas de tratamento que tenham menos efeitos colaterais.

Nesse contexto, evidenciou-se que o alfa-eudesmol e o gama-eudesmol atuam em uma via paralela e alternativa para obter o efeito ansiolítico, por meio da inibição da hidrolase de acilcarnitina obtida pelo estudo *in silico*, potencialmente com menos efeitos colaterais, devido às suas baixas toxicidades ( $LD_{50} = 5000\text{mg/Kg}$  e  $LD_{50} = 4300\text{ mg/Kg}$ , respectivamente). O uso da *Magnolia obovata* para fins ansiolíticos já foi descrito em literatura: estudos *in vitro* em camundongos descrevem melhora do estado ansiolítico com uso de extratos da planta (13). A inibição da hidrolase de acilcarnitina, dessa forma, significa inibir a degradação da acilcarnitina. Esse processo permite, por conseguinte, deixar mais acilcarnitina livre no organismo, o que seria o fator associado à queda dos níveis de ansiedade. A melhora da disfunção glutamatérgica com a reposição de L-acilcarnitina (20) e a melhora autorrelatada de estados depressivos em pacientes doentes renais crônicos que fazem hemodiálise com essa suplementação (21) corroboram com os resultados dessa pesquisa.

As ferramentas *in silico* contribuem para sugerir possíveis mecanismos de ação do alfa-eudesmol e do gama-eudesmol, ainda pouco compreendidos. As investigações da atuação dessas moléculas para bioatividade ansiolítica podem evidenciar novos fármacos e alvos candidatos, permitindo ampliação do arsenal terapêutico desses transtornos tão prevalentes em todo o mundo.

## CONCLUSÃO

Na atual conjuntura das sociedades modernas, os transtornos de ansiedade tornaram-se altamente prevalentes. Associa-se a esse processo, o maior interesse pelo uso de plantas medicinais e por novos fármacos para tratamento. A partir da triagem e análise farmacofórica *in silico* realizadas no presente estudo, percebe-se que o alfa e o gama-eudesmol, obtidos a partir da *Magnolia obovata*, possuem características farmacocinéticas e estruturais promissoras para atuar como fármacos em seres humanos, que, através da inibição da hidrolase de acilcarnitina, espera-se obter o efeito ansiolítico.

Assim, os resultados obtidos neste estudo podem oferecer subsídios de futuras pesquisas com outras plantas que possuem moléculas semelhantes ao alfa-eudesmol e ao gama-eudesmol. A inibição da hidrolase de acilcarnitina pode, inclusive, tornar-se mecanismo de ação básico de novos fármacos ansiolíticos; estes com menos efeitos colaterais que aqueles mais utilizados atualmente (ISRS e IRSN), o que contribui para maior adesão ao tratamento. Os resultados aqui obtidos abrem perspectivas para testes em modelos *in vitro* e *in vivo*, visando confirmar os resultados das análises computacionais.

## REFERÊNCIAS

1. Sarmiento CG, Pinto VMJ, Santos KKB, Maniçoba BBP, Borges PM. Estudo bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. *Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável*. 2013;8(5):208–12.
2. Carneiro FM, José M, Albernaz LC, Darc J, Costa P. Tendências Dos Estudos Com Plantas Medicinais No Brasil. *Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais*. 2014;3(2):44–75.
3. Viegas C, Bolzani S, Química I De, Estadual U, Julio P, Filho DM, et al. Os produtos naturais e a Química Medicinal Moderna. 2006;29(2):326–37.
4. Ham HJ, Lee YS, Yun J, Han SB, Son DJ, Hong JT. Anxiolytic-like effects of the ethanol extract of *Magnolia obovata* leaves through its effects on GABA-benzodiazepine receptor and neuroinflammation. *Behavioural Brain Research*. 2020 abr;383:112518.
5. Mangolini VI, Andrade LH, Wang YP. Epidemiologia dos transtornos de ansiedade em regiões do Brasil. *Rev Med (Rio J)*. 2019 nov 27;98(6):415–22.
6. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019 fev;393(10173):768–77.
7. Shaker B, Ahmad S, Lee J, Jung C, Na D. In silico methods and tools for drug discovery. *Comput Biol Med*. 2021;137(September):104851.
8. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep*. 2017;7(January):1–13.
9. Filimonov DA, Lagunin AA, Glorizova TA, Rudik A V., Druzhilovskii DS, Pogodin P V., et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the pass online web resource. *Chem Heterocycl Compd (N Y)*. 2014;50(3):444–57.
10. Banerjee P, Eckert AO, Schrey AK, Preissner R. ProTox-II: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(W1):W257–63.
11. Schneidman-Duhovny D, Dror O, Inbar Y, Nussinov R, Wolfson HJ. PharmaGist: a webserver for ligand-based pharmacophore detection. *Nucleic Acids Res*. 2008;36(Web Server issue):223–8.

12. Lee YJ, Lee YM, Lee CK, Jung JK, Han SB, Hong JT. Therapeutic applications of compounds in the Magnolia family. *Pharmacol Ther.* 2011 maio;130(2):157–76.
13. Fuchs A, Baur R, Schoeder C, Sigel E, Müller CE. Structural analogues of the natural products magnolol and honokiol as potent allosteric potentiators of GABAA receptors. *Bioorg Med Chem.* 2014;22(24):6908–17.
14. Chagas CM, Moss S, Alisaraie L. Drug metabolites and their effects on the development of adverse reactions: Revisiting Lipinski's Rule of Five. *Int J Pharm.* 2018;549(1–2):133–49.
15. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules. *Nucleic Acids Res.* 2019;47(W1):W357–3664.
16. Gallo K, Goede A, Preissner R, Gohlke BO. SuperPred 3.0: drug classification and target prediction - a machine learning approach. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(W1):W726–31.
17. Chen R, Liu X, Jin S, Lin J, Liu J. Machine Learning for Drug-Target Interaction Prediction. *Molecules.* 2018 ago 31;23(9):2208.
18. Ahmed AT, MahmoudianDehkordi S, Bhattacharyya S, Arnold M, Liu D, Neavin D, et al. Acylcarnitine metabolomic profiles inform clinically-defined major depressive phenotypes. *J Affect Disord.* 2020;264(May 2019):90–7.
19. Cuccurazzu B, Bortolotto V, Valente MM, Ubezio F, Koverech A, Canonico PL, et al. Upregulation of mGlu2 Receptors via NF- $\kappa$ B p65 Acetylation Is Involved in the Proneurogenic and Antidepressant Effects of Acetyl-L-Carnitine. *Neuropsychopharmacology.* 2013 out 14;38(11):2220–30.
20. Bigio B, Mathé AA, Sousa VC, Zelli D, Svenningsson P, McEwen BS, et al. Epigenetics and energetics in ventral hippocampus mediate rapid antidepressant action: Implications for treatment resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2016 jul 12;113(28):7906–11.
21. Tashiro K, Kaida Y, Yamagishi S, Ichi, Tanaka H, Yokoro M, Yano J, et al. L-carnitine Supplementation Improves Self-rating Depression Scale Scores in Uremic Male Patients Undergoing Hemodialysis. *Lett Drug Des Discov.* 2017;14(6):737–42.
22. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, di Lascio S, Fornasari D. Acetyl-L-carnitine in chronic pain: A narrative review. *Pharmacol Res.* 2021 nov;173:105874.
23. Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother.* 2018 jul 3;19(10):1057–70.
24. Delpino FM, da Silva CN, Jerônimo JS, Mulling ES, da Cunha LL, Weymar MK, et al. Prevalence of anxiety during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis of over 2 million people. *J Affect Disord.* 2022 dez;318:272–82.
25. Giacobbe P, Flint A. Diagnosis and Management of Anxiety Disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology.* 2018 jun;24(3):893–919.