

Avaliação *in silico* da atividade ansiolítica de compostos do extrato de camomila (*Matricaria recutita*) nos receptores GABA_A humanos

In silico evaluation of the anxiolytic activity of compounds from chamomile (*Matricaria recutita*) extract in human GABA_A receptors

Carla Brígida Teixeira Magalhães¹ , Dara da Silva Mesquita² , Luzia Kalyne Almeida Moreira Leal² , José Eduardo Ribeiro Honório Júnior³ 

1. Mestranda em Farmacologia, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil. 2. Docente do curso de Biomedicina, Centro Universitário Christus (UNICHRISTUS), Fortaleza, Ceará, Brasil. 3. Centro de Estudos Farmacêuticos e Cosméticos, Departamento de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. 4. Mestranda em Medicina Translacional, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

Resumo

Objetivo: Avaliar a possível atividade ansiolítica de compostos presentes no extrato padronizado de camomila por meio da interação com o receptor GABA_A, como também analisar parâmetros farmacocinéticos das moléculas escolhidas por meio de ferramentas computacionais. **Método:** Simulação da interação proteína-ligante da apigenina, alfa-bisabolol e camazuleno, por meio de docagem molecular com o receptor GABA_A, comparadas com diazepam. Por fim, os parâmetros farmacocinéticos dos três compostos foram calculados, usando a ferramenta on line SwissADME. **Resultados:** Alfa-bisabolol e camazuleno adequaram-se aos parâmetros farmacocinéticos favoráveis, enquanto a apigenina e o diazepam não atenderam ao perfil de ideal de biodisponibilidade. No estudo docking, as energias de ligação obtidas foram de -5,1 (a-bisabolol), -7,0 (camazuleno), -7,5 (diazepam), e -8,3 kcal/mol (apigenina); também foram observadas ligações do tipo hidrofóbicas, de Van der Waals e interações eletrostáticas. **Conclusão:** Os parâmetros analisados sugerem a atividade ansiolítica das moléculas estudadas. Ademais, mais pesquisas *in vivo* devem ser realizadas a fim de elucidar os resultados e seus mecanismos e possíveis limitações em humanos.

Palavras-chave: Transtorno de Ansiedade Generalizada; Camomila; Docagem molecular; GABA. Benzodiazepínicos.

Abstract

Objective: To evaluate the possible anxiolytic activity of compounds present in standardized chamomile extract through interaction with the GABA_A receptor and to analyze pharmacokinetic parameters of the chosen molecules through computational tools. **Methods:** Simulation of the protein-ligand interaction of apigenin, alpha-bisabolol, and camazulene by molecular docking with the GABA_A receptor compared with diazepam. Finally, the pharmacokinetic parameters of the compounds were calculated using the SwissADME online tool. **Results:** Alpha-bisabolol and camazulene fit the favorable pharmacokinetic parameters, while apigenin and diazepam did not meet the ideal bioavailability profile. In the docking study. The binding energies obtained were -5.1 (a-bisabolol), -7.0 (camazulene), -7.5 (diazepam), and -8.3 kcal/mol (apigenin). Hydrophobic bonds, Van der Waals and electrostatic interactions were observed. **Conclusion:** The parameters analyzed suggest an anxiolytic activity of the molecules studied. Also, more *in vivo* research to elucidate the results and their human and possible resources used in humans.

Keywords: Generalized anxiety disorder; Chamomile; Molecular Docking; GABA. Benzodiazepines.

INTRODUÇÃO

O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é um transtorno do humor de alta prevalência mundial, atingindo mais de 264 milhões de pessoas¹. É caracterizado pelo sentimento de preocupação excessiva, seguido de manifestações não psiquiátricas, como taquicardia, sudorese, insônia, fadiga crônica, dificuldade de relaxar e dores musculares, surgindo desproporcionalmente ao estímulo e de forma persistente^{2,3,4}. No estudo da fisiopatologia do TAG, destaca-se sistema GABAérgico, sustentado devido à eficácia dos benzodiazepínicos (BZD) na redução dos sintomas, classe farmacológica que aumenta a afinidade dos receptores GABA pós-sinápticos e, conseqüentemente, a hiperpolarização celular pelo aumento do

influxo de Cl⁻. No entanto, uma grande problemática quanto ao uso dos BZD é seu potencial desenvolvimento de tolerância e/ou dependência⁶.

Na busca de novos compostos para o tratamento da ansiedade, os compostos vegetais constituem uma área promissora. Estima-se que 80% das pessoas do mundo já usaram, de alguma forma, plantas para tratar algum distúrbio ou doença⁷. Ademais, a camomila (*Matricaria recutita*), também conhecida como *Matricaria chamomilla*, *Chamomilla recutita*, camomila alemã, camomila vulgar, pertence à família Asteraceae, possui propriedades ansiolítica, anti-inflamatória,

Correspondente: Carla Brígida Teixeira Magalhães. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil. E-mail: carlabrigida2@hotmail.com

Conflito de interesse: T Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Recebido em: 6 Dez 2021; Revisado em: 27 Jun 2022; 17 Ago 2022; Aceito em: 24 Ago 2022

antialérgica, antibacteriana, dermatológica, sedativa, além de miorrelaxante^{8,9}. Entre os compostos presentes na camomila, destacam-se o camazuleno, a apigenina e o bisabolol e seus óxidos (A e B)¹⁰. O camazuleno confere a cor azul do óleo essencial dos capítulos florais de camomila, que juntamente com o a-bisabolol, formam os dois constituintes principais, correspondendo a 50-60% de sua composição. A apigenina é encontrada no extrato aquoso de flores secas, constituindo até mais de 60,0% no extrato aquoso^{8,9}. Cabe destacar que a presença dessas moléculas não é exclusiva da *Matricaria recutita*, sendo encontradas em outras plantas, como no candeieiro (*Vanillosmopsis arborea* Baker), na arnica (*Arnica amplexicaulis* e *Arnica chamissonis*) e na sálvia (*Salvia stenophylla*). Quanto à apigenina, sua principal fonte são plantas pertencentes aos gêneros *Asteraceae*, *Artemisia*, *Achillea*, *Matricaria* e *Tanacetum*^{10,11,12}.

Nesse cenário, as ferramentas *in silico* são capazes de orientar a investigação de novos fármacos, aumentando as chances de sucesso nos ensaios clínicos. Essas tecnologias computacionais são utilizadas desde 1980 no processo de descoberta de novos medicamentos, auxiliando no rastreamento e no planejamento de drogas em potencial¹³. Uma pesquisa realizada na literatura preexistente revelou a ausência de estudos avaliando a interação de compostos do extrato da camomila com os receptores GABAa por docagem molecular.

Assim, o presente estudo utilizou abordagem *in silico* de interação proteína-ligante por meio de docagem molecular para realizar um screening virtual dos principais compostos no extrato padronizado de camomila (*Matricaria recutita*) com o receptor GABAa humano, bem como a análise das propriedades farmacocinéticas das moléculas em questão, os parâmetros ADMET, cuja sigla corresponde à absorção, à distribuição, ao metabolismo, à excreção/eliminação e à toxicidade.

MÉTODOS

A realização deste estudo se deu de forma remota, com apoio do Laboratório de Neurociências Translacional (NEUROKIT) do Centro Universitário Christus.

Docagem molecular

A docagem molecular (docking) é a aplicação de modelos baseados em matemática, biologia e computação, na predição de afinidade de ligação de pequenas moléculas em face de um receptor, pois determina melhores posições e orientações de moléculas em alvos proteicos^{13,14}. Os cálculos de docagem molecular foram realizados com o modelo cristalográfico do receptor GABAa humano, obtidos no PDB (Protein Data Bank) com o ID 6X3X; posteriormente, a proteína foi preparada no software PyMol 15, com a remoção das moléculas de água, adição de hidrogênios e cargas de Kollman. No programa AutoDock, foi realizada a pregação dos ligantes, seguindo protocolo igual ao da macromolécula. No mesmo software, foram definidos os parâmetros da GRID box, local em que o cálculo foi realizado. A GRID box foi posicionada abrangendo a posição que, segundo

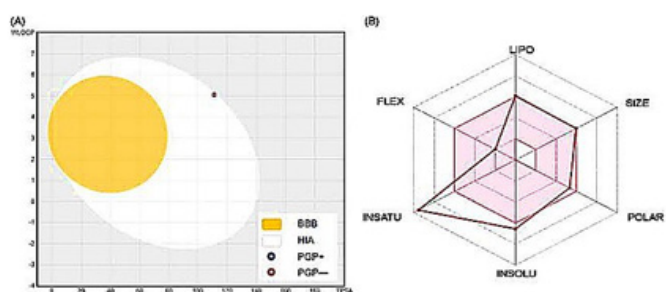
o trabalho de Kim e colaboradores (2020), apresenta interação com o diazepam, a fim de comparação de atividade ansiolítica¹⁶. Finalmente, os arquivos foram transformados para o formato pdbqt, mediante script de preparação do ligante do programa AutoDockTools, da MGLTools, e as estruturas moleculares dos compostos foram obtidas em um banco de dados de moléculas PubChem. A docagem foi realizada com o software Autodock Vina. Complexos proteína-ligante docados foram importados para o programa Discovery Studio para originar os diagramas de interação residual 2D para uma análise mais aprofundada dos sítios de ligação¹⁷.

Análise farmacocinética

Na prospecção de novos fármacos, é importante avaliar alguns critérios farmacológicos¹⁸. A área de superfície topológica polar (TPSA), solubilidade em água (LogS), toxicidade, coeficiente de partição octanol/água (LogP), massa molécula (g/mol), número de grupos aceptores e doadores de ligação hidrogênio (regra de Lipinski) foram avaliados utilizando o software livre SwissADME (<http://www.swissadme.ch/index.php>)¹⁹.

O programa SwissADME também traz dados na forma de gráficos. O gráfico BOILED-Egg refere-se à absorção gastrointestinal passiva (HIA) e à permeabilidade da barreira hematoencefálica (BHE). Já o Bioavailability Radar (figura 1) consiste em uma representação gráfica em que um conjunto de propriedades favoráveis para uma excelente biodisponibilidade e perfil de drug-likeness é apresentado, baseado nas propriedades: lipofilicidade, tamanho, polaridade, solubilidade, flexibilidade e saturação.

Figura 1. (A) Gráficos BOILED-Egg e (B) Bioavailability radar.



(A) Área amarela - moléculas que podem atravessar a barreira hematoencefálica, área branca - moléculas que apresentam características para absorção gastrointestinal passiva, área cinza - perfil indesejável. (B) Bioavailability Radar - gráfico de perfil ideal de biodisponibilidade (área rosa).

Um bom perfil ADMET de uma molécula promissora é definido pelos seguintes fatores, os quais compõem a "Regra dos 5 de Lipinski":

1. Massa molecular inferior a 500g/mol;
2. Número de aceptores de ligação de hidrogênio (ALH) inferior ou igual a 10;
3. Número de doadores de ligação hidrogênio (DLH) menor ou igual a 5;
4. CLogP (Coeficiente de Partição N-octanol/ água) inferior ou igual a 5.20

3 Atividade ansiolítica *in silico* de compostos da camomila

Os parâmetros de TPSA, nos quais se avalia a absorção, tanto da BHE, como intestinal, e cLogS são, também, de grande importância para determinação do perfil farmacocinético. Avaliar as características químicas versus propriedades biológicas é fundamental para obter um composto drug-likeness, ou seja, uma molécula que contenha propriedades físico-químicas semelhantes à maioria dos fármacos conhecidos, e logo grande probabilidade de ser, biologicamente, ativa ou apresentar potencial terapêutico²¹.

RESULTADOS

Análise parâmetros ADMET

A análise de ADMET revelou dados a respeito das propriedades farmacocinéticas dos três compostos provenientes da camomila escolhidos para estudo, comparadas com o diazepam (tabela 1). De acordo com a literatura vigente, a apigenina, a-bisabolol e o camazuleno estão presentes em maior quantidade na *Matricaria recutita*¹⁰.

Apigenina

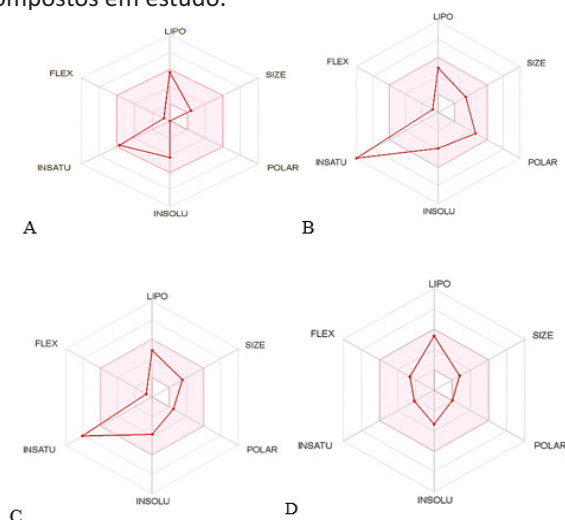
A apigenina apresentou peso molecular (PM): 270.24 g/mol,

Tabela 1. Resultados dos parâmetros farmacocinéticos; PM: peso molecular; ALD: número de aceptores de hidrogênio; DLH: número de doadores de hidrogênio; cLogP: coeficiente de lipofilicidade; TPSA área de superfície topológica polar; %ABS: porcentagem de absorção; LogS: solubilidade em meio aquoso.

Compostos	PARÂMETROS <i>in silico</i> ADMET						
	PM (g/mol)	ALD:	DHL:	cLogP:	TPSA (Å ²)	%ABS:	LogS:
Apigenina	270.24	5	3	2.11	90.90	0,55	-3,94
A-bisabolol	223,37	1	1	3,76	20,23	0,55	-3,34
Camazuleno	184.28	0	0	4.24	0,00	0,55	-3,34
Diazepam	284.74	2	0	2,68	32.67	0,55	-3,87

Análise do gráfico de biodisponibilidade

Gráfico 1. Bioavailability Radar dos compostos em estudo.



Legenda: A área rosa representa a faixa no ideal para cada propriedade e a linha vermelha as características de cada composto dentro dos parâmetros (LIPO, SIZE, POLAR, INSOLU, INSATU e FLEX).

número de aceptores de hidrogênio (ALD): 5, número de doadores de hidrogênio (DHL): 3, coeficiente de lipofilicidade (cLogP): 2.11, área de superfície topológica polar (TPSA): 90.90 Å², porcentagem de absorção (%ABS): 0,55 e solubilidade em meio aquoso (LogS): -3,94.

A-bisabolol

Os resultados obtidos foram, PM: 222,37 g/mol, ALD: 1, DHL: cLogP: 3.76, TPSA: 20.23 Å², %ABS: 0,55 e LogS: -3,34.

Camazuleno

Quanto ao camazuleno, os dados encontrados corresponderam a: PM: 184.28g/mol, ALD: 0, DHL: 0, cLogP: 4.24, TPSA: 0.00 Å², %ABS: 0,55 e LogS: -3,34.

Diazepam

Por fim, na simulação com o Diazepam, foram obtidos os seguintes dados: PM: 284.74g/mol ALD: 2, DHL: 0, cLogP: 2,68 TPSA: 32,67 Å², %ABS: 0,55 e LogS:-3,87.

Bioavailability Radar (gráfico 1) do programa SWISSADME, que correlaciona tamanho da molécula, flexibilidade, solubilidade, lipofilicidades, saturação e polaridade. A) Camazuleno B) Apigenina C) Diazepam D) α -bisabolol.

A área rosa delimita as condições ideais de biodisponibilidade para a administração de um fármaco via oral.

Camazuleno

Resultados sugerem boa biodisponibilidade oral, visto que todos os parâmetros avaliados estão dentro da área rosada, que corresponde a padrões ideais de biodisponibilidade.

α -bisabolol

Todos os parâmetros avaliados estão dentro da área rosa, o que corresponde a padrões ideais de biodisponibilidade.

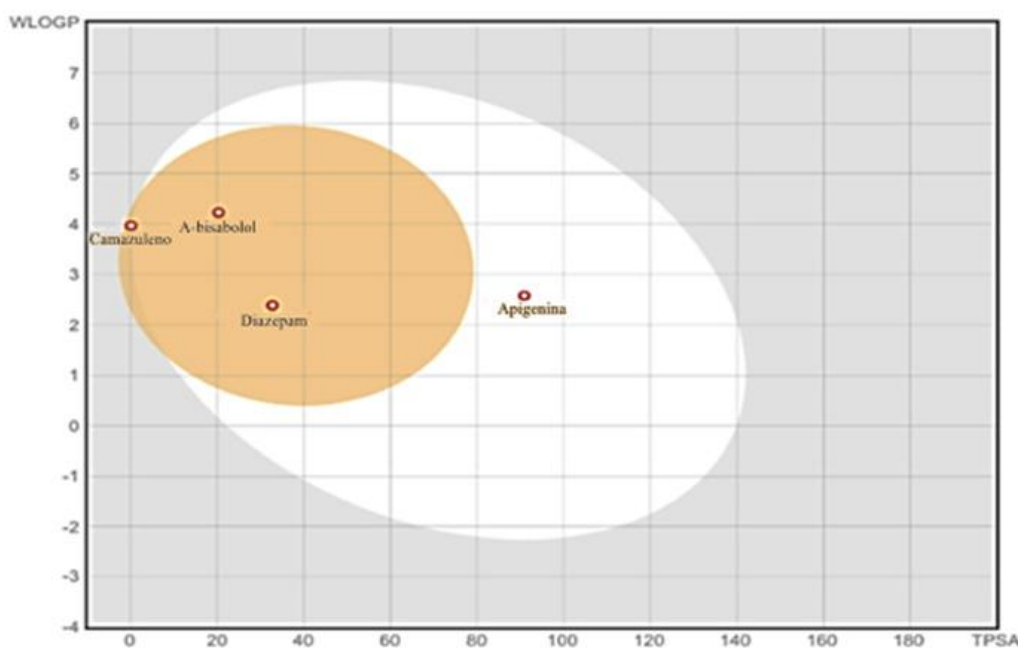
Apigenina

Os dados obtidos correspondem a um perfil não ideal, exclusivamente pela insaturação.

Diazepam

Por sua vez, não atendeu a todos os parâmetros, pela insaturação.

Análise do gráfico BOILED-Egg



Círculo amarelo: moléculas que apresentam capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica; região branca: moléculas com características para serem absorvidas, passivamente, pelo trato gastrointestinal; área branca-indesejável.

Docking molecular

A docagem molecular fornece dados cruciais: (1) a conformação do complexo ligante-receptor e (2) a afinidade de ligação, que

representa uma aproximada energia liberada na ligação.²² As docagens dos três compostos mostraram interação com o sítio benzodiazepínico do receptor GABA_A, o que implica ação ansiolítica. As energias de ligação variaram de -5.1 a -8.3 kcal/mol, entre as moléculas testadas. A apigenina mostrou maior afinidade (-8,5 kcal/mol) que o diazepam (-7,5 kcal/mol), ansiolítico convencional (tabela 2). Com o Discovery Studio, as interações entre macromolécula e composto podem ser, detalhadamente, analisadas, como cargas aromáticas, pontes de

5 Atividade ansiolítica *in silico* de compostos da camomila

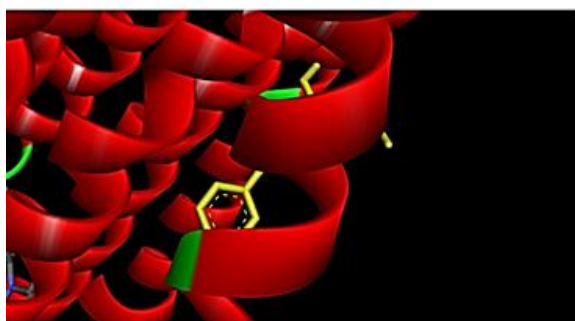
hidrogênio, superfícies hidrofóbicas, além da identificação do fármaco fora da molécula.

Tabela 2. Afinidade de ligação dos compostos.

Composto	Afinidade (kcal/mol)
Apigenina	-8.3
A-bisabolol	-5.1
Camazuleno	-7.0
Diazepam	-7.5

A ligação de maior afinidade da pigenina com o receptor GABA_A

Figura 2. Interação 3D e 2D do composto apigenina.



mostrou interações com os aminoácidos ILE A 255, THR A 256, LEU E 274, LEU A 259, THR C 263, THR B 261, ALA A 252, VAL B 257, THR E 271, THR D 261, LEU D 264 e LEUC 259. (figura 1). A interação com o camazuleno correspondeu aos aminoácidos VAL 243, TRP 246, LEU A 301, TYR A 304, LEU A 297, ALA A 300. Com o α -bisabolol, TRP B 288, PHE 289, THR B 343, VAL B 339, VAL B 292, TYR B 340, TYR B 344, PHE B 336. Por fim, o diazepam mostrou melhor interação na posição VAL B: 243, LEU A 297, MET A 294, TYR A 304, GLU 298, TRP B 246, ALA 300 e LEU A 301. Foram observadas interações eletrostáticas e hidrofóbicas do tipo Pi-Sigma, Pi-Alkyl, Alkyl e Pi-PiStacked, Pi-Pi T-shaped e ligações de Van der Walls. As ligações intermoleculares entre a proteína e o ligante ocorrem, principalmente, por forças de Van der Walls, eletrostática e ligações de hidrogênio²³.

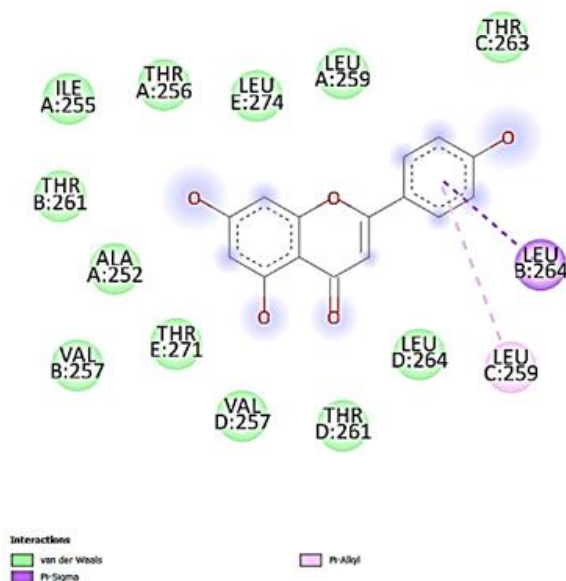


Figura 3. Interação 3D e 2D do composto diazepam.

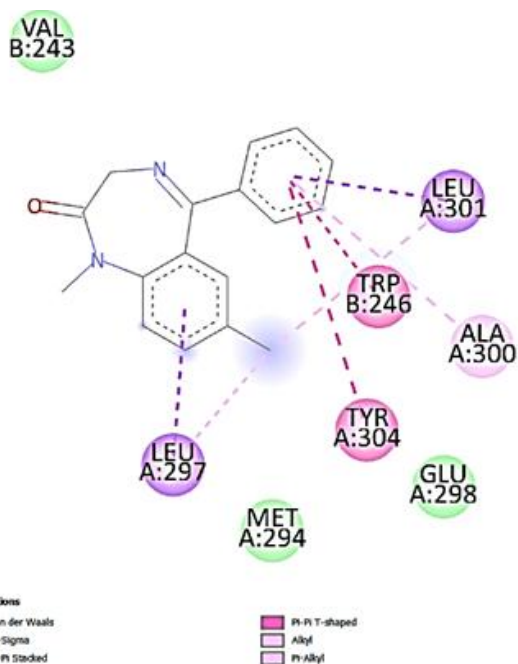
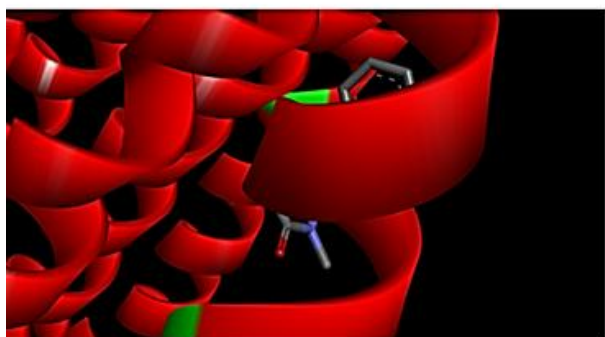


Figura 4. Interação 3D e 2D do composto camazuleno.

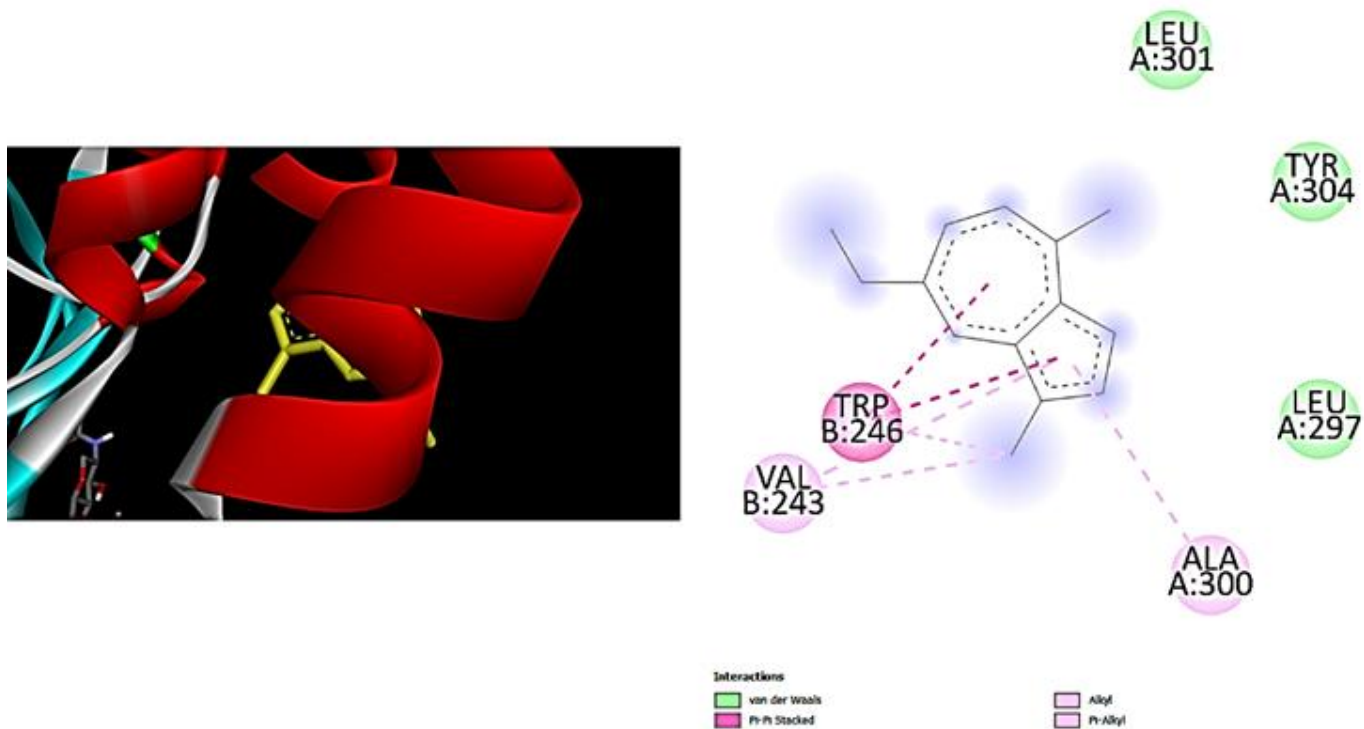
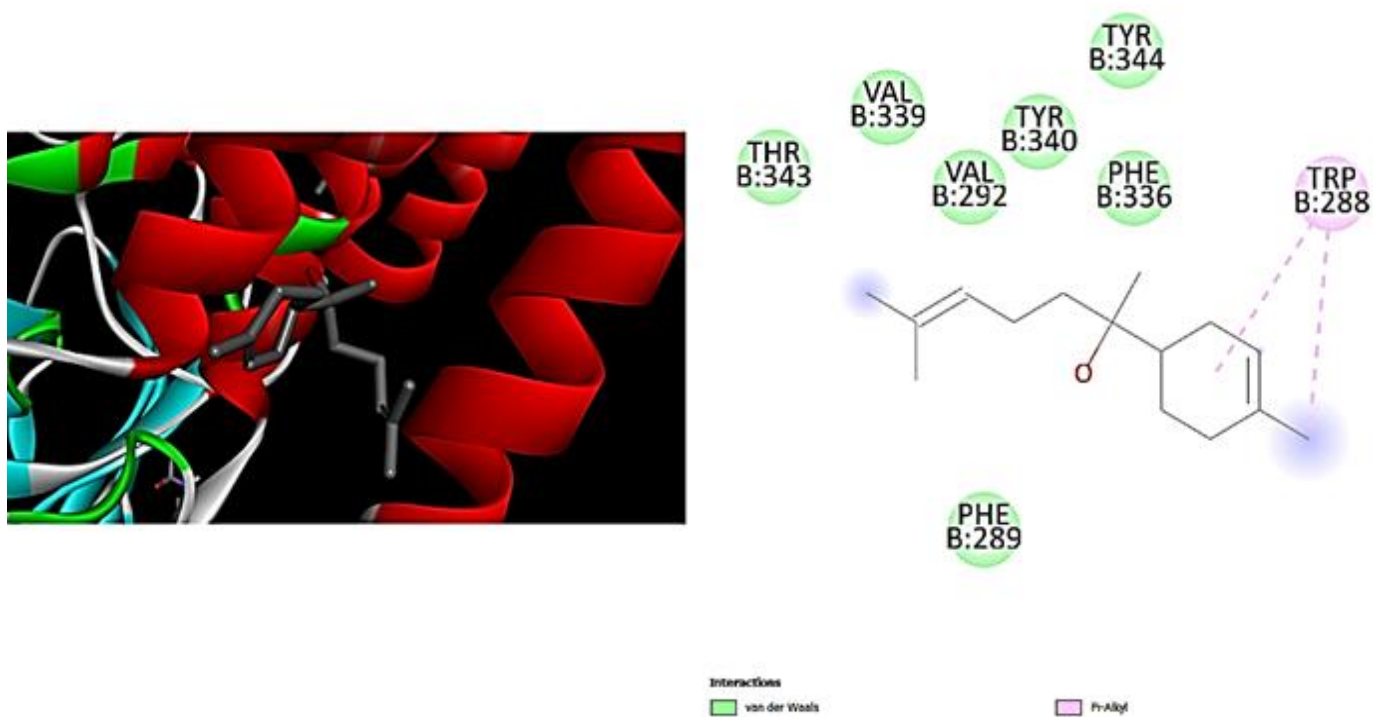


Figura 5. Interação 2D e 3D do composto α -bisabolol.



DISCUSSÃO

Todos os compostos se ajustaram à regra de Lipinski, o que sugere uma boa biodisponibilidade oral para comparação. A análise do diazepam também não mostrou nenhuma violação, podendo-se afirmar que os três compostos são drug-likeness. Possivelmente, a atividade ansiolítica da *Matricaria recutita* justifica-se pela afinidade e pela energia de ligação favoráveis do composto apigenina com o receptor GABA_A, visto que entre as três moléculas estudadas, apresentou melhor interação proteína-ligante e menor energia de ligação, indo ao encontro do que afirma Alonso, em 2016²⁴.

No que se refere aos demais compostos, o α -bisabolol apresentou a maior energia de ativação, o que não caracteriza uma boa atividade. No estudo de Rebouças (2019), foi relatado o efeito ansiolítico em ratos submetidos ao modelo de estresse crônico imprevisível 25. Por último, o camazuleno com energia de ligação -7,0 kcal/mol obteve resultados semelhantes ao diazepam (-7,5 kcal/mol). Os azulenos, incluindo o camazuleno, aparentam efeito anti-inflamatório e antioxidante; no entanto, pesquisas sobre seu potencial ansiolítico são ausentes na literatura 26. Finalmente, nota-se o predomínio de ligações do tipo Van der Waals, fundamentais para a interação do ligante com o sítio ativo da proteína.

A pesquisa *in vivo* é necessária para validar os resultados obtidos. Não é possível afirmar que, efetivamente, a atividade ansiolítica é baseada somente nos resultados de docking. Com relação ao gráfico BOILED-Egg, que correlaciona a área superficial topológica polar com lipofilicidade, os compostos camazuleno e α -bisabolol são capazes de ultrapassar BHE, representada pelo círculo amarelo, habilidade interessante quando o alvo clínico está localizado no SNC, como no caso dos receptores GABA, assim como o diazepam.

A apigenina possui boa absorção gastrointestinal (área em branco), porém não apresentou a capacidade de atravessar a BHE. No entanto, sua concentração após a aplicação de 20mg/kg diárias por uma semana, chegou a 1.2 μ M no tecido cerebelar de ratos no ensaio de Popovic et al (2014)²⁷. Em um

modelo *in vitro* da BHE, foi possível observar permeabilidade à apigenina 28. Segundo Leonarduzzi e colaboradores (2009), os flavanoides possuem uma biodisponibilidade baixa devido a sua baixa solubilidade em água, instabilidade química e rápida metabolização²⁹. Outro achado importante acerca desse composto é a capacidade de ser carregado pela glicoproteína - p (gp-P), presente nas junções oclusivas das membranas celulares da BHE, entre suas funções, é responsável pelo transporte de xenobióticos e desempenha importante papel na farmacocinética de muitos fármacos no organismo^{30,31}. O efeito ansiolítico da camomila foi relatado na literatura anteriormente, como no estudo realizado por Keefe., et al (2016), em que constou-se uma resposta clinicamente significativa (58,1%) à terapia com a camomila durante oito semanas, com dosagem de 1.500 mg diárias, sem efeitos adversos graves relatados, mostrando resultados comparáveis a drogas ansiolíticas convencionais e com menores índices de eventos adversos³², como no trabalho de Mao et al (2014)³³. Segundo esses autores, os compostos da camomila podem-se ligar aos receptores benzodiazepínicos e reduzir a atividade do GABA, quando observados em culturas de células neurais.

CONCLUSÃO

Os compostos α -bisabolol, apigenina e camazuleno possuem ampla distribuição vegetal, sendo encontrados em diversas espécies. Ademais, as altas concentrações deles na espécie *Matricaria recutita* justificam sua utilização no presente estudo. As interações entre os compostos α -bisabolol e apigenina com o receptor GABA_A foram significativas, assim como os parâmetros ADME. O camazuleno, por sua vez, não mostrou interação relevante com a proteína em questão; mas quanto a seu perfil farmacocinético, foi capaz de atender aos critérios ideais, o que implica potencial terapêutico na ansiedade quando comparado com benzodiazepínico. Dessa forma, as simulações *in silico* realizadas nesta pesquisa mostraram características que sustentam a investigação em modelos *in vivo* para melhor avaliação dos efeitos sugeridos.

REFERENCES

1. Pan American Health Organization. The Burden of Mental Disorders in the Region of the Americas, 2018. Washington, D.C: PAHO; 2018.
2. Zuardi AW. Basic features of generalized anxiety disorder. *Medicina*. 2017 Feb; 50(supl 1): 51.
3. Reyes AN, Fermann IL. Eficácia da terapia cognitivo-comportamental no transtorno de ansiedade generalizada. *Revista brasileira de terapias cognitivas* [Internet]. 2017 [acesso 2021 em Abr 11] 49–54. Disponível em: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-56872017000100008. doi: <http://dx.doi.org/10.5935/1808-5687.20170008>.
4. Graeff FG. Ansiedade, pânico e o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal. *Revista Brasileira de Psiquiatria*[Internet]. 2007 May [acesso em 2021 Abr 11]; 29(Suppl 1). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/BVdhVdfwm7zhxbLmhbj8Vv/?lang=pT>. doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462007000500002>
5. Rang, Ritter James M, Rang RJ. *Rang & dale farmacologia* (8). [Internet]. St. Louis: Elsevier Mosby; 2015 [acesso em 2021 Mar 10]. Disponível em : <https://cssjd.org.br/imagens/editor/files/2019/Abril/Farmacologia.pdf>
6. Barlow DH, Durand VM. *Psicopatologia uma abordagem integrada*. São Paulo: Cengage Learning; 2008.
7. World Health Organization. *WHO monographs on selected medicinal plants*. Geneva; 1999.

8 Atividade ansiolítica in silico de compostos da camomila

8. Ministério da Saúde. Anvisa. MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Matricaria chamomilla* L. (= *Chamomilla recutita* (L.) Rauschert, CAMOMILA). Ministério da Saúde; 2015
9. Gupta V, Mittal P, Bansal P, Khokra SL, Kaushik D. PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF *MATRICARIA RECUTITA*-A REVIEW. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research* [Internet]. 2010 Jan 1 [acesso em 11 Abr 2021];12-6. Available from: <http://ijpsdr.com/index.php/ijpsdr/article/view/68>
10. Nayak BS, Raju SS, Rao AV. Wound healing activity of *Matricaria recutita* L. extract. *J Wound Care*. 2007 Jul;16(7):298-302 PMID: 17708380.
11. Salehi B, Venditti A, Sharifi-Rad M, Kręgiel D, Sharifi-Rad J, Durazzo A, Lucarini M, Santini A, Souto EB, Novellino E, Antolak H, Azzini E, Setzer WN, Martins N. The Therapeutic Potential of Apigenin. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 15;20(6):1305. PMID: 30875872; PMCID: PMC6472148.
12. Hernández-Ceruelos A, Madrigal-Bujaidar E, de la Cruz C. Inhibitory effect of chamomile essential oil on the sister chromatid exchanges induced by daunorubicin and methyl methanesulfonate in mouse bone marrow. *Toxicol Lett*. 2002 Sep; 135(1-2): 103-110. PubMed PMID: 12243869.
13. Salmaso V, Moro S. Bridging Molecular Docking to Molecular Dynamics in Exploring Ligand-Protein Recognition Process: An Overview. *Frontier Pharmacology* 2018 Aug; 9: 923. PubMed. PMID: 30186166.
14. Silva DR, Sardi JCO, Freires IA, Silva ACB, Rosalen PL. In silico approaches for screening molecular targets in *Candida albicans*: A proteomic insight into drug discovery and development. *European Journal of Pharmacology* . 2019 Jan; 842: 64-69. PubMed PMID: 30326213.
15. Kitchen DB, Decornez H, Furr JR, Bajorath J. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2004 Nov;3(11):935-49. PMID: 15520816.
16. Kim JJ, Gharpure A, Teng J, Zhuang Y, Howard RJ, Zhu S, Noviello CM, Walsh RM Jr, Lindahl E, Hibbs RE. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. *Nature*. 2020 Sep;585(7824):303-308. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32879488; PMCID: PMC7486282.
17. Seeliger D, Groot BL. Ligand Docking And Binding Site Analysis With Pymol And Autodock/Vina. *J Comput Aided Mol Des*. 2010 May; 24(5): 417-22. PubMed PMID: 20401516.
18. Ślędz P, Cafilisch A. Protein structure-based drug design: from docking to molecular dynamics. *Curr Opin Struct Biol*. 2018 Feb; 48: 93-102. PubMed. PMID: 29149726.
19. 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 Mar; 7: 42717. PubMed PMID: 28256516.
20. Benet LZ, Hosey CM, Ursu O, Oprea TI. BDDCS, the Rule of 5 and drugability. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Jun; 101: 89-98. PubMed PMID: 27182629.
21. Roy N, Kadam R. Recent trends in drug-likeness prediction: A comprehensive review of In silico methods. *Ind J Pharma Sciences* [Internet]. 2007 [acesso 2021 em Abr 12]; 69(5): 609. Disponível em: <https://www.ijpsonline.com/articles/recent-trends-in-druglikeness-prediction-a-comprehensive-review-of-in-silico-methods.html>. doi: 10.4103/0250-474X.38464.
22. Bernal FA, Coy-Barrera E. Molecular docking and multivariate analysis of xanthenes as antimicrobial and antiviral agents. *Molecules*. 2015 Jul; 20(7): 13165-204. PubMed. PMID: 26197308.
23. Silva JDS, Leite SC, Silva MTS, Meirelles LMA, Andrade AWL. In silico evaluation of the inhibitory effect of antiretrovirals Atazanavir and Darunavir on the main protease of SARS-CoV-2: docking studies and molecular dynamics. *Res Soc Development* [Internet]. 2020 Jul [acesso 2021 Abr 12]; 9(8): e826986562. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/6562>. doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i8.6562>.
24. Alonso J. Tratado de fitofármacos y nutracéuticos. Rosario, Argentina: Corpus; 2015.
25. Rebouças MO. Efeito antidepressivo do (-)- α -Bisabolol em camundongos C57BL/6 submetidos a um modelo de estresse crônico imprevisível [dissertação]. Fortaleza, Ceará, Universidade Federal do Ceará; 2019.
26. Safayhi H, Sabieraj J, Sailer ER, Ammon HP. Chamazulene: an antioxidant-type inhibitor of leukotriene B4 formation. *Planta Med*. 1994 Oct; 60(5): 410-3. PubMed PMID: 7997466.
27. Popović M, Caballero-Bleda M, Benavente-García O, Castillo J. The flavonoid apigenin delays forgetting of passive avoidance conditioning in rats. *J Psychopharmacol*. 2014 May; 28(5): 498-501. PubMed PMID: 24284476.
28. Leonarduzzi G, Testa G, Sottero B, Gamba P, Poli G. Design and development of nanovehicle-based delivery systems for preventive or therapeutic supplementation with flavonoids. *Curr Med Chem*. 2010; 17(1): 74-95. PubMed PMID: 19941477.
29. Won TY, Tsai MS, Hsu LC, Lin SW, Liang PH.. Traversal of the Blood-Brain Barrier by Cleavable L-Lysine Conjugates of Apigenin. *J Agric Food Chem*. 2018 Aug; 66(30): 8124-8131. PubMed PMID: 29923397.
30. Mahringer A, Fricker G. ABC transporters at the blood-brain barrier. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 May; 12(5): 499-508. PubMed. PMID: 26998936.
31. Keefe JR, Mao JJ, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Short-term open-label chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*. 2016 Dec; 23(14): 1699-17. PubMed PMID: 27912871.
32. Mao JJ, Xie SX, Keefe JR, Soeller I, Li QS, Amsterdam JD. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Phytomedicine*. 2016 Dec; 23(14): 1735-1742.. PubMed PMID: 27912875.
33. Yang Y, Bai L, Li X, Xiong J, Xu P, Guo C, Xue M. Transport of active flavonoids, based on cytotoxicity and lipophilicity: an evaluation using the blood-brain barrier cell and Caco-2 cell models. *Toxicol In Vitro*. 2014 Apr; 28(3): 388-96. Pubmed PMID: 24362044.

How to cite this article/Como citar este artigo :

Magalhães CBT, MEsquita DS, Leal LKA, Honório JER Júnior. Avaliação in silico da atividade ansiolítica de compostos do extrato de camomila (*matricaria recutita*) nos receptores GABAa humanos. *J Health Biol Sci*. 2022; 10(1):1-8.