

Ácido Valerênico e seu potencial ansiolítico por meio da interação com receptores do tipo GABA_A: um estudo *in silico*

Valerenic Acid and its anxiolytic potential through interaction with GABA_A receptors: an *in silico* study

Ácido Valerênico y su potencial ansiolítico a través de la interacción con los receptores GABA_A: un estudio *in silico*

Recebido: 16/09/2021 | Revisado: 26/09/2021 | Aceito: 30/09/2021 | Publicado: 03/10/2021

José Gabriel Fontenele Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-0726>

Farmacêutico, Brasil

E-mail: jgabrielfontenele@gmail.com

Liliam With Monalisa Araujo Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1308-3533>

Farmacêutica, Brasil

E-mail: liliamwith@gmail.com

Wesley Tiago Bitencourt de Andrade

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7232-320X>

Farmacêutico, Brasil

E-mail: wesleybitencourt03@gmail.com

Anne Karolinne Melo de Andrade Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6664-5977>

Christus Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: annek.melogomes@gmail.com

Clara Rita de Sousa Magalhães

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9308-2559>

Christus Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: clararitasm@gmail.com

Ruth Silva de Mesquita

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7507-9417>

Christus Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: ruuuth.m@gmail.com

Pollyana Morais de Oliveira Gomes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4041-1114>

Christus Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: pollyanamorais.g@hotmail.com

Gabriel Felipe Alcobaça Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9168-1109>

Christus Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: gabrielff0350@gmail.com

Neirigelson Ferreira de Barros Leite

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6505-1368>

Christus Faculdade do Piauí, Brasil

E-mail: neirigelson@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Analisar o potencial ansiolítico do Ácido Valerênico mediante o acoplamento molecular *in silico* em receptores do tipo GABA_A. Metodologia: Realizou-se um estudo do tipo quantitativo descritivo, com caráter experimental. A fim de se confirmar a validade da metodologia durante o acoplamento molecular, realizou-se um *redocking* utilizando a molécula de Diazepam nativa cristalografada com o receptor GABA_A. As interações já apresentadas pelo Diazepam com o receptor, foram utilizadas para fins comparativos com as interações do Ácido Valerênico. As estruturas dos compostos foram obtidas por meio da plataforma *PubChem*. Para a representação tridimensional das estruturas foi utilizado o programa *ChimeraX*. Para a realização de todo o procedimento de *docking* foram utilizados os programas *Biovia Discovery Studio*, *Avogadro*, *AutoDock Tools* e *AutoDock Vina*. Resultados: Constatou-se que dentre todos os valores de afinidade demonstrados, levando-se em conta sua eletronegatividade, o Ácido Valerênico foi quem apresentou menor gasto energético. Nota-se também que o composto em questão viola apenas o parâmetro do LogP, o que o configura como um bom candidato a possível novo fármaco. Conclusão: Através do estudo *in silico*, foi possível a análise do potencial ansiolítico do Ácido Valerênico. Por meio da utilização do Diazepam e suas interações com o receptor GABA_A como parâmetro, foi possível identificar que o

Ácido Valerênico apresenta interações com gasto energético mínimo, e consequentemente valores aceitáveis de afinidade.

Palavras-chave: Ácido Valerênico; GABA_A; Ansiedade; *In silico*.

Abstract

Objective: To analyze the anxiolytic potential of Valerenic Acid through *in silico* molecular coupling to GABA_A-type receptors. **Methodology:** This was a quantitative, descriptive study with experimental character. To confirm the validity of the methodology during molecular coupling, a *redocking* was performed using the native molecule of Diazepam crystallized with the GABA_A receptor. The interactions already presented by Diazepam with the receptor were used for comparative purposes with the Valerenic Acid interactions. The structures of the compounds were obtained by *PubChem* platform. For the three-dimensional representation of the structures was used *ChimeraX* program. To perform the entire *docking* procedure, *Biovia Discovery Studio*, *Avogadro*, *AutoDock Tools* and *AutoDock Vina* softwares were used. **Results:** It was found that among all demonstrated affinity values, taking into account their electronegativity, the acid Valerenic was the one who showed less energy expenditure. It is also noted that the compound in question violates only the LogP parameter, which makes it a good candidate for a possible new drug. **Conclusion:** Using *in silico* study, it was possible to analyze the anxiolytic potential of valerenic acid. Through the use of Diazepam and its interactions with the GABA_A receptor as a parameter, it was possible to identify that Valerenic Acid has interactions with minimal energy expenditure, and consequently acceptable affinity values.

Keywords: Valerenic Acid; GABA_A; Anxiety; *In silico*.

Resumen

Objetivo: Analizar el potencial ansiolítico del ácido valerénico a través del acoplamiento molecular *in silico* a receptores tipo GABA_A. **Metodología:** se realizó un estudio descriptivo cuantitativo, de carácter experimental. Para confirmar la validez de la metodología durante el acoplamiento molecular, se realizó un *redocking* utilizando la molécula nativa de Diazepam cristalizada con el receptor GABA_A. Las interacciones ya presentadas por Diazepam con el receptor se utilizaron con fines comparativos con las interacciones del ácido valerénico. Las estructuras de los compuestos se obtuvieron utilizando la plataforma *PubChem*. Para la representación tridimensional de las estructuras se utilizó el programa *ChimeraX*. Para realizar todo el procedimiento de *docking* se utilizaron *Biovia Discovery Studio*, *Avogadro*, *AutoDock Tools* y *AutoDock Vina*. **Resultados:** Se encontró que entre todos los valores de afinidad demostrados, teniendo en cuenta su electronegatividad, el Ácido Valerénico fue el de menor gasto energético. También se observa que el compuesto en cuestión viola solo el parámetro LogP, lo que lo convierte en un buen candidato para un posible nuevo fármaco. **Conclusión:** A través del estudio *in silico*, fue posible analizar el potencial ansiolítico del ácido valerénico. Mediante el uso de Diazepam y sus interacciones con el receptor GABA_A como un parámetro, fue posible identificar que el ácido valerénico tiene interacciones con el gasto de energía mínimo, y valores de afinidad por consiguiente aceptables.

Palabras clave: Ácido Valerénico; GABA_A; Ansiedad; *In silico*.

1. Introdução

Em circunstâncias normais de ameaça, a ansiedade é uma emoção natural, onde acredita-se que pertença ao sistema de “luta ou fuga” para a sobrevivência. Embora seja normal e em certos casos adaptativo ficar ansioso ao ser atacado por um cão ou algo equivalente, existem circunstâncias em que a ansiedade não tem papel adaptativo, passando a ser classificada como um transtorno psiquiátrico. Com os avanços na área de neurociências, o transtorno vem sendo conceituado pelos sintomas centrais, ou nucleares, de preocupação ou medos em excesso (Stahl, 2020; Patriquin & Mathew, 2017).

No entendimento da neurobiologia da ansiedade, significativos avanços ocorreram entre os séculos XVIII e XIX. Nesta época, estabeleceu-se a presença de um circuito, o qual atribuiu às emoções, por base em estudos que indicavam suas expressões à presença de centros emocionais. Tal circuito serviu por base para estudos posteriores, até a atualidade onde tem-se a compreensão do sistema límbico de emoções. O sistema límbico alberga estruturas do cérebro anterior, bem como mesencéfalo, que transmitem informações necessárias até o hipotálamo para a determinação de ajustes fisiológicos, e em última instância, a experiência emocional subjetiva, onde manifesta-se o medo em um indivíduo, por exemplo (Santos, 2021).

Dentre os grupos de psicopatologias, a ansiedade patológica é a mais recente, havendo um grande progresso no conhecimento das estruturas de sistemas neurais relacionados com a ansiedade nos últimos anos. Diferentes sistemas de neurotransmissores vêm sendo relacionados na neurobiologia do transtorno de ansiedade, como o aminoácido γ -aminobutírico (GABA), e das monoaminas serotonina (5-hidroxitriptamina, ou 5-HT), e noradrenalina (NA). Dentre os neurotransmissores

envolvidos, a NA participa da teoria de que pacientes afetados poderiam ter uma regulação noradrenérgica deficiente, com aumentos transitórios em sua atividade, fora de situações de “luta ou fuga” (Martin, et al., 2009). A liberação exacerbada desta monoamina, atuando sobre diversos tipos de neurotransmissores, principalmente os do tipo β_1 presentes no nó-sinoatrial, acaba por promover um aumento na frequência cardíaca, sintoma presente em grande maioria dos pacientes com ansiedade (Braga, et al., 2010).

Outra monoamina relacionada na ansiedade é a 5-HT, que desempenha um papel complexo e ainda pouco elucidado na ansiedade, porém considerado fundamental, atuando tanto de forma excitatória quanto inibitória no SNC. Levando em consideração a extensa complexidade do sistema serotoninérgico, composto de múltiplas vias e diversos tipos de receptores, é pouco provável que a 5-HT possa ser atribuída a um papel único na ansiedade, além disso, a ansiedade quando considerada patológica abrange várias classes de transtornos, cujo substrato neural aparenta ser específico para cada uma (D’Avila, et al., 2019).

Sendo o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central (SNC), o GABA tem ação praticamente onipresente no encéfalo, atuando em diferentes processos fisiológicos, como na resposta a estressores, em processos motores, controle da dor e também em situações de ansiedade/medo. Em geral, o GABA hiperpolariza as vias neuronais central e periférica, via receptores GABA_A e GABA_B, respectivamente, com aumento do limiar de excitabilidade das células e, conseqüentemente, deprimindo os substratos que expressam seus receptores. Com isso, o GABA facilita a sinalização inibitória no SNC, provocando um efeito anticonflito no indivíduo, atenuando o sistema de inibição comportamental, sendo assim, uma importante abordagem para o tratamento de transtornos do pânico e ansiedade (Santos, 2021).

Em detalhes, os receptores GABA_A são os de maior abundância no SNC, membros da superfamília de canais iônicos regulados por neurotransmissores rápidos. Sendo glicoproteínas transmembrana pentaméricas, os receptores GABA_A se organizam de maneira cuja montagem forma um poro iônico central circundado por cinco subunidades, cada uma com quatro domínios que transpassam a membrana do meio intracelular para o extracelular. Tais receptores consistem em duas subunidades α , duas β e uma subunidades γ . Estas cinco subunidades circundam um poro iônico central seletivo para o íon cloreto, que se abre na presença do GABA, quando duas moléculas ligam-se em simultâneo em porções extracelulares do complexo receptor-canal, na interface das subunidades α e β (Golan, et al., 2014; Lagrange & Grier, 2020).

O GABA é sintetizado a partir do glutamato por meio da descarboxilase do ácido glutâmico, enzima presente apenas em neurônios sintetizadores do neurotransmissor apenas no cérebro. Os receptores GABA_A estão majoritariamente expressos nos neurônios pós sinápticos e medeiam tanto a inibição pós-sináptica rápida quanto a tônica. O canal GABA_A é seletivo ao Cl⁻ e, uma vez que o equilíbrio deste íon entre o potencial de membrana e o de repouso normalmente é negativo, essa maior permeabilidade ao Cl⁻ hiperpolariza a célula à medida que os íons de Cl⁻ penetram, reduzindo assim sua excitabilidade. Com a menor excitação neuronal, a depressão no SNC ocorre (Rang, et al., 2016).

Fármacos benzodiazepínicos, como o Diazepam, são fármacos da classe ansiolíticos e hipnóticos, utilizados em larga escala isolados ou em associação com outras classes de fármacos, como os antidepressivos ou mesmo betabloqueadores. O Diazepam atua de maneira seletiva nos receptores GABA_A, mediando a transmissão sináptica inibitória através do SNC (Calcaterra & Barrow, 2014). Os benzodiazepínicos aumentam a resposta do GABA, ao facilitar a abertura dos canais de Cl⁻ ativados pelo GABA (Rang, et al., 2016).

A *Valeriana officinalis* (L.), conhecida popularmente como Valeriana, é uma planta perene da família Caprifoliaceae, ocorrendo principalmente em zonas temperadas do hemisfério norte e outros habitats esporádicos. Para propósitos medicinais, toda a raiz inclusive o rizoma é utilizado. Desde a antiguidade, a *V. officinalis* tem sido utilizada como tratamento para os nervos, sedação, histeria, epilepsia e ansiedade. Tem ainda aplicabilidade em cólicas intestinais e dores reumáticas. Preparações envolvendo a Valeriana vem sendo indicada ao longo dos tempos para indução e melhoria da qualidade do sono e

em virtude de seus efeitos ansiolíticos, sendo estes seus maiores benefícios terapêuticos (Lunz & Stappen, 2021; Al-Attraqchi et al., 2020).

Estudos *in vivo* já foram realizados em ratos com o extrato das raízes, para avaliar os efeitos físicos e psicológicos na resposta ao estresse. Os resultados apontam que tais extratos são capazes de suprimir a resposta ao estresse por meio da modulação da liberação de noradrenalina e serotonina pela amígdala e hipocampo, além do controle do nível plasmático de corticosterona. Administrações do extrato das raízes da *V. officinalis* em ratos, para posterior avaliação das entradas nos braços de labirintos de cruz elevado, demonstraram uma redução nos níveis de ansiedade nos ratos tratados em comparação com os ratos do grupo controle. Neste estudo, o Ácido Valerênico foi sugerido como o composto de maior potência ansiolítica no extrato. Diferentes compostos minoritários também foram sugeridos para a atividade ansiolítica, como o borneol, lignanas e flavonoides (Das, et al., 2021).

Embora a compreensão da psicopatologia da ansiedade venha sendo cada vez mais elucidada ao longo dos últimos anos, os fármacos atualmente disponíveis já são presentes no mercado há décadas, com baixas inovações terapêuticas disponíveis. Neste contexto, a pesquisa por moléculas de origem natural provenientes da flora pode conduzir à descoberta um novo fármaco para a ansiedade. O objetivo central do presente artigo é analisar o potencial ansiolítico do Ácido Valerênico mediante o acoplamento molecular *in silico* em receptores do tipo GABA_A.

2. Metodologia

2.1 Tipo de estudo

O estudo desenvolvido foi do tipo quantitativo-descritivo de caráter experimental. Em uma pesquisa quantitativa, a mesma focaliza uma pequena quantidade de conceitos, iniciando-se com ideias preconcebidas do modo pelo qual os conceitos se interrelacionam, além de utilizar procedimentos estruturados e instrumentos formais para a coleta dos dados, sendo esta realizada por meio de condições de controle, bem como enfatiza a objetividade na coleta e análise dos dados obtidos (Gerhardt & Silveira, 2009).

2.2 Ácido Valerênico e Diazepam

A busca pelas estruturas dos compostos foi realizada na plataforma *PubChem*. Os códigos de identificação bem como suas respectivas nomenclaturas usual e de acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), podem ser observados na Tabela 1.

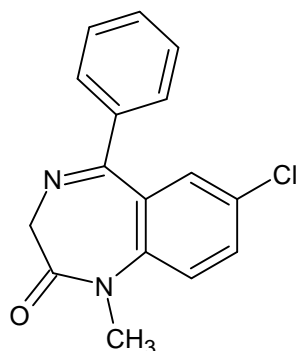
Tabela 1 – Características das moléculas estudadas.

PUBCHEM ID	NOMENCLATURA IUPAC	NOMENCLATURA USUAL
6440940	(E)-3-[(4S,7R,7aR)-3,7-dimethyl-2,4,5,6,7,7a-hexahydro-1H-inden-4-yl]-2-methylprop-2-enoic acid	Ácido Valerênico
3016	7-chloro-1-methyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-2-one	Diazepam

Fonte: Autores (2021).

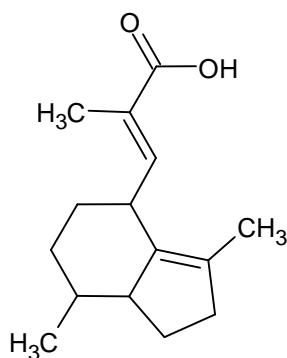
As representações bidimensionais das estruturas foram elaboradas com o programa *ChemSketch* (v21.1.0.20298). As Figuras 1 e 2 demonstram as estruturas planas dos compostos.

Figura 1 – Representação bidimensional do Diazepam.



Fonte: Autores (2021).

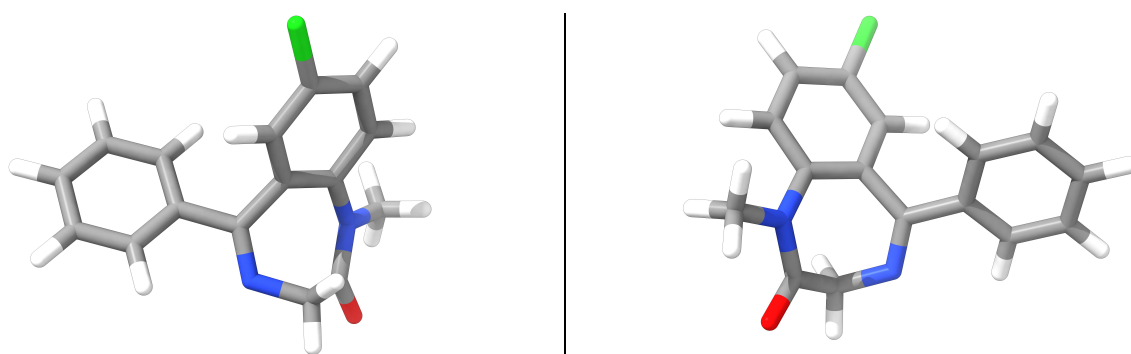
Figura 2 – Representação bidimensional do Ácido Valerênico.



Fonte: Autores (2021).

As representações tridimensionais das estruturas foram elaboradas com o programa *ChimeraX* (v. 1.2.5). As figuras 3 e 4 demonstram as conformações dos compostos analisados.

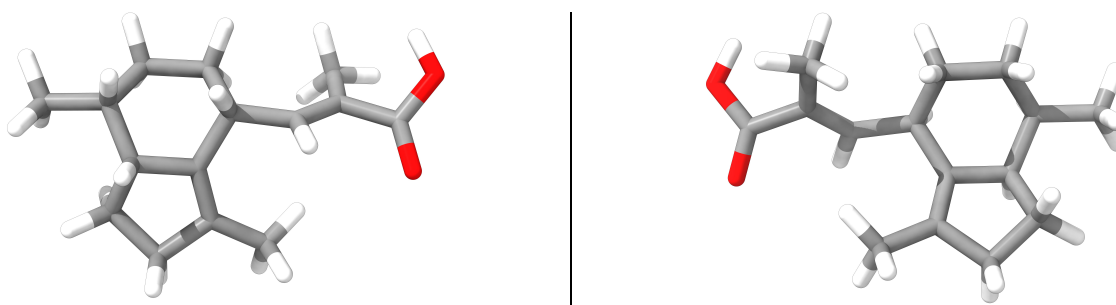
Figura 3 – Representação tridimensional do Diazepam.



Fonte: Autores (2021).

Nota-se na estrutura do Diazepam a presença de anéis aromáticos e de grupos funcionais que deslocam os elétrons ao longo da cadeia provocando o efeito mesomérico (ressonância). Esse fator é determinante para a ocorrência de reações orgânicas pois promove a criação de polos na estrutura. Além disso a molécula apresenta baixa solubilidade em água exercendo caráter hidrofóbico.

Figura 4 – Representação tridimensional do Ácido Valerênico.



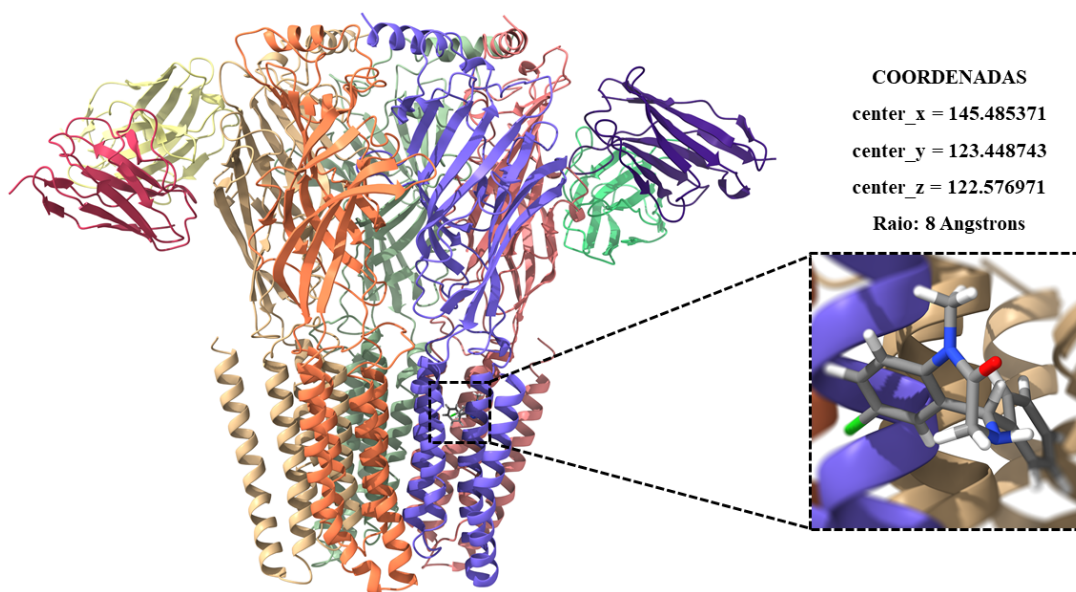
Fonte: Autores (2021).

Nota-se que na estrutura do Ácido Valerênico há aspectos estereoquímicos, tanto pela presença de três carbonos quirais, o que dá a molécula a capacidade de exibir enantiômeros, como pela presença de diastereoisômeros na insaturação da extremidade alifática. Embora a isomeria cis seja possível, a conformação de maior estabilidade é a trans, como se observa nas figuras. Observa-se ainda que, por conta da presença do grupo carboxila, é possível haver interações do tipo ligações de hidrogênio, o que garante uma baixa solubilidade em água.

2.3 Procedimentos experimentais

Inicialmente, realizou-se a busca pela estrutura do receptor GABA_A acoplada a um fármaco benzodiazepínico, utilizando-se a plataforma *Protein Data Bank* (PDB). A estrutura cristalográfica selecionada possui código de identificação PDB ID: 6X3X, sendo o Subtipo $\alpha 1$ - $\beta 2$ - $\gamma 2$ do receptor GABA_A humano em complexo com o neurotransmissor GABA e Diazepam. Por meio do programa *Biovia Discovery Studio* (BDS), o sítio de ligação entre o Diazepam com o receptor foi escolhido como local de docagem, cujas coordenadas são demonstradas na Figura 5.

Figura 5 – Sítio de ligação do Diazepam com o receptor GABA-A.



Fonte: Autores (2021).

Em seguida, com o BDS, a estrutura foi preparada, removendo-se os ligantes e moléculas de água, não pertencentes à estrutura da proteína. As interações apresentadas pelo Diazepam com o receptor, foram utilizadas para fins de comparação com as interações do Ácido Valerênico. Para a preparação de docagem, a molécula de Ácido Valerênico,

através do programa Avogadro (v. 1.2.0), foi otimizada para sua conformação de menor energia, de acordo com os Campos de Força Molecular da Merck (MMFF94), do inglês, *Merck Molecular Force Field*, que utiliza uma forma funcional original para descrever as interações de van der Waals, onde determinados parâmetros são ajustados de forma sistêmica aos parâmetros experimentais (Rabello, 2016).

A docagem foi realizada utilizando-se os programas AutoDock Tools (v. 1.5.6), onde a preparação final do receptor GABA_A e a molécula de Diazepam foi realizada. No receptor, foram adicionados os hidrogênios polares e cargas de Gasteiger (Gasteiger & Marsili, 1978), sendo o mesmo posteriormente salvo em arquivo de formato .PDBQT, necessário para o acoplamento. A molécula de Ácido Valerênico foi submetida também ao AutoDock Tools, onde sua conformação, anteriormente otimizada pelo Avogadro foi fixada, afim de que a mesma não sofresse mudanças durante o processo de acoplamento, sendo em seguida também salvo em formato .PDBQT. Posteriormente, o acoplamento foi realizado por meio do AutoDock Vina (Trott & Olson, 2009). Em seguida, por meio do programa PyMol (v. 2.5.2), selecionou-se a conformação de menor energia de ligação obtida. Para tal conformação, utilizando o BDS, elaborou-se as visualizações tridimensionais e bidimensionais de suas interações com o receptor.

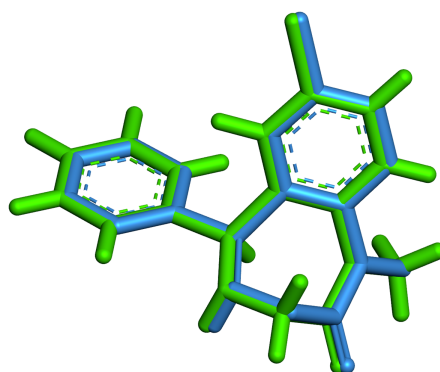
Afim se confirmar a validade de metodologia de docagem empregada, realizou-se o *redocking* utilizando a molécula de Diazepam nativa cristalografada com o receptor GABA_A. Logo após, por meio da sobreposição entre a molécula nativa e a de *redocking*, calculou-se o Desvio Médio Quadrático (RMSD), do inglês *Root-Mean-Square Deviation*, com a plataforma *DockRMSD*. Caso o valor de RMSD seja abaixo de dois (2), a metodologia desenvolvida é considerada válida.

O Ácido Valerênico foi ainda submetido à avaliação *in silico* dos parâmetros relativos à Regra de Lipinski, por meio da plataforma *SwissADME* (<http://www.swissadme.ch/>). Também conhecida por Regra dos 5 na área da Química Medicinal, a mesma avalia os parâmetros do coeficiente de partição (LogP), peso molecular (≤ 500), número de aceptores de ligações de hidrogênio (≤ 10) e número de doadores de ligações de hidrogênio (≤ 5), sendo todos estes limites múltiplos de cinco, daí a origem do nome. A regra estabelece que a violação de dois ou mais parâmetros indica que a molécula candidata a fármaco não se mostra promissora (Daina, et al., 2017).

3. Resultados e Discussão

Por meio do *redocking* realizado, obteve-se um valor de RMSD de 0.169, confirmando que a metodologia utilizada é válida. A sobreposição das moléculas de Diazepam pode ser observada na Figura 6.

Figura 6 – Sobreposições do Diazepam (molécula nativa em verde; *redocking* em azul).



Fonte: Autores (2021).

Os valores de afinidade em quilocalorias/mol (kcal/mol) obtidos no acoplamento do Ácido Valerênico foram representados na Tabela 2.

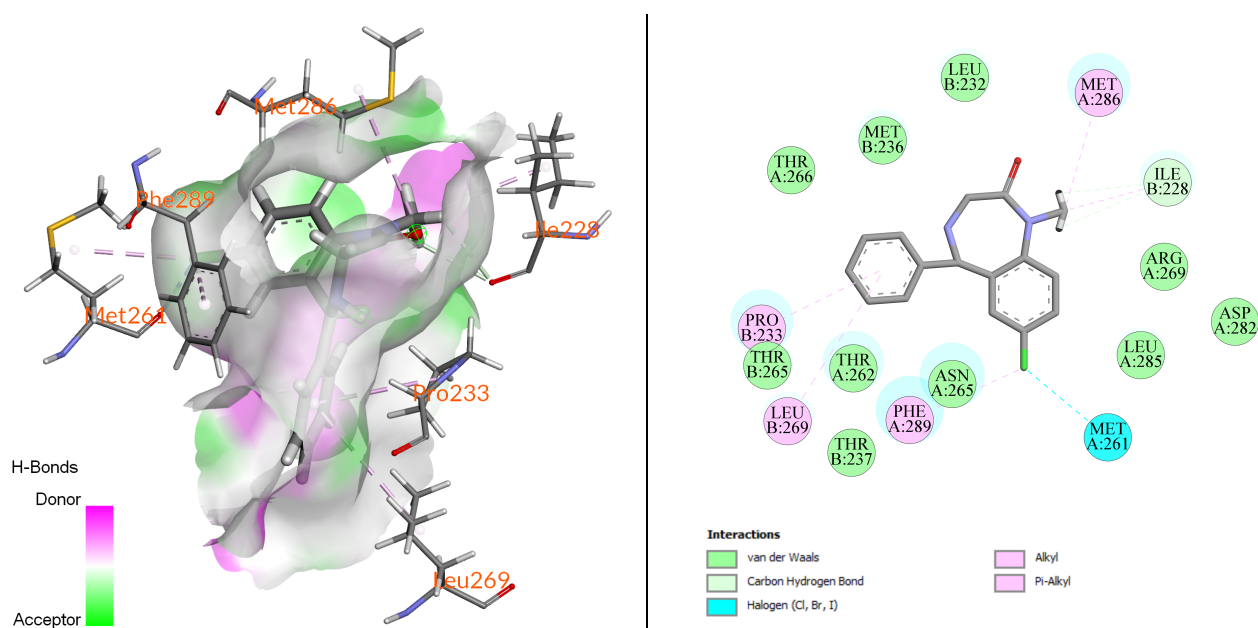
Tabela 2 – Valores de energia obtidos com o acoplamento.

POSE	AFINIDADE (kcal/mol)
1	-8.9
2	-8.2
3	-7.6
4	-7.6
5	-7.5
6	-6.9
7	.6.7
8	-6.0
9	-6.0

Fonte: Autores (2021).

Dentre os valores de afinidade demonstrados, onde quanto mais eletronegativo, mais espontânea será a ligação com a menor quantidade de energia necessária para que ela ocorra (Meng, et al., 2011). Neste ponto, a primeira pose assumida pelo Ácido Valerênico foi a de menor energia, sendo então a escolhida. Suas interações para com o receptor podem ser observadas na Figura 8. A Figura 7, observada a seguir, apresenta as interações do Diazepam com o receptor.

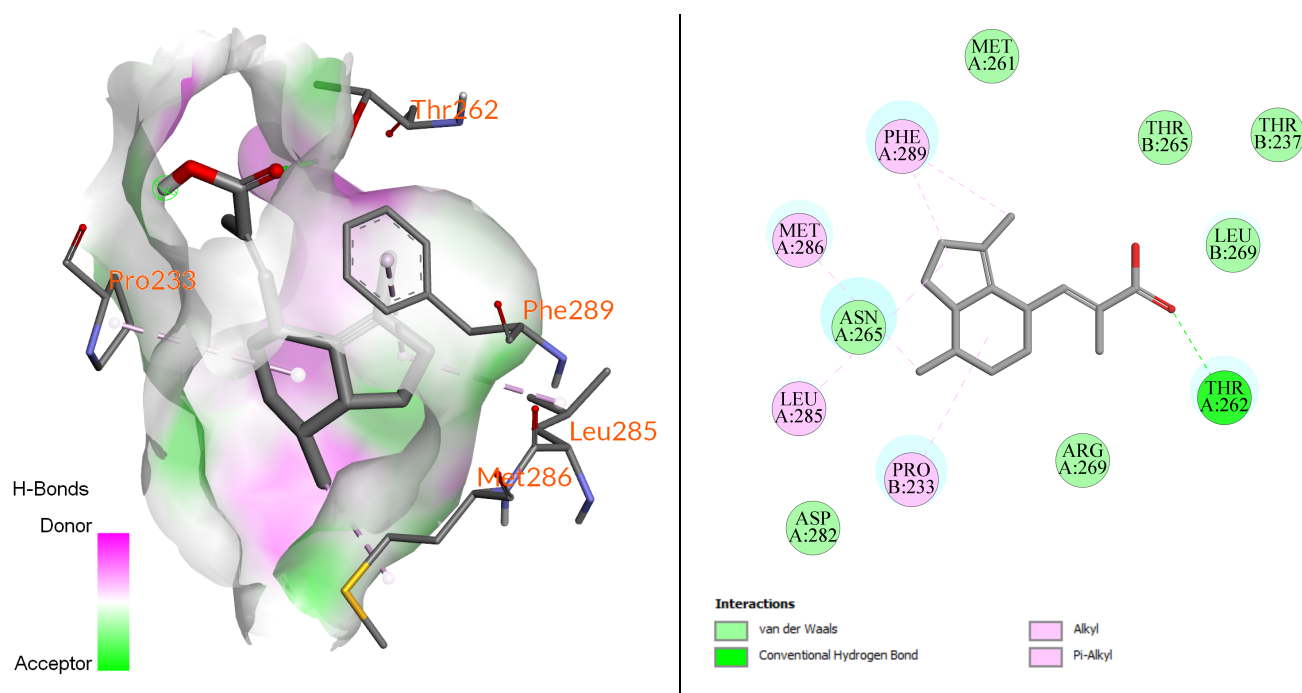
Figura 7 – Interações do Diazepam com o receptor GABA_A (3D a esquerda, 2D a direita).



Fonte: Autores (2021).

Analisando-se as interações do Diazepam com o receptor GABA_A, nota-se que o mesmo interage por meio de ligações de van der Waals com os aminoácidos THR A: 266, MET B: 236, LEU B: 232, ARG A: 269, ASP A: 282, LEU A: 285, ASN A: 265, THR B: 237, THR A: 262, THR B: 265. Ligações de carbono-hidrogênio ocorrem com os aminoácidos ILE B: 228, ASN A: 265, PHE A: 289, THR A: 262, PRO B: 233 e MET A: 286. Com a presença do átomo de Cloro (Cl), na estrutura do Diazepam, o mesmo apresenta ligações de halogênio com o resíduo MET A: 261. Interações do tipo Alquil ou Pi-Alquil, também ocorrem, sendo nos aminoácidos PHE A: 289, LEU B: 269, PRO B: 233, MET A: 286 e ILE B: 228.

Figura 8 – Interações do Ácido Valerênico com o receptor GABA-A (3D a esquerda, 2D a direita).



Fonte: Autores (2021).

Com o Ácido Valerênico, ocorrem interações de van der Waals com os resíduos PHE A: 289, MET A: 286, ASN A: 265 e PRO B: 233. Ligações convencionais de hidrogênio, ocorrem também com os aminoácidos ARG A: 269, LEU B: 269, THR B: 237, THR B: 265, MET A: 261, ASN A: 265 e ASP A: 282. As interações Alquil e Pi-Alquil, ocorrem com os resíduos PRO B: 233, LEU A: 285, MET A: 286 e PHE A: 289. Observa-se que a presença do grupamento ácido, como já descrito anteriormente, favoreceu a formação de interações do tipo ligações de hidrogênio.

Frente aos parâmetros da Regra de Lipinski, os dados do Ácido Valerênico podem ser observados na Tabela 3.

Tabela 3 – Parâmetros da Regra de Lipinski aplicada ao Ácido Valerênico e Diazepam.

MOLÉCULA	LogP (≥ 5)	MASSA MOLECULAR (≤ 500) (G/MOL)	ACEPTORES DE LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO (≤ 10)	DOADORES DE LIGAÇÕES DE HIDROGÊNIO (≤ 5)
ÁCIDO VALERÊNICO	3.18	234.33	2	1

Fonte: Autores (2021).

Nota-se que o Ácido Valerênico viola apenas o parâmetro do LogP, configurando-se ainda como um bom candidato a possível novo fármaco.

4. Conclusão

Por meio do estudo *in silico* realizado, foi possível analisar o potencial ansiolítico do Ácido Valerênico presente principalmente na planta *V. officinalis*. Mediante a utilização do Diazepam e suas interações com o receptor GABA_A como parâmetro, identificou-se que o Ácido Valerênico apresenta interações com gastos mínimos de energia, e por consequência, com aceitáveis valores de afinidade, configurando-se como um bom candidato a fármaco a ser empregue no tratamento da

ansiedade. Estudos posteriores com metodologias *in vivo* utilizando o Ácido Valerênico podem conduzir ao desenvolvimento de um fármaco.

Referências

- Al-Attraqchi, O. H. A., Deb, P. K., & Al-Attraqchi, N. H. A. (2020). Review of the Phytochemistry and Pharmacological Properties of Valeriana officinalis. *Current Traditional Medicine*, 6(4), 260–277. <https://doi.org/10.2174/2215083805666190314112755>
- Braga, J. E. F., Pordeus, L. C., Silva, A. T. M. C. d., Pimenta, F. C. F., Diniz, M. d. F. F. M., & Almeida, R. N. d. (2010). Ansiedade Patológica: Bases Neurais e Avanços na Abordagem Psicofarmacológica. *Revista Brasileira de Ciências da Saúde*, 14(2), 94–100. <https://periodicos.ufpb.br/ojs2/index.php/rbcs/article/view/8207/5320sg=AOvVaw2YH4JR6ZF0ysqXKpd-K2BF>
- Calcaterra, N. E., & Barrow, J. C. (2014b). Classics in Chemical Neuroscience: Diazepam (Valium). *ACS Chemical Neuroscience*, 5(4), 253–260. <https://doi.org/10.1021/cn5000056>
- Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- D'Ávila, L. I., Rocha, F. C., Rios, B. R. M., Pereira, S. G. S., & Piris, A. P. (2019). Processo Patológico do Transtorno de Ansiedade Segundo a Literatura Digital Disponível em Português – Revisão Integrativa. *Revista Psicologia e Saúde*. <https://doi.org/10.20435/pssa.v0i0.922>
- Das, G., Shin, H.-S., Tundis, R., Gonçalves, S., Tantengco, O. A. G., Campos, M. G., Acquaviva, R., Malfa, G. A., Romano, A., Robles, J. A. H., Clores, M. Q., & Patra, J.-K. (2021). Plant Species of Sub-Family Valerianaceae-A Review on Its Effect on the Central Nervous System. *Plants*, 10(5), 1–29. <https://www.mdpi.com/2223-7747/10/5/846>
- Gasteiger, J., & Marsili, M. (1978). A new model for calculating atomic charges in molecules. *Tetrahedron Letters*, 34(1). [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)94977-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)94977-9)
- Gerhardt, T. E., & Silveira, D. T. (2009). *Métodos de pesquisa*. Editora da UFRGS. <http://www.ufrgs.br/cursopgdr/downloadsSerie/derad005.pdf>
- Golan, D. E., Jr, A. H. T., Armstrong, E. J., & Armstrong, A. W. (2014). *Princípios de Farmacologia: A base fisiopatológica da farmacologia* (3ª ed.). Guanabara Koogan.
- Lagrange, A. H., & Grier, M. D. (2012). GABAergic Neurotransmission. *Primer on the Autonomic Nervous System*, 109–111. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386525-0.00022-6>
- Lunz, K., & Stappen, I. (2021). Back to the Roots—An Overview of the Chemical Composition and Bioactivity of Selected Root-Essential Oils. *Molecules*, 26(11), 1–51. <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/11/3155>
- Martin, E. I., Ressler, K. J., Binder, E., & Nemeroff, C. B. (2009). The Neurobiology of Anxiety Disorders: Brain Imaging, Genetics, and Psychoneuroendocrinology. *Psychiatric Clinics of North America*, 32(3), 549–575. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.05.004>
- Meng, X.-Y., Zhang, H.-X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular Docking: A Powerful Approach for Structure-Based Drug Discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(1), 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
- Patriquin, M. A., & Mathew, S. J. (2017). The Neurobiological Mechanisms of Generalized Anxiety Disorder and Chronic Stress. *Chronic Stress*, 1, 247054701770399. <https://doi.org/10.1177/2470547017703993>
- Rabello, M. M. (2016). Desenvolvimento e automação de metodologias *in silico* para o estudo de complexos de inclusão utilizados na inovação terapêutica. Tese de Doutorado, Universidade Estadual Paulista, Brasil.
- Rang, H. P., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2016). *Rang & Dale Farmacologia* (8ª ed.). Elsevier.
- Santos, P. C. J. d. L. (2021). *Livro-Texto Farmacologia*. Atheneu.
- Snelders, H. A. M. (1974). The reception of J. H. van't Hoff's theory of the asymmetric carbon atom. *Journal of Chemical Education*, 51(1), 2. <https://doi.org/10.1021/ed051p2>
- Stahl, S. M. (2020). *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas* (4ª ed.). Guanabara Koogan.
- Trott, O., & Olson, A. J. (2009). AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*, NA. <https://doi.org/10.1002/jcc.21334>