

Desvendando mecanismos antidepressivos de ervas medicinais

Margareth Borges Coutinho Gallo

Tecnologista em Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz (Ceará)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4079-9964>

E-mail: margareth.gallo@gmail.com

RESUMO

Diversas teorias buscam explicar a patogênese do Transtorno Depressivo Maior (TDM), com destaque para a hipótese dos neurotransmissores e receptores e a hipótese do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA). No entanto, o mecanismo patológico do TDM e o modo de ação de certos antidepressivos, incluindo a maioria das plantas medicinais, ainda são pouco compreendidos. O objetivo desse trabalho foi explorar como a integração de diferentes técnicas ômicas, como metabolômica e transcriptômica, juntamente com a etnofarmacologia de rede, pode contribuir para investigar os mecanismos antidepressivos de plantas medicinais. Para tanto, realizou-se uma busca nas bases de dados digitais, utilizando os descritores "antidepressant mechanism", "plants", "omics" e "network pharmacology", abrangendo o período de 2014 a 2024. A análise bibliográfica revelou um aumento significativo no interesse pelo tema a partir de 2020, com destaque para pesquisadores chineses que lideram essa nova abordagem. A etnofarmacologia de rede, aliada às ciências ômicas, proporciona uma estrutura abrangente para elucidar os complexos mecanismos de ação dos fitoterápicos com propriedades antidepressivas. Ao integrar saberes tradicionais, compostos bioativos, alvos moleculares e vias biológicas, essa abordagem facilita a identificação de interações complexas e efeitos sinérgicos que contribuem para a eficácia terapêutica das plantas medicinais, abrindo novas possibilidades para o desenvolvimento de terapias antidepressivas mais eficazes e personalizadas.

Palavras-chave: Antidepressivos; Farmacologia em Rede; Plantas Medicinais; Metabolômica; Transtorno Depressivo Maior.

ABSTRACT

Several theories have sought to explain the pathogenesis of major depressive disorder (MDD), with particular focus on the neurotransmitter and receptor hypothesis as well as the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis hypothesis. However, the pathological mechanisms underlying MDD, along with the modes of action of certain antidepressants, including most medicinal plants, remain poorly understood. This study aimed to explore how the integration of various omics techniques, such as metabolomics and metagenomics, in conjunction with network ethnopharmacology, can enhance our understanding of the antidepressant mechanisms of medicinal plants. To this end, a search was conducted in digital databases using the keywords "antidepressant mechanism," "plants," "omics," and "network pharmacology," covering the period from 2014 to 2024. The literature review revealed a significant increase in interest in this topic since 2020, with Chinese researchers leading this innovative approach. Network ethnopharmacology, when combined with omics sciences, offers a comprehensive framework for elucidating the complex mechanisms of action of herbal medicines with antidepressant properties. By integrating traditional knowledge, bioactive compounds, molecular targets, and biological pathways, this approach facilitates the identification of complex interactions and synergistic effects that enhance the therapeutic efficacy of medicinal plants. This opens new avenues for developing more effective and personalized antidepressant therapies.

Keywords: Antidepressant; Network Pharmacology; Medicinal Plants; Metabolomics; Major Depressive Disorder.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Depressivo Maior (TDM), mais conhecido como depressão, não é uma doença única com uma causa específica. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) reúne sob o termo “Transtornos Depressivos” uma série de condições, como o próprio TDM, o transtorno disfórico pré-menstrual, o transtorno depressivo induzido por substâncias ou medicamentos, entre outros. A patogênese desses transtornos é complexa e multifatorial, envolvendo fatores como predisposição genética, desequilíbrios hormonais, saúde mental, estilo de vida e condições de saúde em geral. Em comum, todos esses transtornos apresentam sentimentos persistentes de tristeza, vazio ou irritabilidade, acompanhados por alterações somáticas e cognitivas que impactam profundamente todos os aspectos da vida do indivíduo, incluindo suas relações familiares, sociais e comunitárias. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 4% da população global, ou cerca de 280 milhões de pessoas, sofrem de algum tipo de depressão. Embora existam tratamentos eficazes para esses transtornos, mais de 75% das pessoas em países de baixa e média renda não têm acesso adequado ao tratamento ou o fazem de maneira incompleta (World Health Organization, 2023).

A depressão manifesta-se de forma sistêmica, afetando não apenas o sistema nervoso, mas também associando-se a síndromes metabólicas e a alterações na microbiota corporal, o que exige abordagens de tratamento interdisciplinares, além de alternativas e complementares. Os antidepressivos convencionais, como os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da recaptação da serotonina e norepinefrina (IRSN), inibidores da monoamina oxidase (IMAO), antagonistas do receptor N-metil D-aspartato (NMDA), moduladores positivos do receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA) e moduladores da serotonina, atuam por diferentes mecanismos. O objetivo final desses fármacos, no entanto, é aumentar os níveis de serotonina e norepinefrina, neurotransmissores essenciais na regulação do humor e comportamento. Apesar de sua eficácia, muitos antidepressivos convencionais apresentam mecanismos sistêmicos ainda não completamente compreendidos, resultando em diversos efeitos adversos, como disfunção sexual, ganho de peso, boca seca, náusea, tremores e astenia, o que frequentemente leva ao abandono do tratamento (Moreno; Moreno; Soares, 1999; Sheffler; Patel; Abdijadid, 2023).

Em contrapartida, as ervas medicinais são conhecidas por sua eficácia terapêutica, baseada na ação combinada de uma mistura de componentes que, frequentemente, exercem efeitos farmacológicos por meio da atuação em alvos múltiplos, com interações sinérgicas ou antagônicas entre diversos fitoquímicos. Nesse contexto, as ciências ômicas e a farmacologia de rede emergem como ferramentas inovadoras para elucidar os mecanismos antidepressivos tanto de plantas medicinais quanto dos medicamentos convencionais, permitindo uma compreensão mais profunda de suas ações e potenciais benefícios terapêuticos (Efferth; Koch, 2011).

AS CIÊNCIAS ÔMICAS

Metaforicamente, o organismo pode ser comparado a uma fábrica complexa, onde as células funcionam como máquinas automatizadas, compostas por milhares de componentes – as moléculas biológicas – que operam em harmonia para realizar funções específicas. Esses componentes moleculares se dividem em quatro tipos principais: o ácido desoxirribonucleico (DNA), o ácido ribonucleico (RNA), as proteínas e os metabólitos. O conjunto completo de cada tipo de componente no organismo é denominado com o sufixo “oma”, resultando nos termos genoma (DNA), transcriptoma (RNA), proteoma (proteínas) e metaboloma (metabólitos). As disciplinas biológicas dedicadas ao estudo desses conjuntos são identificadas pelo sufixo “ômica”, originando a genômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica (Poinsignon *et al.*, 2023).

Nesse contexto, há também a metagenômica, que estuda os microrganismos - incluindo bactérias, arqueas, vírus e fungos - que coexistem em uma comunidade dentro de um organismo ou ambiente específico. Essa ciência transcende o estudo de organismos individuais, concentrando-se nos genes presentes na comunidade e na forma como esses genes interagem para desempenhar funções coletivas. A caracterização da microbiota ocorre independentemente de cultivo, sendo complementada por estudos genômicos de alto rendimento sobre a comunidade como um todo ou seus membros específicos. Isso permite revelar comportamentos transorganísmicos e interações dentro da biosfera em um contexto genômico integrado (National Research Council (US), 2007). As ciências ômicas empregam um conjunto avançado de técnicas estatísticas, moleculares e instrumentais para identificar, caracterizar e quantificar todas as moléculas biológicas envolvidas na estrutura, função e dinâmica de uma célula, tecido ou organismo (Vailati-Riboni; Palombo; Loor, 2017).

Essas inovações tecnológicas estão transformando o estudo das plantas medicinais e a descoberta de novos alvos terapêuticos, substituindo métodos tradicionais como o isolamento de produtos naturais ativos guiado por bioensaios (Harvey; Edrada-Ebel; Quinn, 2015) e estudos em modelos animais (Farahani *et al.*, 2015).

Instrumentos utilizados em estudos metabolômicos, metagenômicos e proteômicos, como os cromatógrafos líquidos de ultra/alto desempenho acoplados a espectrômetros de massa, permitem a detecção e identificação simultânea de milhares de metabólitos e proteínas de origem vegetal, microbiana e humana em uma única análise. A integração dos dados gerados nessas análises pode revelar como esses compostos influenciam vias bioquímicas associadas à depressão e identificar compostos bioativos, conhecidos como biomarcadores, que refletem a resposta fisiológica a plantas medicinais. Estes biomarcadores são fundamentais para avaliar a eficácia dos compostos vegetais no alívio dos sintomas de depressão e para monitorar os resultados terapêuticos. A quantificação precisa das alterações proteicas permite estabelecer relações dose-resposta e identificar concentrações terapêuticas ideais. Além disso, o estudo das interações proteína-proteína pode revelar redes e vias bioquímicas complexas influenciadas pelo tratamento fitoterápico, abrindo caminho para a identificação de novos mecanismos de ação e potenciais efeitos sinérgicos com outras intervenções terapêuticas (Sun; Zhao; Rong, 2022).

Técnicas como a reação em cadeia da polimerase (PCR), “Western blotting” e “microarray” são empregadas para analisar o efeito modulador da fitoterapia sobre a expressão de genes relacionados à patogênese da depressão. Após a quantificação da expressão gênica, são estabelecidas correlações com os compostos codificados, como enzimas, fatores neurotróficos, receptores de neurotransmissores e citocinas, permitindo a identificação das vias biológicas afetadas. Entre essas vias, destacam-se a neurotransmissão, neuroplasticidade, síntese proteica, sinalização celular e resposta ao estresse oxidativo (Sahoo; Brijesh, 2019).

O sequenciamento de RNA em célula única (Single-cell RNA-sequencing, scRNA-seq) surgiu em 2009 como uma solução para as limitações do sequenciamento tradicional, permitindo uma análise detalhada do perfil metabólico e de expressão gênica em células individuais. Essa técnica oferece uma visão mais precisa da heterogeneidade celular em amostras biológicas complexas (Wang *et al.*, 2023). No estudo das plantas medicinais, o scRNA-seq foi recentemente aplicado para determinar a via biossintética do antidepressivo natural hiperforina (Wu *et al.*, 2024) e dos alcaloides anticancerígenos da planta *Catharanthus roseus* (Apocynaceae) (Li *et al.*, 2023a). Essa técnica também se mostra promissora no estudo dos mecanismos de ação dos antidepressivos.

Utilizando-se scRNA-seq, Sun *et al.* (2024) descobriram que a efetividade do tratamento com o antidepressivo Escitalopram® está associada à ativação basal do sistema imunológico, especificamente em células T CD4+ em pacientes com TDM. Essa descoberta abre novas perspectivas para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas mais personalizadas. Além disso, uma abordagem multiômica revelou os efeitos complexos e multifacetados da fluoxetina em diferentes regiões do cérebro, com mais de 4000 genes exibindo expressão diferencial. Observou-se uma remodelação global em vias relacionadas a modificações de histonas, cromatina, metabolismo e mitocôndrias, sugerindo alterações na cromatina e aumento da produção de energia. A análise de células únicas identificou oligodendrócitos específicos e subtipos neuronais como principais respondedores ao tratamento com a fluoxetina, revelando alvos celulares específicos para futuras abordagens terapêuticas (Rayan *et al.*, 2022).

A ETNOFARMACOLOGIA EM REDE

Por várias décadas, o modelo "um fármaco, um alvo" guiou o desenvolvimento de novos medicamentos, promovendo o paradigma da especificidade: quanto mais seletivo o fármaco, maior a sua eficácia e menores os efeitos adversos. Esse conceito, no entanto, contrasta com a abordagem holística praticada em diversas medicinas tradicionais.

Com o início do século XXI, o conceito de "polifarmacologia" ganhou popularidade, introduzindo o paradigma multialvo, que busca desenvolver ou utilizar fármacos capazes de atuar em múltiplos alvos ou vias bioquímicas. Essa mudança surgiu em resposta à complexidade das doenças humanas multifatoriais, como distúrbios neurológicos, síndromes metabólicas e câncer, que frequentemente não respondem adequadamente a tratamentos focados em um único alvo (Hopkins; Mason; Overington, 2006). Nesse contexto, a farmacologia de rede emergiu como um campo de pesquisa multidisciplinar dedicado a entender as complexas interações entre fármacos, alvos e doenças e a explorar as redes de interações moleculares em uma célula (interatoma). Esse avanço permitiu uma transição da estratégia centrada em compostos de alvo único para uma abordagem voltada à descoberta de formulações sinérgicas com múltiplos alvos, revitalizando o uso das ervas medicinais. A farmacologia de rede também oferece ferramentas para prever, identificar e otimizar combinações de alvos terapêuticos, além de possibilitar o reposicionamento de fármacos para novas indicações, ampliando as opções de tratamento em áreas médicas desafiadoras (Hopkins, 2007; Chandran *et al.*, 2017; Zhao *et al.*, 2023; Stefan; Rafehi, 2024).

Para a evolução da farmacologia de rede, foi necessária a criação de uma infraestrutura computacional sofisticada, que integra dados de genes associados a doenças humanas, biologia de sistemas, redes biológicas, interações proteína-proteína e informações extraídas da literatura científica. Em paralelo, pesquisadores começaram a explorar a lógica subjacente aos sistemas da medicina tradicional chinesa, desenvolvendo bases de dados contendo informações sobre plantas, estruturas de produtos naturais e suas interações (docking) com proteínas-alvo de medicamentos aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), agência americana reguladora de medicamentos, semelhante à ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), além de dados sobre formulações que combinam várias ervas. Com a integração dessas bases e ferramentas computacionais, surgiu o campo da "etnofarmacologia de rede", que proporciona uma compreensão mais aprofundada dos efeitos sinérgicos das combinações de extratos vegetais e apoia o desenvolvimento de terapias multicomponentes baseadas em conhecimentos tradicionais (Patwardhan; Chandran, 2015; Li *et al.*, 2023b).

A integração desses dados com informações de expressão gênica e metabólica tem se mostrado promissora para elucidar os mecanismos de ação dos fitoterápicos e seus componentes bioativos. Muitas formulações fitoterápicas mostraram atuar simultaneamente em alvos que erradicam agentes causadores de doenças e em alvos que modulam o sistema imunológico do hospedeiro, reforçando o conceito de polifarmacologia. Assim, terapias multialvo baseadas em rede podem ser desenvolvidas por meio de testes de eficácia das formulações, identificação e isolamento dos principais compostos bioativos e posterior redesenvolvimento de terapêuticas multicomponentes que, através do sinergismo, atuem em redes biológicas complexas, em vez de focar em um único alvo específico (Chandran *et al.*, 2017; Noor *et al.*, 2022).

ABORDAGEM MULTIÔMICA

A análise integrada de dados multiômicos oferece uma abordagem abrangente para o estudo de processos biológicos, superando as limitações de cada técnica quando utilizada isoladamente. Essa estratégia tem sido amplamente empregada na identificação precisa de plantas medicinais in natura e em produtos processados, no melhoramento genético de espécies e na compreensão dos mecanismos que regulam as respostas das plantas ao estresse (Yang *et al.*, 2023). Contudo, o uso dessa abordagem no estudo dos mecanismos antidepressivos de plantas medicinais é uma área emergente.

Seguindo a metodologia de Cavalcante e Oliveira (2020) para realizar uma revisão narrativa, realizou-se uma busca nas bases de dados *PubMed*, *Web of Science*, Biblioteca Virtual em Saúde e *Google Scholar*, abrangendo os últimos 10 anos (2014-2024) e utilizando os descritores: “antidepressant mechanism”, “plants”, “omics” e “network pharmacology”. O objetivo foi obter uma ideia geral do tema, sem caráter sistemático. Essa pesquisa indicou que o interesse por essa área surgiu principalmente a partir de 2020, com destaque para a atuação de pesquisadores chineses, que têm liderado o desenvolvimento dessa abordagem inovadora.

Estudos metabolômicos e metagenômicos mostraram que a intervenção com *Bupleurum chinense* (Apiaceae) é eficaz na restauração dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína essencial para a plasticidade e regeneração neuronal, além de desempenhar um papel importante na síntese de neurotransmissores e na regulação da atividade sináptica. *B. chinense* também contribui para a biossíntese de ácidos biliares primários e no metabolismo de neurotransmissores como a taurina e hipotaurina. O extrato em éter dessa planta é capaz de restaurar a diversidade da microbiota intestinal, enquanto reduz a presença de espécies bacterianas como *Prevotella* e *Ochrobactrum*, associadas à inflamação e à redução da imunidade, respectivamente (Feng *et al.*, 2020).

De forma semelhante, Lin e colaboradores (2022) demonstraram que o açafrão verdadeiro (*Crocus sativus*, Iridaceae) atua na regulação do metabolismo do triptofano e protege as células neurais do hipocampo. O açafrão também modula a microbiota intestinal, reduzindo espécies como *Prevotella* e *Bacteroides*, o que contribui para a integridade da barreira intestinal e a inibição de processos inflamatórios. Utilizando uma abordagem combinada de metabolômica, transcriptômica, lipidômica direcionada e ancoragem molecular, Wang *et al.* (2021b) identificaram que os efeitos terapêuticos da albiflorina, um monoterpene glicosídico isolado da raiz de *Paeonia albiflora* (Paeoniaceae), estão associados à rápida restauração do metabolismo dos fosfolipídios e ao direcionamento do catabolismo do triptofano para a biossíntese de serotonina no hipocampo.

Técnicas de metabolômica geral (non-targeted) e direcionada (targeted), em conjunto com métodos de quantificação proteica, como ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) e Western Blot, permitiram elucidar o mecanismo antidepressivo sinérgico entre a *B. chinense* e *Paeonia lactiflora*. Esse mecanismo envolve a modulação do metabolismo da purina, a supressão do estresse oxidativo e a redução das respostas inflamatórias no córtex (Chen *et al.*, 2022). Xia e colaboradores (2024) usaram técnicas de transcriptômica e metabolômica para confirmar o efeito regulador do óleo essencial da *Rosa damascena* (Rosaceae) na via metabólica do triptofano.

Em um estudo abrangente com abordagens multiômicas, foi identificado que o polissacarídeo YLP-1, isolado do extrato aquoso das raízes de *Millettia pulchra* (Fabaceae), possui a capacidade de restaurar os níveis reduzidos de catecolaminas em ratos submetidos a estresse variável crônico (CVS), um modelo de indução de depressão. O YLP-1 também contribui para a melhora da disbiose intestinal causada pelo CVS, aumentando a abundância de bactérias benéficas, como *Lactobacillus*. Essas bactérias produzem ácidos graxos de cadeia curta (SCFAs), essenciais tanto para a manutenção da integridade da barreira intestinal quanto para o metabolismo do triptofano (Yu *et al.*, 2024).

ABORDAGEM ETNOFARMACOLÓGICA EM REDE

A Etnofarmacologia em Rede (EFR) está emergindo como um paradigma sistemático e se consolidando como um campo de pesquisa de ponta na descoberta e desenvolvimento de medicamentos derivados de plantas medicinais, promovendo uma reengenharia dos fitoterápicos. A metodologia da EFR envolve uma sequência organizada de etapas (Noor *et al.*, 2022):

- 1) **Identificação de compostos bioativos:** os compostos ativos são identificados em bancos de dados, como o *Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database*, ou por meio de revisões da literatura;
- 2) **Predição das propriedades farmacológicas:** as propriedades farmacológicas dos compostos são previstas com base nas estruturas químicas, utilizando bases de dados como o *PubMed* para busca de informações relevantes;
- 3) **Identificação de alvos moleculares:** ferramentas bioinformáticas, incluindo ancoragem molecular, análise por similaridade de conjuntos e aprendizado de máquina, são aplicadas para prever alvos moleculares dos fitoquímicos;
- 4) **Validação dos alvos:** os alvos previstos são validados por experimentos *in vivo* e *in vitro*, confirmando suas interações com os compostos. A quantificação dos dados validados pode ser realizada com técnicas multiômicas e triagem de alto rendimento (HTS);
- 5) **Construção de redes composto-alvo e alvo-via:** redes que relacionam compostos com alvos, alvos com vias biológicas e compostos-alvo-via são construídas para mapear as interações e avaliar a influência holística dos produtos naturais nas vias biológicas;
- 6) **Análise de ontologia genética:** os alvos identificados são classificados de acordo com seus processos biológicos, funções moleculares e componentes celulares, fornecendo um contexto funcional para cada alvo;
- 7) **Análise de enriquecimento de vias:** ferramentas como DAVID (*Database for Annotation, Visualization, and Integrated Discovery*) e *Metascape* são usadas para identificar as principais vias moduladas pelos compostos bioativos e associadas à doença em questão;
- 8) **Análise de rede topológica:** a análise topológica da rede identifica alvos centrais e vias-chave que desempenham papéis críticos nos efeitos terapêuticos dos compostos, permitindo um foco em alvos de maior relevância biológica;

9) Análise modular de rede: realiza-se uma análise modular para identificar módulos ou clusters na rede que representam grupos interconectados de alvos e vias. Esses módulos proporcionam insights sobre processos biológicos específicos que as plantas medicinais podem influenciar;

10) Interpretação dos efeitos multialvo e interações entre vias (crosstalk): os resultados são interpretados considerando os efeitos multialvo e as interações entre vias, o que permite entender como os fitoquímicos interagem com diversos alvos e produzem efeitos sinérgicos. Esse passo é fundamental para elucidar os mecanismos complexos que sustentam os efeitos terapêuticos, como a neuroproteção, a regulação de neurotransmissores e a modulação da inflamação.

Seguindo as etapas acima, Liang e colaboradores (Liang *et al.*, 2024) investigaram a *Glycyrrhiza glabra* (alcaçuz, Fabaceae), identificando 56 produtos naturais bioativos com perfis farmacocinéticos favoráveis e 78 alvos principais relacionados à depressão. As análises de rede indicaram que o alcaçuz promove o aumento na expressão de serotonina e dopamina e modula a via do AMPc (monofosfato cíclico de adenosina), resultando na fosforilação da CREB (proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc). Esse mecanismo, por sua vez, eleva a expressão do BDNF, conferindo efeitos neuroprotetores. Além disso, o efeito antidepressivo da *G. glabra* é fortalecido pela sua atividade anti-inflamatória, revelando uma ação sinérgica e abrangente.

Após a análise detalhada da formulação fitoterápica chinesa Chai-Hu-Shu-Gan-San, composta por *Bupleurum scorzonerifolium* (Apiaceae), *Citrus reticulata* Blanco (tangerina, Rutaceae), *Ligusticum striatum* (Apiaceae), *Cyperus rotundus* (Ciperaceae), *Citrus aurantium* L. (laranja-da-terra, Rutaceae), *Paeonia lactiflora* (Paeoniaceae) e *Glycyrrhiza uralensis* (alcaçuz, Fabaceae), foram identificados 249 compostos bioativos e 1019 alvos moleculares. A elucidação do mecanismo de ação, contudo, concentrou-se em 71 compostos, que cobriam 95% dos alvos proteicos relevantes. Entre os fitoquímicos com maior número de interações estavam ácido vanílico, acetovanilona (apocinina), ácido isovanílico, dibenzoil metano (karenzu DK2), ácido benzoico e quercetina. Experimentos confirmaram o papel do ácido vanílico como neuroprotetor, bloqueando danos oxidativos. As análises de rede revelaram que esses 71 compostos atuam principalmente em dois módulos de sinalização. O primeiro módulo envolve uma cascata que inclui o receptor ADCYAP1, cAMP e a proteína quinase A (PRKACA), sendo crucial para a regulação de respostas ao estresse e processos celulares como metabolismo e transcrição gênica. O segundo módulo se concentra em genes como FOS e o receptor DRD1/5, envolvidos na sinalização dopaminérgica e na modulação de correntes de cálcio, o que regula a atividade neuronal (Wang *et al.*, 2021a).

Deng e colaboradores (2024) também investigaram a formulação Chai-Hu-Shu-Gan-San, porém aplicando uma abordagem inovadora. Em vez de utilizarem apenas bancos de dados para identificar compostos bioativos, quantificaram 9 compostos no plasma de ratos com depressão induzida, tratados oralmente com o fitoterápico. Essa escolha se baseou na hipótese de que esses compostos, por serem quantificáveis no plasma, teriam maior atividade biológica e biodisponibilidade. Entre os compostos, destacaram-se os flavonoides nobiletina, hesperetina, hesperidina e naringina, provenientes da tangerina, que mostraram 26, 12, 10 e 6 alvos antidepressivos, respectivamente. Além desses, o ácido

glicirrízico do alcaçuz apresentou 20 alvos, seguido do ácido ferúlico do *Cyperus* com 18 alvos, albiflorina da peônia com 12 alvos, hidrato de meranzina da laranja-da-terra com 2 alvos e saicosaponina A do *Bupleurum* com 5 alvos. A análise em redes revelou que esses compostos impactam diversas vias de sinalização, principalmente relacionadas à função sináptica e à liberação de neurotransmissores no hipocampo, além de regular o transporte intracelular, o transporte mediado por vesículas na sinapse, o transporte citosólico e o transporte de vesículas sinápticas. A validação do mecanismo de ação foi fundamentada em estudos proteômicos disponíveis na literatura, os quais demonstraram que o fitoterápico exerce efeitos principalmente na função sináptica e na liberação de neurotransmissores no hipocampo, além de regular o transporte intracelular, o transporte mediado por vesículas na sinapse, o transporte citosólico e o transporte de vesículas sinápticas.

A presença de quantidades anormais de DNA mitocondrial, danos oxidativos, disfunção e alterações na ultraestrutura mitocondrial têm sido fortemente associadas ao desenvolvimento da depressão. Estudos demonstraram que a formulação chinesa Xiaoyao San melhora disfunções no ciclo de Krebs (TCA) mitocondrial no hipocampo de ratos submetidos ao estresse leve crônico imprevisível. Para investigar os alvos moleculares e os componentes ativos desse fitoterápico, composto por *Paeonia alba* (Paeoniaceae), *Bupleurum* (Apiaceae), *Poria* (Polyporaceae), *Atractylodes macrocephala* (Asteraceae), *Angelica sinensis* (Apiaceae), *Glycyrrhiza* (Fabaceae), *Zingiber officinale* (gingibre, Zingiberaceae), e *Mentha* (Menta, Lamiaceae), Tian et al. (2024) integraram técnicas de metabolômica com isótopos estáveis, EFR e microscopia eletrônica de transmissão. Os resultados mostraram que a formulação atua na restauração do ciclo TCA, normalizando os níveis de metabólitos essenciais como ácido cítrico, ácido fumárico, glutamato e ácido succínico. Análises de ancoragem molecular identificaram a enzima piruvato carboxilase como principal alvo de modulação do ciclo TCA, sendo que as plantas *Glycyrrhiza*, *Bupleurum*, *Mentha* e o flavonoide troxerutina foram apontados como os principais contribuintes para essa ação. Além disso, foi observada uma correlação significativa entre os níveis de ácido cítrico, glutamato e ácido succínico com o metabolismo de ácidos graxos e aminoácidos, corroborando o modo de ação proposto para o fitoterápico.

Na *Hemerocallis fulva* (lírio, Asphodelaceae), foram identificados 18 alvos e 12 compostos ativos com potencial para o tratamento da depressão. Entre esses compostos, destacaram-se a naringina e a hesperidina, também presentes na tangerina, além de outros flavonoides, ácido alfa-linolênico e taninos. Análises de rede mostraram que esses compostos modulam diversas vias biológicas, incluindo o metabolismo de aminoácidos como arginina, fenilalanina, prolina, tirosina e triptofano, além de sinapses serotoninérgica e dopaminérgica. As vias de sinalização do fator induzível por hipóxia (HIF-1) e de cálcio também foram influenciadas, sugerindo múltiplos mecanismos de ação sinérgicos e multifacetados (Ma et al., 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A etnofarmacologia em rede, integrada às ciências ômicas, oferece uma estrutura abrangente para desvendar os mecanismos multifacetados de ação dos fitoterápicos com propriedades antidepressivas. Essa abordagem une conhecimentos tradicionais, identificação de compostos bioativos, mapeamento de alvos moleculares e análise de vias biológicas, permitindo explorar as interações complexas e os efeitos sinérgicos que potencializam a eficácia terapêutica das plantas medicinais.

A etnofarmacologia em rede, é um método inovador, abrindo caminho para o desenvolvimento de terapias antidepressivas mais eficazes e direcionadas. Neste contexto, a flora brasileira apresenta um vasto potencial, especialmente no âmbito do Programa de Práticas Integrativas e Complementares (PICs) do Sistema Único de Saúde (SUS).

A estratégia discutida nesta revisão pode não apenas complementar estudos convencionais, mas também promover inovações significativas no uso racional de diversas espécies brasileiras amplamente conhecidas pela eficácia antidepressiva comprovada pelo uso popular. Exemplos incluem a *Schinus terebinthifolius* (Aroeira vermelha, Anacardiaceae) (Patočka; Almeida, 2017), *Justicia secunda* (Sanguinária, Acanthaceae) (Braz et al., 2024), *Trichilia catigua* (Catuaba, Meliaceae) (Campos et al., 2005), *Ptychopetalum olacoides* (Marapuama, Olacaceae) (Piato et al., 2009), *Lafoensia pacari* (Dedaleiro, Lythraceae) (Galdino et al., 2009), *Eugenia brasiliensis* (Grumixama, Myrtaceae) (Colla et al., 2012), entre outras (Rodrigues; Carlini, 2006; Mendes; Carlini, 2007; Otsuka et al., 2010; Santos et al., 2018; Cavichioli et al., 2022).

A aplicação da abordagem discutida nessa revisão pode, assim, enriquecer a pesquisa e possibilitar o desenvolvimento de tratamentos antidepressivos inovadores a partir da biodiversidade brasileira.

Referências

BRAZ, D. M. et al. Folk medicine, biological activity, and chemical profiles of Brazilian Acanthaceae (Lamiales) - A Review. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.l.], v. 327, p. 117980, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2024.117980>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38453098/>. Acesso em: 27 nov. 2024.

CAMPOS, M. M. et al. Antidepressant-like effects of *Trichilia Catigua* (Catuaba) extract: Evidence for dopaminergic-mediated mechanisms. **Psychopharmacology**, [S.l.], v. 182, n. 1, p. 45–53, 2005. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-005-0052-1>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15991001/>. Acesso em: 27 nov. 2024.

CAVALCANTE, L. T. C.; OLIVEIRA, A. A. S. Métodos de revisão bibliográfica nos estudos científicos. **Psicologia em Revista**, Belo Horizonte, v. 26, n. 1, p. 83-102, 2020. Disponível em: <https://pepsic.bvsalud.org/pdf/per/v26n1/v26n1a06.pdf>. Acesso em: 9 Nov. 2024.

CAVICHIOLO, N. et al. Antidepressant-like effect and phenolic profile of Brazilian native and exotic species from *Psidium* genus. **Chemistry & Biodiversity**, [S.l.], v. 19, n. 11, p. e202200242, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202200242>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.202200242>. Acesso em: 27 nov. 2024.

CHANDRAN, U. et al. Network Pharmacology. In: PATWARDHAN, B.; CHAGUTURU, R. (Orgs.). **Innovative Approaches in Drug Discovery: Ethnopharmacology, Systems Biology and Holistic Targeting**. Elsevier, 2017. p. 127–164. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801814-9.00005-2>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/book/9780128018149/innovative-approaches-in-drug-discovery#book-info>. Acesso em: 27 nov. 2024.

CHEN, J. *et al.* Integration of non-targeted metabolomics and targeted quantitative analysis to elucidate the synergistic antidepressant effect of *Bupleurum chinense* DC - *Paeonia lactiflora* Pall herb pair by regulating purine metabolism. **Frontiers in Pharmacology**, [S.l.], v. 13, p. 900459, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.900459>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.900459/full>. Acesso em: 27 nov. 2024.

COLLA, A. R. S. *et al.* Involvement of monoaminergic systems in the antidepressant-like effect of *Eugenia brasiliensis* Lam. (Myrtaceae) in the tail suspension test in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.l.], v. 143, n. 2, p. 720–731, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.07.038>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874112005181?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

DENG, M. *et al.* A Serum pharmacochimistry and network pharmacology-based approach to study the anti-depressant effect of Chaihu-Shugan San. **Combinatorial Chemistry & HighThroughputScreening**, [S.l.], v. 28, n. 3, p. 533-550, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/0113862073285198240322072301>. Disponível em: 27 nov. 2024.

EFFERTH, T.; KOCH, E. Complex interactions between phytochemicals. The multi-target therapeutic concept of phytotherapy. **Current Drug Targets**, [S.l.], v. 12, n. 1, p. 122–132, 2011. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/138945011793591626>. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/17878>. Acesso em: 27 nov. 2024

FARAHANI, M. S. *et al.* Plant-derived natural medicines for the management of depression: An overview of mechanisms of action. **Reviews in the Neurosciences**, [S.l.], v. 26, n. 3, p. 305–321, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2014-0058>. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/revneuro-2014-0058/html>. Acesso em: 27 nov. 2024.

FENG, Y. *et al.* Multi-omics reveals the mechanisms of antidepressant-like effects of the low polarity fraction of *Bupleuri Radix*. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.l.], v. 256, p. 112806, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2020.112806>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874119349566?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

GALDINO, P. M. *et al.* Antidepressant-like effect of *Lafoensia pacari* A. St.-Hil. Ethanolic extract and fractions in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.l.], v. 124, n. 3, p. 581–585, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2009.05.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874109002864?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

HARVEY, A. L.; EDRADA-EBEL, R.; QUINN, R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. **Nature Review Drug Discovery**, [S.l.], v. 14, n. 2, p. 111–129, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrd4510>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrd4510>. Acesso em: 27 nov. 2024.

HOPKINS, A. L. Network Pharmacology. **Nature Biotechnology**, [S.l.], v. 25, n. 10, p. 1110–1111, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nbt1007-1110>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nbt1007-1110>. Acesso em: 27 nov. 2024.

HOPKINS, A. L.; MASON, J. S.; OVERINGTON, J. P. Can We Rationally Design Promiscuous Drugs? **Current Opinion in Structural Biology**, [S.l.], v. 16, n. 1, p. 127–136, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sbi.2006.01.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0959440X06000157?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

LIANG, L. *et al.* Integrating molecular biology and network pharmacology to analyze the antidepressant mechanism of *Glycyrrhiza glabra*. **Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening**, [S.l.], Online ahead of print, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/0113862073295662240715070530>. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/141811>. Acesso em: 27 nov. 2024.

LI, C. *et al.* Single-cell multi-omics in the medicinal plant *Catharanthus roseus*. **Nature Chemical Biology**, [S.l.], v. 19, n. 8, p. 1031–1041, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41589-023-01327-0>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41589-023-01327-0>. Acesso em: 27 nov. 2024.

LI, S. *et al.* Editorial: Network pharmacology and AI. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.l.], v. 307, p. 1162260, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116260>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874123001289?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

LIN, S. *et al.* Detection of the role of intestinal flora and tryptophan metabolism involved in antidepressant-like actions of crocetin based on a multi-omics approach. **Psychopharmacology**, [S.l.], v. 239, n. 11, p. 3657–3677, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-022-06239-w>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-022-06239-w>. Acesso em: 27 nov. 2024.

MA, T. *et al.* A Combined network pharmacology and molecular docking approach to investigate candidate active components and multitarget mechanisms of *Hemerocallis flowers* on antidepressant effect.

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM, [S.l.], v. 2021, p. 7127129, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/7127129>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2021/7127129>. Acesso em: 27 nov. 2024.

MENDES, F. R.; CARLINI, E. A. Brazilian plants as possible adaptogens: An ethnopharmacological survey of books edited in Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.l.], v. 109, n. 3, p. 493–500, 2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2006.08.024>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874106004223?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [S.l.], v. 21, p. 24–40, 1999. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44461999000500006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/XxBdP5vFDFbwBGDxrYPLCgC/?lang=pt>. Acesso em: 27 nov. 2024.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL (US). COMMITTEE ON METAGENOMICS: CHALLENGES AND FUNCTIONAL APPLICATIONS. **The New Science of Metagenomics: Revealing the Secrets of Our Microbial Planet**. Washington (DC): National Academies Press (US), 2007. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54006/pdf/Bookshelf_NBK54006.pdf. Acesso em: 9 Nov. 2024.

NOOR, F. *et al.* Network pharmacology approach for medicinal plants: Review and assessment.

Pharmaceuticals, [S.l.], v. 15, n. 5, p. 572, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ph15050572>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/5/572>. Acesso em: 27 nov. 2024.

OTSUKA, R. D. *et al.* Psychoactive plants described in a Brazilian literary work and their chemical compounds.

Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry, [S.l.], v. 10, n. 3, p. 218–237, 2010. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/1871524911006030218>. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/31638>. Acesso em: 27 nov. 2024.

PATOČKA, J.; ALMEIDA, J. D. Brazilian pepper tree: Review of pharmacology. **Military Medical Science Letters**, [S.l.], v. 86, n. 1, p. 32–41, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.31482/mmsl.2017.005>. Disponível em: https://mmsl.cz/artkey/mms-201701-0005_brazilian-pepper-tree-review-of-pharmacology.php. Acesso em: 27 nov. 2024.

PATWARDHAN, B.; CHANDRAN, U. Network ethnopharmacology approaches for formulation discovery. **Indian Journal of Traditional Knowledge**, [S.l.], v. 14, n. 4, p. 574–580, 2015. Disponível em: [https://nopr.niscpr.res.in/bitstream/123456789/33019/1/IJTK%2014\(4\)%20574-580.pdf](https://nopr.niscpr.res.in/bitstream/123456789/33019/1/IJTK%2014(4)%20574-580.pdf). Acesso em: 9 Nov. 2024.

PIATO, A. L. *et al.* Antidepressant profile of *Ptychopetalum olacoides* Benth (Marapuama) in mice. **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 4, p. 519–524, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.2664>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.2664>. Acesso em: 27 nov. 2024.

POINSIGNON, T. *et al.* Working with omics data: An interdisciplinary challenge at the crossroads of biology and computer science. In: COLLIOT, O (Ed.). **Machine Learning for Brain Disorders**. New York, NY: Humana, 2023. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK597481/pdf/Bookshelf_NBK597481.pdf. Acesso em: 9 Nov. 2024

RAYAN, N. A. *et al.* Integrative multi-omics landscape of fluoxetine action across 27 brain regions reveals global increase in energy metabolism and region-specific chromatin remodelling. **Molecular Psychiatry**, [S.l.], v. 27, n. 11, p. 4510–4525, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-022-01725-1>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01725-1>. Acesso em: 27 nov. 2024.

RODRIGUES, E.; CARLINI, E. A. Plants with possible psychoactive effects used by the Krahô Indians, Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [S.l.], v. 28, n. 4, p. 277–282, 2006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462006005000014>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/csT4WBdWNHmrstKQFCNDsVt/?lang=en>. Acesso em: 27 nov. 2024.

SAHOO, S.; BRIJESH, S. Pharmacogenomic Assessment of Herbal Drugs in Affective Disorders. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S.l.], v. 109, p. 1148–1162, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.135>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332218368859?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

SANTOS, E. R. Q. *et al.* Linalool-rich essential oils from the Amazon display antidepressant-type effect in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.l.], v. 212, p. 43–49, 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2017.10.013>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874117322444?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

SHEFFLER, Z. M.; PATEL, P.; ABDIJADID, S.

Antidepressants. In: **StatPearls**. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538182/>. Acesso em: 2 Set. 2024.

STEFAN, S. M.; RAFELI, M. Medicinal polypharmacology – a scientific glossary of terminology and concepts.

Frontiers in Pharmacology, [S.l.], v. 15, p. 1419110, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2024.1419110>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2024.1419110/full>. Acesso em: 27 nov. 2024.

SUN, Y.; ZHAO, J.; RONG, J. Dissecting the molecular mechanisms underlying the antidepressant activities of herbal medicines through the comprehensive review of the recent literatures. **Frontiers in Psychiatry**, [S.l.], v. 13, p. 1054726, 2022. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fpsy.2022.1054726>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2022.1054726/full>. Acesso em: 27 nov. 2024.

SUN, Z. *et al.* Integrated single-cell RNA-Seq and ATAC-Seq reveals heterogeneous differentiation of CD4 naive T cell subsets is associated with response to antidepressant treatment in major depressive disorder. **Advancement of Science**, [S.l.], v. 11, n. 30, p. e2308393, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/adv.202308393>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/adv.202308393>. Acesso em: 27 nov. 2024.

TIAN, J. *et al.* Stable isotope tracer technique and network pharmacology to reveal antidepressant targets and active components of Xiaoyao San. **Chemistry & Biodiversity**, [S.l.], v. 21, n. 4, p. e202301736, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/cbdv.202301736>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.202301736>. Acesso em: 27 nov. 2024.

VAILATI-RIBONI, M.; PALOMBO, V.; LOOR, J. J. What are omics sciences? In: AMETAJ, B. N. (Ed.). **Periparturient Diseases of Dairy Cows**. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 1–7. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-43033-1_1. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-43033-1_1. Acesso em: 27 nov. 2024.

WANG, K. *et al.* Computational network pharmacology-based strategy to capture key functional components and decode the mechanism of Chai-Hu-Shu-Gan-San in treating depression. **Frontiers in Pharmacology**, [S.l.], v. 12, p. 782060, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2021.782060>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2021.782060/full>. Acesso em: 27 nov. 2024.

WANG, Q. *et al.* Targeting hippocampal phospholipid and tryptophan metabolism for antidepressant-like effects of albiflorin. **Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology**, [S.l.], v. 92, p. 153735, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153735>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0944711321002786?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

WANG, S. *et al.* The evolution of single-cell RNA sequencing technology and application: Progress and perspectives. **International Journal of Molecular Sciences**, [S.l.], v. 24, n. 3, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24032943>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/2943>. Acesso em: 27 nov. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Depressive disorder (depression)**. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>. Acesso em: 2 Set. 2024.

WU, S. *et al.* Single-cell RNA sequencing facilitates the elucidation of the complete biosynthesis of the antidepressant hyperforin in St. John's Wort. **Molecular Plant**, [S.l.], v. 17, n. 9, p. 1439-1457, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molp.2024.08.003>. Disponível em: [https://www.cell.com/molecular-plant/abstract/S1674-2052\(24\)00258-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1674205224002582%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/molecular-plant/abstract/S1674-2052(24)00258-2?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1674205224002582%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: 27 nov. 2024.

XIA, N. *et al.* Deciphering the antidepressant effects of Rosa damascena essential oil Mediated through the serotonergic synapse signaling pathway. **Journal of Ethnopharmacology**, [S.l.], v. 328, p. 118007, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2024.118007>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874124003064?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

YANG, L. *et al.* From single- to multi-omics: Future research trends in medicinal plants. **Briefings in Bioinformatics**, [S.l.], v. 24, n. 1, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bib/bbac485>. Disponível em: <https://academic.oup.com/bib/article/24/1/bbac485/6840072>. Acesso em: 27 nov. 2024.

YU, M. *et al.* A novel antidepressant homogeneous polysaccharide YLP-1 from *Millettia pulchra* ameliorates tryptophan metabolism and SCFAs through modulating gut microbiota. **Carbohydrate Polymers**, [S.l.], v. 344, p. 122527, 2024. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.122527>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861724007537?via%3Dihub>. Acesso em: 27 nov. 2024.

ZHAO, X. *et al.* Network pharmacology prediction and experimental validation of Trichosanthes-Fritillaria thunbergii action mechanism against lung adenocarcinoma. **Journal of Visualized Experiments (JoVE)**, [S.l.], v. 193, p. e64847, 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.3791/64847-v>. Disponível em: <https://app.jove.com/v/64847/network-pharmacology-prediction-experimental-validation-trichosanthes>. Acesso em: 27 nov. 2024.