

Análise in silico da toxicidade de metabólitos da espécie *Mellissa Officinalis L.* visando obtenção de novos fármacos

In silico analysis of the toxicity of *Mellissa Officinalis L.* metabolites in order to obtain new drugs

Análisis in silico de la toxicidad de los metabolitos de *Mellissa Officinalis L.* para la obtención de nuevos fármacos

Recebido: 07/11/2022 | Revisado: 22/11/2022 | Aceitado: 24/11/2022 | Publicado: 01/12/2022

Pamela Inácio do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4972-2245>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: pamelainacio.gpi@gmail.com

Yngrid Silva de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7517-8784>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: yngrid201131@gmail.com

Jéssyka Viana Valadares Franco

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2842-0878>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: jessykavviana@gmail.com

Kamila Gomes Costa Gaudioso

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7244-2869>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: kamilagomesc3@gmail.com

Natallia Moreira Lopes Leão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3238-6126>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: natallia.moreira@unirg.edu.br

Marise Tanaka Suzuki

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2629-3481>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: marisesuzuki@unirg.edu.br

Mosaniel Falcão de França Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7064-8705>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: drmosanielfalcao@hotmail.com

Olívia de Souza da Conceição

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0059-0640>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: souza.olivia@hotmail.com

Sara Falcão de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4172-0306>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: sarafalcao@unirg.edu.br

Miréia Aparecida Bezerra Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3035-6249>

Universidade de Gurupi, Brasil

E-mail: mireia@unirg.edu.br

Resumo

As plantas medicinais vêm sendo muito utilizadas para o tratamento, prevenção e cura de doenças, pois desde antigamente elas são usadas para fins medicinais pela humanidade. Por suas propriedades terapêuticas ou tóxicas conseguiram uma importância na medicina popular e convencional. Diante disso a presente pesquisa teve como objetivo avaliar através de predição in silico os parâmetros toxicológicos de *Melissa officinalis L.* visando possível obtenção de novos candidatos a fármacos desta espécie. Foi um estudo básico, experimental, transversal, de natureza quantitativa realizado através de análise da toxicidade teórica com um software gratuito admetSAR. Para o composto acetil citrato de tributil, que para a maioria dos parâmetros não foi considerado tóxico, tem-se a possibilidade de ser utilizado de forma isolada como antifúngico, antibacteriano, anti-leshmania e inseticida, pois pertence ao componente do óleo essencial citral o qual faz parte majoritária presente na *M. officinalis*. Mas, é necessário que haja a continuidade de realização de trabalhos utilizando esta espécie cultivada na região sul do Tocantins, uma vez que foi

verificado composto promissor para futuras investigações em testes *in vitro* e *in vivo*, podendo ser um forte candidato a novo fármaco.

Palavras-chave: *Melissa officinalis* L.; Ansiedade; Produtos naturais.

Abstract

Medicinal plants have been widely used for the treatment, prevention and cure of diseases, as they have been used for medicinal purposes by humanity since ancient times. Due to their therapeutic or toxic properties, they gained importance in popular and conventional medicine. Therefore, the present research aimed to evaluate, through *in silico* prediction, the toxicological parameters of *Melissa officinalis* L. in order to obtain new drug candidates from this species. It was a basic, experimental, cross-sectional, quantitative study carried out through the analysis of theoretical toxicity with a free admetSAR software. For the compound acetyl tributyl citrate, which for most parameters was not considered toxic, there is the possibility of being used alone as an antifungal, antibacterial, antileishmania and insecticide, since it belongs to the citral essential oil component, which is the majority present in *M. officinalis*. However, it is necessary that there is continuity of work using this species cultivated in the southern region of Tocantins, since it was verified a promising compound for future investigations in *in vitro* and *in vivo* tests, which may be a strong candidate for a new drug.

Keywords: *Melissa officinalis* L.; Anxiety; Natural products.

Resumen

Las plantas medicinales han sido ampliamente utilizadas para el tratamiento, prevención y cura de enfermedades, ya que han sido utilizadas con fines medicinales por la humanidad desde la antigüedad. Por sus propiedades terapéuticas o tóxicas, ganaron importancia en la medicina popular y convencional. Por lo tanto, la presente investigación tuvo como objetivo evaluar, mediante predicción *in silico*, los parámetros toxicológicos de *Melissa officinalis* L. para obtener nuevos candidatos a fármacos a partir de esta especie. Fue un estudio básico, experimental, transversal, cuantitativo, realizado a través del análisis de toxicidad teórica con un software gratuito admetSAR. Para el compuesto acetil tributil citrato, que para la mayoría de los parámetros no fue considerado tóxico, existe la posibilidad de ser utilizado solo como antifúngico, antibacteriano, antileishmania e insecticida, ya que pertenece al componente del aceite esencial citral, que es el mayoritario presente en *M. officinalis*. Sin embargo, es necesario que haya continuidad de trabajo con esta especie cultivada en la región sur de Tocantins, ya que se verificó un compuesto promisorio para futuras investigaciones en pruebas *in vitro* e *in vivo*, que puede ser un fuerte candidato para un nuevo fármaco.

Palabras clave: *Melissa officinalis* L.; Ansiedad; Productos naturales.

1. Introdução

O uso de plantas medicinais, é uma das formas mais antigas da prática medicinal, pois são muito utilizadas, para o tratamento, prevenção e cura de doenças, pela humanidade de forma empírica de geração em geração (Leite et al, 2015). Esse uso milenar se deve à busca constante por recursos naturais alternativos para melhorar a qualidade de vida. E elas são de suma importância pois, são fornecedoras de matérias-primas para sintetizar as drogas, e para ser usada como agentes terapêuticos (Bonil, 2017).

O termo “fitoterapia” refere-se ao uso de plantas para fins medicinais e o estudo de tais usos. Essas plantas denominadas “plantas medicinais” são vários tipos de plantas usadas em fitoterapia, plantas medicinais que também são usadas como alimento, remédios ou perfumes e também em certas atividades espirituais. As plantas têm sido usadas para fins medicinais muito antes do período pré-histórico. Manuscritos antigos como Papiros egípcios e escritos chineses descreviam o uso de ervas. Existem evidências de que as culturas europeia e mediterrânea usavam ervas por mais de 4000 anos como remédio (Blumenthal, 2018).

Desde a antiguidade, o homem faz uso de plantas medicinais com a finalidade de prevenir e curar diversas doenças. Essa tradição iniciou-se na China há mais de 3000 anos a.C, prática essa que até hoje é utilizada pelo conhecimento herdado de seus antepassados. No Brasil, a utilização popular das plantas medicinais é originada dos povos indígenas, que as utilizavam tanto para fins terapêuticos, quanto para rituais religiosos. Os africanos juntamente com os índios e europeus, foram os responsáveis pela formação da base do conhecimento cultural e biológico acerca das plantas úteis no Brasil (Silva, 2015).

A planta medicinal só pode ser considerada um medicamento quando usada corretamente, podendo assim ser incluída na farmacopeia, desde que haja diversos estudos, os farmacológicos, pré-clínicos e toxicológicos até o estudo químico visando o isolamento e a caracterização do princípio ativo (Lorenzi & Matos, 2002).

A espécie vegetal *Melissa officinalis* L., também conhecida por erva cidreira brasileira, planta da família Lamiaceae (Labiatae) é originária da região do mediterrâneo, e o seu nome vem do grego, que quer dizer “abelha operária”. É uma planta perene, com 0,2 a 0,8m de altura, tem caule muito ramificado, herbáceo, quadrangular, ereto, piloso e aromático (Martins et al., 1998a). As folhas são opostas, ovaladas, cordiformes, pecioladas, suavemente dentadas, de cor verde escuro. As flores são brancas e rosadas, amareladas antes de abrir (Muñoz, 1996). As flores são reunidas em fascículos de 2 a 6 unidades com florescimento de outubro a março.

É uma planta medicinal bem conhecida usada para o tratamento de doenças mentais e do SNC, problemas cardiovasculares e respiratórios, vários tipos de câncer, e como intensificador de memória, tônico cardíaco, antidepressivo, sonífero e antídoto. Estudos têm mostrado que chá de *Melissa officinalis* acalma os nervos, alivia as cólicas menstruais, cólicas em bebês, além de ter propriedades antibacterianas, antivirais e carminativas, uma diminuição de níveis elevados de ansiedade, estresse e distúrbios do sono, não acarretando efeitos colaterais significativos ou sintomas de toxicidade através de um largo espectro de doses. (Coleta et al, 2001; Kennedy, Little, Scholey, 2004)

Um estudo que buscou avaliar os efeitos da planta *Melissa officinalis* diante de sintomas de ansiedade, depressão e insônia, obteve como resultado uma diminuição significativa de níveis de ansiedade e insônia e melhora do sono em indivíduos que ingeriram infusão de Melissa (2,5g de planta) (Chehroudi, 2016). A melissa torna-se, assim, um dos fitoterápicos mais utilizados no tratamento da ansiedade, especialmente por sua palatabilidade e alta aceitação sensorial. Ainda, pode melhorar as crises de dores de cabeças e também insônia, sintomas comuns em indivíduos que sofrem de ansiedade (Bortoluzzi, 2020).

O extrato hidroalcoólico das folhas de *Melissa officinalis* apresentou toxicidade frente a alevinos de *Poecilia reticulata*, demonstrando DL50 de 60 µg/mL. Apresentou, também, citotoxicidade com DL50 de 60 µg/mL. Devido ao potencial toxicológico e citotoxicológico apresentado e ao seu frequente uso na medicina tradicional, torna-se necessária uma investigação mais aprofundada das propriedades tóxicas dos extratos de *Melissa officinalis* (Teixeira et al., 2006). Diante do exposto, o objetivo desta pesquisa foi avaliar através de predição *in silico* os parâmetros toxicológicos de *Melissa officinalis* L. visando possível obtenção de novos candidatos a fármacos desta espécie.

2. Metodologia

A natureza deste trabalho, caracteriza-se em um estudo básico, sendo uma pesquisa experimental, transversal, com finalidade quali-quantitativa e explicativa como preconiza Pereira et al. (2018) e, o qual se fundamenta em análises de alguns parâmetros por meio do uso de ferramentas *in silico* e softwares de Química Farmacêutica Medicinal disponíveis na plataforma web. Baseia-se em estudar as estruturas químicas das moléculas estudadas avaliando múltiplas características simultaneamente, possibilitando prever os efeitos adversos de uma planta.

Realizou-se levantamento bibliográfico através de base de dados SciELO -Scientific Eletronic Library Online e PubMed -National Library of Medicine and National Institute of Health para obtenção de informações sobre o uso popular da planta e suas características fitoquímicas.

A pesquisa foi realizada na cidade de Gurupi, localizada no sul do Estado do Tocantins com distância aproximada de 200 Km da capital, Palmas e à 596 km de Brasília-DF. O município fica no limite divisório de águas entre o Rio Araguaia e o Rio Tocantins, às margens da BR – 153 (Rodovia Belém – Brasília). Gurupi é a terceira maior cidade do Tocantins, sendo o polo regional de toda a região sul do Estado. Os critérios de inclusão utilizados na realização do estudo foram os metabólitos

encontrados no óleo essencial da *Melissa officinalis* L. cultivadas no município. Esta pesquisa não envolveu riscos, uma vez que a análise foi via metodologia computacional e não envolveu seres humanos.

Análise de dados

As análises dos constituintes do óleo essencial foram realizadas em um equipamento GCMS-QP2010 ULTRA (Shimadzu), com coluna tipo Rxi-1MS 30m x 0,25mm x 0,25 µm (Restek) em temperatura de 50°C (2min), 3°C /min, até 250°C; Injetor 250°C Split (1:10) e Interface CG-MS a 260°C, com detector MS (Impacto eletrônico a 70eV) a 260°C. O gás de arraste usado foi o Hélio a 1.5 ml/min., com volume de injeção de 1 µl. O Software utilizado na avaliação dos constituintes presentes foi de aquisição de dados - GCMS Solution (Shimadzu) e as comparações dos espectros de massa e índices de retenção com aqueles da Biblioteca espectral: NIST 11; Arquivos*.qgd.; base no índice de retenção linear - IK (Índice de Kovats) para identificação dos componentes do óleo.

Foram identificados em trabalho anterior 20 compostos químicos no extrato etanólico de *M. officinalis* por Cromatografia Gasosa acoplada a espectrometria de massas com base na quantidade encontrada na pesquisa realizada nas condições da região de Gurupi- TO. Todos os compostos, foram analisados em relação a toxicidade.

Para a análise da toxicidade teórica foi utilizado um software gratuito admetSAR disponível em <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/> para verificar a partir de predições o potencial Toxicidade AMES, Agentes Cancerígenos, Toxicidade Oral Aguda e Carcinogenicidade, que foi submetido ao estudo *in silico* dos parâmetros ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade). Estando nesta pesquisa apenas as informações referentes a toxicidade.

3. Resultados e Discussão

Após realizar a análise *in silico*, para toxicidade AMES, que é um teste que avalia o potencial mutagênico de compostos utilizando bactérias, foi verificado que nenhum dos compostos apresentaram potencial para serem mutagênicos (Quadro 1).

Quadro 1 - Análise de parâmetros toxicológicos de *Melissa officinalis* L.

Nome do modelo	Unidade	Valores máximos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Toxicidade AMES	Categórico (Sim/Não)	prevê se o composto será Ames positivo	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Máx. dose tolerada (humano)	Numérico (log mg/kg/dia)	menor ou igual a 0,477 log(mg/kg/dia)	0,894	1.154	1.203	0,817	0,272	-0,04	-0,812	-0,708	0,126	-0,269
Inibidor de hERG I	Categórico (Sim/Não)	prevê se o composto será um inibidor hERG I	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Inibidor de hERG II	Categórico (Sim/Não)	prevê se o composto será um inibidor hERG I	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não	Não	Não	Sim
Toxicidade aguda oral em ratos (LD50)	Numérico (mol/kg)	prevê o LD50 em mol /kg	1.806	2.366	2.279	1,858	1.473	2.043	1.373	1,44	1.536	1,56

Toxicidade Crônica Oral em Ratos (LOAEL)	Numérico (log mg/kg_bw/dia)	previsto em Log (mg /kg_bw/dia)	1,865	1.801	2.134	1,858	1.158	1,851	3,561	3,181	1,184	1,123
Hepatotoxicidade	Categórico (Sim/Não)	prevê se está associado à função normal do fígado interrompida	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Não	Não
Sensibilização da pele	Categórico (Sim/Não)	prevê se está associado à sensibilidade da pele	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim
Toxicidade do <i>T.Pyriiformis</i>	Numérico (log ug/L)	-0,5 log ug-L	-0,44	0,033	-0,99	0,989	1,65	0,686	0,427	0,84	2,189	1,774
Toxicidade de peixinhos	Numérico (log mM)	-0,5 log ug-L	1,7	0,033	2,577	0,77	-2,039	0,686	-2,287	-1,083	-0,832	-1,029

Continuação quadro 1...

Nome do modelo	Unidade	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Toxicidade AMES	Categórico (Sim/Não)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Máx. dose tolerada (humano)	Numérico (log mg/kg/dia)	-0,791	1,016	-0,265	-0,057	-0,745	-0,057	-0,34	0	0,446
Inibidor de hERG I	Categórico (Sim/Não)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não
Inibidor de hERG II	Categórico (Sim/Não)	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Toxicidade aguda oral em ratos (LD50)	Numérico (mol/kg)	1,406	1,893	1,805	1,611	2,292	1,611	1,849	2,247	2,489
Toxicidade Crônica Oral em Ratos (LOAEL)	Numérico (log mg/kg_bw/dia)	3,33	1,254	0,92	1,146	0,925	1,146	0,972	1,133	-0,462
Hepatotoxicidade	Categórico (Sim/Não)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim
Sensibilização da pele	Categórico (Sim/Não)	Sim	Não	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Não
Toxicidade do <i>T.Pyriiformis</i>	Numérico (log ug/L)	0,65	0,257	1,481	0,748	0,502	0,748	0,292	0,909	0,285
Toxicidade de peixinhos	Numérico (log mM)	-1,565	2,026	-1,12	-2,613	-1,539	-2,613	-4,531	-2,219	-11

Legenda:

- | | |
|---|-------------------------------------|
| 1 Ethyl butanal C6H12O | 11 Ácido octadecanóico |
| 2 Etano, 1,1,2,2-tetracloro | 12 Acetilcitrate de tributil |
| 3 Dimetil sulfona | 13 9-octadecenamida, (Z) |
| 4 Benzofenona | 14 Heneicosano |
| 5 Neofitadieno | 15 Cholesta-4,6dien-3-ol, (3, beta) |
| 6 Acido ftálico, butil undecil Ester | 16 Heneicosano |
| 7 3,7,11,15-Tetrametil-2-ácido hexadeceno-hexadecanoico | 17 2-metil Loctacosano |
| 8 ácido n-hexadecanoico | 18 Octadecano, 1-cloro- |
| 9 (Z) 6-petadecen-1-ol | 19 Tris(2,4di-terc-butilfenil) |
| 10 Ácido 9,12-otadecediênio | |

Em relação, a dose máxima tolerada é um teste que fornece uma estimativa do limiar de dose tóxica de produtos químicos em humanos, foi verificada que os compostos Ethyl butanal; Etano, 1,1,2,2-tetracloro.; Dimetil sulfona; Benzofenona; Ácido ftálico, butil undecil Ester; 3,7,11,15-Tetrametil-2-ácido hexadeceno-hexadecanoico; ácido n-hexadecanoico; Ácido 9,12-otadecediênio; Ácido octadecanoico; Acetilcitrato de tributil; Cholesta-4,6dien-3-ol, (3, beta) foram considerados altos, isso significa que é tóxico para dose inicial máxima recomendada para produtos farmacêuticos em ensaios clínicos de fase I. Já os compostos Neofitadieno; (Z) 6-petadecen-1-ol; 9-octadecenamida, (Z); Heneicosano; 2-metil Loctacosano; Octadecano, 1-cloro; Tris (2,4di-terc-butilfenil) foram considerados baixos.

A inibição dos canais de hERG I e II, codifica a subunidade formadora de poros dos canais de potássio, que é importante para a repolarização cardíaca. Quando é inibida causa o desenvolvimento da síndrome do QT longo adquirido levando à arritmia ventricular fatal (pkCSM). Nenhum dos compostos apresentaram potencial para inibição do hERG I, presumindo assim, uma boa aceitabilidade quando relacionado a pessoas que possuem problemas cardiovasculares.

Já para o hERG II os compostos Neofitadieno; Ácido ftálico, butil undecil Ester; 9-octadecenamida, (Z); Heneicosano; Cholesta-4,6dien-3-ol, (3, beta); 2-metil Loctacosano; Octadecano, 1-cloro- e Tris (2,4di-terc-butilfenil), apresentaram potencial para causar alguma interação com os canais de potássio. Para Souza (2010), canais de potássio hERG são essenciais para a atividade elétrica normal no coração. A arritmia também pode ser induzida por um bloqueio dos canais hERG por um grupo de drogas surpreendentemente diversificado. Este efeito colateral é uma razão comum para a falha de drogas em testes de segurança pré-clínica, ambos apresentaram parâmetros aceitáveis, sendo os dois com baixo risco de inibição desses canais, presumindo assim, uma boa aceitabilidade quando relacionado a pessoas que possuem problemas cardiovasculares (Santana et al, 2020).

Na predição de hepatotoxicidade, analisa se um determinado composto está associado a um evento patológico ou fisiológico do fígado, causando à interrupção da função normal do mesmo. Na análise, os compostos Ethyl butanal; Etano, 1,1,2,2-tetracloro.; Dimetil sulfona; Benzofenona; Neofitadieno; Ácido ftálico, butil undecil Ester; ácido n-hexadecanoico; (Z) 6-petadecen-1-ol; Ácido 9,12-otadecediênio; Ácido octadecanoico; Acetilcitrato de tributil; 9-octadecenamida, (Z); Heneicosano; Cholesta-4,6dien-3-ol, (3, beta); 2-metil Loctacosano e Octadecano, 1-cloro-, não apresentaram potencial de toxicidade. Já os compostos 3,7,11,15-Tetrametil-2-ácido hexadeceno-hexadecanoico e Tris (2,4di-terc-butilfenil), foram apontados com potencial risco de toxicidade para o fígado.

Müzzel (2006) com o objetivo de analisar as propriedades bioativas dos extratos de *M. officinalis* na proteção da lesão hepática e renal induzida por acetaminofen, verificou que o extrato aquosos de *M. officinalis* na concentração de 200 mg/kg induziu a redução de proteínas totais no exsudato pleural, mas na concentração 50 mg/kg não apresentou efeito anti-inflamatório de proteção para o fígado e o rim da toxicidade induzida por APAP, contudo, apresentam ação antiinflamatória, através de uma dose-resposta dependente, em relação às concentrações dos extratos e dos marcadores inflamatórios. Isso comprova que os altos níveis de compostos fenólicos da *Melissa officinalis* L. (Lamiaceae) apresentam uma série de efeitos biológicos, como o anti-inflamatório.

A predição da sensibilização da pele, avalia se o composto está associado a um efeito adverso de produtos que pode induzir a uma dermatite alérgica quando aplicados por via dérmica. Foi verificado que os compostos Etano, 1,1,2,2-tetracloro; Dimetil sulfona; Acetilcitrato de tributil; Cholesta-4,6dien-3-ol, (3, beta) e Tris (2,4di-terc-butilfenil) não apresentaram potencial de risco.

Já os compostos Ethyl butanal; Benzofenona; Neofitadieno; Ácido ftálico, butil undecil Ester; 3,7,11,15-Tetrametil-2-ácido hexadeceno-hexadecanoico; ácido n-hexadecanoico; (Z) 6-petadecen-1-ol; Ácido 9,12-otadecediênio; Ácido octadecanoico; 9-octadecenamida, (Z); Heneicosano; 2-metil Loctacosano e Octadecano, apresentaram potencial de toxicidade, causando um efeito adverso quando aplicado a pele.

A toxicidade do *T. Pyriformis* é uma bactéria protozoária, com sua toxicidade frequentemente utilizada como desfecho tóxico, para inibir 50% do crescimento (IGC50). É considerado tóxico, com um valor maior que $> -0,5 \log \mu\text{g/L}$. Foi verificado que os compostos Ethyl butanal; Acetilcitrato de tributil; 2-metil Octacosano; Tris (2,4di-terc-butilfenil) não apresentaram toxicidade, pois os seus valores foi abaixo de 0,5. Já os compostos Etano, 1,1,2,2-tetracloro.; Dimetil sulfona; Benzofenona; Neofitadieno; Acido ftálico, butil undecil Ester; ácido n-hexadecanoico; (Z) 6-petadecen-1-ol; Ácido 9,12-otadecdienóico; Ácido octadecanóico;; 9-octadecenamida, (Z); Heneicosano; Cholesta-4,6dien-3-ol, (3, beta); Octadecano, 1-cloro-, apresentaram valores acima de 0,5, por isso é considerado tóxico. A predição da toxicidade de peixinhos, avalia quanto menor a concentração da molécula, maior o potencial toxico. É considerado com alta toxicidade aguda valores de LC50 abaixo de 0,5mM ($\log \text{LC} < -0,3$). Nenhum dos compostos apresentaram potencial para toxicidade de peixinhos.

Através da análise *in silico*, foi possível realizar a predição dos compostos químicos no extrato etanólico de *M. officinallis*. De acordo com Sousa *et al.*, (2020), a predição *in silico* é promissora pela rapidez, proporcionando segurança nos resultados do potencial de toxicidade, e também pela menor necessidade de testes em animais. A análise *in silico* surge como uma alternativa economicamente viável e eticamente adequada para selecionar moléculas de interesse para a farmacologia. Para o composto acetil tributil citrato, que para a maioria dos parâmetros não foi considerado tóxico, tem-se a possibilidade de ser utilizado de forma isolada como antifúngico, antibacteriano, anti-leshimania e inseticida, pois pertence ao componente do óleo essencial citral, o qual também faz parte majoritária presente na *M. officinallis* (Reis et al, 2009). O composto ainda é usado como um plastificante biodegradável para derivados de PVC e celulose, e é aprovado para materiais de contato com alimentos e também pode ser usado como um aditivo alimentar, emoliente para produtos de higiene pessoal/cosméticos, como sprays aerossóis de cabelo e esmaltes, revestimentos farmacêuticos, lubrificantes e tintas. Contudo, é importante salientar que os testes *in vivo* sustentam a maior fonte de informação para avaliar a segurança e eficácia dos fármacos, uma vez que Nunes et al., (2008) enfatizam que pesquisas que buscam extratos e substâncias naturais com potente atividade antioxidante sem apresentar toxicidade tornam-se fundamentais para o desenvolvimento de novos produtos.

4. Considerações Finais

No tocante a análise toxicológica *in silico* foi possível identificar que o composto acetil tributil citrato pode ser um potencial candidato a ser empregado em pesquisas relacionadas com a indústria farmacêutica e construção civil. Além disso, a espécie analisada pode continuar a ser empregada em pesquisas relacionadas com a inflamação e ansiedade. No entanto, é essencial a continuidade da pesquisa com a planta em questão, uma vez que a mesma apresenta um grupo de componentes e de substâncias que dispõe de ações farmacológicas, então é importante que haja a continuidade de realização de trabalhos utilizando esta espécie cultivada na região sul do Tocantins, uma vez que foi verificado composto promissor para futuras investigações em testes *in vitro* e *in vivo*, podendo ser um forte candidato a novo fármaco.

Referências

- Bonil, L. N. & Bueno, S. M. (2017). Plantas Medicinais: Benefícios e Malefícios. *Revista Medicina*.
- Bortoluzzi, M. M., Schnitt, V. & Mazur, C.E. (2020). Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão. *Research, Society and Development*, 9(2), 47.
- Blumenthal, M. et al. (2018). *The complete commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines*. Boston: M. Integrative medicine communications. p.104-105.
- Chehroudi, S., Fatemi, M. J., Isfeedvajani, M. S., Salahi, S. H., Akbari, H., Samimi, R. (2016). Effects of *Melissa officinalis* L. on reducing stress, alleviating anxiety disorders, depression, and insomnia, and increasing total antioxidants in burn patients. *Trauma Monthly*, 22(4).
- Coleta, M., Campos, M. G., Cotrim, M. D., & Proença DA, A. C. (2001). Comparative Evaluation of *Melissa officinalis* L., *Tilia europaea* L., *Passiflora edulis* Sims. And *Hypericum perforatum* L. in the elevated plus maze anxiety test. *Pharmacopsychiatry*, 34: S20-1.

- Kennedy do., Little W., & Scholey, A.B. (2004). Attenuation of laboratory-induced stress in humans after acute administration of *Melissa officinalis* (Lemon Balm). *Psychosom Med*, 66: 607-613.
- Leite, I. A., Morais, A. M., Do Ó, K. D. S., Carneiro, R. G., & Leite, C. A., A etnobotânica de plantas medicinais no município de São José de Espinharas, Paraíba, Brasil. *Biodiversidade*. 14(1), 22- 30, 2015. <https://periodicoscientificos.ufmt.br/ojs/index.php/biodiversidade/article/view/2249>.
- Lorenzi H, Mato F J A Plantas medicinais no Brasil: nativas ou exóticas. *Instituto Plantarum de Estudos da Flora LTDA*, 2002. 512 p.
- Martins, E. R., Castro, D. M. de., Castellani, D. C., Dias, J. E. (1998). Plantas Medicinais. UFS, 220p.
- Muñoz, F.: (1996) Plantas Medicinales y Aromáticas: estudio, cultivo y procesado. Madri. Ed.: *Mundi-Prensa*, 365p.
- Müzell, D. P. Propriedades biológicas de extratos de *Melissa officinalis* L. (LAMIACEAE) em ratos wistar. 70f. Dissertação. *Faculdade de Biociências da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul*. Porto Alegre, 2006.
- NUNES, X. P. et al. Constituintes químicos, avaliação das atividades citotóxica e antioxidante de *Mimosa paraibana* Barneby (Mimosaceae). *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 18, p. 718-723, 2008.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F.J., & Shitsuka, R. (2018). Metodologia da pesquisa científica. UFSM. https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf.
- Reis, S. R., Pinto, J. E. B. P., Rosado, L. D. S., & Corrêa, R. M. (2009). Teor e composição química do óleo essencial de *Melissa officinalis* L. in vitro sob influência do meio de cultura. *Acta Scientiarum Agronomy Maringá*, 31(2), 331-335.
- Santana, L. E. G. de S., Miranda, I. K. I., & Sousa, J. A. (2020). Análise *in silico* da farmacocinética, da farmacodinâmica e da toxicidade de dois compostos isolados da *Moringa oleifera*. *Research, Society and Development*, 9(11), e81991110469, 2020.
- Shakeri, A., Sahebkar, A., & Javadi, B. (2016) *Melissa officinalis* L. – A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 188, p.204–228.
- Silva, B. Q., & Hahn, S. R (2015). Uso de plantas medicinais por indivíduos com hipertensão arterial sistêmica. *R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde*, 2(3), 36-40.
- Sousa G.A., Martins I. V. O, Pimentel V. D., & Sousa J. A. (2020). Análise *in silico* da farmacodinâmica, farmacocinética e toxicidade de dois compostos isolados da *Actinidia deliciosa* para investigação do seu potencial anti-hiperlipêmico. *Research, Society and Development*, 9(7): 1-20, e790974679.
- Souza, M.V.N. (2010). Fármacos Inibidores de Fusão: uma Nova Estratégia no Combate à Replicação do Vírus VIH. Rio de Janeiro: *Acta Farm. Bonaerense*24(2): 291-9.
- Teixeira, N. A. de M., Teles, Y. C. F., Borges, N. H. P. B., Fernandes, M. M. O., Nunes, J. B. S. & Paulo, M. de Q. (2006). Análise da atividade toxicológica e citotóxica do extrato hidroalcoólico da erva cidreira (*Melissa officinalis*). *Anais da 58ª Reunião Anual da SBPC - Florianópolis, SC - Julho/2006*.