

CAPÍTULO 52

PREDIÇÃO *in silico* DAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DE COMPOSTOS ISOLADOS DE *Melissa officinalis*

L.

IN SILICO PREDICTION OF THE PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF COMPOUNDS ISOLATED FROM MELISSA OFFICINALIS L.



Paulo Riquelmy da Silva Pereira ¹
Renilson Castro de Barros ²
Jadson Brito Bichara ³
Laís Gabrielly Abreu dos Santos ⁴
Rayana Franciele Lopes Paz ⁵
Bruna Machado Gomes ⁶
Suelem Daniella Pinho Farias ⁷
Maria Fâni Dolabela ⁸

¹ Graduando em Farmácia. Universidade Federal do Pará – UFPA. Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0003-6529-7976>.
Email: pauloriquelmyperreira775@gmail.com

² Mestrando em Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-Graduação em Farmácia – UFPA. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-6361-577X>

³ Graduando em Farmácia. Universidade Federal do Pará – UFPA. Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0008-8834-8621>

⁴ Graduanda em Farmácia. Universidade Federal do Pará – UFPA. Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0003-7197-403X>

⁵ Graduanda em Farmácia. Universidade Federal do Pará – UFPA. Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0009-6465-7371>

⁶ Graduanda em Farmácia. Universidade Federal do Pará – UFPA. Orcid ID: <https://orcid.org/0009-0001-4414-8272>

⁷ Graduanda em Farmácia. Universidade Federal do Pará – UFPA. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0001-9329-4826>

⁸ Doutora em inovação Farmacêutica. Universidade Federal do Pará – UFPA. Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0003-0804-5804>

RESUMO

O estudo teve como objetivo avaliar *in silico* as propriedades farmacológicas de compostos fenólicos previamente isolados e identificados de *Melissa officinalis* L. Para as predições utilizou-se PreADMET/Tox, o PASS online e o Marvin Sketch para o desenho molecular e obtenção dos códigos computacionais das moléculas. Foram selecionados os flavonoides Luteolina (A), Apigenina (B), Miricetina (C), Quercetina (D) e Canferol (E). Também, foram incluídos os ácidos fenólicos: Ácido Protocatecuico (F), Ácido Rosmarínico (G), Ácido Gálico (H), Ácido Gentísico (I), Ácido Cafféico (J). Em termos físico-químicos, todos os compostos seguiram a regra de Lipinski, também apresentaram perfis farmacocinéticos similares. Todos os compostos apresentaram potencial mutagênico, porém as atividades biológicas parecem ser mais limitadas, apresentado potencial vasoprotetor (A, B, C, D, E e J), antioxidante (C, D e E) e hepatoprotetor (D). Em síntese, parece que a molécula D, quercetina, possui maior potencial farmacológico.

Palavras-chave: *Melissa officinalis*. ácidos fenólicos. Flavonoides.

ABSTRACT

The study aimed to assess the pharmacological properties of phenolic compounds previously isolated and identified from *Melissa officinalis* L. using *in silico* methods. PreADMET/Tox, PASS online, and Marvin Sketch were employed for molecular design and obtaining

computational codes of the molecules. The selected compounds included the flavonoids Luteolin (A), Apigenin (B), Myricetin (C), Quercetin (D), and Kaempferol (E). Additionally, phenolic acids were included: Protocatechuic Acid (F), Rosmarinic Acid (G), Gallic Acid (H), Gentisic Acid (I), and Caffeic Acid (J). In terms of physicochemical properties, all compounds adhered to Lipinski's rule and exhibited similar pharmacokinetic profiles. All compounds showed carcinogenic and mutagenic potential, but biological activities appeared more limited, with potential vasoprotective (A, B, C, D, E, and J), antioxidant (C, D, and E), and hepatoprotective (D) properties. In summary, it seems that molecule D, quercetin, has higher pharmacological potential.

Keywords: *Melissa officinalis*. phenolic acids. Flavonoids

1. INTRODUÇÃO

Melissa officinalis L. (Lamiaceae) é uma planta medicinal aromática nativa do sul da Europa e cultivada mundialmente, sendo encontrada desde o oeste ao centro da Ásia e também ao norte da África (Sawicka, 2020), na América latina (Madaleno, 2011) e América do Norte (Furtado, 2022). No Brasil, é conhecida como Melissa, cidreira, erva-cidreira verdadeira, cidrilha e chá-da-França, sendo bem adaptada em diferentes regiões (Fitoterapia do Brasil, ANO).

A *M. officinalis* L. é uma planta herbácea e perene, apresentando uma altura média entre 30 e 100 centímetros, com folhas de aspecto oval e que são conectadas ao caule a partir de uma estrutura conhecida como pecíolo (Martins, 2004). O uso popular dessa espécie vegetal está diretamente relacionado a infusões com decocto (chás), sendo direcionada para controlar crises nervosas, melancolia, taquicardia e ansiedade (Silva, 2017).

A partir do extrato etanólico das partes aeriais da erva-cidreira, foi realizado análise em HPLC-DAD, sendo detectados, entre os metabólitos isolados, alcaloides, taninos, flavonoides, saponinas e compostos fenólicos (Sawicka, 2020; Abdellatif, 2023). Pode-se destacar os flavonoides e ácidos fenólicos presentes nas plantas devido suas inúmeras propriedades farmacológicas, destacando o seu potencial neuroprotetor (Muzitano, 2012; Fernandes, 2019).

A capacidade neuroprotetora dos flavonoides está diretamente relacionada à sua característica polifenólica e atividade antioxidante, apresentando, segundo os estudos realizados por Muzitano (2012), potencial na redução do dano neural causado pela peroxidação lipídica em casos de elevado estresse oxidativo no organismo humano. A neuroproteção exercida por essas moléculas não está apenas relacionada a sua capacidade antioxidante, mas também à sua atividade anti-inflamatória, tal qual o exposto nos estudos realizados por Torres (2018) e Cardoso (2019), que revelaram a

ação dos flavonoides frente a inflamação ocasionada pelos eritrócitos infectados pelo *Plasmodium Falciparum* nos casos de malária cerebral, onde a redução da inflamação contribui na preservação das células neurais, principalmente da Barreira Hematoencefálica.

Em relação a neuroproteção exercida pelos ácidos fenólicos, foi relatada a atividade dessas moléculas na diminuição da neurodegeneração em casos de Doença de Parkinson induzida pela substância Hidroxidopamina (Fachel, 2019). A característica antioxidante exercida também auxilia nessa proteção, diminuindo a probabilidade de morte celular neural em casos de estresse oxidativo (Fernandes, 2019).

Nesse contexto, o teste *in silico* emerge como um grande aliado da pesquisa devido a sua capacidade de prever e avaliar, por meio de testes computacionais, os efeitos de substâncias químicas no organismo criando simulações para avaliar a interação com o sistema biológico (Victal et al., 2014). Uma maior compreensão frente as aplicações terapêuticas dos flavonoides e ácidos fenólicos seria de extrema importância seria de extrema importância no estudo de sua aplicabilidade farmacêutica, levando em consideração suas inúmeras atividades biológicas.

Sendo assim, diante da carência de estudos sobre a toxicidade e a farmacocinética, torna-se imprescindível explorar os elementos fundamentais desses bioativos presentes na espécie apresentada. O propósito deste estudo consiste, em síntese, na condução de uma avaliação *in silico* dos efeitos tóxicos, das propriedades farmacocinéticas e também da atividade biológica dos compostos fenólicos previamente identificados e isolados na espécie vegetal.

2. METODOLOGIA

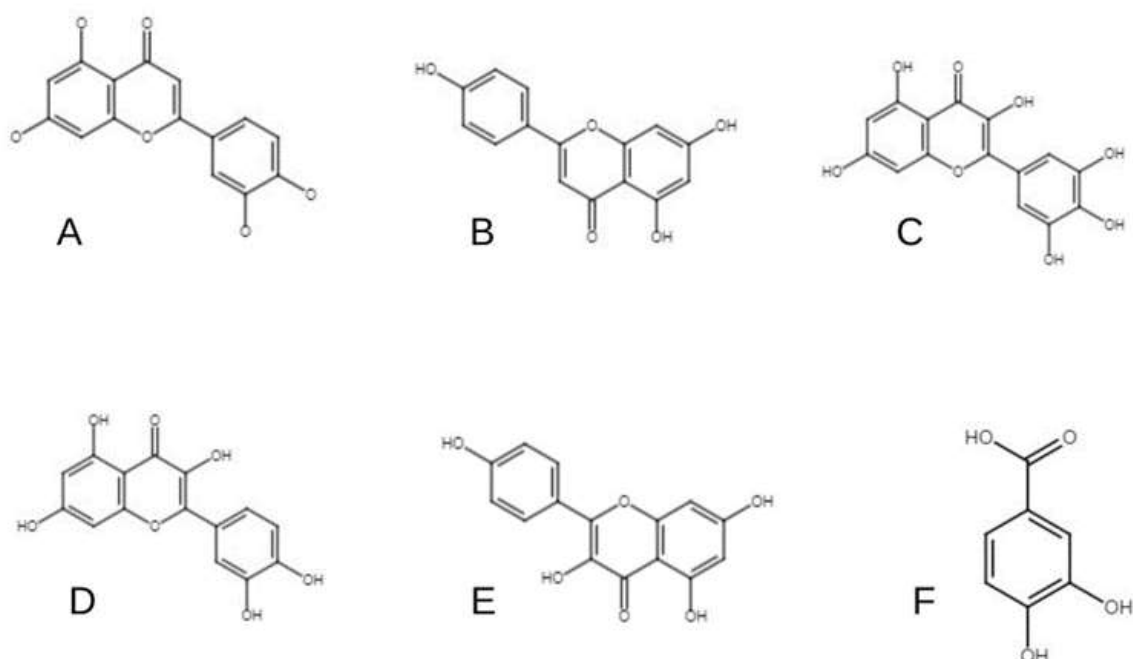
Trata-se de uma pesquisa experimental utilizando inúmeras abordagens computacionais para estimar a relevância do uso de *Melissa officinalis* L. como matéria prima na obtenção de fármacos seguros e eficazes, a partir da análise de sua composição química. Os compostos de metabólitos secundários selecionadas para o estudo foram determinadas a partir de um levantamento bibliográfico realizado entre dezembro de 2023 e janeiro de 2024, utilizando a base de dados Periódico Capes e as plataformas de busca: PubMed, Scielo e Google Acadêmico.

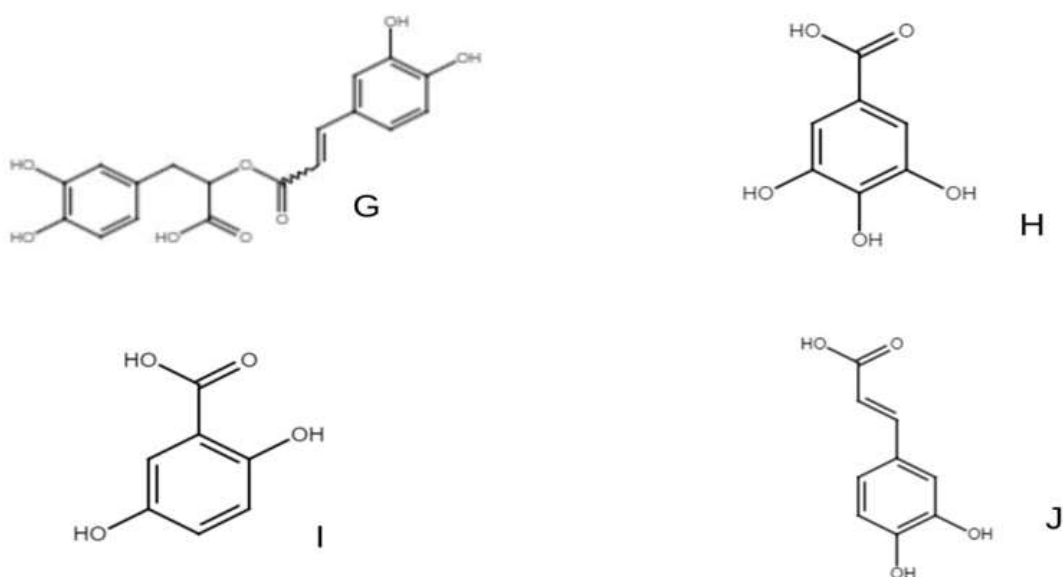
Os critérios utilizados para a devida inclusão dos trabalhos foram: artigos publicados em inglês e português, resumos e textos completos disponíveis nas bases de dados utilizadas, sendo priorizados trabalhos dispondo de moléculas isoladas de

flavonoides e ácidos fenólicos em *Melissa officinalis* L. e coerentes com a temática computacional proposta pelo título deste trabalho. A estratégia empregada na busca foi fundamentada na utilização dos descritores “HPLC” e “*Melissa officinalis*”, respectivamente, para a pesquisa das moléculas desejadas, e os descritores “In sílico”, “Predição” e “Biodisponibilidade” na busca pelas referências para elaboração da discussão.

Foram selecionados os seguintes compostos isolados nas folhas da espécie vegetal: Luteolina (A) (flavonoide), Apigenina (B) (flavonoide), Miricetina (C) (flavonoide), Quercetina (D) (flavonoide), Canferol (E) (flavonoide), Ácido Protocatecuico (F) (ácido fenólico), Ácido Rosmarínico (G) (ácido fenólico), Ácido Gálico (H) (ácido fenólico), Ácido Gentísico (I) (ácido fenólico), Ácido Caffeiro (J) (ácido fenólico) (Karasová, 2005; ADBELLATIF et al, 2023).

Figura 1: Compostos isolados de *Melissa officinalis*





Fonte: Aatoria Própria, (2024).

2.1 Programas utilizados

O desenho molecular e códigos computacionais das moléculas foram obtidos utilizando o programa Marvin Sketch (versão 2017.5), permitindo uma visualização 2D do composto (figura 1) e os códigos Smile e MDL Molfile. As propriedades físico-químicas (tabela 1) foram determinadas a partir do programa Home-ADMElab: ADMET Prediction, utilizando código no modelo Smile. A avaliação físico-química foi realizada levando em consideração a Regra dos 5 (RO5) de Lipinski adaptada para os valores TPSA de Verber, que estabelece um determinado intervalo para características específicas dos compostos, tais quais: massa molecular (MM) igual ou inferior ($\leq$) a 500 kDa, número de Aceitadores de Ligação de Hidrogênio (nALH) ≤ 10 , número de Doadores de Ligação de Hidrogênio (nDLH) ≤ 5 , coeficiente de partição octanol-água (LogP) ≤ 5 , TPSA ≤ 140 (Santos et al, 2018).

A determinação dos parâmetros farmacocinéticos (tabelas 2 e 3) (absorção, distribuição, metabolização e excreção) foi feita tal qual o método descrito por Dolabela (2008). Foi realizada com o auxílio do servidor online PreADMET/Tox: About, utilizando o código MDL Molfile para a predição in silico dos parâmetros. A análise farmacocinética foi realizada com o efetivo uso dos seguintes critérios: permeabilidade em células Caco2 (células obtidas a partir do adenocarcinoma do cólon humano,

apresentando inúmeras vias de transporte de fármaco através do epitélio do intestino) e MDCK (são células do rim canino que podem se diferenciar em epiteliais colunares semelhantes às células CACO2) (Alta >70 nm/sec, média 4-70 nm/sec e baixa <4 nm/sec) (Yazdanian, Glynn, Wright & Hawi, 1998); Absorção intestinal humana (baixa -0-20%; média 20-70%, e elevada $>70\%$) (Yee, 1997); Índice BBB (o valor de BBB da molécula diz respeito a sua facilidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e agir no Sistema Nervoso Central (SNC)) (com facilidade $>2,0$, moderada 2,0-0,1 e reduzida $<0,1$) e se há ligação à proteínas plasmáticas (PP) (alta afinidade à PP $>90\%$, fraca afinidade à PP $<90\%$) (A afinidade de ligação à proteína plasmática (PP) fornece informações sobre a ação do fármaco e sua disponibilidade, visto que fármacos com baixa afinidade geralmente são os mais disponíveis para transporte ou difusão através das membranas das células). Para a predição de metabolismo, foram utilizados os seguintes critérios: inibição ou não inibição de enzimas CYP (Dolabela, 2018).

Para a avaliação de toxicidade (tabela 4) foi utilizado o código MDL Molfile no programa PreADMET/Tox>About, que realiza (a partir da similaridade molecular, farmacóforos e modelos de aprendizado de máquinas) a previsão de inúmeros parâmetros de toxicidade relacionada a possível mutagenicidade das células, tais quais: toxicidade para cepas da bactéria *Salmonella typhimurium* (TA100_10RLI, TA100_NA, TA1535_10RLI, TA1535_NA) a partir do Teste de Ames e toxicidade em ratos e camundongos. Os resultados são avaliados em positivo ou negativo para toxicidade/mutagenicidade.

A atividade biológica (tabela 5) dos compostos analisados foi estimada utilizando como ferramenta o software PASS online (Prediction of Activity Spectra for Substances; WayDrug.com 2011 – 2023 Ver. 2.0), que possui uma previsão média de 96% ao predizer a atividade a partir dos critérios: características farmacológicas, mecanismo de ação, interações metabólicas e transportadores de enzimas, baseando-se em descritores estatísticos (Almeida, 2023). Os resultados são interpretados a partir da probabilidade de atividade (P_a) e probabilidade de inatividade (P_i), ambos expressos pelo software (Filimonov et al., 1995).

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Em relação às características físico-químicas, a massa molecular, todos os compostos apresentam uma massa molecular inferior a 500 KDa (Tabela 1). A massa molecular é um dos fatores que podem interferir na distribuição do fármaco, isso é, um

composto com massa molecular superior a 500 g/mol terá dificuldade na travessia da barreira hematoencefálica e também em atravessar as membranas biológicas por difusão passiva (Xavier, 2012), provavelmente, estes compostos podem ser distribuídos para o Sistema Nervoso Central e difundir-se por difusão passiva.

O composto C apresenta violação da regra em relação ao número de doadores de ligação de hidrogênio que se encontra em 6, uma vez que o intervalo permitido se encontra entre 0 e 5. Embora o aumento nas possibilidades de ligação de hidrogênio dentro de uma molécula possa contribuir para uma maior solubilidade em água (afirmação sustentada pela moderada lipofilicidade do composto C, pois apresenta um LogP igual a 1,694), esse aumento também dificulta a passagem pelas membranas celulares, porque aumentam o número de ligações a serem quebradas para a efetiva passagem da molécula do meio hidrofílico para o meio hidrofóbico representado pela bicamada de fosfolípídeos presente nas membranas das células e organelas (Xavier, 2012). Esse composto também apresenta violação da regra em relação aos padrões estabelecidos pela regra de Verber para tamanho de superfície polar (>140). Essa molécula provavelmente não irá apresentar uma boa biodisponibilidade oral caso venha a se tornar um fármaco (Almeida, 2019).

Nenhum dos compostos analisados aparenta violar o coeficiente de partição (LogP) que simboliza a razão no equilíbrio da molécula nas fases n-octanol e água (Leo, 1971), que indica característica lipofílica e deve se manter inferior a 5. Ademais, todos estão na considerada situação ótima para o coeficiente de partição, entre 0 e 3, indicando uma provável eficaz absorção gastrointestinal após a administração via oral (Xavier, 2012). As propriedades físico-químicas massa molecular, LogP e possibilidade de ligação de hidrogênio (HBA e HBD) influenciam na biodisponibilidade do fármaco (Xavier, 2012).

Tabela 1: Propriedades físico-químicas da *Melissa officinalis*.

Compostos	MM (g/mol)	LogP	HBA	HBD	TPSA
A	286,239	2,282	6	4	111,13
B	270,24	2,577	5	3	90,9
C	318,237	1,694	8	6	151,59
D	302,238	1,988	7	5	131,36
E	286,239	2,282	6	4	111,13

F	154,121	0,796	3	3	77,76
G	362,334	1,681	7	5	144,52
H	170,12	0,502	4	4	97,99
I	154,121	0,796	3	3	77,76
J	180,159	1,196	3	3	77,76

Legenda: MM: massa molecular, LogP: coeficiente de partição, HBA: número de grupos aceptores de ligação de hidrogênio, HBD: número de grupos doadores de ligação de hidrogênio, TPSA: área de superfície polar topológica. $MM \leq 500$; $\text{LogP} \leq 5$; $\text{HBA} \leq 10$; $\text{HBD} \leq 5$; $\text{TPSA} \leq 140$.

A permeabilidade de um composto aos tipos celulares CACO2 e MDCK indica a velocidade em que um fármaco é absorvido, influenciando em sua biodisponibilidade (Tabela 2). Os compostos A, B, E, F, G, H, I e J apresentam uma moderada permeabilidade para células CACO2 (entre 4 e 70 nm/seg), indicando uma razoável (embora não tão alta) velocidade de absorção após a administração oral do composto. Tal afirmativa para essas moléculas (A-J) representa uma realidade divergente da estipulada através do índice de Absorção Intestinal Humano (HIA), pois alguns desses compostos (A, B, E, F, I e J) apresentam um $\text{HIA} > 70\%$, apontando que teriam uma adequada absorção no trato gastrointestinal e poderiam alcançar concentrações terapêuticas eficazes no organismo humano.

Uma maior facilidade de absorção intestinal seria esperada também em relação ao caráter lipofílico de compostos, visto que possuem um LogP ótimo (entre 0 e 3). Embora o composto J apresente uma solubilidade moderada em células CACO2 (entre 4 e 70 nm/seg) (o que indicaria uma absorção não tão rápida), ele possui uma solubilidade alta em células MDCK (> 70 nm/seg), indicando que pode ser eficientemente absorvido pelas células epiteliais. Então, essa moderada solubilidade em células CACO2 pode indicar uma absorção intestinal não tão rápida, mas a alta solubilidade em células MDCK representa que, quando já absorvida, a molécula terá uma excelente permeabilidade celular em outros tecidos. O composto D apresenta uma solubilidade moderada em células MDCK (entre 4 e 70 nm/seg) e baixa em células CACO2 (< 4 nm/seg), com HIA também moderado (entre 20 e 70%).

Os compostos E, F, G, H, I e J apresentam uma fraca afinidade à PP ($< 90\%$), indicando que após a interação das moléculas com as proteínas plasmáticas (principalmente a Albumina), com o passar do tempo a fração do fármaco ligado à PP irá diminuir (podendo ocorrer pelo aumento de sua concentração plasmática, pois

quando duas moléculas competem por um sítio de ligação, uma pode ocasionar o desbloque da outra), aumentando sua fração livre e, conseqüentemente, sua atividade terapêutica (Oliveira, 1986). As moléculas A, B, C e D apresentam uma forte afinidade à PP (>90%), o que pode significar uma baixa biodisponibilidade no que tange à interação com os inúmeros tecidos do organismo humano (Tabela 2) (Moda, 2007).

Todos os compostos analisados apresentam uma absorção média (entre 0,1 e 2) em relação à BHE, sinalizando que podem agir no SNC, porém são considerados, em suma, seguros caso esse não seja o intuito da formulação farmacêutica, a medida a qual o recomendado para um fármaco é que não atravessa a BHE com grande facilidade, pois a chance de efeitos colaterais sobre o SNC seria maior (Bentes, 2016). As propriedades físico-químicas dos compostos podem influenciar nessa dificuldade em atravessar a BHE, pois nenhuma das moléculas apresenta uma elevada lipofilicidade (todas com LogP entre 0 e 3) e sabe-se que essa seria uma característica importante para uma maior absorção pela BHE, pois as células que a formam são ricas em lipídeos (Bertelli, 1994). Contudo, é importante ressaltar que a interação apolar não é a única característica a ser analisada em relação a ação de uma molécula sobre o SNC, uma vez que a existência de receptores específicos, que permitam sua entrada por difusão facilitada, também auxilia nesse processo (Soares, 2022). O composto J (Ácido Cafféico), por exemplo, apresentou uma importante capacidade neuroprotetora contra a neurotoxicidade induzida pelo ácido 3-nitropropiónico (3NP) em camundongos C57BL/6 machos nos ensaios *in vivo* realizados por Jia Bak (2016). Embora ainda não existam informações mais detalhadas e abrangentes sobre quais receptores cerebrais permitam a entrada do Ácido Cafféico, sabe-se que ele possui uma estrutura semelhante à Adenosina, então pode-se estimar que os receptores para Adenosina (A1 e A2A) auxiliam nesse processo (Dall’Igna, 2003). A propensão ao transporte por difusão do composto J é ressaltada por sua baixa afinidade à proteína plasmática (PP) (<90%). Logo, tal cenário pode se perpetuar para as demais moléculas analisadas (A, B, C, D, E, F, G, H e I) (Tabela 2).

Tabela 2. Farmacocinética da *Melissa officinalis* quanto absorção e distribuição.

COMPOSTO	ABSORÇÃO			DISTRIBUIÇÃO	
	MDCK	CACO2	HIA	PP%	BBB
A	Moderada	Moderada	Alta	Forte	Moderado
B	Moderada	Moderada	Alta	Forte	Moderado
C	Moderada	Baixa	Moderada	Forte	Moderado

D	Moderada	Baixa	Moderada	Forte	Moderado
E	Moderada	Moderada	Alta	Forte	Moderado
F	Moderada	Moderada	Alta	M/F	Moderado
G	Baixa	Moderada	Moderada	M/F	Moderado
H	Moderada	Moderada	Moderada	M/F	Moderado
I	Moderada	Moderada	Alta	M/F	Moderado
J	Alta	Moderada	Alta	M/F	Moderado

Legenda: Permeabilidade em células MDCK e Caco2 – alta >70 nm/sec, média 4-70 nm/sec e baixa <4 nm/sec; Absorção Intestinal Humana (HIA) – alta >70%, média 20-70% e baixa <20%; Ligação às proteínas plasmáticas (PP) – forte >90% e moderada a fraca <90%; atravessa a barreira hematoencefálica (BHE) – facilmente >2, moderado 2,0-0,1 e reduzidamente ou não atravessa <0,1.

Todos compostos (A-J) aparentam ser metabolizadas pela isoforma CY2D6, pertencente à superfamília de enzimas citocromo P450. Nenhum dos compostos apresenta inibição para essa isoforma. Todos os compostos (A-J) apresentam inibição às isoformas CYP2C9 e CYP3A4, e as moléculas A, B, C, D, F, H e I inibição à isoforma CYP2C19 (Tabela 3). Esse número elevado de isoformas inibidas pode representar uma maior probabilidade de interação entre as moléculas com outros fármacos, principalmente porque nenhuma apresentou inibição aos substratos das enzimas CYP2D6 e CYP3A4. Isso ocorre devido à competição entre o inibidor e substrato pelo mesmo sítio de ligação da enzima (De Lima Braz, 2018).

Tabela 3: Metabolismo referente a inibição e substrato de diferentes isoformas do sistema enzimático conhecido como citocromo P450 (CYP).

COMPOSTO	INIBIÇÃO				SUBSTRATO	
	CYP3A4	CYP2C19	CYP29	CYP2D6	CYP2D6	CYP3A4
A	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
B	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
C	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
D	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
E	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
F	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
G	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não
H	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não
I	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não

J	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não
----------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Legenda: Sim- mutagênico; Não- não mutagênico.

Todos os compostos (A-J) apresentaram atividade mutagênica em pelo menos uma estirpe da bactéria. As moléculas A, B, C, D, E, F, H, I e J apresentaram caráter mutagênico para o subtipo TA11_NA, indicando, possivelmente, que possam também apresentar propriedades semelhantes em células do organismo humano. Ademais, foi evidenciado que para os mesmos subtipos TA100 houve, em sua grande maioria, resultados divergentes dependendo da presença ou ausência de ativação metabólica por homogenato de fígado de rato 10%, + S9, ressaltando 9 das 10 moléculas com resultado negativo para mutagenicidade quando com ativação metabólica (TA100_10RLI), enquanto apenas 1 das 9 dos compostos teve resultado negativo para mutagenicidade em bactérias sem a ativação metabólica (Tabela 4). Isso indica que a mutagenicidade desses compostos pode ser inibida a partir do metabolismo das enzimas hepáticas (Cardoso, 2006).

Tabela 4: Toxicologia da *Melissa officinalis*.

COMPOSTO S	Toxicidade Mutagenicidade (TA)					Carcinogenicidade	
	100_1	100_N	1535_10	1535_N	Teste de	Ratos	Camund
	0RLI	A	RLI	A	Ames		ongos
A	-	+	-	-	M	+	+
B	+	+	-	-	M	+	+
C	-	+	-	-	M	+	-
D	-	+	-	-	M	+	-
E	-	+	-	-	M	+	-
F	-	+	+	-	M	+	-
G	-	-	-	+	M	+	-
H	-	+	+	-	M	+	-
I	-	+	+	+	M	+	-
J	-	+	+	-	M	+	-

Legenda: Positivo (+); Negativo (-); Mutagênico (M); Não Mutagênico (NM).

Os compostos estudados não se mostraram promissores para atividade antimicrobiana (Tabela 5), no entanto, essa predição não descarta que esses compostos possam ter alguma atividade relacionada a microrganismos (Flambó, 2008). Em síntese, a atividade antibacteriana de flavonoides e ácidos fenólicos não é comum (Verruck, Prudêncio & Silveira, 2018).

Tabela 5. Atividade Biológica dos compostos isolados.

Antimicrobiano					Efeito Sistêmico			
Composto	Antiviral	AFG	APT	ATB	VPT	AI	AO	HPP
A	-	-	-	-	+	+	-	-
B	-	-	-	-	+	-	-	-
C	-	-	-	-	-	-	+	-
D	-	-	-	-	+	-	+	+
E	-	-	-	-	+	-	+	-
F	-	-	-	-	-	-	-	-
G	-	-	-	-	-	-	-	-
H	-	-	-	-	-	-	-	-
I	-	-	-	-	-	-	-	-
J	-	-	-	-	+	-	-	-

Legenda: Probabilidade de atividade >0,7, -: Probabilidade de atividade <0,7. AFG- antifúngico; APT- antiprotozoário; ATB- antibacteriano; VPT- vasoprotetor; AI- antiinflamatória; AO-antioxidante; HPP- hepatoprotetor

Em relação à atividade biológica no efeito sistêmico, espera-se que os flavonóides possuam atividade antioxidante, como ficou verificado nos compostos C, D e E. Porém, alguns compostos apresentaram resultado negativo, resultado não esperado como nos compostos A, B, F e G. O composto A possui atividade vasoprotetor e antiinflamatória, principalmente, como potencial anticâncer (López- Lázaro, 2009). O composto B, J e C apenas demonstraram atividades vasoprotetoras e antioxidantes, respectivamente. Ressalta-se o composto D, que na predição obteve resultado positivo como vasoprotetor, anti-inflamatório, antioxidante e hepatoprotetor. Resultado em consonância com testes realizados in vitro (Behling, 2008). O composto E apresentou atividade antioxidante e vasoprotetora, um composto com bastante potencial de acordo

com a literatura (Devi, 2015). De acordo com o Pass Online, os compostos G, H e I não obtiveram nenhum resultado positivo com os parâmetros utilizados neste trabalho.

4. CONCLUSÃO

A similaridade estrutural encontradas entre fármacos conhecidos e esses compostos aqui analisados (A-J) fornecem possíveis alicerces para novos agentes terapêuticos. Dentre as moléculas analisadas, a quercetina (Composto D) demonstrou resultados mais promissores no que tange atividade biológica, farmacocinética e toxicidade. Portanto, além de ter boa permeabilidade celular, demonstrou também atividade antioxidante, vasoprotetora, hepatoprotetora e anti-inflamatória. Sendo assim, esse composto exibe um grande potencial a fim de se tornar um fármaco. Diante dessa possibilidade, deve-se levar em consideração as propriedades inibitórias do composto D sobre algumas enzimas do citocromo P450. Aumentar a inibição das enzimas do citocromo P450 pode intensificar a probabilidade de interações medicamentosas indesejadas. Essa investigação torna-se imprescindível ao considerar as propriedades antioxidantes e vasoprotetoras dos compostos, sendo recomendável empregar modelos *in vitro* para uma avaliação abrangente.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos Pet Farmácia UFPA, FNDE, FAPESPA e CAPES.

REFERÊNCIAS

ABDELLATIF, F. et al. HPLC–DAD analysis, antimicrobial and antioxidant properties of aromatic herb *Melissa officinalis* L., aerial parts extracts. **Food Analytical Methods**, v. 16, n. 1, p. 45-54, 2023.

ALMEIDA, Jullie Christye Andrade. Identificação de potenciais inibidores alostéricos frente a Subtilisina 1 de *Plasmodium falciparum*. **Anais dos Seminários de Iniciação Científica**, n. 23, 2019.

ALMEIDA, R. DE. A. **Utilização do programa Pass online para identificação de compostos orgânicos ativos no óleo essencial de *Pimenta dioica* L. como uma abordagem pedagógica na área de Química**, 2023.

BAK J.; KIM HJ.; KIM SY.; CHOI YS. Neuroprotective effect of caffeic acid phenethyl ester in 3-nitropropionic acid-induced striatal neurotoxicity. **Korean J Physiol Pharmacol**, v. 20, n.3, p.279-86. DOI: 10.4196/kjpp.2016.20.3.279. PMID: 27162482; PMCID: PMC4860370, 2016.

BERTELLI, M. S. B. *et al.*, Barreira hematoencefálica. p. 34-6. **Rev. cient. AMECS**, 1994.

BEHLING, E. V. *et al.* Flavonóide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2008.

BENTES, H. M. M. **Desenho de fármacos assistido por computador: aplicação à permeação através da barreira hematoencefálica**, 2016.

BANERJEE, P.; ECKERT, A.; SCHREY, A.; PREISSNER, R. ProTox-II: A webserver for the prediction of toxicity of chemicals. **Nucleic Acids Research**. 46. 10.1093/nar/gky318, 2018.

CARDOSO, A. R. *et al.* **Avaliação in silico do Potencial Inibitório da Luteolina em Dioclea virgata Frente à Enoil-ACP-Redutase de Plasmodium falciparum**. 2019.

CARDOSO, C. R. P. **Atividade mutagênica e ativadora da resposta imune celular induzidas por Byrsonima crassa Niedenzu e Byrsonima intermedia A. Juss.(Malpighiaceae)**, 2006.

DALL'LGNA, O.; PORCIÚNCULA, L.; SOUZA, D.; CUNHA, R.; & LARA, D. Neuroproteção pelo bloqueio do receptor A2A de cafeína e adenosina da neurotoxicidade β -amilóide. **Jornal Britânico de Farmacologia**, v. 138, 2003.

DE LIMA BRAZ, C. *et al.* Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. **Revista Médica de Minas Gerais**, 2018.

DEVI, K. P. *et al.* Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine. **Pharmacological research**, v. 99, p. 1-10, 2015.

DOLABELA, M. F. *et al.* **Estudo in silico das atividades de triterpenos e iridoides isolados de Himatanthus articulatus (Vahl) Woodson**, 2018.

FACHEL, Flávia Nathiely Silveira *et al.* Uma visão geral do potencial neuroprotetor do ácido rosmarínico e sua associação com sistemas de entrega baseados em nanotecnologia: Uma nova abordagem para o tratamento de doenças neurodegenerativas. **Neuroquímica Internacional** , v. 47-58, 2019.

FURTADO, Rafaella Neves. Potencial farmacológico de plantas medicinais no tratamento da depressão. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 8, n. 9, p. 1039-1046, 2022.

FERNANDES, Raquel. Maçã: compostos fenólicos e saúde. **Revista Interdisciplinar de Estudos em Saúde**, p. 29-33, 2019.

FLAMBÓ, D. F. A. L. P. **Atividades biológicas dos flavonoides: Atividade antimicrobiana**. Tese de Doutorado. [sn], 2013.

FILIMONOV, D. A. *et al.* The computerized prediction of the spectrum of biological activity of chemical compounds by their structural formula: the PASS system.

Prediction of Activity Spectra for Substance. **Eksperimental'naia i klinicheskaia farmakologiya**, v. 58, n. 2, p. 56-62, 1995.

KARASOVÁ, G., LEHOTAY, J., SÁDECKÁ, J., SKAČÁNI, I. e LACHOVÁ, M. (2005), Extração seletiva de derivados de ácido p -hidroxi-benzóico de material vegetal usando um polímero impresso molecularmente. **J. Setembro Ciência**, v. 28, p. 2468-2476. Disponível em: <https://doi.org.ez3.periodicos.capes.gov.br/10.1002/jssc.200500190>.

LEO, A.; HANSCH, C.; ELKINS, D.; LAW, A. H.; BEHAVIOR, B. N. **Chem Rev**, v. 71, 1971.

LÓPEZ-LÁZARO, Miguel. Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 9, n. 1, p. 31-59, 2009.

MADALENO, Isabel Maria. Plantas da medicina popular de São Luís, Brasil. **Boletim do Museu Paraense Emílio Goeldi. Ciências Humanas**, v. 6, p. 273-286, 2011.

MARTINS, M. B. G.; PASTORI, A. P. Anatomia foliar com ênfase nos tricomas secretores e análise cromatográfica do óleo essencial de *Melissa officinalis* L.(Lamiaceae). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 6, n. 2, p. 77-82, 2004.

MODA, T. L. Desenvolvimento de modelos in silico de propriedades de ADME para triagem de novos candidatos a fármacos. **São Paulo, Brazil: Universidade de São Paulo**, 2007.

MUZITANO, Michelle Frazão; RODRIGUES, Amélia Miranda Gomes. ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO: FLAVONOIDES COMO POSSÍVEL ESTRATÉGIA NEUROPROTETORA. **Biológicas & Saúde**, v. 2, n. 4, 2012.

OLIVEIRA, D. S. DE. Interação medicamentosa: Parte 1. **Caderno de Farmácia**, v. 2, n. 1, p. 3-20, 1986.

SANTOS et al. Abordagem didática para o desenvolvimento de moléculas bioativas: regra dos cinco de Lipinski e preparação de heterociclo 1, 3, 4-oxadiazol em forno de micro-ondas doméstico. **Química Nova**, v. 41, p. 110-115, 2018.

SILVA, Nathalia Lucca et al. Determinação da atividade antioxidante e do teor de flavonoides totais equivalentes em quercetina em extrato aquoso de folhas de *Cymbopogon citratus* (dc) stapf e *Melissa officinalis* lam obtidos por decocção. **Conexão Ciência, Formiga-MG**, v. 12, n. 1, p. 46-53, 2017.

SOARES, V. HP. **Farmacologia do sistema nervoso central**. Difusão Editora, 2022.

TORRES, Marjorie Lujan Marques et al. **Efeito protetor da ração enriquecida com açaí (Euterpe oleracea) no quadro de malária cerebral experimental**. 2018.

XAVIER, A. DE L. **Design Teórico, Síntese Multicomponente e Comprovação Experimental da Atividade Antinociceptiva de Pirimidinonas em Camundongos**

através das vias Intraperitoneal e Oral. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco, 2012.

VERRUCK, S.; PRUDENCIO, E. S.; DA SILVEIRA, S. M.. Compostos bioativos com capacidade antioxidante e antimicrobiana em frutas. **Revista do Congresso Sul Brasileiro de Engenharia de Alimentos**, 2018.

YAZDANIAN M.; GLYNN SL.; WRIGHT JL.; HAWI A. Correlating partitioning and Caco-2 cell permeability of structurally diverse small molecular weight compounds. **Pharm Res**, v. 15, n. 9 p. 1490-1494, 1998.

