Anais do Congresso Brasileiro de Iniciação Científica
(https://periodicos.unisanta.br/COB)

ISSN 2317-1316

AVALIAÇÃO *IN SILICO* DA ECOTOXICIDADE DE PRODUTOS GERADOS A PARTIR DO CONSUMO DE CALÊNDULA (*Calendula officinalis*)

IN SILICO ASSESSMENT OF THE ECOTOXICITY OF PRODUCTS GENERATED FROM THE CONSUMPTION OF POT MARIGOLD *(Calendula officinalis)*

Marcelo dos Reis Crisanto Filho, Luciana Lopes Guimarães

Universidade Santa Cecília, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Farmácia
E-mail para contato: marcelocrisanto0@gmail.com

RESUMO - Este estudo avaliou in silico a toxicidade aguda de produtos gerados a partir do metabolismo do marcador químico hiperosídeo derivados do consumo da Calendula officinalis em organismos aquáticos, utilizando o software ECOSAR v1.11 e os resultados classificados de acordo com a Diretiva 93/67/CEE. Os resultados revelaram que o metabólito quercetina apresentou toxicidade aguda relevante, sendo classificado como extremamente tóxica para algas verdes. Conclui-se que produtos do metabolismo gerados a partir do consumo de fitoterápicos podem impactar ecossistemas aquáticos.

Palavras-chave: Ecotoxicidade; Fitoterápicos; Metabólitos; Poluentes emergentes; ECOSAR

ABSTRACT - This study evaluated, in silico, the acute toxicity of metabolites derived from the chemical marker hyperoside found in Calendula officinalis on aquatic organisms, using ECOSAR v1.11 software. The results were classified in accordance with Directive 93/67/EEC. The findings revealed that the metabolite quercetin exhibits significant acute toxicity, being classified as extremely toxic to green algae. It is concluded that metabolic products generated following the consumption of herbal medicinal products may have an impact on aquatic ecosystems.

Keywords: Ecotoxicity; Herbal medicines; Metabolites; Emerging pollutants; ECOSAR

1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais tem se destacado como uma alternativa terapêutica natural e tradicional para o tratamento de diversas condições inflamatórias, especialmente em função da

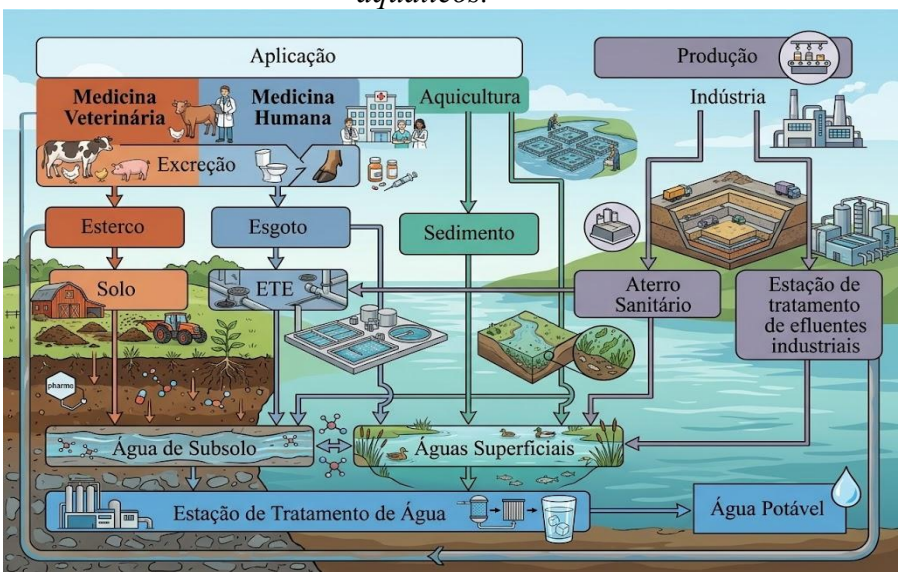
ISSN 2317-1316

crescente demanda por produtos com menor toxicidade e menos efeitos colaterais em relação aos fármacos sintéticos (Bent, 2008; Fabricant & Farnsworth, 2001). Compostos bioativos presentes em fitoterápicos, como sesquiterpenos, alcalóides e glicosídeos, possuem propriedades farmacológicas comprovadas. Contudo, o seu processamento pelo organismo humano envolve uma complexa rede de metabolização que inclui não apenas as vias enzimáticas do hospedeiro (como as reações hepáticas de fase I e II), mas também a ação direta da microbiota intestinal (Liu et al., 2022). O trato gastrointestinal abriga uma vasta comunidade microbiana cujas enzimas fermentativas e transformadoras são capazes de modificar quimicamente compostos orais, alterando a estrutura, a bioatividade, a eficácia e a toxicidade desses fitocompostos (Liu et al., 2022). Essa biotransformação microbiana e hepática pode gerar metabólitos cujas propriedades toxicológicas e ambientais ainda são pouco conhecidas.

A preocupação com os impactos ambientais de substâncias derivadas de plantas medicinais (assim como para os fármacos sintéticos) se intensifica quando se considera que, após o consumo e a metabolização moldada, em grande, parte pelas interações entre os compostos bioativos e a microbiota intestinal (Liu et al., 2022), esses metabólitos são posteriormente excretados, chegando aos sistemas aquáticos por meio do esgoto doméstico e do tratamento incompleto em estações de tratamento de água e esgoto (Ternes et al., 2004; Monteiro & Boxall, 2010). Estes metabólitos derivados podem apresentar toxicidade diferencial e afetar organismos aquáticos sensíveis, como algas, crustáceos e peixes, que ocupam diferentes níveis tróficos e desempenham papéis essenciais na manutenção do equilíbrio dos ecossistemas (Ankley & Villeneuve, 2006; Barbour et al., 1999). As possíveis rotas de entrada para fármacos e metabólitos humanos estão mostradas na figura 1.

ISSN 2317-1316

Figura 1. Possíveis rotas de entrada para fármacos (e metabólitos) em ecossistemas aquáticos.



Fonte: Adaptado de Bila e Dezotti (2003) com o uso de Inteligência Artificial através da ferramenta Gemini (Google).

Apesar da percepção comum de que fitoterápicos são ecologicamente menos impactantes, evidências recentes mostram que a bioatividade residual dos metabólitos pode levar a efeitos adversos ambientais ainda não totalmente compreendidos, como interferência no crescimento algal, toxicidade aguda em crustáceos e alterações no comportamento e fisiologia de peixes (Fent et al., 2006; Kümmerer, 2009). Dessa forma, avaliar o potencial ecotoxicológico desses metabólitos é fundamental para garantir uma gestão ambiental sustentável e a segurança dos recursos hídricos.

Diante da complexidade dos processos metabólicos humanos e da diversidade estrutural dos metabólitos, os testes experimentais convencionais para avaliação ecotoxicológica tornam-se onerosos e demorados. Nesse contexto, o uso de ferramentas *in silico*, como a plataforma EPI Suite e o software ECOSAR, oferece uma alternativa eficaz para a predição das propriedades físico-químicas e da toxicidade em múltiplos organismos aquáticos (Patlewicz et al., 2014; Tong et al., 2021). Essas ferramentas utilizam modelos quantitativos estruturais-atividade (QSAR) para estimar parâmetros ambientais e toxicológicos, auxiliando na triagem rápida de substâncias com potencial risco ambiental.

ISSN 2317-1316

Este trabalho propõe uma investigação *in silico* da toxicidade aguda em organismos aquáticos focada nos produtos gerados a partir do metabolismo do marcador químico hiperosídeo, derivados a partir do consumo da calêndula (*Calendula officinalis)*. A avaliação foi realizada por meio da aplicação modelos computacionais (ECOSAR), buscando-se prever o potencial ecotoxicológico destes compostos de organismos representantes em três níveis tróficos: algas, crustáceos e peixes.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Inicialmente buscou-se as informações sobre os principais produtos gerados a partir do uso da calêndula (*Calendula officinalis)* e o metabolismo de seu marcador químico referência (hiperosídeo) (tabela 1). Os dados foram obtidos a partir da consulta em bancos públicos de compostos químicos e farmacológicos, como PubChem, ChemSpider, DrugBank, além da literatura científica especializada.

Tabela 1: Fitoterápico selecionado no presente estudo, seus marcadores químicos e os produtos gerados a partir do metabolismo.

Fitoterápico	**Marcador químico**	**Metabólitos***	**Referência (metabólitos)**
Calendula officinalis	Hiperosídeo	Quercetina	Yang et al., 2013
		3, 4-dihydroxyphenylacetic acid	Yang et al., 2013
		3, 4-dihydroxyphenylbenzoic acid	Yang et al., 2013

*Metabólitos produzidos por bactérias da microbiota intestinal humana (Yang et al., 2023)

A toxicidade aguda e crônica foi estimada para organismos representantes em três níveis tróficos aquáticos: algas verdes, crustáceos (*Daphnia*) e peixes. As relações estrutura-ecotoxicidade em diferentes organismos aquáticos foram exploradas por meio do software ECOSAR v1.11, presente na plataforma EPI Suite® v4.11 (USEPA, 2012), utilizando os códigos SMILES para cada molécula selecionada neste estudo, obtidos da base de dados Pubchem (2026). O EPI Suite opera como uma ferramenta preditiva, estimando o comportamento de substâncias orgânicas a partir de sua estrutura molecular, utilizando o método de contribuição de grupos para dividir a molécula em fragmentos e somar valores

ISSN 2317-1316

numéricos predefinidos. As relações estrutura-atividade desse programa foram desenvolvidas por classificação/subclassificação de produtos químicos com base na similaridade estrutural e na semelhança dos níveis de efeitos medidos a partir de dados de toxicidade aquática (MARZABAL et al., 2022). Os dados obtidos via ECOSAR foram organizados em tabelas comparativas.

A classificação da toxicidade das substâncias foi realizada com base nos critérios ecotoxicológicos internacionais. Para categorizar o nível de toxicidade a partir dos valores de CE_{50} e LC_{50} estimados para os diferentes níveis tróficos, adotou-se os parâmetros estabelecidos pela Diretiva Europeia 93/67/CEE , conforme detalhado na Tabela 2.

Tabela 2: Classificação da toxicidade para os efeitos de substâncias lançadas no ambiente aquático.

Não tóxico	**Nocivo**	**Tóxico**	**Muito tóxico**	**Extremamente tóxico**
CE_{50} >100mg/L	CE_{50} entre 10 e 100mg/L	CE_{50} entre 1 e 10mg/L	CE_{50} entre 0,1 e 1mg/L	CE_{50} <0,1 mg/L

Concentração Letal Média (CL50); Concentração Efetiva Média (CE50).
Fonte: EC, 1993

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os valores obtidos na avaliação da toxicidade aguda e a classificação da toxicidade estão mostrados na tabela 3.

Tabela 3: Valores de toxicidade aguda para organismos aquáticos.

Metabólito	Organismos Aquáticos	Toxicidade aguda (CL_{50}/CE_{50}) mg/L	Classificação (Diretiva 93/67/CEE)***
Quercetin	Peixes	8,146*	**Tóxico**
	Daphnia	22,656*	**Nocivo**
	Algas Verdes	0,682*	**Extremamente tóxico**

ISSN 2317-1316

3, 4-dihydroxyphenylacetic acid	Peixes	73639,4**	Não tóxico
	Daphnia	10608,00**	Não tóxico
	Algas Verdes	116,11**	Não tóxico
3, 4-dihydroxyphenylbenzoic acid	Peixes	77,82**	**Nocivo**
	Daphnia	533,68**	Não tóxico
	Algas Verdes	37,15**	**Nocivo**

Vinyl/Allyl Alcohols; **Phenols, Poly -acid; * A classificação dos fármacos baseada na diretiva europeia 96/67/CEE mostrada na tabela está de acordo com o grupo químico e espécie que mostrou maior sensibilidade na predição de ECOSAR*

Para fins comparativos, foi realizada uma análise com os resultados de toxicidade aguda do marcador químico referência do mesmo fitoterápico (Crisanto-Filho et al., 2025).

Tabela 4: Classificação dos resultados obtidos na avaliação da toxicidade aguda dos marcadores químicos dos fitoterápicos, de acordo com a diretiva europeia 93/67/CEE

Marcador químico (Fitoterápico)	ALGAS VERDES	*DAPHNIA*	PEIXES
Hiperosídeo (calêndula)	Não tóxico	Não tóxico	**Nocivo**

Fonte: Crisanto Filho et al., 2025

Ao compararmos os resultados de toxicidade com o de marcador químico do fitoterápico selecionado, podemos observar que, em geral, o marcador químico referência (hiperosídeo) apresenta uma classificação toxicidade mais atenuada em relação com seus produtos gerados a partir do seu metabolismo, com destaque para a quercetina. Apesar do papel protetor já reportado para a quercetina, a alta toxicidade mostrada pela avaliação *in silico* pode ser estar relacionada por suas características físico-químicas, visto que essa aglicona flavonoide possuí múltiplos grupos hidroxila que intensificam a reatividade e a atividade biológica, esse mesmo atributo estrutural que confere forte capacidade bioativa e antioxidante à molécula também pode exacerbar efeitos citotóxicos e estresse oxidativo, os quais são posteriormente atenuados após a biotransformação microbiana e conversão em metabólitos de menor reatividade (Behling et al., 2004).

ISSN 2317-1316

Além da modificação estrutural inerente às vias metabólicas do hospedeiro, a microbiota intestinal desempenha um papel determinante na modulação do perfil toxicológico final dos compostos liberados no ambiente. O trato gastrointestinal abriga um complexo microbiano com capacidade enzimática para biotransformar fitocompostos e flavonoides, como exemplo da quercetina (Liu et al., 2022). Visto que a composição da microbiota humana varia amplamente entre indivíduos em função de fatores dietéticos e fisiológicos, a proporção e a natureza dos metabólitos excretados nos efluentes domésticos também flutuam, evidenciando que a ecologia microbiana humana é um fator dinâmico e crítico na predição real do risco ecotoxicológico e na gestão dos recursos hídricos.

4 CONCLUSÃO

As análises *in silico* para os produtos gerados à partir do metabolismo do hiperosídeo revelaram uma toxicidade expressiva para o metabólito quercetina em organismos aquáticos. Os resultados obtidos no presente reforçam a urgência de tratar metabólitos de fitoterápicos sob a ótica de poluentes emergentes. A metodologia *in silico* mostrou-se uma ferramenta de triagem ágil e de alta relevância preventiva, cumprindo com as metas de desenvolvimento sustentável ao apontar alvos prioritários para futuros testes de monitoramento ambiental *in vitro* e *in vivo*.

5 DECLARAÇÃO DE USO DE IA

Durante a elaboração deste trabalho, utilizou-se a ferramenta Gemini (Google) para gerar a figura 1 a partir das informações do trabalho de Bila e Dezotti (2003). O conteúdo gerado foi revisado, editado e validado pelos autores, que assumem total responsabilidade pelo texto final.

6 REFERÊNCIAS

ANKLEY, G. T.; VILLENEUVE, D. L. The fathead minnow in aquatic toxicology: past, present and future. Marine Environmental Research, v. 62, p. S203-S207, 2006.

BARBOUR, M. T.; GERRITSEN, J.; SNYDER, B. D.; STRIBLING, J. B. Rapid Bioassessment Protocols for Use in Streams and Wadeable Rivers: Periphyton, Benthic Macroinvertebrates and Fish. 2. ed. EPA 841-B-99-002. Washington, D.C.: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Water, 1999.

ISSN 2317-1316

BEHLING, E. V., SENDAO, M. C., FRANCESCATO, H. D. C., ANTUNES, L. M. G., & BIANCHI, M. D. L. P.. Flavonóide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. *Alimentos e Nutrição Araraquara*, *15*(3), 285-292, 2008

BENT, S. Herbal medicine: the top 25 open questions. The American Journal of Medicine, v. 121, n. 11, p. 939-949, 2008.

BILA, D. M., DEZOTTI, M. (2003). Fármacos no meio ambiente. Química nova, 26(4), 523-530.

CRISANTO FILHO, M., ROVERI, V., SANTOS, P., POVOAS, M., TOMA, W., GUIMARÃES, L. L. . AVALIAÇÃO ECOTOXICOLÓGICA IN SILICO DE MARCADORES QUÍMICOS DE FITOTERÁPICOS E PRINCÍPIOS ATIVOS SINTÉTICOS COM AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA. In Anais do Congresso Brasileiro de Iniciação Científica (pp. 477-484), 2025.

DAUGHTON, C. G.; TERNES, T. A. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? Environmental Health Perspectives, v. 107, supl. 6, p. 907-938, 1999.

EUROPEAN COMMISSION (EC). Commission Directive 93/67/EEC of 22 July 1993 laying down the principles for the assessment of the effects of certain substances on the environment. Official Journal of the European Communities. 1993 Jul 22;L227:1–5.

FABRICANT, D. S.; FARNSWORTH, N. R. The value of plants used in traditional medicine for drug discovery. Environmental Health Perspectives, v. 109, supl. 1, p. 69-75, 2001.

GONZALEZ, M.; TARAZONA, J. V. Ecotoxicity and environmental safety assessment of metabolites and bioactive plant compounds in aquatic ecosystems. Journal of Hazardous Materials, v. 285, p. 340-350, 2015.

KÜMMERER, K. The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. Journal of Environmental Management, v. 90, n. 8, p. 2354-2366, 2009.

LIU, JUAN et al. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. Aging and Disease, v. 13, n. 4, p. 1106–1126, 2022.

PATLEWICZ, G. et al. Use of (Q)SARs, read-across and *in silico* models in chemical risk assessment and ecotoxicology. Regulatory Toxicology and Pharmacology, v. 69, n. 1, p. 56-69, 2014.

ISSN 2317-1316

PUBCHEM. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/ Acesso em 17.10.2026.

RODRIGUES, F. et al. Bioactive compounds from medicinal plants: Anti-inflammatory activity, human metabolism, and environmental impact. Phytomedicine, v. 42, p. 112-124, 2018.

SAHU, P. K.; KAR, S.; GHOSH, S.; MISRA, A. Harpagoside and its metabolites: Recent advances in pharmacological activities, extraction techniques, and analytical methods. Fitoterapia, v. 180, p. 106200, 2025.

TONG, F. et al. Application of QSAR and *in silico* models for aquatic toxicity prediction of emerging organic contaminants. Ecotoxicology and Environmental Safety, v. 215, p. 112150, 2021.

USEPA - United States Environmental Protection Agency. EPI Suite® v.4.11. The Estimation Programs Interface. (2012). https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/download-epi-suitetm-estimation-program-interface-v411.

YANG, J., QIAN, D., GUO, J., JIANG, S., SHANG, E. X., DUAN, J. A., & XU, J. Identification of the major metabolites of hyperoside produced by the human intestinal bacteria using the ultra performance liquid chromatography/quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. Journal of ethnopharmacology, 147(1), 174-179, 2013.