

PLANTAGO MAJOR L. (PLANTAGINACEAE): TOXICIDADE AGUDA E ATIVIDADE ANTINOCEPTIVA

Diandra Araújo da Luz¹; Klaylton Sousa Lopes¹; Cristiane do Socorro Ferraz Maia²; Pergentino José da Cunha Souza²; Enéas de Andrade Fontes Júnior³

¹Acadêmico de Farmácia; ²Doutorado em Ciências da Saúde; ²Doutorado em Farmacologia; ³Mestrado em Neurociências e Biologia Celular

diandra.arluz@gmail.com

Universidade Federal do Pará (UFPA)

Introdução: A dor é uma resposta a um evento indesejável associado à lesão tecidual, mas pode originar-se independentemente de qualquer causa predisponente óbvia ou persistir por muito tempo depois que a lesão precipitante esteja resolvida (Rang *et al*, 2008). Quando associada a uma lesão, o processo inflamatório subjacente a esta, através da liberação de mediadores pró-inflamatórios (tais como bradicinina, derivados do ácido aracônico, histamina, neuropeptídios etc.), provocará a sensibilização dos nociceptores, que são os receptores responsáveis pelo envio de estímulos da percepção de dor. Apesar de ser um mecanismo fisiológico de proteção, a dor ocorre por muitas vezes de forma a limitar ou incapacitar indivíduos para sua atividade normal, sendo a principal causa de afastamento da atividade laboral. Apesar do vasto arsenal de medicamentos analgésicos, a maioria esbarra em reações adversas que limitam seu uso. As plantas medicinais são reconhecidas mundialmente como fonte de novos fármacos aplicáveis ao tratamento da dor, assim como, representam uma alternativa aos medicamentos industrializados. A espécie *Plantago major* L. (Plantaginaceae), é uma planta herbácea conhecida como trançagem, que ocorre espontaneamente nas regiões de clima temperado ou subtropical, sendo facilmente cultivada no Brasil. Popularmente é usada para tratamento de doenças de pele, doenças infecciosas, problemas relacionados com os órgãos digestivos, respiratórios, órgãos, reprodução, circulação, contra tumores, para alívio da dor e da febre (Samuelsen, 2000). O infuso das folhas é usado como gargarejo no combate às inflamações da boca, garganta, gengivas sangrentas e parotidites. É, no entanto, necessário discernir a crença de que o natural é benéfico, não causando qualquer tipo de agravo à saúde. Neste contexto, evidencia-se uma carência de estudos voltados tanto a avaliação das indicações tradicionais ao uso de espécies vegetais quanto a segurança e riscos associados ao seu uso. **Objetivo:** O presente estudo buscou verificar a toxicidade aguda oral e atividade antinociceptiva do Extrato Etanólico das folhas da espécie vegetal *Plantago major* (EEPm). **Métodos:** Foram utilizados camundongos machos albinos da espécie *Mus musculus*, Suíços, pesando entre 20 e 32g; cedidos pelo Biotério do Instituto Evandro Chagas, mantidos no biotério de experimentação da Faculdade de Farmácia (ICS/UFPA), em ciclo de claro/escuro de 12h com temperatura controlada e ração e água *ad libitum*. O projeto obteve parecer favorável em comitê de ética (MED 010/2008). A toxicidade foi determinada de acordo com a OECD 425 (2008). No estudo de atividade sobre a nocicepção, os animais (n=10/tratamento; total =100) em jejum de 12h (com água a vontade) foram tratados com água destilada (controle; via oral), indometacina (padrão; 5mg/kg; via oral) e três doses (200, 500 e 700mg/Kg; via oral) do EEPm por via oral. Uma hora após o tratamento os animais foram conduzidos ao teste de contorções pelo ácido acético ou da formalina. O ácido acético (0,6% v/v) foi administrado por via intraperitoneal em 50 animais. Já no teste da formalina foi injetado 20µL de formalina (2,5%) na pata posterior direita, também em 50 animais. O teste do ácido acético é um modelo de nocicepção simples e pouco específico, que permite avaliar a atividade antinociceptiva de várias substâncias que atuam tanto em nível central quanto periférico.

O teste consiste em observar os números de contorções abdominais, acompanhadas pela extensão de, pelo menos, uma das patas traseiras (o que indica a percepção da sensação dolorosa) no intervalo de 20 minutos, iniciado 10 minutos após a administração do ácido acético. O teste da formalina consiste em injetar uma substância irritante no espaço subcutâneo plantar da pata traseira de ratos ou camundongos, determinando o surgimento de alterações comportamentais, traduzidas por respostas motoras características que permitem avaliar a intensidade da resposta nociceptiva ao estímulo químico. A resposta nociceptiva é medida pela observação do tempo que o animal permanece lambendo, agitando ou mordendo a pata injetada. Este método permite evidenciar dois tipos de dor: a dor de origem neurogênica (estimulação direta dos neurônios nociceptivos) que ocorre nos primeiros 5 minutos depois da injeção da formalina e à dor inflamatória que ocorre entre 15 a 30 minutos depois da administração da formalina (ocasionada pela liberação de mediadores inflamatórios). Os resultados foram expressos como média \pm erro padrão da média. As diferenças entre os grupos foram testadas com base na Análise de Variância (ANOVA), seguida pelo Teste de Newman Keuls ($P < 0,05$). **Resultados/Discussão:** Quando administrado em dose de 5000mg/Kg, o EEPm não promoveu morte ou alterações comportamentais significativas, sendo, de acordo com o modelo proposto, classificado como droga de baixíssima toxicidade. Quando utilizado em pré-tratamento, o extrato foi capaz de reduzir, de forma dose dependente, as contorções induzidas pelo ácido acético (Controle- $63,75 \pm 2,3$; EEPm 200- $53 \pm 0,68$; EEPm 500- $31 \pm 1,95$; EEPm 700- $13,5 \pm 2,52$; Indometacina- $1,5 \pm 0,66$). Estudos realizados com extrato aquoso demonstraram a capacidade desta espécie em inibir a síntese de prostaglandinas pela ação sobre a ciclooxigenase (SAMUELSEN, 2000). Considerando a importante participação destes mediadores na contorção abdominal induzida pelo ácido acético, é possível evidenciar sua ação do tipo anti-inflamatória sobre os mecanismos periféricos da dor semelhante aos anti-inflamatórios não esteroides. Diferente de outros estudos, realizados com extratos aquosos, o EEPm foi capaz de reduzir a percepção nociva nas fases neurogênica (Controle $-74 \pm 4,36$ s; EEPm 200 $-27,6 \pm 4,53$ s; EEPm 500- $22,4 \pm 3,77$ s; EEPm 700 $-42 \pm 2,3$ s; Morfina 4mg/kg $-9,5 \pm 1,5$ s) e inflamatória do teste da formalina (Controle- $57,67 \pm 0,88$ s; EEPm 200 $-0,6 \pm 0,24$ s; EEPm 500 $-0,2 \pm 0,2$ s; EEPm 700 -0 s; Morfina 4mg/kg- $11,6 \pm 2,43$ s). Este achado denota que a atividade analgésica desta espécie envolve não somente mecanismos antiflogísticos, mas também a inibição das vias neuronais de percepção e condução da dor. **Conclusão:** O presente estudo revelou que o extrato etanólico das folhas da *P. major* possui baixíssima toxicidade, sendo também dotado de propriedades antinociceptivas sobre estímulos de natureza inflamatória e neurogênica, proporcionais às doses administradas. Estudos complementares estão sendo realizados com propósito de elucidar os mecanismos bioquímicos relacionados às atividades antinociceptivas.

Referências:

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 6 ed. São Paulo: Ed. Elsevier, 2008.

SAMUELSEN, A.B. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. **Journal of Ethnopharmacology**. Oslo, v. 71, p. 1-21, 2000.