

IRRITAÇÃO/CORROSÃO OCULAR AGUDA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Origanum vulgare*

GABRIELA DE ALBUQUERQUE¹; ROSEMA SANTIN²; JOÃO ROBERTO
BRAGA DE MELLO³; CLAUDIA GIORDANI⁴; FERNANDA BASTOS DE
MELLO⁵; MARLETE BRUM CLEFF⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – gabialbuquerque@hotmail.com

²Médica Veterinária Autônoma – rosema.santin@gmail.com

³Universidade Federal do Rio Grande do Sul – jmello@gabinete.ufrgs.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – claarte@hotmail.com

⁵Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – fernanda.mello@ufrgs.br

⁶Universidade Federal de Pelotas – emebrum@bol.com.br

1. INTRODUÇÃO

A fitoterapia vem sendo utilizada desde épocas remotas e já é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), principalmente em países em desenvolvimento por ser uma alternativa viável, visto que seu custo é diminuído (REZENDE, 2002). Apesar de grande parte da população utilizar algum tipo de fitoterápico, existe um número crescente de estudos científicos comprovando a toxicidade de plantas, que na maioria das vezes são usadas sem restrições (OLIVEIRA, 2006). Com isso, a farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos é uma preocupação emergente abordando a necessidade de identificação dos efeitos adversos, quantificar os riscos e assim permitir seu uso seguro e eficaz (SILVEIRA 2008). Neste contexto, objetivou-se avaliar a irritação/corrosão ocular aguda do óleo essencial de *Origanum vulgare* a 3% em modelo experimental.

2. METODOLOGIA

O orégano (*Origanum vulgare*) foi adquirido de distribuidor comercial com certificado de qualidade e origem, sendo extraído o óleo essencial das folhas por hidrodestilação em aparelho Clevenger no Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Em seguida, o óleo foi preparado em uma formulação a 3% (duas vezes a maior concentração encontrada nos testes de ação antifúngica *in vitro*) em farmácia de manipulação veterinária utilizando como base loção não iônica e pH final de 6,5. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética e Experimentação Animal (CEEA) da UFPEL (nº2432) e o teste de toxicidade *in vivo* foi realizado de acordo com a Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD).

Para o teste de irritação/corrosão ocular aguda foram utilizados três coelhos albinos (*Oryctolagus cuniculus*), Nova Zelândia, machos, adultos e hígdos sendo mantidos em gaiolas individuais e com dieta apropriada e água *ad libitum*, e o ambiente foi mantido em condições controladas de umidade e temperatura. Todas as avaliações foram realizadas por três observadores simultaneamente e após o período experimental, os animais foram eutanasiados conforme Resolução nº 1000, de 12 de maio de 2012 do CFMV.

Nas 24 horas que antecederam o experimento, os animais passaram por exame físico e oftálmico. Antes da administração da substância (desafio) foi instilado anestésico local nos olhos dos animais, e após 15 minutos foi aplicado o óleo essencial de orégano a 3% (dose única) em um dos olhos de cada animal, sendo o outro olho (sem tratamento) o controle. O teste foi realizado em um animal somente e após os resultados foi realizado nos outros dois animais.

Durante as avaliações, foi utilizado oftalmoscópio e fluoresceína para visualização do comprometimento da córnea, com exceção do exame após 1h da aplicação. Após 24h da aplicação da substância foi realizada lavagem com solução fisiológica (NaCl 0,9%). O exame oftálmico foi realizado após 1, 24, 48 e 72h da aplicação da substância. As lesões oculares na córnea, íris, conjuntiva e pálpebras foram classificadas em escores conforme descrito pela OECD 405 (2002) (Tabela1).

Tabela 1 – Graduação em escores das lesões na córnea, íris, conjuntiva e pálpebras 150 segundo OECD 405 (2002)

CÓRNEA	Escore
Sem ulceração nem opacidade	0
Áreas de opacidade dispersas ou difusas, detalhes da íris claramente visíveis	1
Áreas translúcidas facilmente discerníveis, detalhes da íris ligeiramente obscuros	2
Áreas mascaradas, detalhe da íris completamente invisível e tamanho da pupila pouco discernível	3
Opaca, íris invisível	4
ÍRIS	Escore
Normal	0
Dobras mais profundas, congestão, edema, hiperemia pericorneana moderada ou vasos injetados (qualquer uma ou todas essas alterações ou a combinação de algumas delas), íris ainda reage à luz (reação lenta é positiva)	1
Ausência de reação à luz, hemorragia, destruição do tecido (qualquer uma ou todas)	2
CONJUNTIVA	Escore
Normal	0
Hiperemia de alguns vasos sanguíneos (olhos injetados)	1
Coloração púrpura difusa, vasos sanguíneos dificilmente discerníveis	2
Coloração vermelha difusa	3
PÁLPEBRAS	Escore
Normal	0
Qualquer edema anormal	1
Edema considerável com eversão parcial das pálpebras	2
Edema com as pálpebras parcialmente fechadas	3
Edema com mais da metade das pálpebras fechadas	4

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre todos os animais testados apenas um apresentou sinais de reação ocular inflamatória nas primeiras 24h, como congestão dos vasos episclerais, porém houve regressão na avaliação das 72h. Os animais não apresentaram sinais sistêmicos e nem diferença significativa no peso antes e depois do tratamento ($p=0,66$). Nas avaliações da córnea, conjuntiva e pálpebras, nenhum animal apresentou alterações durante o período experimental. O animal que apresentou reação ocular era um o coelho albino, como todos os outros testados, e vale ressaltar que são mais sensíveis do que os humanos a substâncias oculares irritantes ou corrosivas (OECD, 2012).

O óleo essencial de orégano tem tido sua atividade antifúngica comprovada em alguns estudos realizados, porém sua toxicidade foi testada apenas por via oral e intravaginal, vias as quais não apresentaram alterações clínicas, hematológicas e histopatológicas (CLEFF, 2008).

Para a formulação de novos produtos é de extrema necessidade que se façam testes de irritação/corrosão ocular aguda, pois estes demonstram a capacidade de toxicidade/lesão ocular após a aplicação do produto (OECD, 2002). O teste citado no presente estudo é de extrema importância e obrigatoriedade nas etapas pré-clínicas de desenvolvimento de produtos (ANVISA, 2004).

As formulações puderam ser testadas por estarem dentro dos padrões permitidos, sendo que produtos com $pH \leq 2,0$ e $\geq 11,5$ são excluídos de testes *in vivo*, porque levam a reações de corrosão tanto na pele como no olho (Brito 1994, OECD 2012).

Os óleos essenciais por se tratarem de produtos de extração de espécie vegetal podem apresentar toxicidade mais elevada que apenas a planta, provavelmente por apresentarem uma maior concentração de compostos, tendo a necessidade de se fazer testes toxicológicos para poder utilizá-los *in vivo* (CLEFF, 2008).

4. CONCLUSÕES

De acordo com o estudo pode-se concluir que o óleo essencial de orégano 3% pode causar irritação ocular leve no modelo experimental indicado, reversível em três dias.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução n^o. 90 de 16 de março de 2004. Dispõe sobre o Guia para os estudos de toxicidade de medicamentos fitoterápicos. DOU. Poder Executivo, Brasília, DF, 18 mar., 2004.

CLEFF MB, MEINERZ ARM, SALLIS ES, ANTUNES TA, MATTEI A, RODRIGUES MR, MEIRELES MCA, MELLO JRB. Toxicidade Pré-Clínica em Doses Repetidas do Óleo Essencial do *Origanum vulgare* L. (Orégano) em Ratas Wistar. **Latin American Journal of Pharmacy** 27(5): 704-9, 2008.

CLEFF MB, MEINERZ ARM, SCHUCH LFD, RODRIGUES MRA, MEIRELES MCA AND MELLO JRB. Atividade *in vitro* do óleo essencial de *Origanum vulgare* frente à *Sporothrix Schenckii*. **Arq Bras Med Vet Zootec** 60(2): 513-516, 2008.

OLIVEIRA FQ, GONÇALVES LA. Conhecimento sobre plantas medicinais e fitoterápicos e potencial de toxicidade por usuários de Belo Horizonte, Minas Gerais. **Revista Eletrônica de Farmácia** Vol 3 2(2): 36-4, 2006.

OECD **Guideline for the testing of chemicals** 405 - Acute Eye Irritation/Corrosion. Adopted: 24th April 2002.

OECD **Guideline for the testing of chemicals** 405 - Acute Eye Irritation/Corrosion. Adopted: 2 October, 2012.

REZENDE HA, COCCO MIM. A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural. **Rev Esc Enferm USP**. 36(3): 282-8, 2002.

SILVEIRA PF, BANDEIRA MAM, DOURADO PS. Farmacovigilância e reações adversas às plantas medicinais e fitoterápicos: uma realidade. **Revista Brasileira de Farmacognosia** 18(4): 618-626, 2008.