

Avaliação da toxicidade do extrato seco das folhas de *Momordica charantia* Linn durante a gestação de ratas Wistar

Jonathan de Almeida Soares^{1,3*} (IC), Ana Luisa Trautemuller³ (IC), Joelma Abadia Marciano de Paula² (PQ), Vanessa Cristiane Santana Amaral³ (PQ)

1. Universidade Estadual de Goiás. Câmpus Anápolis de Ciências Exatas e Tecnológicas. Anápolis – GO. jonathan-soares11@hotmail.com
2. Laboratório de Estudos Botânicos, Químicos e Biológicos de Plantas Medicinais. Universidade Estadual de Goiás. Câmpus de Ciências Exatas e Tecnológicas. Anápolis – GO.
3. Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais e Sintéticos - Universidade Estadual de Goiás. Câmpus de Ciências Exatas e Tecnológicas. Anápolis – GO.

Resumo: A *Momordica charantia* L. é uma planta muito conhecida no Brasil pelas suas propriedades medicinais, principalmente pela atividade hipoglicemiante. É facilmente encontrada em diversas regiões do país devido à sua fácil adaptação a qualquer tipo de clima e solo. Embora seja amplamente utilizada pela população, existem poucos estudos sobre a segurança do uso dessa planta medicinal durante a gestação. Diante disso, o presente estudo avaliou os efeitos do tratamento com o extrato seco das folhas de *M. charantia* L. sobre a toxicidade materna de ratas Wistar. Para tanto, ratas prenhes receberam por via oral (gavagem) o extrato seco nas doses de 0, 500, 1000 e 2000 mg/kg do 6º ao 15º dia gestacional, período da organogênese. Durante 22 dias de gestação as fêmeas foram avaliadas diariamente quanto à presença de sinais clínicos de toxicidade e tiveram a massa corporal e os consumos de ração e água registrados. Os resultados mostraram que tratamento com as três doses do extrato seco reduziu o ganho de massa corporal, o consumo médio de ração e água em relação ao grupo controle. Os resultados mostraram que o tratamento com o extrato seco das folhas, nas três doses avaliadas, promoveu toxicidade materna a ratas Wistar.

Palavras-chave: Melão-de-são-Caetano. Toxicidade materna. Massa corporal. Organogênese.

Introdução

Melão-de-são-Caetano, melão-de-são-Vicente e melãozinho são nomes populares da espécie *Momordica charantia* Linn. (LORENZI; MATOS, 2008), muito conhecida na medicina tradicional, principalmente por sua propriedade hipoglicemiante (JAYASOORIYA et al., 2000).

Por apresentar grande potencial como planta medicinal, a *M. charantia* L. foi inserida pelo Ministério da Saúde na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (RENISUS) juntamente com outras 70 plantas

encontradas em território nacional (BRASIL, 2009). Essa espécie é vista como uma panaceia, pois, além de possuir constituintes com atividade hipoglicemiante, já foram descritas na literatura uma grande variedade de propriedades terapêuticas, como atividade anti-helmíntica (RASHID et al., 2016), antimicrobiana (COSTA et al., 2011), ansiolítica (ISHOLA; AKINYEDE; SHOLARIN, 2014), antitumoral (HSU et al., 2012), entre outras.

Embora a *Momordica charantia* L. seja amplamente utilizada pela população, foram realizados poucos estudos sobre a sua toxicidade (KUMAR et al., 2010; PATIL; PATIL, 2011). Além disso, a maioria das pesquisas investiga o caráter toxicológico dos frutos e sementes da espécie (JERALD et al., 2012; LAGARTO et al., 2008; ULLAH et al., 2012), mas não de suas folhas. Considerando que as avaliações toxicológicas sobre as folhas de *M. charantia* L. são escassas e essa espécie é muito utilizada na terapia popular, ainda não é possível determinar a segurança do uso desta planta medicinal na gestação. Assim, este estudo avaliou os efeitos do tratamento com o extrato seco de folhas de *Momordica charantia* L. em ratas Wistar tratadas durante o período de organogênese, fase crítica do desenvolvimento fetal.

Material e Métodos

Coleta do material botânico

Foram realizadas seis coletas da espécie vegetal (*Momordica charantia* L.) nas cidades de Anápolis-GO, Petrolina de Goiás-GO e Trindade-GO. Uma exsicata foi depositada no herbário da Universidade Estadual de Goiás (HUEG) sob o registro nº 10108. As folhas da *Momordica charantia* foram limpas e dessecadas em estufa com ventilação forçada de ar à 40 °C por 24 horas. Posteriormente, foram trituradas em moinho de facas para obtenção da droga vegetal.

Preparação do extrato seco

O pó seco e pulverizado das folhas da *M. charantia* L. foi macerado em etanol 80% por 24 horas à temperatura ambiente, ao abrigo da luz. Em seguida, este material foi submetido ao processo de percolação com etanol 80% por 10 dias. O extrato percolado foi concentrado em rotaevaporador, à 40°C, até remoção completa do solvente. O extrato concentrado foi então liofilizado e o extrato seco obtido foi

aconditionado em recipientes de vidro ao abrigo da luz e umidade e conservado no freezer à temperatura de -10°C .

Aspectos éticos

Os experimentos deste estudo foram aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Goiás, em 21 de setembro de 2015, sob o nº 005/2015.

Animais

Ratos Wistar, fêmeas e machos foram mantidos no Biotério do Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais e Sintéticos da Universidade Estadual de Goiás (UEG). Os animais foram alojados em caixas de polietileno e mantidos em salas com condições controladas de temperatura, umidade e luminosidade (ciclo claro escuro de 12 h; luzes acesas das 7:00 às 19 h). Além disso, os animais receberam água e ração *ad libitum*.

Protocolo experimental

Cada fêmea foi colocada na presença de um macho para o acasalamento. No dia seguinte, coletou-se o esfregaço vaginal para confirmação da cópula. Quando confirmada a presença de espermatozoides no esfregaço, este era tido como o dia gestacional zero (DG 0). Cada rata prenhe foi mantida individualmente em uma caixa de polipropileno por 22 dias. Do DG 0 ao DG 21 as ratas foram monitoradas diariamente quanto à presença de sinais clínicos de toxicidade (piloereção, diarreia, convulsões, sangramentos e alterações comportamentais) e tiveram o consumo de ração, água e ganho de massa corporal registrados.

Grupos experimentais

As ratas prenhes foram distribuídas em quatro grupos. O grupo controle recebeu apenas o veículo utilizado na dissolução do extrato seco de *Momordica charantia* L. (gel de carboximetilcelulose 0,5% e propilenoglicol 10%). Os três grupos experimentais foram tratados com as doses de 500, 1000 ou 2000 mg/kg do extrato, que foram definidas a partir do teste de toxicidade aguda realizado por nosso grupo de pesquisa (resultados não apresentados).

O tratamento das ratas prenhes foi realizado por meio de gavagem (0,5 mL/100 g de massa corporal) do 6º ao 15º dia da gestação, período correspondente à organogênese.

Análise estatística

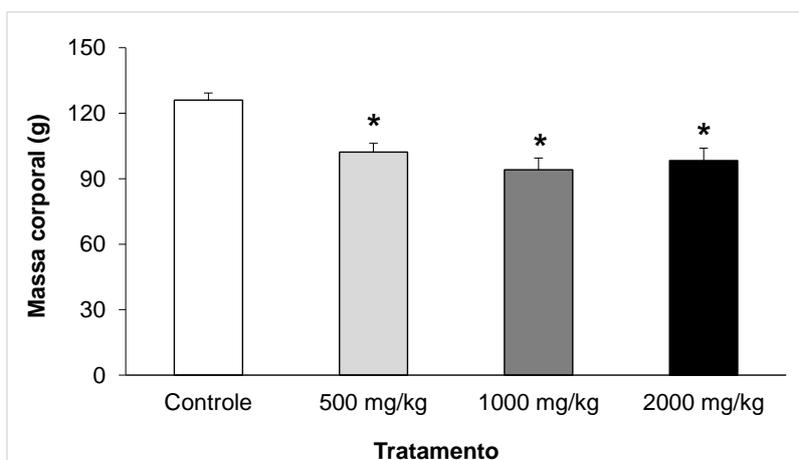
Os dados estão expressos em média ± erro padrão da média e comparados empregando-se a análise de variância (ANOVA) de uma via. O nível de significância adotado foi de $p < 0,05$.

Resultados e Discussão

Os resultados do presente estudo mostraram que o extrato seco de *M. charantia* L. nas doses de 500, 1000 e 2000 mg/kg administrado a ratas prenhes não causou mortes e nem sinais clínicos de toxicidade (piloereção, diarreia, convulsões, sangramentos e alterações comportamentais) durante toda a gestação, incluindo o período de tratamento (DG 6 ao DG 15).

Em relação ao ganho médio de massa corporal durante a gestação, a ANOVA unifatorial apontou diferença significativa entre os grupos ($F_{3,36} = 9,47$, $p < 0,05$). O teste de comparações múltiplas de Newman Keuls mostrou que houve redução no ganho de massa das fêmeas tratadas com o extrato seco nas doses de 500, 1000 e 2000 mg/kg em relação ao grupo controle ($p = 0,001$, $p = 0,0003$ e $p = 0,0006$, respectivamente) (Figura 1).

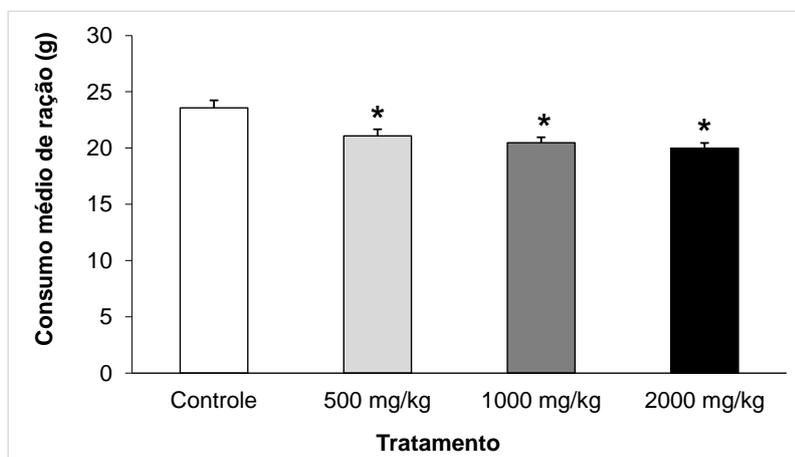
Figura 1 - Ganho de massa corporal durante a gestação de fêmeas dos grupos controle e tratamento com o extrato seco de *Momordica charantia* L. nas doses de 500, 1000 e 2000 mg/kg.



Dados expressos em média ± erro padrão da média. Anova unifatorial seguida do teste de Newman-Keuls. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle

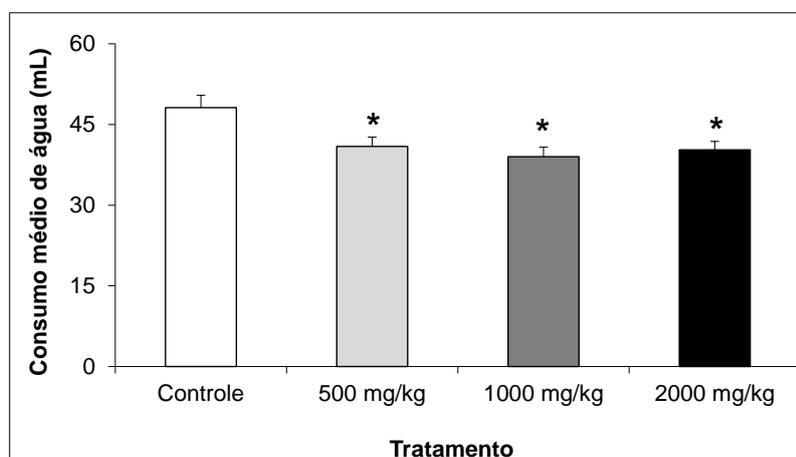
A ANOVA unifatorial também indicou diferença significativa entre os grupos para o consumo médio de ração ($F_{3,36} = 8,23, p < 0,01$) e água ($F_{3,36} = 4,91, p < 0,006$). O teste *post hoc* de Newman Keuls mostrou que o consumo médio de ração e água das fêmeas tratadas com as três doses do extrato seco foi menor em relação ao grupo controle ($p < 0,05$) (Figuras 2 e 3). Esses resultados demonstram que a administração do extrato seco das folhas de *M. charantia* durante a organogênese induziu toxicidade materna.

Figura 2 – Consumo médio de ração durante a gestação de fêmeas dos grupos controle e tratamento com o extrato seco de *Momordica charantia* L. nas doses de 500, 1000 e 2000 mg/kg.



Dados expressos em média \pm erro padrão da média. Anova unifatorial seguida do teste de Newman-Keuls. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle

Figura 3 – Consumo médio de água durante a gestação de fêmeas dos grupos controle e tratamento com o extrato seco de *Momordica charantia* L. nas doses de 500, 1000 e 2000 mg/kg.



Dados expressos em média \pm erro padrão da média. Anova unifatorial seguida do teste de Newman-Keuls. * $p < 0,05$ em relação ao grupo controle

A toxicidade materna pode ser definida como uma alteração indesejável, transitória ou permanente na fisiologia materna (na homeostase, nos níveis hormonais e no comportamento) capaz de causar efeitos adversos durante o desenvolvimento embrionário ou pós-natal (KHERA, 1987). Os parâmetros comumente utilizados para avaliar essa toxicidade incluem a redução no ganho de massa corporal, a diminuição nos consumos de água e ração, presença de sinais clínicos de toxicidade, alterações histopatológicas em órgãos e mortalidade dos animais (CHAHOUUD et al., 1999).

É importante destacar que a redução da massa corporal durante a gestação aumenta os riscos de desfechos desfavoráveis para a mãe e para o conceito, como a restrição de crescimento intrauterino e a prematuridade, podendo desencadear, por vezes, quadros de desnutrição e nascimento de crias com massa corporal reduzida (GONÇALVES et al., 2012; SILVA; MELLO, 2000).

Agradecimentos

À Universidade Estadual de Goiás pela concessão de bolsa de iniciação científica pelo programa BIC/UEG.

Referências

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS)**. Brasília – DF, 2009. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/sus/pdf/marco/ms_relacao_plantas_medicinais_sus_0603.pdf>. Acesso em 15 nov. 2016.

CHAHOUUD, I. Correlation between maternal toxicity and embryofetal effects. **Reproductive Toxicology**, v. 13, p. 375-381, 1999.

COSTA, J.G.M. et al. Antibacterial activity of *Momordica charantia* (Cucurbitaceae) extracts and fractions. **Journal of Basic and Clinical Pharmacy**, v. 2, n. 1, p. 45-51, 2011.

GONÇALVES, C.V. et al. Índice de massa corporal e ganho de peso gestacional como fatores preditores de complicações e do desfecho da gravidez. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 34, n. 7, p. 304-309, 2012.

HSU, H. et al. Antimigratory Effects of the Methanol Extract from *Momordica charantia* on Human Lung Adenocarcinoma CL1 Cells. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 12, p. 1-12, 2012.

ISHOLA, I.O.; AKINYEDE, A.A.; SHOLARIN, A.M. Antidepressant and anxiolytic properties of the methanolic extract of *Momordica charantia* Linn (Cucurbitaceae) and its mechanism of action. **Drugs Research**, v. 64, p. 368-376, 2014.

JAYASOORIYA, A.P. et al. Effects of *Momordica charantia* powder on serum glucose levels and various lipid parameters in rats fed with cholesterol-free and cholesterol-enriched diets. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 72, p. 331 – 336, 2000.

JERALD, S.E. et al. Antifertility activity of *Momordica charantia* descourt pulp and seed hydroalcoholic extract. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 3, n. 4, p. 682-696, 2012.

KHERA, K.S. Maternal toxicity of drugs and metabolic disorders - a possible etiologic factor in the intrauterine death and congenital malformation: a critique on human data. **Bureau of Environmental Epidemiology and Occupational Health**, v. 17, n. 4, p. 345-375, 1987.

KUMAR, D. S. et al. A medicinal potency of *Momordica charantia*. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 1, n. 2, p. 95-100, 2010.

LAGARTO, A. et al. Toxicidad aguda oral y ensayos de irritación de extractos acuoso e hidroalcohólico de *Momordica charantia* L. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 13, n. 3, p. 1-9, 2008.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 2 ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

PATIL, S.A.; PATIL, S. B. Toxicological studies of *Momordica charantia* Linn seed extracts in male mice. **International Journal of Morphology**, v. 29, n. 4, p. 1212-1218, 2011.

RASHID, M.M.O. et al. Anthelmintic activity of silver-extract nanoparticles synthesized from the combination of silver nanoparticles and *M. charantia* fruit extract. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 246, p. 1-15, 2016.

SILVA, R.G.; MELLO, M.A.R. Efeitos da ingestão de dieta hipoprotéica e de exercício físico moderado sobre a evolução da gestação e o desenvolvimento fetal em ratas jovens. **Revista Paulista de Educação Física**, v. 14, n. 2, p. 118-127, 2000.

ULLAH, M. et al. Evaluation of *Momordica charantia* L. fruit extract for analgesic and anti-inflammatory activities using *in vivo* assay. **Research Journal of Medicinal Plant**, v. 6, n. 3, p. 236-244, 2012.