



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

FERNANDA CICILIA AGUIAR DE SOUZA

**AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE *Mormodica charantia* L. A PARTIR DO USO
POPULAR E DESENVOLVIMENTO DE SOLUÇÃO ORAL**

RECIFE

2020

FERNANDA CICILIA AGUIAR DE SOUZA

AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE *Mormodica charantia* L. A PARTIR DO USO POPULAR E DESENVOLVIMENTO DE SOLUÇÃO ORAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. **Área de Concentração:** Farmácios e medicamentos

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Ivone Antônia de Souza

Co-orientadora: Prof.^a Dr.^a Rosali Silva

Recife

2020

FERNANDA CICILIA AGUIAR DE SOUZA

AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE *Mormodica charantia* L. A PARTIR DO USO POPULAR E DESENVOLVIMENTO DE SOLUÇÃO ORAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas. **Área de Concentração:** Farmácios e medicamentos

Aprovado em: 28/12/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Ivone Antônia de Souza (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Beate C. Agra (Examinadora Interna)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Jane Sheila Higino (Examinadora Externa)
Faculdade Maurício de Nassau

Ao meu querido Deus dedico cada etapa vencida;
A minha inesquecível avó Filomena (*in memoria*), por todo cuidado e amor incondicional;
A minha mãe pelo incentivo;
A professora Ivone, não tem palavras;
A minha querida amiga Yhasmine pelo amor, paciência e força;
Ao Lapon por sempre acreditar nas minhas ideias e ser um parceiro na conquista de tantas outras.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por toda força cedida, por não me deixar desistir mesmo quando não tinha ninguém em quem me apoiar. Toda honra e glória ao Deus altíssimo, e ao seu filho que morreu para me dar perdão e vida.

A minha mãe por persistir junto a mim desde a seleção até a etapa final, me mostrando e direcionanado meus passos. A ela, que me criou e educou junto a minha Avó (*in memoriam*), confiando sempre no meu potencial, ensinando que o melhor caminho é aquele que trilha-se junto ao conhecimento.

A minha irmã Jacqueline e aos meus queridos sobrinhos, Caio e Laura, por intercederem por mim junto ao Espírito Santo.

Agradeço imensamente a minha orientadora Ivone, uma mulher simples, de coração singelo, me recebeu como uma filha e nos momentos mais difíceis, essa mulher me apoiou com uma força sem igual, me acolheu, me abraçou, mostrou o valor de cada conquista, orou, e confiou. Não há palavras suficientes para tamanho carinho e amor, fui agraciada com mais uma mãe.

A Magdala, minha psicóloga, uma mulher levantada pelo Senhor para auxiliar-me, agradeço profundamente toda palavra de amor e acolhimento, disposição em ajudar-me a vencer os medos, que Jesus continue operando em sua vida.

Ao Lapon pela parceria e acolhimento. Meu primeiro emprego, a quem sou imensamente grata por cada ensinamento na área industrial, em especial a Renato Celso (Farmacêutico Responsável Técnico), Jeckson (Diretor industrial) e Rafael (técnico do controle de qualidade). Vocês dedicaram tempo para que tudo corresse bem, obrigada por segurar as minhas mãos e mostrar o melhor caminho a prosseguir, pelo auxílio no desenvolvimento da formulação. Que Deus os proteja abundantemente.

As minhas amigas queridas e amadas, Yhasmine, Joana e Dolores pessoas incríveis e de coração tão imenso. Deus as abençoe, sempre estaremos juntas para nos apoiarmos em cada etapa que a vida nos propuser. Vocês são mais que amigas, são irmãs!

A minha querida Carol (iniciação científica), por caminhar comigo deste o início do projeto até a concretização deste, mostrando interesse por cada etapa. Carol, sem você não teria conseguido, obrigada pelas inúmeras mensagens, por atender todas as ligações e por ser sempre o equilíbrio.

Ao meu querido amigo Jhonatta pela paciência e direcionamento.

Aos meus amigos do laboratório – LAFAC pela compreensão e carinho.

Aos funcionários da secretaria do programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, em especial a Rilvan e Nerilin, uma dupla incrível. Sempre a disposição, não importa dia, hora, estão sempre a postos para nos auxiliar. Deus sempre os direcione e abençoe.

Por fim, agradeço a todos pelo amor, dedicação e paciência. Gratidão por todos os altos e baixos que contribuíram para que eu chegasse até aqui. Sem vocês não seria possível à caminhada, meu muitíssimo obrigada!

*“Porque sou eu que conheço os planos que tenho para vocês, diz o Senhor, planos de fazê-los prosperar e não de lhes causar dano, planos de dar-lhes esperança e um futuro.”
(JEREMIAS, 2003, p.892).*

RESUMO

Câncer é uma patologia que ocasiona crescimento desordenado de células. As células se multiplicam por meio de um processo contínuo e natural. Grande parte das células cresce, possuem seu ciclo de vida e morrem de maneira ordenada. O crescimento de células cancerosas se dá diferente das normais, estas ao invés de morrerem crescem de maneira incontrolável. A espécie *Momordica charantia* L. pertence à família Cucurbitaceae. No Brasil é conhecida popularmente como: melão de São Caetano - fruta de cobra, momórdica, erva de São Vicente, maravilha, melãozinho, dentre outros. É originária da África, sendo classificada como monóica é uma planta trepadeira, que possui flores amarelas isoladas. Os extratos de *Momordica charantia* L. têm sido amplamente utilizados em pesquisas científicas, e alguns estudos já identificaram fitoquímicos com propriedades importantes no tratamento de inúmeras doenças e patologias. Assim o presente trabalho teve como objetivo desenvolver forma farmacêutica a base do extrato seco liofilizado dos frutos da *Mormodica charantia* L. para o tratamento antitumoral. Os extratos vegetais foram preparados com o método de maceração. Para isso, foram executadas atividades de caracterização físico-química da espécie vegetal, solução extrativa e o extrato seco a partir do fruto, este por sua vez liofilizado, subsequentemente foi realizado desenvolvimento de solução oral e submetido ao teste de controle de qualidade para forma farmacêutica apresentada. A solução extrativa e extrato seco apresentaram valores de caracterização conforme o compêndio – Farmacopeia Brasileira, 5ª edição, 2019. A formulação atendeu aos critérios previamente estabelecidos. A solução oral é uma forma farmacêutica de baixo custo, o que a torna como uma alternativa futura no tratamento antitumoral.

Palavras-chave: *Mormodica charantia* L; Antitumoral; Fitoterapia; Farmáco antineoplásico; Controle de qualidade; Amostragem.

ABSTRACT

Cancer is a pathology that causes disordered cell growth. The cells multiply through a continuous and natural process. Most of the cells grow, have their life cycle and die in an orderly manner. The growth of cancer cells is different from normal ones, instead of dying they grow uncontrollably. The species *Momordica charantia* L. belongs to the family Cucurbitaceae. In Brazil it is popularly known as: São Caetano melon - snake fruit, momordica, São Vicente herb, wonder, melon, among others. It is originally from eastern India and southern China, being classified as monoecious is a climbing plant, which has isolated yellow flowers. *Momordica charantia* L. extracts have been widely used in scientific research, and some studies have already identified phytochemicals with important properties in the treatment of numerous diseases and pathologies. Therefore, the present work aimed to develop a pharmaceutical form based on the lyophilized dry extract of the fruits of *Momordica charantia* for antitumor treatment. Vegetable extracts were prepared using the maceration method. For this, physical-chemical characterization of the plant species, extractive solution and the dry extract from the fruit were carried out, this in turn lyophilized, subsequently development of an oral solution from the dry extract and subjected to the control test. quality for the pharmaceutical form presented. The extractive solution and dry extract showed characterization values according to the compendium - Brazilian Pharmacopeia, 5th edition. The formulation met the previously established criteria. The oral solution is a low-cost pharmaceutical form, which makes it as a future alternative in anti-tumor treatment.

Keywords: Oral solution; Antitumor; Phytotherapy; Antineoplastic drug; Quality control; Sampling.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – *Mormodica charantia* L. 19
- Figura 2** – Mormodiciãna I, II e III 20
- Figura 3** – Identificaçãõ botãnica pelo IPA (Instituto Agronômico de Pernambuco). 23
- Figura 4** – Cromatografia de Camada delgada (CCD) do extrato dos frutos e sementes da *M. charantia* L. e identificaçãõ de seus compostos. 33
- Figura 5** – Cromatografia de Camada delgada (CCD) do extrato dos frutos e sementes da *M. charantia* L. e identificaçãõ de seus compostos. 34
- Figura 6** – Cortes histolÃgicos, com aumento de 100x, dos fÃgados do grupo tratado, à esquerda, e do grupo controle, à direita. HepatÃcitos uninucleados com morfologia conservada, hepatÃcitos prÃximos às veias centro-lobulares. Sem presençã de infiltrado inflamatÃrio ou gotÃculas de gordura, indicativos de lesãõ ou esteatose hepãtica. Coloraçãõ hematoxilina-eosina. 37
- Figura 7** – Cortes histolÃgicos visualizados em microscÃpio Ãptico com aumento de 100x, regiãõ cortical dos rins do grupo tratado, à esquerda, e do grupo controle, à direita. Morfologia preservada prÃximo às veias renais, tÃbulos proximais e distais e alça de Henle. Coloraçãõ hematoxilina-eosina. 37

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Lotes fabricados a partir do extrato seco de *Mormodica charantia* L. para solução oral 26
- Tabela 2** – Composição nutricional da *Mormodica charantia* L. em fruto maduro 31
- Tabela 3** – Ações comportamentais após administração da dose do extrato seco de *M. charantia* para avaliação da toxicidade aguda. (-) Ausência; (+) Presença leve; (++) Presença moderada; (+++) Presença Acentuada 35
- Tabela 4** – Ensaio de toxicidade aguda - Consumo de água/ração e ganho de peso dos animais tratado com extrato seco de *M. charantia* L 36
- Tabela 5** – Resultados da Testagem na linhagem celular - Antitumoral Carcinoma de Ehrlich dos animais tratado com extrato seco de *M. charantia* L, remissão (TW%) de 52% do tumor na espécie; sendo resultado expressivo quando relacionado controle e tratado 38
- Tabela 6** – Solução oral à base de *M. charantia* L – lote III para 100 mL 39
- Tabela 7** – Controle de qualidade físico químico dos lotes fabricados a base de *M. charantia* L. para solução oral. 40

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	OBJETIVOS	15
1.1.1	Objetivo geral	15
1.1.2	Objetivos específicos	15
2	REFERENCIAL TEÓRICO	17
2.1	PLANTAS MEDICINAIS, FITOTERAPIA E USO POPULAR	17
2.2	MORMODICA CHARANTIA L.	18
2.2.1	Descrição Geográfica	18
2.2.2	Aspectos Botânicos	19
2.2.3	Composição fitoquímica	20
2.2.4	Propriedade Farmacológica	21
3	MATERIAL E MÉTODO	23
3.1	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA MATÉRIA PRIMA VEGETAL	23
3.2	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO EXTRATO SECO de <i>Mormodica charantia</i>	24
3.2.1	Extrato Seco do Fruto de <i>Mormodica charantia</i> L.....	24
3.2.2	Determinação da umidade residual	24
3.2.3	Triagem fitoquímica	24
3.2.4	Toxicidade Aguda (DL₅₀)	25
3.2.5	Atividade antitumoral	26
3.3	OBTENÇÃO DE FORMA FARMACÊUTICA A BASE DO EXTRATO SECO DO FRUTO INTEIRO DE <i>Mormodica charantia</i> L.....	26
3.3.1	Solução oral à base de <i>Mormodica charantia</i> L.....	26
3.4	CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO QUÍMICO DA SOLUÇÃO ORAL À BASE DOS FRUTOS DE <i>Mormodica charantia</i> L.	27
3.4.1	Características organolépticas	28
3.4.2	Determinação de densidade	28

3.4.3	Determinação de pH	28
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
4.1	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO EXTRATO SECO DO FRUTO DE INTEIRO <i>Mormodica charantia L.</i>	29
4.1.1	Obtenção do extrato seco	29
4.1.2	Determinação da umidade residual	29
4.1.3	Características Organolépticas	30
4.1.4	Determinação de densidade relativa	30
4.1.5	Determinação de Ph	30
4.1.6	Triagem fitoquímica	31
4.1.7	Toxicidade Aguda (DL ₅₀)	35
4.1.8	Atividade Antitumoral	38
4.2	OBTENÇÃO DE FORMA FARMACÊUTICA A BASE DO EXTRATO SECO DO FRUTO DE <i>Mormodica charantia L.</i>	39
4.2.1	Desenvolvimento de solução oral à base do extrato seco de <i>Mormodica charantia L.</i>	39
4.2.1.1	Controle de qualidade físico químico da solução oral de <i>Mormodica charantia L.</i>	39
5	CONCLUSÃO	41
5.1	PERSPECTIVAS	41
	REFERÊNCIAS	42

1 INTRODUÇÃO

Toda espécie vegetal utilizada com fins curativos e terapêuticos recebe a denominação de planta medicinal, cultivada ou não (World Health Organization, 2018).

Segundo Souza; Tesser (2017), medicina tradicional contempla um grande grupo de práticas, e conhecimento com base em culturas antigas. Houve grande crescimento nos últimos anos na implantação desta prática ao sistema de saúde.

De acordo com BHATTARAM *et al.*, (2002), é viável que nossos ancestrais adquiriram conhecimento a respeito da terapêutica de espécies vegetais predominantes no período Neolítico.

O emprego das plantas medicinais sempre esteve relacionado com o misticismo e com a religião. Em função disso, acreditava-se que a semelhança da planta com os órgãos afetados era uma indicação de que tal planta poderia ser empregada com finalidade medicinal (LIMA, 2016).

No Brasil, o uso de plantas medicinais ocorre desde a época do seu descobrimento, quando aqui já residiam os índios. Os jesuítas aperfeiçoaram o uso das plantas medicinais, bem como escreveram um livro, Coleção de Receitas. Até o século XVIII, ele era componente do código farmacêutico brasileiro (ALVES, 2010).

O Brasil detém grande parcela da biodiversidade mundial, em torno de 15% a 20%, com destaque para as plantas superiores, nas quais detém aproximadamente 24% da biodiversidade. Possuímos muitos recursos vegetais, nossa diversidade proporciona tratamentos auxiliares, bem como terapêuticas alternativas para o tratamento de doenças (BRASIL, 2016).

De acordo com SAMPAIO *et al.* (2014), é crescente a busca e desenvolvimento de novas drogas terapêuticas provenientes de plantas. Há necessidade de pesquisas inovadoras de caráter exploratório, que contemple toda nossa biodiversidade.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou em 2016 uma resolução da diretoria colegiada a qual cita os registros e notificações de medicamentos fitoterápicos, além desta, existem portarias que contemplam o assunto.

Houve implantação no sistema público de saúde do RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS), este contempla e categoriza a utilização de plantas medicinais como terapêutica a população (RENISUS, 2009).

Segundo XU; CHANG, 2007 o melão de São Caetano é rico em compostos fenólicos, em evidencia os seus frutos, podendo atuar na prevenção de carcinogenese. Sabe-se que os radicais livres condicionam o desenvolvimento da doença, logo, a *Mormodica charantia L.* por meio de seus compostos auxilia na retirada dos radicais livres presentes resultando em baixo dano tecidual.

Assim, o presente trabalho tem por objetivo a avaliação farmacológica do extrato seco liofilizado a partir dos frutos com sua respectiva semente, parte vermelha contida no interior; para obtenção de compostos fenólicos, realização de perfil fitoquímico, avaliação de sua toxicidade e atividade antitumoral, bem como elaboração de forma farmacêutica líquida – solução oral, a partir do extrato seco liofilizado.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliação farmacológica de *Mormodica charantia L.* a partir do uso popular e desenvolvimento de solução oral.

1.1.2 Objetivo Específico

- Obter, liofilizar e caracterização do material vegetal à base de *Mormodica charantia L.*;
- Realizar e caracterizar a solução extrativa seca liofilizada à base de *Mormodica charantia L.*;
- Realizar testes de citotoxicidade aguda do extrato seco liofilizado à base de *Mormodica charantia L.*;
- Obter a forma farmacêutica – solução oral à base de *Mormodica charantia L.*;
- Avaliar os efeitos da atividade antitumoral Testagem na linhagem celular - Carcinoma de Ehrlich;

- Realizar o controle de qualidade físico químico da solução oral à base de *Mormodica charantia L.*

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 PLANTAS MEDICINAIS, FITOTERAPIA E USO POPULAR

De acordo com REZENDE; COCCO, (2002) o uso de fitoterapia é prática comum desde o início da humanidade, as civilizações mais antigas usavam plantas com frequência, visto que não existiam medicamentos sintéticos e comercializáveis. Foi notado que algumas plantas possuíam citotoxicidade, umas maiores e outras menores; comumente, estas eram utilizadas no combate a doenças e assim podiam revelar potencial curativo, ainda que incertas e sem detalhamento de estudos.

As informações adquiridas pelo uso popular, empírico, tornaram-se válidas, sendo reproduzidas de maneira verbal as várias gerações, após esse período, os conhecimentos começaram a ser escritos e catalogados (ALVES, 2010).

O Brasil, rico em plantas, que possuem efeitos medicinais, estes, verificados a partir da colonização e repassados através da vinda dos jesuítas que efetivaram trabalho junto às culturas dominantes: índios, portugueses e africanos (ALVES, 2010).

É comum o uso de plantas, mas cabe ao usuário medir seus potenciais efeitos, bem como finalidade. As plantas possuem substâncias químicas com efeitos farmacológicos diversos, estes podem se comportar de variadas maneiras em nosso organismo (LIMA, 2018).

Segundo a EMBRAPA, 2004, os compostos moleculares das plantas em muitos casos são desconhecidos, e envolvem as mais variadas interações.

Há necessidade de pesquisas que contemplem os mais variados tipos de plantas e terapêuticas, bem como associem o uso seguro dos compostos (LIMA, 2019).

No Brasil, as plantas nativas ganharam melhor conformidade quando foram implantadas no RENISUS. Em 2009 a *Mormodica charantia L.* passou a integrar a listagem (SAMPAIO, 2014).

Na RDC nº 26 de 2014, a ANVISA aprova e regulamenta o registro de medicamentos fitoterápicos, bem como os define como sendo medicamentos que provem de plantas com características medicinais e curativas, estes podem ser obtidos por métodos extrativos, podendo ser achados como: chás, infusões, óleos, exsudato, sucos, geleias e outros.

A estratégia de incorporação de plantas medicinais e suas aplicações são importantes, visto que auxiliam na melhoria da saúde pública e acesso a informação, partindo do princípio da integralidade (SILVA, 2018).

Seu uso frequente caracteriza a sua diversificada ação de eficácia, utilizada para doenças reumáticas, hepatite, lesões cutâneas, parasitoses, e antitumoral. Pode ser utilizada em toda sua estrutura, mas principalmente as folhas, seguido de seus frutos. A população costuma fazer preparos diversos, desde soluções, lambedores, infusões, cataplasmas e até azeite. A folha pode ser utilizada para chás, este, no entanto pode ser utilizada em outras doenças tais como: diabetes, constipação, regulação uterina (menstruação), parasitas intestinais, prurido (NEPOMOCENO, PIETROBON, 2018).

A sua atividade antitumoral ainda é pouco conhecida, mas possui grande poder inibitório para apoptose de células cancerígenas (SILVA, 2018).

Abaixo, no quadro 1, um breve resumo da aplicação atual da *Mormodica charantia* L. pela população.

Quadro 1 – Aplicação da *Mormodica charantia* L. pela população

Tratamento de Hemorroidas	Tratamento de Furunculoses	Reumatismo
Tratamento de diabetes	Cicatrização da pele	Prurido
Regulação do fluxo menstrual	Tratamento de tumores e leucemias	Úlceras

Fonte: Elaborado pelo autor

2.2 *MORMODICA CHARANTIA* L.

2.2.1 Descrição Geográfica

A *Mormodica charantia* L., Cucurbitaceae, de origem africana, planta monóica, trepadeira. A planta adaptou-se ao clima do nosso país, sendo encontrada em diversas regiões, possui adaptação fácil e simples cultivo (RIBEIRO, 2016; NEPOMOCENO, PIETROBON, 2018).

Pode ser encontrado no oeste Africano, Caribe, área Amazônica, bem como áreas rurais e urbanas (CORDEIRO, 2010).

2.2.2 Aspectos Botânicos

A *Mormodica charantia* L, pertence à família Cucurbitaceae. Possui vários nomes em nossa região, sendo conhecido tradicionalmente como Melãozinho, Melão de São Caetano, Erva de São Vicente, Fruto de cobra. É comum em nosso clima, é uma planta trepadeira e de características marcantes (NEPOMOCENO, PIETROBON, 2018).

Podem apresentar 3 a 4 metros de extensão, gavinhas simples, flores solitárias e unissexuais, com cor amarelada (EMBRAPA, 2004).

Possuem folhas membranosas, pilosas lobadas e lisas, seu nome Mordica remete a mordida, devido as suas folhas mordidas. Seus frutos são oblongos e quando maduro pode atingir até 15 cm de comprimento, sua textura é espinhosa, e pendente as suas folhas. Os frutos possuem coloração esverdeada e amarelada quando maduros, com sementes achatadas em tom avermelhado. Sua polpa é doce (sementes), mas a capsula que o envolve é amargo (NEPOMOCENO, PIETROBON, 2018; RIBEIRO, 2016; SILVA, 2018).

Todas as partes são comumente utilizadas com potencial terapêutico.

Figura 1 – *Mormodica charantia* L.



Fonte: <http://www.klimanaturali.org/2013/09/o-melaozinho-e-de-origem-asiatica.html>

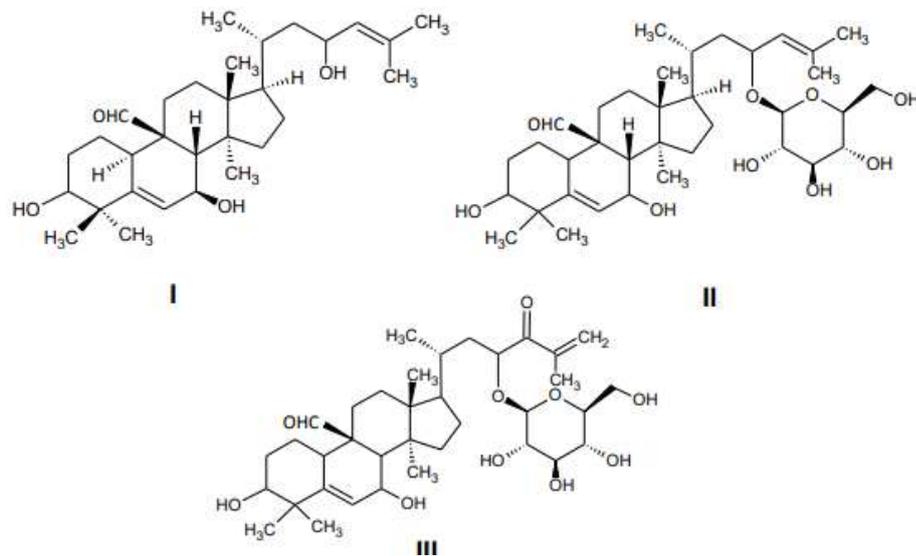
2.2.3 Composição Fitoquímica

A planta possui diversas espécies de metabólitos, estes com mecanismos ativos; segundo BRACA *et al.*, (2008) é comum encontrar: saponinas, glicosídeos, flavonoides, alcaloides, triterpenos, proteínas, esteroides e óleos essenciais.

A mormodicina é comum nas folhas e ramos, além de possuir saponina e ácido oleanólico. Os frutos são ricos em esteroides e carotenoides, e sua semente possui alfa-tricosantina (LIMA, 2018; SILVA, 2018).

Na Figura 2 é encontrada a estrutura química da mormodicina, que pode ser encontrada em até três tipos.

Figura 2 – Mormodicina I, II e III



Fonte: LIMA, 2018.

De acordo com WENG *et al.* (2013) isolaram um cucurbitano (DMC) da planta, este mostrou efeito inibidor de apoptose para o câncer tipo Mama. Esse mecanismo de ativação é caracterizado através do receptor proliferador de peroxissoma (PPAR).

Outras substâncias sofreram isolamento para caracterização, não apenas do fruto, mas de toda sua extensão. Foram encontrados além dos compostos já citados, estes: momorcharinas, mormodicilina, momordicinas, momordicinina, mormodol, charantia, charina, cucurbitinas, diosgenina, alguns ácidos como: ácido oleico, ácido oxálico, ácido oleanoleico (LIMA, 2018).

As mais variadas formas extrativas, alcoolicas, hidroalcoolica, aquoso; mostram resultados positivos para caracterização de grupos químicos que podem ser encontrados nas folhas, caule, frutos. Há presença de flavonoides, saponinas, taninos, alcaloides, catequinas, flavonas. A região e coleta podem influenciar na concentração dos compostos presentes na planta (LIMA, 2018).

2.2.4 Propriedades Farmacológicas

A *Mormodica charantia* L. é uma planta que podemos encontrar em abundância em nosso país. É utilizada devido sua capacidade farmacológica no tratamento adjuvante e/ou principal de patologias, estas descritas no quadro 1 do item 2.2.1.

As diversas ações têm sido documentadas em artigos por todo mundo, bem como a procura pela planta aumentou consideravelmente na comunidade científica (LIMA, 2018).

As substâncias proteicas presentes no fruto, conhecidas como α e β – momorcharinas foram relatadas com atividade antiviral (KUMAR *et. al.*, 2010).

Segundo SILVA (2018) foram utilizados peptidio (BG4) contido nos frutos da *Mormodica charantia* L., este, no entanto, com atividade inibitória de tripsina. Quanto ao BG4, a inibição da tripsina causa citotoxicidade de células cancerígenas, testadas para câncer de cólon. O BG4 consegue inibir a proliferação celular de células malignas no cólon, e auxiliando no mecanismo de apoptose celular.

Os extratos obtidos através das suas folhas e frutos são utilizados no tratamento de feridas, pruridos, cicatrização, conseguindo resgatar os radicais livres e possui ação antioxidante (GROVER, 2004).

A espécie pode ser utilizada no combate a pragas do solo, de acordo com ALMEIDA *et. al.* (2013) a *M. charantia* L. mostrou efeito benéfico quando aplicada a infestação de insetos em lavouras de milho; devido a sua composição possuir compostos secundários, categoricamente em seus frutos; garante que o milho adquira uma espécie de película que o protege e impede a entrada de insetos. O vegetal possui efeito antidiabético, e todas as partes da planta são utilizadas em diversas formas farmacêuticas para tal.

TAN *et. al.* (2008) relata que a presença do glicosídeo esteriodal, charantinas, são peptídios semelhantes à insulina; a maior concentração está no fruto quando

maduro. Tais componentes possuem características muito semelhantes ao hormônio insulina, esta por sua vez tem ação hipoglicemiante.

As atividades antimicrobianas e antifúngicas também ganham destaque, as folhas podem ser utilizadas em forma de extrato para inibição de crescimento de bactérias e fungos como: *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans* (PONZI *et al.*, 2010, LIMA, 2018, SILVA, 2018).

De acordo com TORRES *et al.*, 2002 as diversas partes da planta possuem substâncias bioativas com capacidade diversa de atuação. Em perfil farmacológico são vistos alcaloides, flavonoides, saponinas, óleos, compostos fenólicos e outros.

3 MATERIAL E MÉTODO

3.1 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DA MATÉRIA PRIMA VEGETAL

Os frutos de *Mormodica charantia* L. foram coletados no dia 25 de setembro de 2018, na zona da mata pernambucana, na área rural do município de Carpina. Com coordenada geográfica: Latitude: -7.84594, Longitude: -35.2549 7° 50' 45" Sul, 35° 15' 18" Oeste, respectivamente. A exsicata foi executada e identificada pelo Instituto Agrônomo de Pernambuco (IPA), no qual foi gerado número de identificação e registro 92379.

A secagem foi realizada em temperatura ambiente, depois colocado em estufa de secagem a 45°C por 5 dias para obtenção do extrato seco. O material foi preparado, separando os frutos das folhas sobressalentes, bem como excluindo os frutos verdes, para este trabalho foram considerados apenas os frutos maduros. Após, foram lavados e deixados a temperatura ambiente, antes de incorporados na estufa de secagem. Os frutos foram pesados antes de depois da entrada na estufa.

Figura 3 – Identificação botânica pelo IPA (Instituto Agrônomo de Pernambuco).



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

3.2 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO EXTRATO SECO DOS FRUTOS DE *Mormodica charantia* L.

3.2.1 Extrato Seco do Fruto de *Mormodica charantia* L.

A solução extrativa dos frutos de *Mormodica charantia* L. foi realizada através da maceração simples durante um dia com água, e filtrada em papel. Os frutos foram inteiros. O solvente foi extraído com auxílio de um liofilizador. O cálculo e a porcentagem de extrato seco obtido a partir dos frutos maduros com sementes. O liofilizador utilizado foi LIOTOP (L101), com o auxílio do LAPON – indústria farmacêutica de Pernambuco. Para liofilização efetiva tais parâmetros foram utilizados: temperatura de -55° C e tempo de secagem de aproximadamente de 5 dias.

3.2.2 Determinação da Umidade Residual

Através da gravimetria, foram pesados 2,5 g do extrato seco liofilizado dos frutos maduros da *M. charantia* L., depois de transferidos para pesa-filtros dessecados sob mesmas condições que ficariam os filtros e colocados em estufa até 105 °C por 2 horas. Os pesa filtros ficaram em dessecador para estabilização de temperatura, após pesados (FARMACOPEIA BRASILEIRA 6º ED., 2019).

3.2.3 Triagem Fitoquímica

A fitoquímica é responsável pela caracterização de compostos, avaliação e investigação de metabólitos primários e secundários atuantes nas espécies vegetais (RODRIGUES *et. al.*, 2010).

As estruturas mais complexas são denominadas como metabólitos secundários, possuem baixo peso molecular, e atividade marcante, os primários em grande maioria são de baixas concentrações em alguns grupos botânicos (LIMA, 2018).

A cromatografia é empregada como forma complementar e direta de caracterização do material vegetal e reconhecimento de seus compostos. Pode ser CCD (Cromatografia em camada delgada) e CLAE (Cromatografia líquida de alta eficiência) (RIBANI *et. al.*, 2004).

O compêndio oficial brasileiro – Farmacopeia, em sua 6ª edição descreve o método no capítulo 5.2.17 a cromatografia de camada delgada, empregada neste estudo para identificação dos metabolitos contidos no extrato seco de *M. charantia* L. Realizou-se pesquisa de flavonoides, alcaloides, taninos, cumarinas, terpenos, esteroides e óleos, constituintes de interesse do estudo, estes, relacionados com a atividade antitumoral da planta. Os compostos mais específicos alfa-triconsantina não foi de possível detecção.

3.2.4 Toxicidade Aguda (DL50)

Para a Dose letal média – DL 50 foram utilizados o protocolo da OECD 423:2001 (Organisation for Economic Cooperation And Development) com aprovação do comitê de ética em experimentação animal da UFPE – 23076.004188/2019-03. Utilizou-se dose de 2000 mg/kg em camundongos da raça albinos (*Mus musculus*), até 65 dias (idade), com pesos respectivos de até 35 g. Os animais eram pertencentes ao Biotério localizado no Departamento de Antibióticos do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco.

Os animais utilizados foram mantidos em condições diferenciadas, sob controle de água, ração, iluminação com ciclos de claro e escuro, e temperatura até 22° C. As gaiolas lavadas diariamente para melhor controle e higiene dos animais.

Os grupos previamente escolhidos e nomeados em G1 (Grupo controle) e G2 (Grupo tratado) permaneceram em condições de jejum total por 12 horas, grupo controle (G1), este receberam água 1 mL/100 g do peso do animal), grupo tratado (G2) recebeu o extrato dos frutos de *M. charantia* diluído em água destilada. O método de doseamento aplicado foi a Gavagem, sendo executado por via oral em dose única (2000 mg/Kg).

Os animais dos grupos G1 e G2 ficaram confinados para análise de movimentos excitatórios e inibitórios, foram colocados em superfície clara, em sala com boa luminosidade para avaliação de 2 horas. A análise prévia, comportamental verificada através destes movimentos é baseada nos estudos de Malone (1977).

Durante 14 dias ininterruptos, os animais foram observados, peso dos animais e consumo de água e ração, bem como análise comportamental.

Ao final do período de observação, os animais foram anestesiados e submetidos a retirada de material biológico (sangue), por meio de punção intracardíaca, eutanasia e necropsia, onde foi realizada a retirada dos órgãos (fígado, baço, rins e pulmão). O sangue obtido foi utilizado para realização de análises hematológicas. Os órgãos retirados foram pesados, lavados e fixados em formaldeído a 10% durante 24 horas, e posteriormente lavados com água destilada e processados em concentrações crescentes de álcool (70%, 80%, 90% e 100%), imbuídos em parafina e corados pela técnica de hematoxilina-eosina (HE) para análise histológica subsequente.

3.2.5 Atividade Antitumoral

Para este procedimento foram retirados fragmentos tumorais do Carcinoma de Ehrlich (cerca de 3 mm de diâmetro) dos animais doadores e implantados em animais receptores (região axilar) (STOCK et al., 1955). Após 48 horas teve início o tratamento com duração de 7 dias. Os animais foram divididos em grupos com n=6. O grupo controle negativo recebeu solução salina 0,9%, o grupo controle positivo cisplatina 10mg/ml e os grupos tratados, diferentes doses de 100 mg/mL e 200 mg/mL. Após os tratamentos, os animais foram pesados, anestesiados e as amostras de sangue serão coletadas por punção cardíaca. Após coleta o material foi distribuído em dois tubos para análise hematológica.

Após esse processo, os tumores foram excisados, pesados e a percentagem de inibição tumoral calculada de acordo com a equação: $TWI\% = \frac{C-T}{C} \cdot 100$, onde TWI%= percentagem de inibição do tumor, C= peso médio do grupo controle, T=Peso médio do grupo teste.

3.3 OBTENÇÃO DE FORMA FARMACÊUTICA A BASE DO EXTRATO SECO DO FRUTO INTEIRO DE *Mormodica charantia* L.

3.3.1 Solução oral à base de *Mormodica charantia* L.

Foram executados 3 lotes de bancada (LB) contendo 0,300 g de massa do extrato seco do fruto inteiros da *Mormodica charantia* L, descritos na tabela 1, os valores estão expressos em percentagem (%). Os lotes de bancada foram calculados para frascos de 10 mL. Não houve alteração do insumo farmacêutico

ativo. Os lotes em bancada seguiram para câmara de estabilidade ETHIK (420-CLDTS) com faixa de temperatura de 20° a 60° e umidade de até 90%; a fim da verificação e do comportamento da fórmula. A estabilidade é reconhecida na RDC 318 de 2018, a qual dispõe os tipos, sendo acelerado e longa duração, podendo permanecer em câmara por até 2 anos corridos.

Tabela 1 – Lotes fabricados a partir do extrato seco de *Mormodica charantia L.* para solução oral

Componentes	LB I (%)	LB II (%)	LB III (%)
Extrato Seco de <i>Mormodica charantia L.</i>	2,5	2,5	2,5
Ácido benzoico (conservante)	0,65	0,65	0,65
Essência de laranja (flavorizante)	0,15	0,15	0,15
Água P.U (purificada)	q.s.p	q.s.p	q.s.p
Total	100	100	100

Fonte: Próprio autor

No desenvolvimento da solução oral, o extrato foi dissolvido em água, e após completa dissolução acrescida dos excipientes citados acima (Tabela 1). A solução não conteve açúcares e/ou edulcorantes, a fim de contemplar pacientes com hiperglicemia. A solução foi completada com água, e homogenizada em homogenizador de bancada, Biobase (BK-HG160).

Ao final, a solução foi colocada em frascos hermeticamente fechados com tampa rosqueável, com volume final de 10 mL.

3.4 CONTROLE DE QUALIDADE FÍSICO QUÍMICO DA SOLUÇÃO ORAL À BASE DOS FRUTOS DE *Mormodica charantia L.*

A forma farmacêutica escolhida foi à solução oral através do controle de qualidade físico químico seguindo o preconizado em compêndio oficial – Farmacopeia Brasileira, 6ª edição.

3.4.1 Características organolépticas

A análise consistiu em cor, odor, e sabor, baseados na fórmula final, descrita no item 3.3.1.

3.4.2 Determinação de densidade

Foi seguido o preconizado na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, 2019, volume I. Onde enquadrou-se a densidade de massa da substância sendo a razão de sua massa por volume. Foi utilizado picnômetro previamente calibrado, com capacidade de 5 mL. A amostra foi transferida, utilizando a temperatura recomendada de 20° C, sendo assim pesada em balança calibrada. O peso da amostra foi calculado através da diferença do picnômetro cheio e vazio, através da massa líquida da amostra e massa da água foi obtida a densidade relativa.

3.4.3 Determinação de pH

Foi seguido o preconizado na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição, 2019, volume I. Para determinação do pH, foi utilizado aparelho potenciométrico, pHmetro previamente calibrado, modelo AZ - 86505, com faixa de 0,00 a 14,00 e precisão de pH de ± 2 .

A amostra foi colocada em bécker de 5 mL e levada a bancada para determinação do seu pH, após ligado o aparelho, espera-se até 3 min para completa leitura.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO EXTRATO SECO DO FRUTO DE *Mormodica charantia* L.

4.1.1 Obtenção do extrato seco

Para obtenção do extrato, foram coletados 10 kg da matéria prima, para o nosso estudo utilizou-se apenas os frutos maduros com sementes. Os frutos verdes foram descartados. Após a coleta, foi executada a retirada dos frutos e lavagem em água purifica, os frutos foram novamente pesados, totalizando assim 8 Kg de amostra, sendo retirados os que não seriam viáveis ao processo.

Subsequentemente foi efetuado o processo de secagem em estufa de secagem calibrada modelo Quimis – Q317M32, a temperatura utilizada foi de 160° C por 5 dias, ao final do processo foi retirado, o que rendeu 6,5 Kg. A partir dos frutos secos foi confeccionado o extrato, foi pesado 42,59 g do fruto seco em um cadinho tarado, e acrescidos de 8,930 mL de água purificada, sofreu maceração e filtração, sendo colocado em alíquotas para análise fitoquímica e posterior liofilização.

O extrato apresentou características macroscópicas tais como: liquido após macerado com sementes bem quebradas, coloração amarela e odor característico da matéria prima.

Na maceração aconteceu em um dia, o material botânico foi fragmentado, bem como, mantivemos o contato direto com o solvente em determinadas condições como temperatura, tempo, com agitação ou não. O processo realizou-se em condições dinâmicas.

Para liofilização efetiva tais parâmetros foram utilizados: temperatura de -55° C e tempo de secagem de aproximadamente de 5 dias.

4.1.2 Determinação da Umidade Residual

O valor obtido da perda por dessecação dos frutos com sementes da *Mormodica charantia* L. foi de $9,87 \pm 0,235$, estes limites não são apresentados na farmacopeia brasileira 6ª edição, a planta não é contemplada no segundo suplemento publicado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

De acordo SHARAPIN, (2000) determinar a umidade relativa pelo processo de perda por dessecação auxilia o controle de qualidade microbiológico, sendo avaliada sua conservação, quando há quantidades altas de água é comum viabilizar o crescimento de fungos e bactérias.

Na literatura não foram encontrados estudos que abordassem a análise. Vale ressaltar que o tempo de colheita, bem como solo, e sua sazonalidade interferem diretamente na espécie.

4.1.3 Características Organolépticas

Foi verificada cor, odor, sabor da solução, onde apresentou: cor amarelodourado, odor característico da planta, sabor adocicado.

Os frutos quando coletados maduros, e possui traços doces, o que caracteriza o sabor adocicado (LIMA, 2018).

4.1.4 Determinação de densidade relativa

O extrato bruto apresentou densidade de 1,056 g/mL. Durante pesquisa exploratória não foram verificados dados para confrontar com o apresentado, é sabido que a densidade assimilou-se a da água, sabendo que ele é um extrato aquoso.

4.1.5 Determinação de pH

O extrato bruto apresentou caráter ácido, e apresentou valor de $4,67 \pm 0,02$, sendo utilizado como um parâmetro para caracterizar o extrato. A planta em sua composição possui alto nível de vitamina C, segundo tabela 2 representada abaixo. Da família curcunbitáceas, o melão de são Caetano apresenta o maior nível de vitamina C (NEPOMOCENO, PIETROBON, 2018). Apresenta fator benéfico ao tratamento do câncer, pois a vitamina C auxilia na redução de radical livre; compromete o bom funcionamento celular, acarretando na manifestão de células cancerígenas (SILVA, 2018).

Tabela 2 – Composição nutricional da *Mormodica charantia L.* em fruto maduro.

Elementos	Quantidades
Água	87 a 90.0 g.
Lípidios	1.0 g
Proteínas	1.5 g
Fibras	1.5 g
Cálcio	20.0 mg
Ferro	1.8 mg
Vitamina C	96.0 mg

Fonte: NEPOMOCENO, PIETROBON, 2018.

4.1.6 Triagem fitoquímica

Foi realizado pelo laboratório de Cromatografia, do Departamento de Antibióticos no Centro de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco. A triagem foi executada em alíquotas de 10 µL do extrato dos frutos e sementes de *M. charantia L.* Foram analisados por base na Cromatografia de Camada Delgada (CCD), dispendo-se em placas de sílica como a fase estacionária. As placas cromatográficas, eluidas em cubas saturadas de acetato de etila/hexano. Houve revelação das placas através de lâmpadas UV (ultravioleta).

O estudo utilizou os frutos com sementes, mostrando a presença dos metabólitos como: ácido ascórbico e ácido carboxílicos (ácidos graxos): ácido pentadecanóico, ácido palmítico, Ácido tetradecanoico, ácido tridecanóico, ácido oléico, ácido cis-vacênico, ácido esteárico, ácido oleanólico, ácido oleico, ácido oxálico, pentadecanos, peptídeos, gepsogenina, goiaglicosídeos.

O método extrativo contribui para o rendimento satisfatório ou insatisfatório, sendo destacado que há diminuição no tamanho das partículas encontradas no produto de estudo.

De acordo com VASCONCELOS *et al.* (2005) relata que o potencial dos solventes estar interligado aos tecidos do material de origem (extração do vegetal), quanto menor a partícula mais dificultosa a penetração. O presente trabalho utilizou

a maceração como fonte extrativa, foi verificado que não houve rendimento considerável de metabolitos; LIMA, (2018) utilizou a turbolise, além da ultrassom, por ser mais sensível, através de ondas sonoras aumentam a permeabilidade do solvente; como método, o mesmo mostrou rendimento favorável as folhas, o material de estudo, no entanto foram utilizados frutos com sementes.

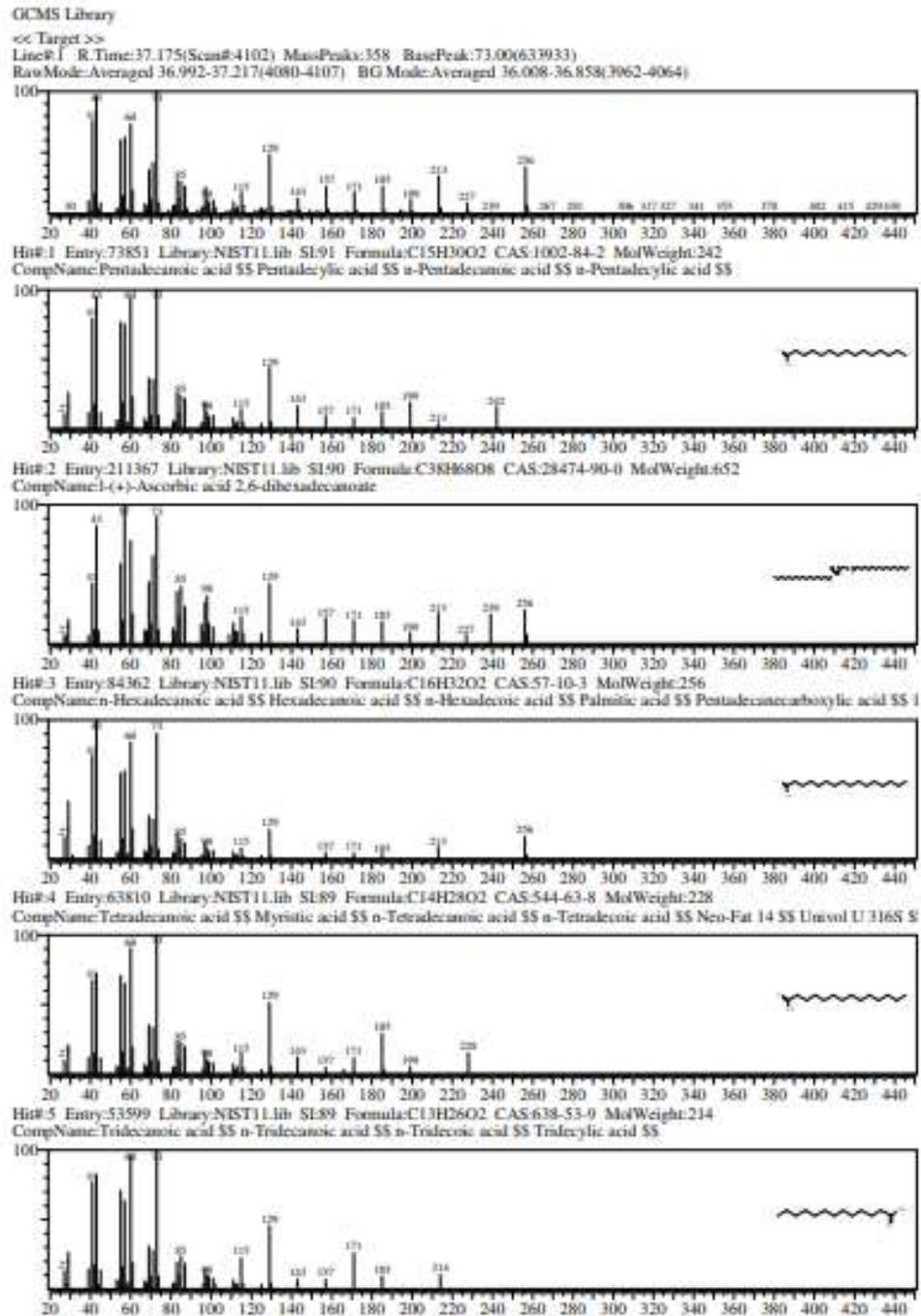
O método escolhido baseia-se no compêndio oficial, Farmacopeia, 6ª ed. 2019, a maceração é descrita como um processo ao qual a droga vegetal é diminuída e diluída a solvente de arraste, deixando o preparado em repouso, com ou sem agitação, e tem por fim a extração dos compostos. A maceração contribui no arraste de compostos secundários.

Além do método, outros fatores contribuem no arraste o solvente e sua polaridade, os componentes da *M. charantia L.*, extrato aquoso; LIMA, (2018) utilizou solvente hidroalcoólico para maceração, mostrando arraste dos metabólitos citados, além de compostos específicos.

A fase móvel, foi executada utilizando 50:50 v/v para o extrato aquoso. Não foram identificadas substâncias isoladas, como: momorcharinas, momordenol, momordicilina, momordicinas, momordicinina, momordina, momordolol, momorcharasídeos, charantina.

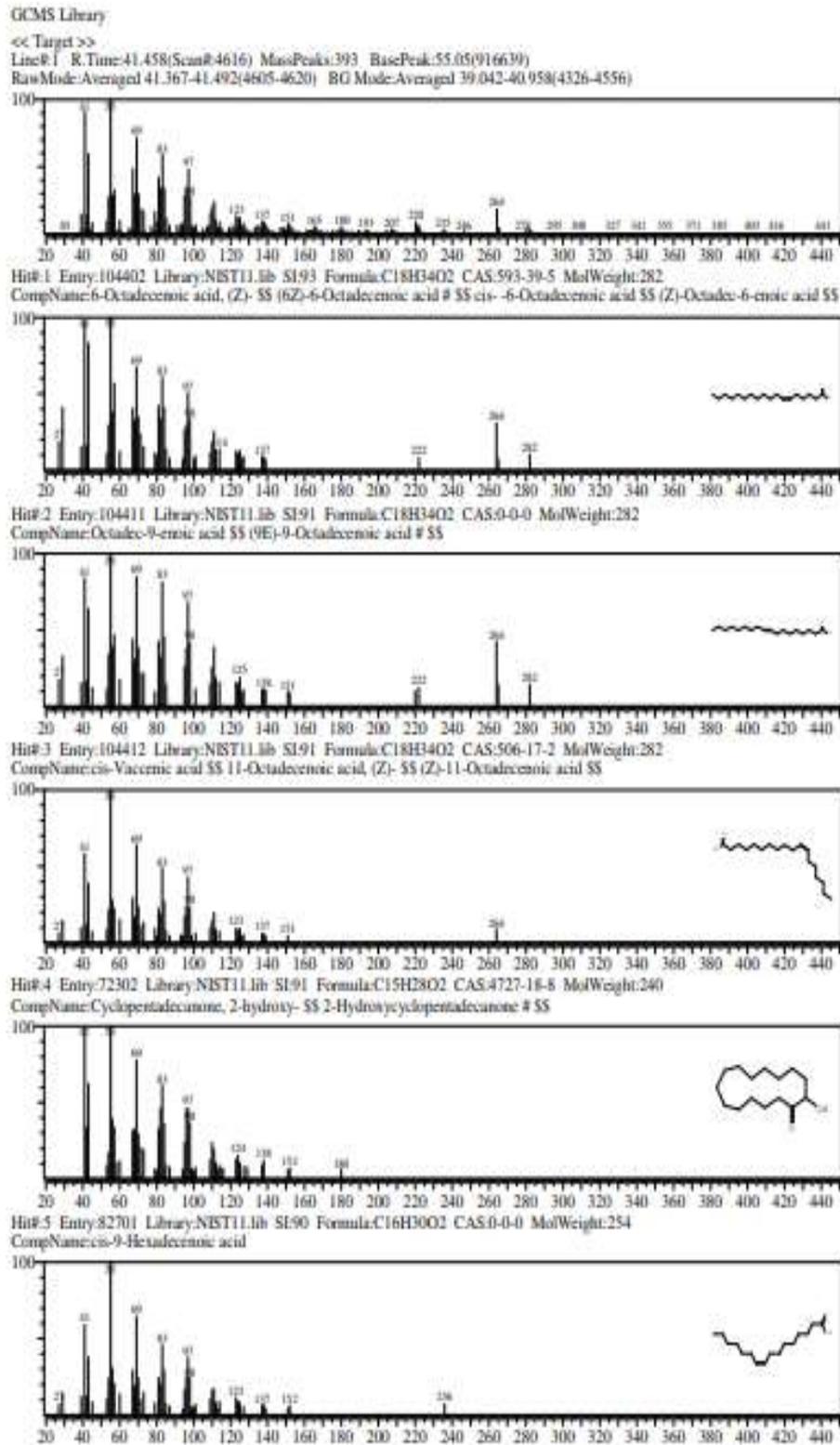
Os resultados cromatográficos podem ser visualizados na figura 4 e 5 caracterizando a presença de óleos essenciais e comuns nos frutos e sementes da *M. charantia L.*

Figura 4 – Cromatografia de Camada delgada (CCD) do extrato dos frutos inteiros da *M. charantia* L. e identificação de seus compostos.



Fonte: Dados da pesquisa

Figura 5 – Cromatografia de Camada delgada (CCD) do extrato dos frutos e sementes da *M. charantia* L. e identificação de seus compostos.



Fonte: Dados da pesquisa

4.1.7 Toxicidade Aguda (DL₅₀)

Foi administrado dose de 2000 mg/Kg, os primeiros 30 minutos foram visualizados sinais clínicos, expressos na tabela abaixo. Os animais foram verificados por 2 horas.

Tabela 3 – Ações comportamentais após administração da dose única de 2000 mg/Kg do extrato seco de *M. charantia* para avaliação da toxicidade aguda. (-) Ausência; (+) Presença leve; (++) Presença moderada; (+++) Presença Acentuada.

Ações	Grupo controle	Extrato seco (2000 kg/mg)
Sistema Nervoso Central (Estimulantes)		
Hiperatividade	++	+++
Diurese aumentada	+	+++
Piloereção	+	++
Ereção de cauda	++	++
Postura em garra	+++	+++
Sistema Nervoso Central (Depressores)		
Defecação	+	+
Distensão abdominal	+	+
Reação de fuga	++	++
Espamos musculares	+	+
Comportamentos habituais (outros)		
Autolimpeza	++	+++
Óbito	0	0

Fonte: Dados da pesquisa.

A tabela 3 demonstra que o sistema nervoso central obteve mais estímulos, agressividade, hiperatividade, o aumento de diurese caracteriza o sistema nervoso autônomo. Não houve óbito dentre os grupos. Abaixo, a tabela 4 descreve o ganho

de peso e consumo de água durante os 14 dias de avaliação.

Tabela 4 – Ensaio de toxicidade aguda - Consumo de água/ração e ganho de peso dos animais tratado com extrato seco de *M. charantia L*

Grupo	Peso inicial (g)	Peso final (g)	Água (consumo)	Ração (consumo)
Grupo 1 (controle)	30±2	31,5±2	50±2,5	20±2,5
2000mg/kg	30±2	30±1,8	48±3,5	18±2,3

Fonte: Dados da pesquisa

É possível notar que os animais tratados não sofreram alterações de peso, bem como consumos de água e ração; ou seja, o extrato seco não foi capaz de alterar seus padrões fisiológicos. Não há diferenças entre o tratado e o controle.

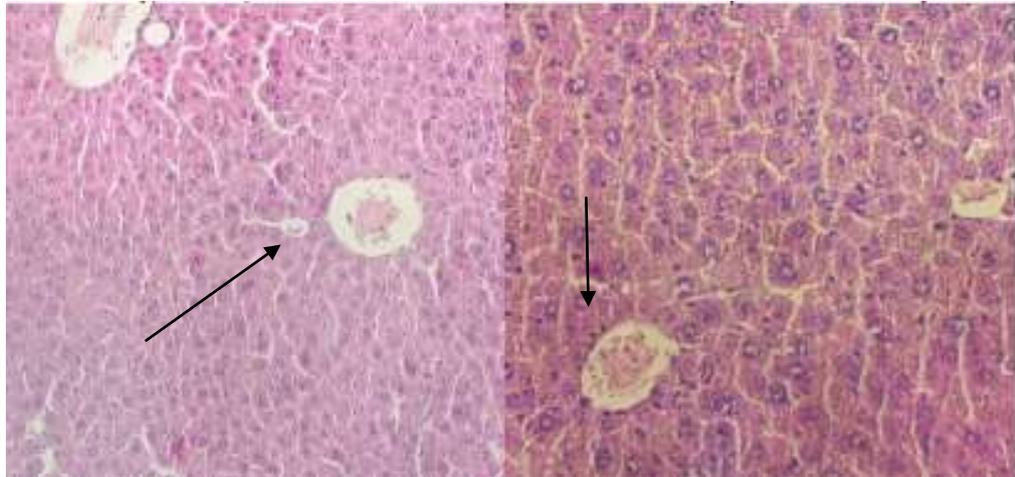
A toxicidade aguda é uma prática comum, capaz de identificar e classificar compostos e substâncias que possam vir alterar ou causar danos; são administradas altas doses do extrato desejado para estudo. A toxicidade comumente oferta segurança, bem como institui parâmetros para utilização a saúde humana.

Verificamos ausência de reações comportamentais nos grupos tratados quando administrados doses de 2000 kg/mL, os sinais clínicos não foram decorridos da administração do extrato e sim de sinais vitais característicos dos próprios animais.

A concentração estudada neste trabalho demonstrou segurança, o extrato aquoso de *M. charantia L.* não apresentou toxicidade quando administrado por via oral em dose única, o que contribui de maneira benéfica para o seu uso popular. Achados que estão conforme os encontrados no trabalho de LIMA, (2018) no qual não detectou sinais de toxicidade aos animais investigados.

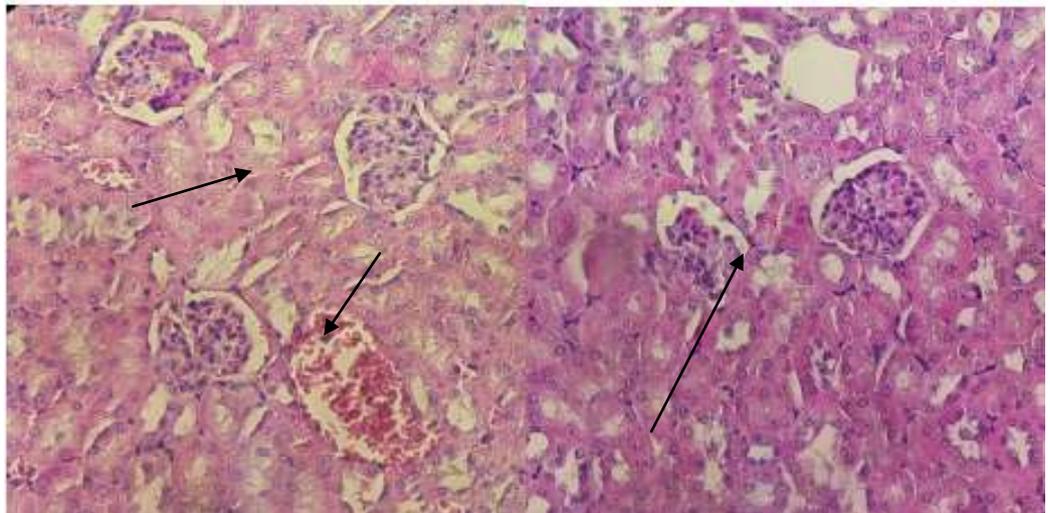
Após as observações realizadas durante 14 dias, os animais foram eutasiados e foram retirados: fígado, baço, rins e pulmão, para avaliação histológica, não sendo verificadas alterações microscópicas nos referidos órgãos, conforme figuras abaixo.

Figura 6 – Cortes histológicos, com aumento de 100x, dos fígados do grupo tratado, à esquerda, e do grupo controle, à direita. Hepatócitos uninucleados com morfologia conservada, hepatócitos próximos às veias centro-lobulares. Sem presença de infiltrado inflamatório ou gotículas de gordura, indicativos de lesão ou esteatose hepática. Coloração hematoxilina-eosina.



Fonte: Dados da pesquisa

Figura 7 – Cortes histológicos visualizados em microscópio óptico com aumento de 100x, região cortical dos rins do grupo tratado, à esquerda, e do grupo controle, à direita. Morfologia preservada próximo às veias renais, túbulos proximais e distais e alça de Henle. Coloração hematoxilina-eosina.



Fonte: Dados da pesquisa

4.1.8 Atividade Antitumoral

Os resultados foram caracterizados através do extrato seco liofilizado da *M. charantia L.*. A testagem ocorreu segundo metodologia aplicada no item 3.2.5. Foram verificados por 7 dias em dose de 200 mg/Kg, frente ao tratamento tradicional com a Cisplatina agente antineoplásico, desempenhando papel em várias tipologias de câncer. Os animais foram divididos em três grupos: G1 – Controle negativo (Solução salina), G2 (Controle positivo – Cisplatina 2,5 mg/kg), G3 (Tratado – 100-200 mg/kg) do extrato seco de *M. charantia L.*). Após o final da semana, os animais foram verificados, quanto ao tamanho do tumor e calculados a inibição frente à dose administrada do extrato de *M. charantia L.*; foram verificados pesos dos órgãos fígado, baço, rins e pulmão; os pesos se mantiveram em padrão normal. A inibição tumoral foi calculada baseada na formulação: $TW\% = C - Tx100/C$, a relação de T/C deverá corresponder a 50%, sendo considerada atividade significativa do extrato em questão (GERAN *et. al.* 1972). Os resultados estão apresentados na tabela 5 - Resultados da Testagem na linhagem celular - Antitumoral Carcinoma de Ehrlich. Vale salientar que no sétimo dia de administração da droga, houve remissão total do tumor.

Tabela 5 – Resultados da Testagem na linhagem celular - Antitumoral Carcinoma de Ehrlich dos animais tratado com extrato seco de *M. charantia L.*, remissão (TW%) de 52% do tumor na espécie; sendo resultado expressivo quando relacionado controle e tratado.

Grupos	Dose (mg/Kg)	Massa tumoral (g)	TW% (%)
G1 - Extrato <i>M. charantia</i>	100 mg/kg	29, 1935	78%
G2 – Soro fisiológico	-	31, 1355	0%
G3 - Cisplatina	2,5 mg/Kg	35, 6341	87,9%
G4- Extrato <i>M. charantia</i>	200 mg/Kg	27, 8636	81,8%

Fonte: Dados da pesquisa

Frente a Cisplatina, fármaco convencional; a solução oral de *M. charantia L.* apresentou atividade antitumoral de 81,8% (TW%), o que nos leva a considerar sua

importância diante terapias usais, não possuindo este, efeitos colaterais, bem como sendo de baixo custo.

4.2 OBTENÇÃO DE FORMA FARMACÊUTICA A BASE DO EXTRATO SECO DO FRUTO INTEIRO DE *Mormodica charantia* L.

4.2.1 Desenvolvimento de solução oral à base do extrato seco de *Mormodica charantia* L.

Foram desenvolvidos 3 lotes de bancada contendo 0,300 g de massa do extrato seco do fruto com semente da *Mormodica charantia* L. Os animais receberam dose de 200 mg/kg, após, foi calculado a dose para seres humanos baseados no princípio da RDC 26/2014 – ANVISA, sendo estabelecida dose de 1,5g a cada 70 kg ao dia.

O volume final da solução por embalagem foi de 10 mL. Não houve alteração do insumo farmacêutico ativo, nenhum demonstrou problemas quanto à solubilidade, todos apresentaram sabor adocicado, porém o lote de bancada LB (III) apresentou melhor palatação quanto à doçura apresentada pelo fruto. A composição final poderá ser verificada na tabela 6.

Tabela 6 – Solução oral à base de *M. charantia* L – lote III para 100 mL.

Componentes	(%)	g
Extrato Seco de <i>Mormodica charantia</i> L.	2,5	2,5
Ácido benzoico (conservante)	0,65	0,65
Essência de laranja (flavorizante)	0,15	0,15
Água P.U (purificada)	q.s.p	96,7 mL

Fonte: Dados da pesquisa

4.2.1.1 Controle de qualidade físico químico da solução oral de *Mormodica charantia* L.

Abaixo, a tabela 7 demonstra os resultados encontrados do controle de qualidade dos lotes fabricados da solução oral de *M. charantia* L.

Tabela 7 Controle de qualidade físico químico dos lotes fabricados a base de *M. charantia L.* para solução oral.

Parâmetros	Especificações	Resultados
Características Organolépticas	Cor, odor e sabor	Coloração amarela dourado, odor característico da planta e sabor adocicado.
Densidade	Semelhante a da água	1,080 g/mL
pH	Ácido	5,08

Fonte: Dados da pesquisa

As especificações como: cor, odor e sabor estão diretamente interligados a matéria prima. A solução oral manteve-se com as mesmas características organolépticas, não sendo esta alterada por adição dos excipientes, bem como o pH ácido; porém a densidade sofreu uma discreta variação devido a inclusão dos excipientes.

Não houve parâmetros bibliográficos para densidade e pH, a Farmacopeia Brasileira 6^a ed. não contempla a planta em seu segundo volume, os resultados encontrados foram baseados nos ensaios realizados no decorrer da pesquisa. As metodologias aplicadas basearam-se no compêndio oficial, Farmacopéia Brasileira 6^o ed. vol 01.

5 CONCLUSÃO

O extrato seco obtido apresentou características macroscópicas como: coloração amarela-dourado e odor característico da matéria prima de sabor adocicado.

Na análise cromatográfica: ácido ascórbico e ácido carboxílicos (ácidos graxos): ácido pentadecanóico, ácido palmítico, Ácido tetradecanoico, ácido tridecanóico, ácido oléico, ácido cis-vacênico, ácido esteárico, ácido oleanólico, ácido oleico, ácido oxálico, pentadecanos, peptídeos, gepsogenina, goiaglicosídeos. No estudo da toxicidade aguda foram verificadas com a dose de 2.000mg/kg reações comportamentais de hiperatividade e aumento de diurese o que caracteriza efeitos sistema nervos. Não houve óbito no decorrer do ensaio.

A formulação utilizada para o tratamento dos animais portadores do tumor Carcinoma de Ehrlich além de verificarmos ausência de efeitos colaterais, também apresentou inibição da massa tumoral de 81,8% o que é considerado significativo, inclusive com melhora da dinâmica dos animais. A formulação do extrato apresentou uma eficácia terapêutica segura, isenta de efeitos colaterais para uso em longo prazo. Os resultados apresentado da solução de *Momordica charantia L.* para atividade antineoplásica mostrou eficácia e ausência de efeitos colaterais com tecnologia inovadora e inédita como produto acabado e perspectiva de aquisição para a Indústria Farmacêutica.

5.1 PERSPECTIVAS

- Prosseguir com os estudos de estabilidade de longa duração e acelerada, conforme RE 01 de 2005, preconizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA);
- Testar outras formas farmacêuticas: comprimido, cápsulas;
- Realizar triagem fitoquímica com maior precisão, a fim de caracterizar substâncias isoladas da matéria prima vegetal;
- Aumentar as doses de verificação da atividade antitumoral;
- Realizar atividade antitumoral em outros tipos de tumores *In vitro*;
- Realizar ensaios pré-clínicos e clínicos, para futuro registro junto a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

REFERÊNCIAS

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopéia Brasileira**, 6. ed, v.1, 546 p., Brasília, 2019
- ALMEIDA, F. A. C. et al. Extratos botânicos de *Momordica charantia* e *Capsicum baccatum* no controle do gorgulho do milho. **Revista Verde** (Mossoró – RN - Brasil), v. 8, n. 3, p. 169 – 174. 2013.
- ALVES, L. F. **Plantas Medicinais e Fitoquímica no Brasil: Uma Visão Histórica**. 383 p. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa de História das Ciências e das Técnicas e Epistemologia, Rio de Janeiro, 2010.
- BHATTARAM, V.A., GRAEFE, U., KOHLERT, C., VEIT, M., e DERENDORF, H. 2002 - Pharmacokinetics and bioavailability of herbal medicinal products. **Phytomedicine** v. 9 (Supplement III), p. 1-33.
- BRACA, A.; SICILIANO, T.; D'ARRIGO, M.; GERMANO, M.P. Chemical composition and antimicrobial activity of *Momordica charantia* seed essential oil. **Fitoterapia**, v.79, n.2, p.123- 125. 2008.
- SAÚDE, Ministério da. **Política e programa nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 192 p.
- CORDEIRO, L.N.1; ATHAYDE, A.C.R.; VILELA, V.L.R; COSTA, J.G.M.; SILVA, W.A.; ARAUJO, M.M; RODRIGUES, O.G.. Efeito in vitro do extrato etanólico das folhas do melão-de-São-Caetano (*Momordica charantia* L.) sobre ovos e larvas de nematóides gastrintestinais de caprinos. **Rev. bras. plantas med.**, Botucatu, v. 12, n. 4, p. 421-426, Dec. 2010.
- EMBRAPA - Empresa brasileira de pesquisas agropecuária. Disponível em: <https://www.embrapa.br/pt/recursos-geneticos-e-biotecnologia>. Acessado em:novembro de 2020.
- GERAN, R.I., GREENBERG, N.H., MACDONALD, M.M., SCHUMACHER, A.M., ABBOTT, B.J. Protocols for screening chemical agents and natural products against animal tumors and other biological systems. **Cancer Chemotherapy Reports** Part 3, 3(2), 1–17, 59–61.1972.
- GROVER, J.K., YADAV, S.P. Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: a review. **Journal of Ethnopharmacology**, v.93, n. 6, p.123–132. 2004.
- KUMAR, D.S.; SHARATHNATH, K.V.; YOGESWARAN, P.; HARANI, A.; SUDHAKAR, K.; SUDHA, P.; BANJI, D. A medicinal potency of *Momordica charantia*. **International Journal of Pharmaceutica Sciences Review and Research**, v. 1, n.2, p. 95-100. 2010.
- LIM, L. B.L.; PRIYANTHAB, N.; MEKA, K. J.; ZAIDI, N. A. H. M. Potential use of *Momordica charantia* (bitter gourd) waste as a low-cost adsorbent to remove toxic crystal violet dye. **Desalination and Water Treatment**, London, v. 82, p. 121-130. 2017.

LIMA, C. A. B.; LIMA, A. R. A.; MENDONÇA, C. V.; LOPES, C. V.; HECK, R. M. O uso das plantas medicinais e o papel da fé no cuidado familiar. **Rev. Gaúcha Enferm.** vol.37. 2016.

LIMA, Maria Naiane Barboza de. **EXTRAÇÃO DE COMPOSTOS FENÓLICOS DAS FOLHAS DE *Momordica charantia* L. E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E CITOTÓXICA DOS EXTRATOS ORGÂNICOS.** 2018. 72 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Departamento de Farmácia, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2018.

LIMA, Maria Joanellys dos Santos. **DESENVOLVIMENTO DE FORMAS FARMACÊUTICAS À BASE DO EXTRATO SECO DA CASCA DO CAULE DE *Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul.) COMO ALTERNATIVA NO TRATAMENTO DO DIABETES mellitus.** 2019. 112 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2019.

LORENZI, H. Plantas daninhas do Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas e tóxicas. **Istituto Plantarum**, Nova Odessa, São Paulo, 3º ed. 640p. 2000.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 26, de 14 de Maio de 2014.** Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 2014. _____. Agência Nacional de Vigilância Sanitária

NEPOMOCENO, T. A. R.; PIETOBON, A. J.; ASPECTOS GERAIS DO MELÃO DE SÃO CAETANO (*Momordica charantia* L.). **Seagro - Ufsm.** Santa Maria, p. 111-114. jun. 2018.

ORGANIZATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). Guidelines for the Testing of Chemicals, OECD 423. Acute Oral Toxicity Acute Toxic Class Method. **Organisation for Economic Cooperation and Development**, Paris, 2001.

PONZI, E. A. C. **Avaliação da cicatrização de feridas em dorso de ratos com e sem laserterapia, determinação da toxicidade aguda e atividade antimicrobiana de *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae).** Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Ciências Farmacêuticas. Recife. 2010

RENISUS – **Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS** <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/renisus.pdf>> . DAF. MS fev/2009. Acessado em: novembro de 2020.

REZENDE, H.A., COCCO, M.I.M. A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural. **Revista Escola de Enfermagem, USP.** v.36, n.3, p.282-8. 2002.

RIBANII, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; MELO L. F. C.. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Quím. Nova**, São Paulo , v. 27, n. 5, p. 771-780, Oct. 2004 .

RIBEIRO, Alessa Castro. **Avaliação de uso de *Momordica charantia* L. no tratamento de asma em modelo animal.** 2016. 78 f. Tese (Doutorado) - Curso de

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

RODRIGUES, K.A.da F.; DIAS, C.N.; FLORÊNCIO, J.C.; VILANOVA, C.M.; GONÇALVES, J. de R.S.; COUTINHO-MORAES, D.F. Prospecção fitoquímica e atividade moluscicida de folhas de *Momordica charantia* L. **Cadernos de Pesquisa**, v. 17, n. 2, p. 467- 471. 2010.

SAMPAIO, D.M. Associação Brasileira de Biologia, “Ervas Medicinais na Escola. **Revista SBenBIO**.v.2, n.7, p.6652. 2014.

SHARAPIN, N. Fundamentos de Tecnologia de Produtos Fitoterápicos. Santa Fé de Bogotá: CAB e CYTED, 2000. 248p.

SILVA, Caio César das Chagas. **ANÁLISE FITOQUÍMICA E AVALIAÇÃO TOXICOLÓGICA DO EXTRATO DE *Momordica charantia* FRENTE AO MICROCRUSTÁCEO *Artêmia salina* leach**. 2018. 36 f. TCC (Graduação) - Curso de Nutrição, Departamento de Nutrição, Universidade Federal de Pernambuco, Vitória de Santo Antão, 2018.

SOUSA, I. M. C.; TESSER, C. D. Medicina Tradicional e Complementar no Brasil: inserção no sistema único de saúde e integração com a atenção primária. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 1, p. 1-6, 2017.

STASI, L. C., HIRUMA-LIMA, C. A. **Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**. 2. ed. São Paulo: Unesp, 2002. 608 p.

STOCK, C. C.; CLARKE, D. A.; PHYLIPS, F. S.; BARELAY, R. S. Sarcoma 180, Inhibitor Screening data. **Cancer Research**, supplement 2, v. 15, n. 2/3, p. 132-179.1955.

TAN, M.J.. Antidiabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway. **Chemistry & Biology**, v.15, p. 263–273. 2008.

TORRES, L. D.; ORTINERO, C. V.; MONSERATE, J. J. Crop wastes as potential sources of natural medicine/cosmetic products, pesticides/insecticides, and paper products. **PCARRD Highlights**. p. 42-44. 2002.

VASCONCELOS, E. A. F.; BARBOSA, R. M.; MEDEIROS, M. G. F.; MOURA, T. F. A. Influence of Extrative Process, Solvent and Particle Size of Plant Material on the Total Solids Content of *Schinus terebinthifolius* Raddi Extractive Solutions. **Revista Fitos**. p. 74-79. Rio de Janeiro. 2005.

WENG, Jing-Ru et al. Cucurbitane triterpenoid from *Momordica charantia* induces apoptosis and autophagy in breast cancer cells, in part, through peroxisome proliferator-activated receptor γ activation. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, Oxford, v.13, n.7, p.1-12, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, editor. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva, **Switzerland: World Health Organization**. 2018.

XU, B. J.; CHANG, S. K. C. Sensory & Nutritive Qualities of Food: A Comparative Study on Phenolic Profiles and Antioxidant Activities of Legumes as Affected by Extraction Solvents. **Journal of Food Science**, v.72, n.2, p.159-166. 2007