



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL

MAURÍCIO DA ROCHA COSTA

Avaliação da atividade antimicrobiana de antisséptico oral a base de Melão-de-São-Caetano (*Momordica charantia*) sobre microrganismos patogênicos da cavidade oral

Recife, 2023



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIA ANIMAL

Maurício da Rocha Costa

Avaliação da atividade antimicrobiana de antisséptico oral a base de Melão-de-São-Caetano (*Momordica charantia*) sobre microrganismos patogênicos da cavidade oral

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Biociência Animal.

Área de Concentração: Biotecnologia

Orientadora:

Profa. Dra. Keila Aparecida Moreira

Coorientadores:

Dr. José Erick Galindo Gomes

Profa. Dra. Patrícia Lins Azevedo do Nascimento

Recife, 2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Sistema Integrado de Bibliotecas  
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

C838a Costa, Maurício da Rocha  
Avaliação da atividade antimicrobiana de antisséptico oral a base de Melão-de-São-Caetano (Momordica charantia) sobre microrganismos patogênicos da cavidade oral / Maurício da Rocha Costa. - 2023.

62 f. : il.

Orientadora: Keila Aparecida Moreira.

Coorientador: Jose Erick Galindo Gomes e Patricia Lins Azevedo do Nascimento.

Inclui referências.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, , Recife, 2023.

1. Animais de companhia. 2. Enxaguante bucal. 3. Cavidade oral. 4. Agentes antissépticos. I. Moreira, Keila Aparecida, orient. II. Nascimento, Jose Erick Galindo Gomes e Patricia Lins Azevedo do, coorient. III. Título

Maurício da Rocha Costa

Avaliação da atividade antimicrobiana de antisséptico oral a base de Melão-de-São-Caetano (*Momordica charantia*) sobre microrganismos patogênicos da cavidade oral

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, como pré-requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Biociência Animal.

Área de Concentração: Biotecnologia

Orientadora:  
Keila Aparecida Moreira

Coorientadores:  
José Erick Galindo Gomes  
Patrícia Lins Azevedo do Nascimento

### **BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Keila Aparecida Moreira (Orientadora / Presidente)  
Universidade Federal do Agreste de Pernambuco

---

Profa. Dra. Rosângela Estevão Alves Falcão  
Universidade de Pernambuco - Membro Externo

---

Prof. Dr. Pedro Gregório Vieira Aquino  
Universidade Federal do Agreste de Pernambuco – Membro Externo

Aos meus pais, Manoel Dantas da Costa e Zélia da Rocha Costa, por sempre me apoiarem, vibrarem com minhas conquistas e estarem sempre ao meu lado.

Dedico.

## AGRADECIMENTOS

A minha Orientadora Dra. Keila Moreira, pela orientação e pela dedicação. E, acima de tudo, pelo incentivo. A forma como a Sra. conduz os seus orientandos e a ciência me fascinou. Obrigado por ter abraçado esse trabalho.

A minha Coorientadora Dra. Patrícia Lins por ter me apresentado a Biociência e me proporcionar essa oportunidade. Seu caminho (carinho) pela docência transforma os sonhos dos alunos em realizações. Isso me inspira.

Ao meu Coorientador Dr. José Erick Gomes pela paciência e orientação. Sua dedicação e entusiasmo pelo laboratório me faz crer que a ciência é palpável para aqueles que acreditam e têm determinação. Você mergulha na pesquisa de uma maneira extraordinária. Outra inspiração para mim.

A Universidade Federal do Agreste de Pernambuco (UFAPE) por ceder as instalações e equipamentos da Central Analítica para a execução dos experimentos científicos da dissertação.

A professora Andrea Micke Morenoda Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo pela concessão e viabilidade do microrganismo *Pasteurella multocida* para realização do presente trabalho. E também a professora Tania Alen Coutinho do Departamento de Medicina Veterinária da UFAPE.

Aos meus professores da ASCES UNITA do curso de graduação em odontologia, em especial os professores Renato Cabral, José Eudes de Lorena Sobrinho e Cláudia Brainer Mota que sempre me incentivaram. Com vocês aprendi que a odontologia vai além de saúde bucal.

Aos meus pais Zélia Rocha e Manoel Dantas, que sempre acreditaram em mim. Ao meu Irmão, Marcelo Rocha e a minha cunhada, Karine, pelo apoio. As minhas irmãs Manuella e Marcela que fazem a vida ficar mais leve. Mesmo distantes, reconheço o amor, carinho, esforço e dedicação que vocês têm comigo.

A Filipe Quintino pelo companheirismo, parceria e paciência. As barreiras enfrentadas até agora mostram o quão alto podemos conquistar quando estamos de mãos dadas. Você foi o refúgio nos dias de chuva.

Aos colegas do Centro Laboratorial de Apoio à Pesquisa da Unidade Acadêmica de Garanhuns (CENLAG), da Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, especialmente Anna Giselle Cavalcanti, Maria Tamires Espíndola,

Edson Flávio Teixeira, Flávio Quintino, Larice Bruna Ferreira, Gleidson Costae tantos outros que deixaram todo o trabalho no laboratório menos exaustivo. Já somos verdadeiros vencedores.

A Lúcia Gomes de Fátima e dona Mariquinha, sua mãe, ambas moradoras do município de Lajedo/PE, pela amizade e por ajudaram na coleta da planta e acreditarem no propósito desta pesquisa.

Aos meus amigos da Pós-Graduação em Ortodontia, da ASCES UNITA, da minha cidade Terezinha, tem muito de vocês neste trabalho e em que eu sou. A vida nunca foi fácil, mas vocês sempre a tornam menos difícil.

A FACEPE pelo auxílio financeiro que propiciaram o bom andamento deste trabalho (IBPG-0883-5.05/21).

*"O sertanejo é, antes de tudo, um forte"*

Euclides da Cunha

## RESUMO

O Melão-de-São-Caetano (*Momordica charantia*), embora seja um vegetal exótico, é amplamente conhecido por suas propriedades biológicas. Na literatura etnofarmacológica, *M. charantia* tem sido utilizada para o tratamento caseiro de doenças e infecções, como micoses, furúnculos, tratamento de sarnas, entre outros. Além disso, destacam-se novos potenciais farmacológicos da espécie, estes estão relacionados à sua propriedade antiulcerogênica, imunossupressora, anti-inflamatória, antilipidêmica, hipoglicemiante, larvicida e antimicrobiana. A partir disso, o objetivo deste estudo foi desenvolver e avaliar *in vitro* um bioproduto antisséptico para o controle de microrganismos presentes nas afecções orais comuns em animais de companhia, bem como avaliar a atividade antioxidante dos extratos e a determinação do teor de flavonoides. Para tanto, as folhas e sementes de *M. charantia* foram coletadas e submetidas a um processo de limpeza e secagem, e o material de folhas e sementes foram moídos individualmente. Em seguida, o material vegetal foi macerado com etanol 99,5%, e posteriormente filtrado e rotaevaporado, restando apenas o extrato etanólico bruto. O material foi diluído nas concentrações de 1, 0,5, 0,25, 0,125 e 0,062 mg.mL<sup>-1</sup>, para determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) contra *Pasteurella multocida*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida famata*, a partir dos valores da CIM foi produzido o enxaguante bucal. No presente estudo, o extrato etanólico e o enxaguante bucal produzido com os extratos de folhas e sementes de *M. charantia* (1 mg.mL<sup>-1</sup>) foram capazes de inibir o crescimento de *Pasteurella multocida*. De acordo com a literatura, os flavonoides são os compostos responsáveis por essa atividade antibacteriana. Além disso, também houve inibição do crescimento de *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida famata*. Para a atividade sequestradora dos radicais ABTS e DPPH, o extrato etanólico das folhas e sementes de *M. charantia* tiveram melhores resultados com o ABTS. O extrato da folha e da semente de *M. charantia* a 1 mg.mL<sup>-1</sup> apresentou a atividade antioxidante significativa mesmo em baixas concentrações. Estes resultados sugerem que o enxaguante à base de *M. charantia* possui grande potencial antibacteriano, podendo servir de base para um fitoterápico para o controle de microrganismos na cavidade oral, como candidíase e complexo gengival-estomatite felina.

**Palavras-chave:** Animais de companhia; Enxaguante bucal; Cavidade oral; Agentes antissépticos

## ABSTRACT

Although it is an exotic vegetable, the San Caetano Melon (*Momordica char* widely known for its biological properties. In the ethnopharmacological literature, *M. charantia* has been used for home treatment of pathologies such as mycoses, boils, and treatment of scabies, among others. Moreover, new pharmacological potentials of the species stand out, these are related to its antiulcerogenic, immunosuppressive, anti-inflammatory, antilipidemic, hypoglycemic, larvicidal and antimicrobial properties. Based on this, the objective of this study was to develop and evaluate in vitro an antiseptic bioproduct for the control of microorganisms present in oral affections common in companion animals, as well as to evaluate the antioxidant activity of the extracts and the determination of the flavonoid content. For this, the leaves and seeds of *M. charantia* were collected and submitted to a cleaning and drying process, and the material was ground individually. Then, the plant material was macerated with 99.5% ethanol, and later filtered and rotary evaporated, leaving only the crude ethanolic extract. The material was diluted in concentrations of 1, 0,5, 0,25, 0,125 and 0,062 mg.mL<sup>-1</sup>, to determine the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) against *Pasteurella multocida*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* and *Candida famata*. From the MIC values, the mouthwash was produced. In the present study, the ethanolic extract and the mouthwash produced with the extracts of *M. charantia* leaves and seeds (1 mg.mL<sup>-1</sup>) were able to inhibit the growth of *Pasteurella multocida*. According to the literature, flavonoids are the compounds responsible for this antibacterial activity. In addition, there was also inhibition of the growth of *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida famata*. For ABTS and DPPH radical scavenging activity, the ethanolic extract of *M. charantia* leaves and seeds had better ABTS results. The *M. charantia* leaf and seed extract at 1 mg.mL<sup>-1</sup> showed significant antioxidant activity even at low concentrations. These results suggest that the rinse based on *M. charantia* has great antibacterial potential and may serve as a basis for a phytotherapeutic for the control of microorganisms in the oral cavity, such as candidiasis and feline gingival-stomatitis complex.

Key-words: *Momordica charantia*, Antimicrobial Agents, *Pasteurella multocida*, Candidiasis

## LISTA DE FIGURAS

### REVISÃO DE LITERATURA

**Figura 1** – Folhas, frutos e semente de *Momordica charantia*.....19

**Figura 2** – Estruturas químicas das Momordicinas I, II e III.....24

**Figura3** – Momordicina  $3\beta,7\beta,25$ -trihydroxycucurbita-5,23-dien-19-al (TCD) encontrada nos frutos, e folhas de *Momordica charantia*.....26

### CAPÍTULO I

**Figura 1** – Mapa coma localização geográfica do município de Lajedo no estado de Pernambuco.....48

## LISTA DE TABELAS

### REVISÃO DE LITERATURA

**Tabela 1** –Compostos químicos bioativos relatados em *Momordica charantia*.....20

**Tabela 2** –Técnicas para atividade antimicrobiana de extratos ou frações de *Momordica charantia* a partir de folhas, frutos e sementes.....28

### CAPÍTULO I

**Tabela 1.** Componentes da formulação desenvolvida a partir do extrato de *Momordica charantia*.....52

**Tabela 2.** Atividade antimicrobiana dos extratos etanólicos de folhae semente de *Momordica charantia* L. para as cepas de *Pasteurella multocida*, *Candida tropicalis*, *Candida famata* e *Candida albicans*, em diferentes concentrações.....53

**Tabela 3.** Concentração Inibitória Mínima (CIM) do enxaguante bucal à base de folha e semente de *Momordica charantia* sobre os microrganismos *Pasteurella multocida*, *Candida tropicalis*, *Candida famata* e *Candida albicans*.....54

**Tabela 4.**Atividade sequestradora dos radicais ABTS e DPPH em (%) do extrato das folhas e sementes de *Momordica charantia* nas concentrações a partir de 2 mg.mL<sup>-1</sup> .....55

## **Lista de Abreviaturas e Siglas**

APS – Atenção Primária à Saúde

CGEF – Complexo Gengivo-Estomatite-Felina

CIM – Concentração Inibitória Mínima

CN – Controle Negativo

DMSO – Dimetilsulfóxido

DO – Densidade Ótica

MAC – Medicina Alternativa Complementar

MC – Medicina Convencional

MT – Medicina Tradicional

OMS – Organização Mundial da Saúde

PM – Plantas Medicinais

PNPIC – Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RIP – Proteínas Inativadoras de Ribossomos

RNAm - Ácido ribonucleico mensageiro

SUS – Sistema Único de Saúde

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	14
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
2.1 PLANTAS MEDICINAIS .....	16
2.2 ETNOVETERINÁRIA: A FITOTERAPIA APLICADA À MEDICINA DE ANIMAIS .....	17
2.3 <i>Momordica charantia</i> .....	20
2.4. ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DA <i>Momordica charantia</i> .....	25
2.5 AFECÇÕES ORAIS EM ANIMAIS DE COMPANHIA .....	31
2.5.1 Complexo Gengivo-Estomatite Felina .....	31
2.5.2 Candidíase na medicina veterinária .....	33
3. REFERÊNCIAS.....	34
4. OBJETIVOS.....	45
4.1 OBJETIVO GERAL.....	45
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	45
Capítulo I.....	46
Atividade antimicrobiana de antisséptico oral a base de <i>Momordica charantia</i> frente microrganismos patogênicos orais .....	46
1. Introdução .....	47
2. Material e Métodos.....	48
2.1 Coleta da Planta .....	48
2.2 Preparação do extrato etanólico .....	49
2.3 Microrganismos .....	49
2.4 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) do extrato etanólico de <i>Momordica charantia</i> .....	49
2.5 Atividade antioxidante.....	50
2.6 Determinação do teor de flavonoides totais .....	51
2.7 Composição da solução antisséptica.....	52
3. Resultados e discussão .....	52
4. Conclusão .....	57
5. Referências .....	58

## 1. INTRODUÇÃO

Com aproximadamente 49.989 espécies vegetais catalogadas, o Brasil possui uma das maiores biodiversidades do mundo (BEZERRA *et al.*, 2022). A extensão territorial do país e o clima favorecem o surgimento de biomas ricos e únicos em espécies vegetais nativas que são utilizadas pelas comunidades para consumo e/ou como fonte de renda (SANTOS *et al.*, 2012).

As plantas são empregadas no tratamento de diversas enfermidades desde épocas primitivas, quando, através do empirismo, identificou-se a aplicabilidade do material vegetal para o tratamento de feridas e doenças. No decorrer da evolução humana, outros métodos terapêuticos surgiram, como por exemplo, os antibióticos que possuem aplicabilidade no tratamento de doenças infecciosas bacterianas (PATRÍCIO *et al.*, 2022).

No entanto, a busca por propriedades farmacológicas em material vegetal ainda persiste. A justificativa se dá pelo fato de que, por muitos anos, os antimicrobianos sintéticos se mostraram como principal fonte para o tratamento de doenças infecciosas, todavia, o emprego de antibióticos de modo inapropriado promoveu o surgimento de bactérias super-resistentes (SILVA *et al.*, 2022).

Nesse sentido, pesquisadores têm identificado nas plantas uma possibilidade de novos compostos eficazes e seguros para o tratamento de doenças infecciosas, inclusive em animais (LEONEZ *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2021). Plantas utilizadas na etnoveterinária já tiveram sua ação antimicrobiana comprovada *in vitro* e *in vivo* em estudos anteriores frente a diversos microrganismos, como por exemplo *Tagetes minuta* (SPERANDIO *et al.*, 2019), *Commiphora leptophloeos* (SILVA *et al.*, 2019) e *Azadirachta indica* (ASSUNÇÃO *et al.*, 2019).

Os compostos secundários presentes em plantas desempenham um papel importante com relação a sua ação farmacológica. Diferentes métodos são usados na extração de diferentes compostos químicos, entre eles, estão os compostos fenólicos, capazes de atuar na inibição de microrganismos (SIMÕES *et al.*, 2001). Além disso, estes compostos secundários também podem contribuir com outras atividades biológicas além da antimicrobiana, como por exemplo, na prevenção da carcinogênese, uma vez que são capazes de reduzir a lesão oxidativa nas células por meio de sua atividade sequestradora de radicais livres, de modo a impedir a propagação das reações e conseqüentemente o dano tecidual (XU; CHANG, 2007).

O Melão-de-São-Caetano, *Momordica charantia*, também conhecido como Melão amargo, é um bom exemplo de uma planta que apresenta essas atividades farmacológicas. Trata-se de uma videira florida que contém vários fitoquímicos ativos, possuindo diversas propriedades nutricionais e medicinais. O Melão amargo é comumente encontrada na China, Índia, África e no Brasil (GUARNIZ *et al.*, 2019; MAGALHÃES *et al.*, 2022).

Diversos estudos têm evidenciado as atividades biológicas apresentadas pelos constituintes encontrados em *M. charantia*, como as atividades anti-mutagênica, anti-inflamatória (CHOU *et al.*, 2022), antileucêmica, antitumoral (SILVA; SOUZA, 2020), anti-HIV, anti-úlceras, anti-infertilidade, antidiabética (PERERA *et al.*, 2021), antirreumática e antimicrobiana (ŞTEFAN *et al.*, 2022).

Nesse sentido, considerando que os extratos de *Momordica charantia* apresentam compostos biologicamente ativos, o presente estudo objetivou avaliar o potencial das atividades antimicrobiana e antioxidante desta planta e produzir um antisséptico oral. Contribuindo dessa forma, com o desenvolvimento de novos produtos antimicrobianos eficazes e seguros para o tratamento de afecções orais em animais, especialmente as produzidas por microrganismos multirresistentes a fármacos convencionais.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Plantas medicinais

A utilização de plantas por humanos é um hábito histórico, desde a utilização para produção de venenos até seu uso em atividades curativas, e, neste último caso, conhecidas como Plantas Medicinais - PM (PATRÍCIO *et al.*, 2022). O uso de PM se deu a partir de observações empíricas do comportamento de outros animais, uma vez que, várias espécies têm o hábito de se alimentar de plantas quando apresentam injúrias (OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Somado a isso, algumas comunidades tradicionais dispõem de vasto campo etnobotânico, aplicando as plantas como matéria-prima para o tratamento de muitas doenças. Essa prática permanece presente na cultura nacional, ainda que se perceba que a desculturalização aconteça a cada dia de forma rápida e agressiva, principalmente nas comunidades quilombolas (MAGALHÃES *et al.*, 2022).

As plantas são a base da medicina tradicional nos países em desenvolvimento ao redor do mundo (MELRO *et al.*, 2020). De acordo com Shuaiba *et al.* (2023), em todo o mundo, a fitoterapia tem sido utilizada para a mitigação, prevenção, tratamento e controle de várias doenças desde os tempos pré-históricos. O uso de fitoterápicos tem aumentado nos últimos anos, o que alavancou as pesquisas sobre identificação e caracterização de moléculas bioativas (TRINDADE *et al.*, 2022).

A fitoterapia é cada vez mais alvo de pesquisas científicas, desde o detalhamento dessa cultura popular nas comunidades, a partir do conhecimento sobre o uso da planta e das ervas utilizadas, até a demonstração de seu potencial terapêutico (MELRO *et al.*, 2020).

Devido às propriedades farmacológicas das PM, uma forma de englobar a fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS) foi através da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), oficializada no Brasil em 2006 após aprovação unânime pelo Conselho Nacional de Saúde. Essa política compreende um conjunto de sistemas, práticas e produtos de uso clínico, não usuais na Medicina Convencional (MC). Após a publicação da PNPIC, a homeopatia, as plantas medicinais e fitoterápicos, a medicina tradicional chinesa/acupuntura, a medicina antroposófica e o termalismo-crenoterapia foram institucionalizados no SUS. Nesse sentido, a OMS define Medicina Tradicional (MT)

e Medicina Alternativa e Complementar (MAC) como práticas que incluem terapias medicamentosas, que empregam ervas, partes de animais ou minerais, e terapias sem medicamentos, como por exemplo, acupuntura e terapia espiritual (BRASIL, 2006; BRASIL, 2015).

Em consonância com a PNPIC, em 2010, por meio do Decreto nº 886, foi criado e implantado no SUS o primeiro projeto medicinal baseado no uso de plantas medicinais. O Programa Farmácia Viva visa produzir medicamentos fitoterápicos que possam ser utilizados pela população. Sua fabricação inclui desde o cultivo de plantas medicinais, coleta, processamento, armazenamento, manuseio, distribuição e até oficinas sobre plantas medicinais (SANTOS *et al.*, 2011; ROCHA *et al.*, 2021).

Por meio do decreto 7.508/2011 foi regulamentada a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), no qual, em 2014, foram elencados 12 medicamentos fitoterápicos (BRASIL, 2022). Os municípios e estados já investem em políticas de Atenção Primária à Saúde (APS), no entanto, ainda se faz necessário investimento em educação permanente dos profissionais de saúde, uma vez que o conhecimento acerca de plantas medicinais existe, no entanto, podem não ser corretamente passadas aos usuários do SUS.

## **2.2 Etnoveterinária: A fitoterapia aplicada à medicina de animais**

No Nordeste do Brasil, sociedades indígenas e descendentes de colonos europeus utilizaram espécies vegetais em animais para fins medicinais nos últimos quatro séculos. Nessa região, principalmente no semiárido (bioma da Caatinga), os nativos descendentes de ameríndios, africanos e europeus aprenderam a utilizar os recursos naturais locais ao longo dos séculos, mas também aprenderam com o "velho mundo" importar recursos para tratar doenças próprias e de seus animais. A terapia animal é parte integrante da cultura local, e as informações sobre os animais e seus usos foram passadas de geração em geração através do folclore oral (SOUTO *et al.*, 2012).

Os serviços veterinários convencionais, apesar de seu papel primordial, têm cobertura limitada nos países em desenvolvimento. Por esta razão, os criadores de animais, em especial os de zonas rurais, visitam, com frequência, os curandeiros tradicionais para obter soluções para os seus animais doentes; eles complementam a medicina moderna desenvolvendo um remédio socialmente aceitável a partir de recursos economicamente viáveis (ESHETU *et al.*, 2015).

Muitos criadores de animais e agricultores utilizam essas práticas e conhecimentos populares para prevenir ou tratar doenças em seus rebanhos e/ou animais de companhia. A utilização desse conhecimento e das crenças populares sobre saúde animal é passado através de várias gerações sendo conhecida como etnoveterinária, que pode ser definida também como um estudo teórico sistemático e aplicação prática do conhecimento veterinário popular. Todavia, os profissionais ainda estão relutantes em incorporar a prática etnoveterinária na rotina da medicina veterinária devido à falta de informações científicas válidas sobre a preparação e eficácia de tais medicamentos (MONTEIRO *et al.*, 2011).

A maioria dos fitoterápicos usados para automedicação ou prescrição não tem um perfil de toxicidade bem conhecido. Por outro lado, o uso inadequado de um produto, mesmo com baixa toxicidade, pode levar a sérios problemas desde que existam outros fatores de risco, como contraindicações ou uso concomitante de outros medicamentos. Os cálculos de dosagem geralmente são baseados na área de superfície do corpo. Embora os cálculos sejam os mesmos para pacientes humanos e animais, existem diferenças significativas nos níveis de dose dos medicamentos e estudos são necessários para validar melhor a faixa de segurança/toxicidade (GONÇALVES, BARBERINI, FURTADO, 2022).

Como uma forma de regulamentar a fitoterapia, desde 1995, uma série de normas e procedimentos foram editados, organizados e desenvolvidos para a saúde. Além disso, foi editado em 2006 o Decreto nº 5.813, que instituiu a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterapia e fez uma série de recomendações para a ampliação e desenvolvimento dessa terapia alavancare estimular a indústria farmacêutica, inclusive o setor veterinário, a promover receita por meio da cadeia produtiva, entre muitas outras propostas. No entanto, pouca atenção tem sido dada ao significado cultural, médico, econômico ou ecológico das práticas etnoveterinárias(SOUTO *et al.*, 2012; GONÇALVES, BARBERINI, FURTADO, 2022).

Para legitimar essas práticas, a literatura dispõe de diversos estudos com aplicação clínica para o tratamento de enfermidades em animais ao redor do mundo (SHRIVASTAVA; JAIN; TOMAR, 2016). Preparações de vermifugação e métodos contra helmintos parasitas de ruminantes foram produzidos em países em desenvolvimento (GITHIORI; HOGLUND; WALLER, 2003). No norte de Uganda, por exemplo, foi feita uma pesquisa em áreas de aves e caprinos documentando plantas

medicinais usadas para tratar helmintoses e coccidioses, incluindo diferentes espécies dos gêneros *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Bunostomum* e *Oesophagostomum* (SAIMO *et al.*, 2003).

Enquanto no sul da Itália foram observadas práticas etnoveterinárias com o uso de *Citrus incanus*, *Colutea arborescens*, *Daphne laureola* e *Erigeron acer* para melhorar a saúde animal (PIERONI *et al.*, 2004). Na Índia, uma série de doenças animais como indigestão, febre aftosa, assim como o papel das plantas e suas partes para o tratamento foram observadas no distrito de Jhabua de Madhya Pradesh (SHRIVASTAVA; JAIN; TOMAR, 2016).

Os gastos com desparasitação de helmínticos, somado à busca dos consumidores por produtos saudáveis, abriram caminho para medicamentos mais eficazes e seguros para o controle de parasitas no trato gastrointestinal. Dessa forma, os pesquisadores também apostam nos efeitos antiparasitários das plantas. Nesse sentido, os produtos naturais, principalmente as plantas medicinais, são vistas como importantes alternativas para o controle dos nematoides intestinais, pois são mais seguras para os animais e causam menor impacto ao meio ambiente (SANTOS *et al.*, 2019; SILVA *et al.*, 2021).

Ainda ao redor do mundo, os piscicultores do estado do Níger, na Nigéria, também usaram práticas etnoveterinárias na prevenção e controle de doenças que comprometem simbiose de lagoas. Eles trabalharam no combate de ectoparasitas, crescimento de fungos e infecções de pele de peixes através de plantas medicinais (BOLORUNDURO; JEGEDE; ANNATTE, 2005). No deserto de Cholistan, no Paquistão, um estudo extensivo foi realizado para o tratamento de doenças parasitárias em bovinos e observou 18 espécies de plantas usadas para o tratamento de doenças parasitárias (FAROOQ *et al.*, 2008).

Já no Nordeste do Brasil muitas espécies de plantas são utilizadas para o tratamento de desordens do sistema musculoesquelético e cicatrização de ferimentos em animais, entre elas, destacam-se Erva-de-Santa-Maria (*Dysphania ambrosioides*), Aroeira (*Myracrodruon urundeuva*), Babosa (*Aloe vera*) e Cajueiro (*Anacardium occidentale*) (GURGEL, 2020). Acerca dos estudos, observa-se que para a prática etnoveterinária, as partes das plantas mais utilizadas na preparação de remédios são as folhas, seguidas das raízes inteiras (GEBREZGABIHER; KALAYOU; SAHLE 2013; TAMIRU *et al.*, 2013; ESHETU *et al.*, 2015).

Ainda que se tenha todo esse referencial literário, o conhecimento sobre a medicina etnoveterinária ainda não é sistemático e é pouco divulgado. Geralmente é passado de geração em geração, de boca em boca e não documentado. As informações etnoveterinárias estão em risco e precisam ser protegidas, de modo que a medicina veterinária popular à base de plantas, oferece um amplo espaço para pesquisas futuras. As empresas farmacêuticas podem criar prescrições ou atualizar as já utilizadas com base nessas práticas antigas para tratar doenças de animais. Assim, esse conhecimento muito valioso é limitado a poucas pessoas na sociedade e precisa ser registrado de forma científica, devendo ser popularizado para a proteção das plantas medicinais e ampliação às medicações da MT (SHRIVASTAVA; JAIN; TOMAR, 2016; GONÇALVES, BARBERINI, FURTADO, 2022).

### **2.3 *Momordica charantia***

A espécie *Momordica charantia*, figura 1, popularmente conhecida como Melão-de-São-Caetano ou Melão Amargo, é uma videira tropical e subtropical. O gênero *Momordica* é derivado do latim e significa “mordida”, devido às bordas da folha que aparentam estar mordiscadas. Trata-se de uma planta que cresce sobre cercas e arbustos, apresenta um caule trepador de 3 a 4 metros de comprimento, folhas membranáceas, cordiforme, com base angulosa, que pode ser tanto dentada como lobulada com cinco a sete lóbulos de aproximadamente 3 a 6 centímetros, gavinhas simples, longas, delicadas e pubescentes, de cor verde; flores frequentemente solitárias, amarelas, unissexuais. (LIMA, 2018; CRUZ *et al.*, 2020).

**Figura 1** – Folhas, frutos e semente de *Momordica charantia*.



Fonte: Autor, 2021.

Trata-se de uma espécie pertencente à família das cucurbitáceas que, junto a outras espécies dessa família, reúnem importante valor econômico no Brasil (OLIVEIRA; ANDRADE FILHA; LOPES, 2020). Pesquisas têm confirmado que o Melão-de-São-Caetano contém diversos constituintes biologicamente ativos, entre os quais destacam-se triterpenos (PEREZ; JAYAPRAKASHA; BHIMANAGOUDA; 2015), alcaloides, saponinas, proteínas e esteroides (RAMAN; LAU, 1996; JIA; SHEN; ZHANG, 2017), outros compostos químicos bioativos estão descritos na tabela 1.

**Tabela 1** – Compostos químicos bioativos relatados em *Momordica charantia*.

Parte da planta	Compostos	Composto bioativo	Referência
Folha e caule	Compostos fenólicos	Ácido 4-hidroxibenzoico; Derivados do ácido 4-O-Cafeoilquínico; Ácido 4-O-Feruloilquínico; ácido 5-O-feruolquínico; ácido cafeico; ácido cinâmico; Ácido ferúlico; ácido p-cumárico; ácido sinapínico; 2,4-bis (2-fenilpropan-2-il) fenol	Panlilio <i>et al.</i> , 2012; Svobodova <i>et al.</i> , 2017; Cuong <i>et al.</i> , 2018; Bukhari <i>et al.</i> , 2019.
	Flavonoides	Isoramnetin-3-O-glucósido; Isoramnetin-O-acetilhexosídeo; Kaempferol-3-O-glicosídeo; Kaempferol-3-O-rutinósido; Kaempferol-O-acetilhexosídeo; Kaempferol-O-pentossilhexosídeo; Quercetina-3-O-glicosídeo; Quercetina-3-O-rutinósido; Quercetina-O-acetilhexosídeo; Quercetina-O-	Mala <i>et al.</i> , 2017; Svobodova <i>et al.</i> , 2017; Cuong <i>et al.</i> , 2018; Bukhari <i>et al.</i> , 2019; Guarniz <i>et al.</i> , 2019.

Parte da planta	Compostos	Composto bioativo	Referência
		dihexosídeo; Quercetina-O-pentosilhexosídeo; rutina	
	Triterpenóides do tipo cucurbitano	Cucurbitano I; Cucurbitano II; Cucurbitano III; Karavilagenin F; Karaviloside XII; Karaviloside XIII; Kuguacin F-S; Momordicina I; Momordicina II; Momordicina VI; Momordicina VII; Momordicina VIII; Momordicosídeos; Charantal; Charantina	Swarna <i>et al.</i> , 2012; Panlilio <i>et al.</i> , 2012; Zhao <i>et al.</i> , 2014; Wang <i>et al.</i> , 2017; Guarniz <i>et al.</i> , 2019.
	Lactona iridóide	Plumericina	Saengsai <i>et al.</i> , 2015.
	Taninos	Não identificado	Ajitha, Reddy, Reddy., 2015.
	Acalóides	Não identificado	Ajitha, Reddy, Reddy, 2015.
	Proteína	$\alpha$ -momorcharin	Wang <i>et al.</i> , 2012
Fruto	Triterpenóides do tipo cucurbitano	(23E)-3 $\beta$ -Hidroxi-7 $\beta$ ,25-dimetoxicucurbita-5,23-dien-19-al; (23E)-7 $\beta$ -metoxicucurbita-5,23,25-trien-3 $\beta$ -ol; (23E)-Cucurbita-5,23,23-trieno-3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -diol; 19-dimetoxicucurbita-5(10),6,22(E),24-tetraen-3 $\beta$ -ol 23E-3 $\beta$ -hidroxi-7 $\beta$ ,25; 22-hidroxi-23,24,25,26,27-pentanorcucurbit-5-en-3-ona; 25,26,27-trinorcucurbit-5-eno-3,7,23-triona; 25 $\xi$ -Isopropenilcolest-5(6)-eno 3-O- $\beta$ -D-glicopiranosídeo; 3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,23-trihidroxicucurbita-5,24-dieno-7-O- $\beta$ -D-glicosídeo; 3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,25-Trihidroxicucurbita-5,23(E)-dien-19-al; 5 $\beta$ ,19-epoxi-19,25-dimetoxi-cucurbita-6,23-dieno-3 $\beta$ -ol; 7 $\beta$ -Etoxi-3 $\beta$ -hidroxi-25-metoxi-cucurbita-5,23(E)-dien-19-al; charantagenina D; Charantin*; Charantoside III; Charantoside IV; cucurbita-1(10)5,22,24-tetraen-3 $\alpha$ -ol; Cucurbita-5,24-dieno-3 $\beta$ ,23(R)-diol 7-O- $\beta$ -D-glucopiranosídeo; Goyaglicosídeo E; Caravilagenina B; Karavilagenin E; Karaviloside I; Karaviloside III; Kuguacina B; Kuguacin C; Kuguacin J; Kuguacin J; Kuguacin R; Kuguaglicosídeo A; Kuguaglicosídeo B; Kuguaglicosídeo F; Momordicina; momordicinina; Momordicosídeo A; Momordicosídeo F1 aglicona; Momordicosídeo F2; Momordicosídeo G; Momordicoside I; Momordicosídeo K; Momordicosídeo L; Momordicosídeo Q; Momordinol; Octanorcucurbitacina A; Taiwacin A	Okabe; Miyahara; Yamauchi, 1982; Patel <i>et al.</i> , 2010; Joseph; Jini, 2013; Upadhyay; Agrahari; Singh, 2015; Perez; Jayaprakasha; Patil, 2019;
	Carotenóides	5,6-Monoepoxi- $\beta$ -Caroteno; 9'-Z-neoxantina; all-E-violaxantina; Criptoxantina; Luteína; Licopeno; Mutacromo; Fitoflueno; Rubixanthin; Zeaxantina; Zeinoxantina; $\beta$ -caroteno; $\alpha$ -Caroteno; $\gamma$ -caroteno; $\delta$ -caroteno; $\zeta$ -Caroteno; $\alpha$ -tocoferol	Rodriguez <i>et al.</i> , 1976; Rohajatién <i>et al.</i> , 2018; Saini; Keum, 2017.
	Carboidratos	Arabinose; Galactose; Glicose; Manose; Pectina; Ramnose; Ribose; Xilose	Deng <i>et al.</i> , 1024; Rohajatién <i>et al.</i> , 2018
	Proteína	MAP30b*, Polipeptídeo-P, Lectinas	Jia <i>et al.</i> , 2017;

Parte da planta	Compostos	Composto bioativo	Referência
Semente			Upadhyay; Agrahari; Singh, 2015.
	Fitoesteróis	Diosgenina; $\beta$ -sitosterol; estigmasterol; Campesterol; 3-O-[6'-O-estearil- $\beta$ -D-glucosil]-estigmasta-5,25(27)-dieno; 3-O-[6'-O-palmitoil- $\beta$ -D-glucosil-estigmasta-5,25(27)-dien	Mala; Hepsibah; Jothi, 2017; Guevara <i>et al.</i> , 1989; Park; Moon; Kim, <i>et al.</i> , 2018; Rohajatien <i>et al.</i> , 2018.
	Compostos fenólicos	Ácido Cafeico; ácido clorogênico; Ácido ferúlico; Ácido gálico; ácido málico; Ácido Malônico; ácido quínico; Ácido salicílico; Ácido Shiquímico; Ácido tartárico; ácido t-cinâmico; ácido vanílico; ácido 2, 5-dihidroxibenzoico	Annapoorani; Manimegalai, 2013; Perez; Jayaprakasha; Patil, 2019
	Alcaloides	Não identificado	Joseph; Jini, 2013
	Ácidos graxos	Ácido Gamolênico; Ácido linoleico; Ácido oleico; Ácido palmítico; Ácido esteárico; Ácido $\alpha$ -eleosteárico	Ghaffar <i>et al.</i> , 2017; Zubair <i>et al.</i> , 2018; Chan <i>et al.</i> , 2018
	Óleos essenciais	(E)-Anetol; 1,8-Cineol; Apiole; Carvona; Cedrol; c-dihidrocarveol; Germacreno D; Limoneno; Linalol; metil eugenol; Miristecina; Octanal; p-cimeno; Safrol; Espatuleno; t-dihidrocarveol; t-Nerolidol; $\alpha$ -Pineno; $\alpha$ -Selineno; $\beta$ -Bisabolol; $\beta$ -Felandreno; $\beta$ -pineno; $\beta$ -Selineno; $\delta$ -Cadineno	Braca <i>et al.</i> , 2008.
	Carotenóides	Tocoferóis	Rohajatien <i>et al.</i> , 2018.
	Compostos fenólicos	Ácido cafeico; Catequina; ácido clorogênico; Epicatequina; Ácido gálico; ácido gentísico; Ácido o-cumárico; ácido p-cumárico; ácido protocatecuico; ácido sinápico; ácido siringico; ácido t-cinâmico; ácido t-ferúlico; ácido vanílico	Horax; Hettiarachchy; Islam, 2005; Cuong <i>et al.</i> , 2018.
	Triterpenóides do tipo cucurbitano	Goyaglicosídeo E; Goyaglicosídeo G; momordicilina; Momordicosídeo A; Momordicosídeo B; Momordicosídeo C; Momordicosídeo D, Momordicosídeo E	Miyahara; Okabe; Yamauchi, 1981; Liu <i>et al.</i> , 2011; Popovich; Li; Zhang, 2010; Upadhyay; Agrahari; Singh, 2015.
	Saponinas	Goyaglicosídeo A; Goyaglicosídeo B; Goyaglicosídeo C; Goyaglicosídeo D; momordicosídeo F2; momordicosídeo I; momordicosídeo K	Popovich; Li; Zhang, 2010.
Alcaloides	Vicina	Makhija <i>et al.</i> , 2011; Upadhyay; Agrahari; Singh, 2015;	
Fitoesteróis	4- $\alpha$ -metilzimossterol; cicloeucalenol; desmetilesteróis espinasterol; lofenol; obtusifoliol; $\beta$ -sitosterol	Liu <i>et al.</i> , 2011; Wang <i>et al.</i> , 2017	
Proteína	Cytostatic factor; MCLa; MAP30b; Momordin-	Joseph; Jini,	

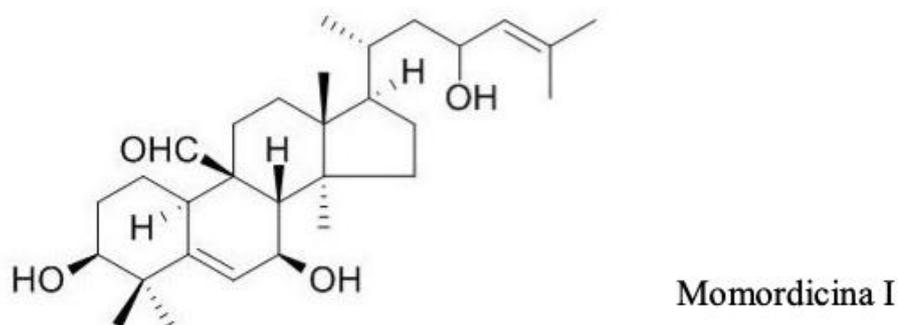
Parte da planta	Compostos	Composto bioativo	Referência
		I; Momordina-II; proteína do tipo napina; RIPc tipo Napin; Polipeptídeo-P; Ribonuclease; Serpins; $\alpha$ -momorcharina*; $\beta$ -momorcharina; $\gamma$ -momorcharina; Polipeptídeo-P; Lectinas	2013; Li, 1980

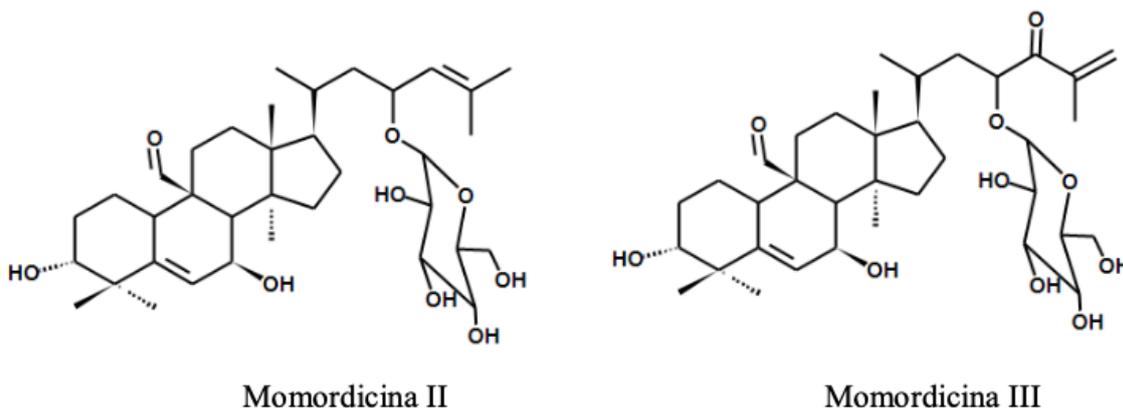
Fonte: Adaptado de Torre *et al.* (2020).

Suas propriedades medicinais incluem atividades antimicrobianas, anticancerígenas, antimutagênicas, anti-inflamatórias, antileucêmica, antitumoral, anti-HIV, antiulcerativa, antinfertilidade e antirreumática em diversas partes das plantas (GROVER; YADAV, 2004; DANDAWATE *et al.*, 2016). Apresenta também atividades anti-hiperglicêmica, antidiabética, antifúngica, efeitos antioxidantes, atividades citotóxicas e inibidoras de proteína tirosina fosfatase 1B, entre outros (CRUZ *et al.*, 2020).

Diversos constituintes foram identificados nas folhas de *Momordica charantia*, entre os quais, pode se destacar os triterpenos tetracíclicos com esqueleto cucurbitano, como as *momordicinas* I, II e III. As estruturas das momordicinas I e II foram elucidadas como 3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,23-trihidroxi-cucurbita-5,24-dien-19-al e 23-O- $\beta$ -glicopiranosídeo, respectivamente. A momordicina III foi isolada como acetato de 23-O- $\beta$ -glicopiranosídeo de 3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,23-trihidroxi-24-oxo-cucurbita-5,25-dien-19-al, conforme a figura 2. A mistura desses três componentes recebe a denominação de cucurbitacinas (YASUDA *et al.*, 1984; PITCHAKARN *et al.*, 2012; ZHANG *et al.*, 2012; GUARNIZ, 2020).

**Figura 2** – Estruturas químicas das Momordicinas I, II e III extraídas das folhas de *Momordica charantia*





Fonte: Guarniz, 2020

Outros compostos bioativos de *M. charantia* foram descritos por diferentes autores e os mesmos podem ser observados na tabela 1.

#### 2.4. ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DE *Momordica charantia*

O Melão-de-São-Caetano tem sido extensivamente estudado por seus efeitos antidiabéticos, e partes de toda a planta apresentam atividade hipoglicemiante em animais domésticos (GROVER; YADAV, 2004; MADALA; PIATER; DUBERY, 2016; ISLAM; JALALUDDIN, 2019). Um estudo de Wang *et al.* (2014), utilizou duas espécies de camundongos, sendo os camundongos ICR utilizados para avaliar o extrato rico em charantinas de *M. charantia* na diabetes tipo 1 e os camundongos KK/HIJ para avaliar o extrato na diabetes tipo 2. Estes autores apresentaram como resultado, melhora no quadro de resistência à insulina em ratos KK/HIJ. Isso indicou que o extrato de *M. charantia* tem potencial para aumentar a sensibilidade à insulina em pacientes com diabetes tipo 2, ao invés de proteger os pacientes com diabetes tipo 1 contra a disfunção das células  $\beta$ .

No estudo de Kumari *et al.* (2018), foram observados três grupos, dois recebendo 1,0 e 1,5 g do extrato de *M. charantia*, respectivamente, além do controle. Os pesquisadores constataram que o grupo que recebeu uma dose maior foi mais eficaz no controle do perfil glicêmico. Em vista disso, o efeito benéfico nos níveis de açúcar no sangue é atribuído a capacidade que a *M. charantia* tem de preservar a integridade estrutural das ilhotas pancreáticas e liberação de hormônios (HAFIZUR; KABIR; CHISHTI, 2011).

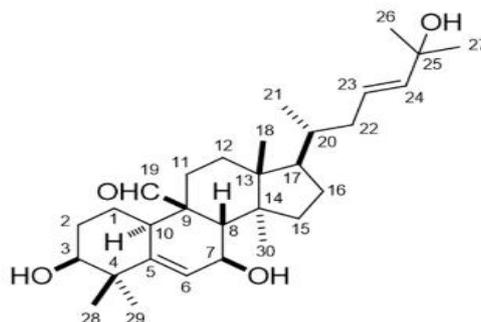
Ao revisar estudos realizados em camundongos, foram evidenciados a redução dos níveis de glicose em jejum. Para Bhutkar e Bhise (2012) e Percin *et al.* (2018), os principais compostos envolvidos na atividade antihiper-glicêmica da *M. charantia* foram os triterpenos proteicos, esteroides, alcaloides e fenólicos que inibem a  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glucosidase, responsáveis pela quebra do amido em açúcares. Logo, os inibidores dessas enzimas podem diminuir a digestão dos carboidratos e conseqüentemente os valores glicêmicos (FERNANDES *et al.*, 2007; NASCIMENTO *et al.*, 2021).

Testes *in vivo* também evidenciaram a ação anti-inflamatória dos extratos de *M. charantia*. Desse modo, alguns pesquisadores têm se dedicado a isolar os componentes bioativos com potencial anti-inflamatório para a formulação de bioprodutos (TSAI *et al.*, 2021; CHOU *et al.*, 2022).

Tsai *et al.* (2021), fracionaram o extrato etanólico da folha de *M. charantia* em cinco subfrações, por cromatografia em coluna aberta. A subfração-5-3 inibiu, significativamente, a produção de interleucinas IL-8 e IL-6, induzidas por *Porphyromonas gingivalis* em células THP-1 monocíticas humanas. Foi identificado e isolado desta fração o 5 $\beta$ ,19-epoxicucurbita-6,23(E),25(26)-trieno-3 $\beta$ ,19(R)-diol (charantadiol A). Esse composto reduziu efetivamente a produção de IL-6 e IL-8 induzida por *Porphyromonas gingivalis*. Paralelamente, o charantadiol A suprimiu significativamente a IL-6 estimulada por *P. gingivalis* e os níveis de RNA do fator de necrose tumoral- $\alpha$  em tecidos gengivais de camundongos, confirmando o efeito inibitório contra a inflamação periodontal induzida por *P. gingivalis*. Assim, de acordo com os autores, o charantadiol A é um potencial agente anti-inflamatório para modular a inflamação induzida por *P. gingivalis*.

Estudo de Chou *et al.*, (2022) indica que a 3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,25-trihydroxycucurbita-5,23-dien-19-al (TCD), figura 3, uma momordicina encontrada nas folhas e frutos de *M. charantia*, é um agente anti-inflamatório. Além disso, o TCD demonstrou reduzir as respostas inflamatórias induzidas por patógeno periodontal e por *Cutibacterium acnes* em células THP-1 monocíticas humanas *in vitro* e melhorar a inflamação nos correspondentes modelos de camundongos estimulados por patógenos *in vivo* (TSAI *et al.*, 216; CHUANG *et al.*, 2021).

**Figura 3** – Momordicina 3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,25-trihydroxycucurbita-5,23-dien-19-al (TCD) encontrada nos frutos, e folhas de *Momordica charantia*



Fonte: Chou et al., 2022.

De modo geral, o TCD é encontrado nos frutos, cipós e folhas do Melão-de-São-Caetano e tem efeitos hipoglicêmicos e anti-inflamatórios. Pode ser considerado como um novo agente com potencial para o desenvolvimento de bioprodutos terapêuticos ou de saúde. Esses achados sugerem que o TCD é relativamente seguro e tem efeitos anti-inflamatórios significativos (CHOU *et al.*, 2022).

Shivanagoudra *et al.* (2019) isolaram 4 compostos anti-inflamatórios do Melão-de-São-Caetano, 3 $\beta$ ,7 $\beta$ ,25-trihidroxycucurbita-5,23(E)-dien-19-al (TCD), charantal, charantosídeo XI e 25 $\xi$ -isopropenilcol-5,(6)-ene-3-O- $\beta$ -D-glicopiranosídeo (IDG). No referido estudo, foi identificado que todos os compostos isolados inibiram a expressão de NF- $\kappa$ B, iNOS, IL-6, IL-1 $\beta$  e Cox-2, com exceção do TNF- $\alpha$ , que não foi significativamente diferente do grupo controle. Uma diminuição significativa na expressão de NF- $\kappa$ B, iNOS, IL-1 $\beta$  e Cox-2 foi observada no grupo de tratamento com TCD quando comparado ao grupo controle. Resultados semelhantes foram encontrados nas células tratadas com charantosídeo XI e IDG, com exceção de NF- $\kappa$ B. TCD, charantal e charantosídeo XI são estruturalmente semelhantes; entretanto, diferem na posição dos grupos aldeído e ácido carboxílico, que podem ser responsáveis por sua atividade anti-inflamatória. TCD e charantosídeo XI têm um grupo aldeído na posição 19 e ambos reduziram significativamente a expressão de NF- $\kappa$ B, iNOS, IL-1 $\beta$ , COX-2 em comparação com o grupo tratado com controle.

#### 2.4.4 Atividade antimicrobiana

O extrato da polpa de *M. charantia* apresenta atividade antimicrobiana de amplo espectro, semelhante ao extrato hidrofílico das folhas, o qual exibiu atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* (MWAMBETE, 2009; MADA *et al.*, 2013). Essa atividade pode ser atribuída aos compostos 5alfa-Stigmasta-7,25-dien-3beta-ol, elasterol e lanosterol (SAEED; TARIQ, 2005). O extrato metanólico das folhas de *M. charantia* demonstraram o maior efeito antibacteriano entre os extratos orgânicos, com inibição significativa de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* (JAGESSAR; MOHAMED; GOMES, 2008). Enquanto o extrato etanólico do mesmo só aparentou inibição contra *Bacillus cereuse* *Staphylococcus aureus* (COSTA *et al.*, 2010). No entanto, vários tipos de extratos aquosos e metanólicos da planta foram inúteis contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) ou *Pseudomonas aeruginosa* (LU *et al.*, 2011). Outros estudos também avaliaram a atividade antimicrobiana de extratos ou frações do Melão de São Caetano, conforme apresentados tabela 2.

**Tabela 2** –Técnicas para atividade antimicrobiana de extratos ou frações de *Momordica charantia* a partir de folhas, frutos e sementes

Parte	Extrato ou fração	Microorganismo	MIC	Técnica	Referência
Folha	Extrato metanólico	<i>Escherichia coli</i>	10 mg.mL <sup>-1</sup>	Método de difusão em discos	LU <i>et al.</i> , 2011
		<i>Staphylococcus aureus</i>			
	Extrato etanólico	<i>Escherichia coli</i>	100 mg.mL <sup>-1</sup>	Método de difusão em disco	LEELAPRAKASH <i>et al.</i> , 2011
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
		<i>Bacillus subtilis</i>			
		<i>Klebsiella pneumonia</i>			
	Extrato aquoso	<i>Staphylococcus aureus</i>	0,12 mg.mL <sup>-1</sup>	Microdiluição	GUARNIZ <i>et al.</i> , 2019
		<i>Escherichia coli</i>			
	Extrato cetônico	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2 µg.mL <sup>-1</sup>	Microdiluição	BUKHARI <i>et al.</i> , 2019
		<i>Staphylococcus aureus</i>	3 µg.mL <sup>-1</sup>		
Fruto	Charantina	<i>Bacillus subtilis</i>	0,2 mg.mL <sup>-1</sup>	Método de difusão em disco	PATEL <i>et al.</i> , 2010
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
	Extrato etanólico	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Não determinado	Método de difusão em disco	YALDIZ <i>et al.</i> , 2015
		<i>Aspergillus niger</i>			
		<i>Salmonella typhi</i>			

Parte	Extrato ou fração	Microorganismo	MIC	Técnica	Referência
	Extrato de clorofórmio	<i>Escherichia coli</i>	0,2 mg.mL <sup>-1</sup>	Microdiluição	DAM <i>et al.</i> , 2019
		<i>Bacillus subtilis</i>	0,2 mg.mL <sup>-1</sup>		
		<i>Aspergillus niger</i>	0,1 mg.mL <sup>-1</sup>		
	Extrato hexano				
	Extrato de acetato de etila	<i>Aspergillus niger</i>	0,1 mg.mL <sup>-1</sup>		
	Extração com buffer	<i>Fusarium solani</i>	0,1 mg.mL <sup>-1</sup>	Difusão em disco	WANG <i>et al.</i> , 2016
	Extrato metanólico	<i>Enterococcus faecium</i>	20 mm	Método de difusão em discos	ANDLEEB <i>et al.</i> , 2013
Semente	Extrato etanólico	<i>Proteus mirabilis</i>	0,003 mg.mL <sup>-1</sup>	Microdiluição	LUCENA FILHO <i>et al.</i> , 2015
		<i>Providencia rettgeri</i>	0,007 mg.mL <sup>-1</sup>		
		<i>Staphylococcus aureus</i>	0,031 mg.mL <sup>-1</sup>		
		<i>Escherichia coli</i>	0,031 mg.mL <sup>-1</sup>		
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,062 mg.mL <sup>-1</sup>		
		<i>Candida parapsilosis</i>	0,012 mg.mL <sup>-1</sup>		
		<i>Candida guilliermondii</i>	0,031 mg.mL <sup>-1</sup>		
		<i>Candida glabrata</i>	0,031 mg.mL <sup>-1</sup>		
		<i>Candida tropicalis</i>	0,062 mg.mL <sup>-1</sup>		
		<i>Candida albicans</i>	0,062 mg.mL <sup>-1</sup>		
		<i>Candida krusei</i>	0,125 mg.mL <sup>-1</sup>		
	Hidrodestilação	<i>Staphylococcus aureus</i>	0,125 mg.mL <sup>-1</sup>	Microdiluição	BRACA <i>et al.</i> , 2008
		<i>Escherichia coli</i>	0,5 mg.mL <sup>-1</sup>		
		<i>Candida albicans</i>	0,5 mg.mL <sup>-1</sup>		
	Fração 1	<i>Salmonella typhi</i>	0,04 mg.mL <sup>-1</sup>		
Planta inteira	Fração 2	<i>Staphylococcus aureus</i>	0,06 mg.mL <sup>-1</sup>	Técnica de poços em ágar	ABALAKA <i>et al.</i> , 2010
		<i>Streptococcus pyogenes</i>			
	Fração 3	<i>Streptococcus pyogenes</i>	0,04 mg.mL <sup>-1</sup>		

Além do uso medicinal, *M. charantia* também tem potencial no meio agrônomico. Os extratos aquosos e hidroetanólicos de *M. charantia* foram investigados contra o fungo *Colletotrichum musae*, microrganismo patógeno especialmente para a banana, causando lesões escuras e amadurecimento nas folhas e frutos. O extrato aquoso, nas concentrações de 50 e 1000 µg.mL<sup>-1</sup> resultaram proporcionalmente em 100% de inibição de germinação de esporos de *Colletotrichum musae*. Estes resultados foram significativos, pois foram efetivos em relação ao controle positivo com o antifúngico padrão (tiofanato metílico) (CELOTO *et al.*, 2011).

Diante dos resultados desses estudos, pode-se observar que todas as partes da espécie de *M. charantia*, apresentam forte atividade antimicrobiana contra as cepas estudadas, entretanto, o fruto e as folhas são as partes mais estudadas (COSTA *et al.*, 2010; LUCENA FILHO *et al.*, 2015). Os estudos sugerem a utilização do extrato de *M. charantia* como um método alternativo de baixo custo no

tratamento de afecções, justificando seu desenvolvimento tecnológico farmacêutico (PONZI *et al.*, 2010; GUARNIZ *et al.*, 2019).

#### **2.4.5 Atividade antioxidante e teor de flavonoides totais**

Os radicais livres são substâncias químicas que podem existir independentemente e possuem um ou mais orbitais com elétrons desemparelhados que são produzidos durante o metabolismo celular normal ou que são afetados por fatores externos, como cigarros, poluentes atmosféricos, raios-X e produtos químicos industriais. O metabolismo oxidativo é responsável pela formação de radicais livres e outras espécies reativas de oxigênio (LAFARGA; HAYES, 2014).

Já os antioxidantes são substâncias que atuam sobre essas espécies reativas para impedir sua ação, e são definidos como compostos capazes de inibir ou retardar sua oxidação quando presentes em baixas concentrações em relação aos substratos oxidáveis. Antioxidantes naturais, como ácido rosmarínico, catequina, tocoferol, ácido ascórbico e vários extratos fenólicos de plantas são amplamente utilizados em alimentos processados e outros setores industriais (XUE *et al.*, 2009).

Os diferentes extratos aquosos das folhas, caules e frações dos frutos de *Momordica charantia* têm diferentes níveis de atividade antioxidante apresentados em estudos *in vitro*. Os resultados demonstraram que os extratos com maiores teores de polifenóis totais forneceram maior poder antioxidante, sendo os compostos fenólicos predominantes encontrados: ácido gálico, ácido cafeico, (+) – catequina, ácido tânico, ácido p-cumárico, ácido ferúlico, ácidos quínico, ácido protocatequico, ácido clorogênico, ácido siringico, rutina e miricetina (RAMADHAR *et al.*, 2010; KENNY *et al.*, 2013)

Estudo de Hyun *et al.* (2013) apontou que a fração butanólica dos frutos de *M. charantia* em concentrações de 250 e 500  $\mu\text{g.mL}^{-1}$ , foram capazes de eliminar em 63,4% e 87,1%, os radicais de 1,1-difenil-2-picrilhidrazol (DPPH), e os radicais hidroxila ( $\cdot\text{OH}$ ) respectivamente, em células epiteliais renais, e foi mais potente do que a do ácido ascórbico no controlo positivo (HYUN *et al.*, 2013).

Muitos vegetais apresentam a atividade antioxidante em decorrência dos compostos fenólicos em sua composição, como os flavonoides, retardando, assim, a oxidação de substratos oxidáveis (SILVA *et al.*, 2017). Para determinar flavonoides

totais em plantas tem sido utilizado como padrão a rutina ou quercetina (PEIXOTO SOBRINHO *et al.*, 2012; ALVES; KUBOTA, 2013). Na reação, o íon alumínio  $Al^{3+}$  se complexa com as moléculas de flavonoides da amostra, estabelecendo o complexo estável flavonoide- $Al^{3+}$  de coloração amarela cuja intensidade é proporcional à concentração de flavonoides presentes na amostra (SILVA; PEZINNI; SOARES, 2015).

## **2.5 Afecções orais em animais de companhia**

### **2.5.1 Complexo Gengivo-Estomatite Felina**

O Complexo Gengivo-Estomatite Felina (CGEF) é a segunda afecção oral mais frequentemente observada na rotina clínica veterinária. No Brasil a prevalência chega a 16,6%. Trata-se de uma síndrome que não apresenta predisposição sexual e atinge gatos de todas as idades, contudo, é mais grave em animais mais idosos. Além disso, é mais suscetível nas raças Siames, Abissínio e Himalaia (BARBOSA *et al.*, 2018).

O CGEF é caracterizado pela intensa reação inflamatória gengival, assim como pela presença de lesões na mucosa alveolar lingual e jugal, podendo ser difusas ou focais, de caráter ulcerativo ou úlcero-proliferativo que se diferencia da gengivite por ultrapassar a linha mucogengival. Essas lesões são capazes de atingir a região de fauce ou arco glossopalatino. Outrossim, os dentes mais acometidos pela doença são os pré-molares e molares (SANTOS *et al.*, 2016; PEREGO *et al.*, 2020).

A etiologia do CGEF ainda é indefinida, mas é aceito que surge como uma resposta imunológica à estimulação antigênica oral, de natureza multifatorial. Esta teoria é sustentada pelo encontro de células T circundantes em gatos portadores de CGEF. As lesões são infiltradas por linfócitos e células plasmáticas, com menos neutrófilos, células semelhantes a macrófagos e mastócitos. Observa-se ainda que as células T  $CD3+$  estão presentes no epitélio e submucosa da mucosa oral, enquanto as células B  $CD20+$  estão principalmente no estroma subepitelial (WINER *et al.*, 2016).

No entanto, a aparência e os sinais clínicos podem ser suficientes para o diagnóstico. Estima-se que o vírus da imunodeficiência felina, o vírus da leucemia felina, o calicivírus felino, o herpesvírus felino 1 e bactérias, como *Pasteurella*

*multocida* têm sido apontados como possíveis agentes etiológicos da CGEF em gatos (SOUSA FILHO *et al.*, 2017).

Na verdade, de acordo com Dolieslager *etal.* (2011), tem sido identificada alta prevalência de *Pasteurella multocida* subsp. *multocida* em gatos acometidos pelo CGEF quando comparado com gatos saudáveis, sendo este o resultado do desequilíbrio da diversidade microbiológica da flora oral.

*Pasteurella multocida* é uma bactéria cocobacilo gram-negativa, não móvel, sensível a penicilina da família Pasteurellaceae, que faz parte da microbiota de gatos, cães e outros animais domésticos e selvagens, nos quais pode causar principalmente pneumonia e septicemia. Pode ser transmitido ao ser humano pela mordida de animais, especialmente gatos (KREWER *et al.*, 2008).

Sontag e Rubio (2017) descreveram que todos os gatos devem ser submetidos a uma avaliação de todo o periodonto periodicamente, objetivando a análise de todos os dentes e mucosas, uma vez que, a profilaxia recomendada para evitar a evolução da CGEF inclui a extração de dentes em caso de retração gengival, mobilidade, bolsa periodontal, e exposição de furca. Ainda de acordo com os autores, a exodontia múltipla de pré-molares e molares, ou ainda, a extração radical é o tratamento com maior evidência veterinária.

Essa forma terapêutica apresenta efeitos adversos que variam de poliúria, polidipsia, diabetes mellitus secundária, fragilidade da pele, dor pós-operatória e função reduzida, além de sofrimento psicológico do tutor e despesas financeiras. Os gatos afetados podem apresentar de dor moderada a intensa na cavidade oral, halitose, ptialismo, diminuição da higiene, hiporexia, perda de peso, irritabilidade entre outros sintomas (WINER *et al.*, 2016).

Somando-se a isso, 30% dos gatos não respondem a esse tratamento, de modo que, a qualidade de vida pode ser tão afetada que os donos optem pela eutanásia humanitária (WINER *et al.*, 2016; VAPNIARSKY *et al.*, 2020). Embora extrações dentárias estejam associadas a alguma melhora dos sintomas, nenhuma terapia permite a remissão completa, e mais de 68% dos animais tratados requerem tratamento veterinário prolongado (MESTRINHO *et al.*, 2020).

### 2.5.2 Candidíase na medicina veterinária

O gênero *Candida* consiste em leveduras que coexistem na microbiota tanto de humanos quanto de animais. No geral, elas não causam nenhum tipo de dano ao hospedeiro. No entanto, devido a distúrbios na proteção física, química e imunológica, esses microrganismos podem se tornar patogênicos e causar enfermidades denominadas de candidíase, também conhecida como candidose (BRITO *et al.*, 2009).

Nos últimos anos, no entanto, os relatos de infecções fúngicas aumentaram substancialmente, com manifestações clínicas variadas e afetando diferentes espécies animais. De acordo com a literatura, *C. albicans* é a espécie mais frequentemente envolvida em casos de candidíase em animais. Por outro lado, outras espécies de *Candida*, como *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* também são listadas como agentes causadores de tais infecções (BRITO *et al.*, 2009; LAMEDO, 2022).

A resistência *in vitro* à antifúngicos entre isolados de *C. tropicalis* obtidos de fontes humanas tem sido cada vez mais relatada (JIANG *et al.*, 2013), com taxas chegando a 70% (DEORUKHKAR; SAINI; MATHEW, 2014). Estudo da microbiota de levedura de diversas espécies de animais também têm demonstrado resistência azólicos em *C. tropicalis* (CORDEIRO *et al.*, 2014).

O fluconazol é bastante utilizado na prática clínica em decorrência da sua eficácia, associada a baixa toxicidade. Todavia, com exposição frequente a este fármaco, tem surgido isolados de *Candida* resistentes constantemente (SOUSA *et al.*, 2020). Não muito diferente, a nistatina, agente contra infecções fúngicas mais importante da cavidade oral, por outro lado, também apresenta casos de resistências de cepas de *C. albicans* (PÁL *et al.*, 2013; LUCENA FILHO *et al.*, 2015).

### 3. REFERÊNCIAS

ABALAKA, M. E.; ONAOLAPO, J. A.; INABO, H. I.; OLONITOLA, O.S. Antibacterial activity of chromatographically separated pure fractions of whole plant of *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae). **Advances in Environmental Biology**, v. 4, n. 3, p. 509-14, 2010.

ANDLEEB, S.; GHOU, T.; RIAZ, N.; SHAHZAD, N.; GHOU, S.; AWAN, U. A. Assessment of antibacterial activity of *Momordica charantia* extracts and antibiotics against fecal contaminated water associated Enterococcus spp. **Pakistan Journal of Zoology**, Vv. 45, n. 2, p. 555-8, 2013.

ASSUNÇÃO, P. S.; MELLO, H. H. C.; MASCARENHAS, A. G.; ANDRADE, M. A.; TEIXEIRA, K. A.; OLIVEIRA, H.; CARVALHO, D. P. Use of neem (*Azadirachta indica*) as a substitute for antimicrobial drugs in broiler chickens' feed. **Ciência Animal Brasileira**, v. 20, p. 1-9, 2019.

BEZERRA, M. A.; MOITA NETO, J. M.; ANDRADE, I. M.; SANTOS FILHO, F. S. Contribuições e perspectivas da pesquisa brasileira sobre plantas alimentícias silvestres com foco no semiárido. **Iheringia - Série Botânica**, v. 77, p. 1-12, 2022.

BHUTKAR, M. A.; BHISE, S. B. In vitro assay of alpha amylase inhibitory activity of some indigenous plants. **International Journal of Chemical Science**, v. 10, n. 1, p. 457-462, 2012.

BOLORUNDURO, P. I.; JEGEDE, O. C.; ANNATTE, A.I. Ethnoveterinary practices in pond disease prevention and control by fish farmers in Niger state, Nigeria. **Journal of Research in National Development**, v. 3, n. 2, p. 19-23, 2005.

BRACA, A.; SICILIANO, T.; D'ARRIGO, M.; GERMANÒ, M. P. Chemical composition and antimicrobial activity of *Momordica charantia* seed essential oil. **Fitoterapia**, v. 79, n. 2, p. p. 123-5, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares**

no **SUS - PNPIC-SUS** / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. - Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: Atitude de ampliação de acesso** / Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - Rename 2022** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

BRITO, E. H. S.; FONTENELLE, R. O. S.; BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A.; ROCHA, M. F. G. BRITO, E. H. S. Candidose na medicina veterinária: um enfoque micológico, clínico e terapêutico. **Ciência Rural**, v.39, n.9, dez, 2009.

CHOU, M. C. Cytotoxic and Anti-Inflammatory Triterpenoids in the Vines and Leaves of *Momordica charantia*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, p. 1-18, 2022.

CHUANG, L. T.; HUANG, W. C.; HOU, Y. C.; CHYUAN, J. H.; CHANG, H.; CHANG, C. I.; TSAI, T. H.; TSAI, P. J. Suppressive effect of two cucurbitane-type triterpenoids from *Momordica charantia* on *Cutibacterium acnes*-induced inflammatory responses in human THP-1 monocytic cell and mouse models. **Molecules**, v. 25, n. 579, p. 1-13 2021.

CRUZ, R. R. P. *Momordica charantia* L. no tratamento de diabetes melittus. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. 1-17, 2020.

DAM, N. P.; DIEN, M. V.; THANH, L. H. V.; HIEN, P. T. T.; TRAM, N. T. T. Investigation of antimicrobial activity and chemical constituents of *Momordica*

*charantia* L. var. *abbreviata* Ser. **Vietnam Journal of Science and Technology**, v. 57, n. 2, p. 155-61, 2019.

DANDAWATE, P.; SUBRAMANIAM, D.; PADHYE, S.; ANANT, S. Bitter melon: a panacea for inflammation and cancer. **Chinese Journal of Natural Medicines**, v. 14, n. 2, p. 81-100. 2016.

DOLIESLAGER, S. M. J.; BENNETT, D.; JOHNSTON, N.; RIGGIO, M. P.; Novel bacterial phylotypes associated with the healthy feline oral cavity and feline chronic gingivostomatitis. **Research in Veterinary Science**, v. 94, p.428–432, 2013.

DOLIESLAGER, S.M.J.; RIGGIO, M.P.; LENNON, A.; LAPPIN, D.F.; JOHNSTON, N.; TAYLOR, D.; BENNETT, D. Identification of bacteria associated with feline chronic gingivostomatitis using culture-dependent and culture-independent methods. **Veterinary Microbiology**, v. 148, 2011.

ESHETU, G. R.; DEJENE, T. A.; TELILA, L. B.; BEKELE, D. F. Ethnoveterinary medicinal plants: Preparation and application methods by traditional healers in selected districts of southern Ethiopia. **Veterinary World**, v. 8, p. 674-684, 2015.

FAROOQ, Z.; IQBAL, Z.; MUSHTAQ, S.; MUHAMMAD, G.; IQBAL, M. Z.; ARSHAD, M. Ethnoveterinary practices for the treatment of parasitic diseases in livestock in Cholistan desert (Pakistan). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 118, n. 2, p.213–219, 2008.

FERNANDES, N. P.; LAGISHETTY, C. V.; PANDA, V. S.; NAIK, S. R. An experimental evaluation of the antidiabetic and antilipidemic properties of a standardized *Momordica charantia* fruit extract. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 7, n. 1, p. 1-8, 2007.

GEBREZGABIHER, G.; KALAYOU, S.; SAHLE, S. An ethnoveterinary survey of medicinal plants in woredas of Tigray region, Northern Ethiopia. **International Journal of Biodiversity and Conservation**, v. 5, v. 2, p. 89-97, 2013.

GITHIORI, J.B.; HOGLUND, J.; WALLER, P.J. Ethnoveterinary plant preparation as livestock dewormers: practices, popular beliefs, pitfalls and prospects for the future. **Veterinary Parasitology**, v. 118, n. 3, p. 91-103, 2003.

GONÇALVE, B. V. S.; BARBERINI, I. S.; FURTADO, S. K. Etnoveterinária: a fitoterapia aplicada a medicina de animais de companhia. **Revista Fitos**, v.1, p. 102-12, 2022.

GROVER J.; YADAV, S. Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: A review. **Journal Ethnopharmacology**, v. 93, p. 123-132, 2004.

GUARNIZ, W. A. S.; CANUTO, K. M.; RIBEIRO, P. R. V.; LIMA, H. V. D.; MAGALHÃES, K. N.; SÁ, K. M. *Momordica Charantia* L. variety from Northeastern Brazil: Analysis of antimicrobial activity and phytochemical components. **Pharmacognosy Journal**, v 11, n. 6, p. 1312-1324, 2019.

GUARNIZ, W. A. S.; VALADAS, L. A. R.; SILVA, K. L.; MAGALHAES, K. D. N.; BRAZ FILHO, R. B.; NASCIMENTO, P. G. G.; BANDEIRA, M. A. M. Pharmacognostic evaluation of bitter melon from Brazilian Northeast (*Momordica charantia* L.): Identification of momordicin II. **Journal of Young Pharmacists**, v. 11, n. 4, p. 366-370, 2019.

GURGEL, C. L. **Plantas medicinais utilizadas no tratamento de animais domésticos, Nordeste do Brasil**. Maria Arlene Pessoa da Silva. 2020. Dissertação (Mestrado) - Pós-Graduação em Etnobiologia e Conservação da Natureza, UFRPE, UEPB, URCA e UFPE, Crato - CE, 2020.

HAFIZUR, R. M.; KABIR, N.; CHISHTI, S. Modulation of pancreatic  $\beta$ -cells in neonatally streptozotocin-induced type 2 diabetic rats by the ethanolic extract of *Momordica charantia* fruit pulp. **Natural Product Research**, v. 25, n. 4, p. 353-367, 2011.

HYUN, Y., SEUNG, M., SANGHYUN, L., KYE, M. AND EUN, J. The butanol fraction of bitter melon (*Momordica charantia*) scavenges free radicals and attenuates oxidative stress. **Preventive Nutrition and Food Science**, v. 18, n. 2, p. 18-22, 2013.

ISLAM, S.; JALALUDDIN, M. Biological functions and sensory attributes of different skin colored bitter melon (*Momordica charantia* L.) varieties. **American Journal of Food Science and Technology**, v. 5, n. 2, p. 25-31, 2019.

JIA, S.; SHEN, M.; ZHANG, F.; XIE, J. Recent advances in *Momordica charantia*: Functional components and biological activities. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 18, n. 12, p. 1-25, 2017.

KENNY O., SMYTH T., HEWAGE C., BRUNTON N. Antioxidant properties and quantitative UPLC-MS analysis of phenolic compounds from extracts of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*) seeds and bitter melon (*Momordica charantia*) fruit. **Food Chemistry**, v. 141, p. 4295–4302, 2013.

KREWER, C. C.; MABONI, F.; WITT, N. M.; ALVES, A. P. C. V. Transmissão de *Pasteurella multocida* para humano através de mordida de gato – Relato de caso. **Veterinária Notícias**, v. 14, n. 1, p. 77-80, 2008.

KUMARI, S.; DASH, I.; BEHERA, K. K. Therapeutic Effect of *Momordica charantia* on blood glucose, lipid profile and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: A randomised controlled trial. **Journal of Clinical & Diagnostic Research**, v. 12, n. 9, p. 21-25, 2018.

LAFARGA, T.; HAYES, M. Bioactive peptides from meat muscle and by-products: Generation, functionality and application as functional ingredients. **Meat Science**, v. 98, n. 2, p. 227–239, 2014.

LAMEGO, E. C. **Caracterização patológica da candidíase em animais**. Dissertação (Mestrado em Medicina Veterinária) - Centro de Ciências Rurais, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2022.

LEELAPRAKASH, G. et al. *In vitro* Antimicrobial and Antioxidant Activity of *Momordica Charantia* Leaves. **Pharmacophore**, v. 2, n. 4, 244-52, 2011.

LEONEZ, C. F.; FEIJÓ, F. M. C.; ALVES, N. D.; SANTOS, C. S.; RODRIGUES, G. S. O.; FERNANDES, F. C.; MATOS, T. M. Efficacy of the decoction of cashew leaf (*Spondias mombin* L.) as a natural antiseptic in dairy goat matrices. **African Journal of Agricultural Research**, v. 13, n. 13, p. 644-649, 2018.

LIMA, M. N. B. **Extração de compostos fenólicos das folhas de *Momordica charantia* L. e avaliação da atividade antimicrobiana e citotóxica dos extratos**

**orgânicos.** Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) Departamento de farmácia, Universidade Federal de Sergipe, Lagarto, 2018.

LU, Y. X. LIU, Y. H.; LIANG, W. L.; CHUANG, J. H.; CHENG, K. T.; LIANG, H. J.; HOU, W. C. Antibacterial and cytotoxic activities of different wild bitter gourd cultivars (*Momordica charantia* L. var. *abbreviata* Seringe). **Botanical Studies.**, v. 52, n. 4, p. 427-434, 2011.

MADA, S. B.; GARBA, A.; MOHAMMED, H. A.; A.; MUHAMMAD, A.; MUHAMMAD, A. B. Antimicrobial activity and phytochemical screening of aqueous and ethanol extracts of *Momordica charantia* L. leaves. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 70, n. 10, p. 579-586, 2013.

MADALA, N. E.; PIATER, L.; DUBERY. I.; STEENKAMP, P. Distribution patterns of flavonoids from three *Momordica* species by ultra-high performance liquid chromatography quadrupole time of flight mass spectrometry: A metabolomic profiling approach. **Revista Brasileira de Farmacologia.**, v. 26, n. 4, p. 507-512, 2016.

MAGALHÃES, P. K. A. Ethnobotanical and ethnopharmacological study of medicinal plants used by a traditional community in Brazil's northeastern. **Brazilian Journal of Biology**, v. 82, n.1, p. 1-11, 2022.

MELRO, J. C. L.; FONSECA, S. A.; SILVA JÚNIOR, J. M.; FRANCO, S. P. B.; SOUZA, M. A.; COSTA, J. G.; SANTOS, A. F. Ethnobotanical study of Medicinal plants used by the population assisted by the "Programa de Saúde da Família" (Family Health Program) in Marechal Deodoro - AL, Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 80, n. 2, p. 1-14, 2020.

MONTEIRO, M. V. B.; BEVILAQUA, C. M. L.; PALHA, M. D. C.; BRAGA, R. R.; SCHWANKE, K.; RODRIGUES, S. T.; LAMEIRA, O. A. Ethnoveterinary knowledge of the inhabitants of Marajó Island, Eastern Amazonia, Brazil. **Acta Amazonica**, v. 41, n. 2, p.233–242, 2011.

MWAMBETE, K. D. The in vitro antimicrobial activity of fruit and leaf crude extracts of *Momordica charantia*: a Tanzania medicinal plant. **African Health Sciences**, v. 9, n. 1, p. 34-39, 2009.

NASCIMENTO, E. M. M.; ARAUJO, G. L.; CARDOSO, B. E. P.; MELO, S. R. S.; RIOS, M. J. B. L.; SOUSA, P. V. L.; CARDOSO, G. G. S.; DIAS, T. M. S.; MORAIS, J. B. S. Efeito da suplementação do *Momordica charantia* L. em pacientes com diabetes mellitus: Uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. 1-10 2021.

Oliveira, L. S. T.; SILVA, S. L. C.; TAVARES, D. C.; SANTOS A. V.; OLIVEIRA, G. C. B. Uso de plantas medicinais no tratamento de animais. **Enciclopedia Biosfera**, v. 5, n. 8, p. 1-8, 2009.

OLIVEIRA, S. C.; ANDRADE FILHA, G. K. S.; LOPES, J. M. S. Usoda planta “melão-de-são-caetano” (*Momordica charantia* L.) no combate ao carrapato (*Rhipicephalus sanguineus*) de cães –revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 4, p. 22688-22713, 2020.

PATEL, S.; PATEL, T.; PARMAR, K.; BHATT, Y.; PATEL, Y.; PATEL, N. M. Isolation, characterization and antimicrobial activity of charantin from *Momordica Charantia* Linn. fruit. **International Journal of Drug Development and Research**, v. 2, n. 3, p. 629-634, 2010.

PATRÍCIO, K. P. O uso de plantas medicinais na Atenção Primária à Saúde: revisão integrativa. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 2, p. 677-686, 2022.

PERCIN, P. S., INANLI, O., KARAKAYA, S. In vitro  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activities of bitter melon (*Momordica charantia*) with different stage of maturity. **International Journal of Nutrition and Food Engineering**, v. 12, n. 1, p. 1-15, 2018.

PEREZ, J.; JAYAPRAKASHA, G.; BHIMANAGOUDA, S. Separation and identification of cucurbitane-type triterpenoids from - bitter melon. **ACS Symposium Series**, American Chemical Society: Washington, DC. 2015.

PIERONI, A. et al. Natural remedies and nutraceuticals used in ethnoveterinary practices in inland southern Italy. **Veterinary Research Communications.**, v. 28, p. 55-80, 2004.

PITCHAKARN, P.; SUZUKI, S.; OGAWA, K.; POMPIMON, W.; TAKAHASHI, S.; ASAMOTO, M.; SHIRAI, T. Kuguacin J, a triterpenoid from *Momordica charantia* leaf, modulates the progression of androgen-independent human prostate cancer cell line, PC3. **Food and Chem Toxicol.**, v. 50, p. 840-847, 2012.

RAMADHAR K., BALAJI S, SRIPRIYA R, NITHYA N, UMA T, AND SEHGAL P. In vitro evaluation of antioxidants of fruit extract of *Momordica charantia* L. on fibroblasts and keratinocytes. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 58, p.1518–1522, 2010.

RAMAN, A.; LAU, C. Anti-diabetic properties and phytochemistry of *Momordica charantia* (Cucurbitaceae). **Phytomedicine**, v. 2, p. 349-362, 1996.

ROCHA, L. P. B.; ALVES, J. V. O.; AGUIAR, I. F. S.; SILVA, R. L.; ARRUDA, L. G.; NASCIMENTO FILHO, E. J. Uso de plantas medicinais: Histórico e relevância. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. 1-11, 2021.

SAIMO, M. K.; JAIN, A. K.; TOMAR, R. S. Ethnoveterinary practices in Uganda: Use of medicinal plants in treating Helminthosis and Coccidiosis in rural poultry and goats in Uganda practices. **Bulletin of Animal Health and Production in Africa**, v. 51, n. 3, p. 96-100, 2003.

SANTOS, J. C; OLIVO, C. J; SEVERO, M; CUSTIEL, F. A; SOMAVILLA, M; AGNOLIN, C. A. Eficácia do alho como anti-helmíntico em ovinos. **Boletim de Industria Animal**, v. 76, p. 1-7, 2019.

SANTOS, K. K. A. et al. Trypanocide, cytotoxic, and antifungal activities of *Momordica charantia*. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, n. 2, p. 162-166, 2012.

SANTOS, R. L; GUIMARAES, G. P; NOBRE, M. S. C; PORTELA, A. S. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, p. 486-491, 2011.

SHIVANAGOUDRA, S. R.; PERERA, W. H.; PEREZ, J. L.; ATHREY, G.; SUN, Y. Cucurbitane-type compounds from *Momordica charantia*: Isolation, in vitro antidiabetic, anti-inflammatory activities and in silico modeling approaches. **Bioorganic Chemistry**, v. 87, p. 31-42, 2019.

SHRIVASTAVA, S.; JAIN, A. K.; TOMAR, R. S. Ethnoveterinary practices- a review on phytotherapeutical approaches in treatment of animals. **World Journal of Pharmaceutical and Medical Research**, v. 3, n. 1, p. 96-100, 2017.

SHUAIBA, M. et al. Traditional knowledge about medicinal plant in the remote areas of Wari Tehsil, Dir Upper, Pakistan. **Brazilian Journal of Biology**, v. 83, p. 1-28, 2023.

SILVA, I. F.; GUIMARÃES, A. L.; AMORIM, V. S. T. M. G.; PEIXOTO, R. M.; NUNES, X. P.; SILVA, T. M. S.; COSTA, M. M. Antimicrobial Activity of ethanolic extracts from *Commiphora leptophloeos* (mart.) J.B. gillett against *Staphylococcus* spp. isolated from cases of mastitis in ruminants. **Ciência Animal Brasileira**, v. 20, 1-14 2019.

SILVA, I. F.; LEAL, A. E. B. P; ROCHA G. N. S. A. O.; BARBOSA, J. M.; SANTOS, N. B.; ALMEIDA, J. R. G. S. Atividades biológicas de plantas medicinais utilizadas na Medicina Veterinária no Brasil entre 2000 e 2020: Uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, p. 1-22, 2021.

SILVA, M. M.; SOARES, L. B. F.; LIMA, G. C.; SILVA, M. A. S.; AQUINO, P. G. V.; MOREIRA, K.A. Avaliação antimicrobiana de extratos etanólicos de aroeira (*Schinus terebinthifolius*): uma revisão. **PUBVET**, v.16, n. 3, p. 1-8, 2022.

SIMÕES, C.M.O., SCHEKEL, E.P., GOSMAN, G., MELLO, J.C.P., MENTZ, L.A., **Farmacognosia: Da planta ao medicamento**. 5a edição, Porto Alegre/ Florianópolis, Ed. da UFRGS/ Ed. da UFSC. 2001.

SOUTO, W. M. S; BARBOZA, R. R. D.; ROCHA, M. S. P.; ALVES, R. N.; MOURÃO, J. S. Animal-based medicines used in ethnoveterinary practices in the semi-arid region of Northeastern Brazil. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 84, n. 3, p. 669-678, 2012.

SPERANDIO, J.; VELEIRINHO, B.; HONORATO, L. A.; CAMPESTRINI, L. H.; KUHNEN, S. Atividade antimicrobiana e citotoxicidade in vitro do óleo essencial de *Tagetes minuta* L. visando à aplicação no controle da mastite bovina. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 71, n. 4, p. 1251-1259, 2019.

TAN, M. J.; YE, J. M.; TURNER, N.; HOHNEN-BEHRENS, C.; KE, C. Q.; TANG, C. P.; CHEN, T.; WEISS, H. C.; GESING, E. R.; ROWLAND, A.; JAMES, D. E.; YE, Y. Antidiabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway. **Chemistry & Biology**, v. 15, p. 263–273. 2008.

TRINDADE, M. A.; SILVA, F. C.; ARAUJO, B. J.; SILVA, J. L.; ARAUJO, T. G.; FURSTENAU, C. R. Medicinal plants with potential antihypertensive properties: emphasis on natural products from the Brazilian Cerrado. **Hoehnea**, v. 49, p. 1-11, 2022.

TSAI, T.H.; CHANG, C.I.; HUNG, Y.L.; HUANG, W.C.; CHANG, H.; KUO, Y.H.; CHYUAN, J.H.; CHUANG, L.T.; TSAI, P.J. Anti-inflammatory effect of charantadiol A, isolated from wild bitter melon leaf, on heat-inactivated *Porphyromonas gingivalis*-stimulated THP-1 monocytes and a periodontitis mouse model. **Molecules**, v. 26, p. 1-10, 2021.

WANG, H. Y.; KAN, W. C.; CHENG, T. J.; YU, S. H. L. CHANG, L. H. Differential anti-diabetic effects and mechanism of action of charantin- rich extract of Taiwanese *Momordica charantia* between type 1 and type 2 diabetic mice. **Food and Chemical Toxicology**, v. 69, p. 347-356, 2014.

WANG, S.; ZHENG, Y.; XIANG, F.; LI, S. YANG, G. Antifungal activity of *Momordica charantia* seed extracts toward the pathogenic fungus *Fusarium solani* L. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 24, n. 4, p. 881-7, 2016.

XU, B. J.; CHANG, S. K. C. 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.

XUE, Z.; YU, W.; LIU, Z.; WU, M.; KOU, X.; WANG, J. Preparation and antioxidative properties of a rapeseed (*Brassica napus*) protein hydrolysate and three peptide fractions. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, p. 5287–5293, 2009.

YALDIZ, G.; SEKEROGLU, N.; KULAK, M.; DEMIRKOL, G. Antimicrobial activity and agricultural properties of bitter melon (*Momordica charantia* L.) grown in northern parts of Turkey: A case study for adaptation. **Natural Product Research**, v. 29, n. 6, p. 543-5. 2015.

YASUDA, M. IWAMOTO, M.; OKABE, H.; YAMAUCHI, T. Structures of momordicines I, II e III, the bitter principles in the leaves and vines of *Momordica charantia* L. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 32, n. 5, p. 2044-2047, 1984.

ZHANG, J.; HUANG, Y.; KIKUCHI, T.; TOKUDA, H.; SUZUKI, N.; INAFUKU, K.; MIURA, M.; MOTOHASHI, S.; SUZUKI, T.; AKIHISA, T. Cucurbitane triterpenoids from the leaves of *Momordica charantia*, and their cancer chemopreventive effects and cytotoxicities. **Chemistry & Biodiversity**, v. 9, p. 428-440. 2012.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver e avaliar *in vitro* um bioproduto antisséptico para o controle de microrganismos presentes nas afecções orais comuns em animais de companhia.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Produzir extrato etanólico a partir de *Momordica charantia*;
- Identificar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) do extrato de *Momordica charantia* frente aos microrganismos *Pasteurella multocida*, *Candida albicans*, *Candida famata* e *Candida tropicalis*;
- Avaliar a atividade antioxidante do extrato de folhas e sementes de *Momordica charantia*;
- Produzir uma solução antisséptica oral a base de *Momordica charantiae* avaliar seu potencial antimicrobiano.

## Capítulo I

Atividade antimicrobiana de antisséptico oral a base de *Momordica charantia* frente microrganismos patogênicos orais

**Resumo:** *Momordica charantia*, um membro da família Cucurbitaceae, é amplamente distribuído nas regiões tropicais e subtropicais do mundo. Sendo utilizada na medicina popular para o tratamento do diabetes mellitus, e seu fruto é utilizado como hortaliça há milhares de anos. Novos potenciais farmacológicos da espécie estão sendo relacionados à sua propriedade antiulcerogênica, imunossupressora, anti-inflamatória, antilipidêmica, hipoglicemiante, larvicida e antimicrobiana. Desse modo, o objetivo deste estudo foi desenvolver e avaliar *in vitro* um bioproduto antisséptico para o controle de microrganismos presentes nas afecções orais comuns em animais de companhia, bem como avaliar a atividade antioxidante dos extratos e a determinação do teor de flavonoides dos extratos da semente e folhas de *M. charantia*. As folhas e sementes de *M. charantia* foram coletadas e submetidas a processo de limpeza e secagem, e o material foi moído individualmente. Em seguida, o material vegetal passou por maceração com etanol 99,5%, filtrado e rotavaporado, restando o extrato etanólico bruto. O material foi diluído nas concentrações de 1, 0,5, 0,25, 0,125 e 0,062 mg.mL<sup>-1</sup>, para determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) contra *Pasteurella multocida*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida famata*. Foi ainda avaliada a atividade antioxidante do extrato, bem como o teor de flavonoides totais. Com o resultado do CIM, foi produzido o antisséptico oral. O extrato etanólico e o enxaguante bucal produzido com os extratos de folhas e sementes de *M. charantia* (1 mg.mL<sup>-1</sup>) foram capazes de inibir o crescimento de *Pasteurella multocida*, também houve inibição do crescimento de *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida famata*. Para a atividade sequestradora dos radicais ABTS, o extrato da folha de *M. charantia* a 1 mg.mL<sup>-1</sup> chegou a 59,78% e o extrato da semente a 1 mg.mL<sup>-1</sup> a 48%, evidenciando a atividade antioxidante mesmo em baixas concentrações. Os resultados deste estudo apontam que o enxaguante à base da folha ou semente de *M. charantia* possui potencial antibacteriano, que pode servir de base para um fitoterápico para o controle de microrganismos na cavidade oral, como candidíase e complexo gengival-estomatite felina.

**Palavras-chave:** *Momordica charantia*; Anti-Infeciosos; Cavidade oral; Agentes Antissépticos

## 1. Introdução

Desde os primórdios da humanidade as plantas são utilizadas no tratamento de enfermidades de maneira empírica. No entanto, nos últimos anos, o uso de plantas para fins terapêuticos (fitoterapia) têm sido alvo de pesquisas nas instituições de ensino, demonstrando seu potencial para o tratamento e prevenção de diversas doenças (PATRÍCIO *et al.*, 2022).

A fitoterapia já demonstrou atividade farmacológica de uma gama de plantas e, inclusive, o mercado fitoterápico tem sido inserido no Sistema Único de Saúde como uma forma de promover a garantia do cuidado em saúde (BRASIL, 2015). Diversos vegetais são conhecidos por suas propriedades biológicas, e uma das plantas que ganha destaque é a *Momordica charantia*, popularmente conhecida como Melão-de-São-Caetano. Trata-se de uma videira tropical e subtropical da família *Cucurbitaceae*, que é utilizada tanto na alimentação, quanto na medicina tradicional (GUARNIZ *et al.*, 2019; TORRE *et al.*, 2020).

Na medicina tradicional, a *M. charantia* tem demonstrado diversas atividades biológicas, como hipoglicemiante, anti-inflamatória, antitumoral e, recentemente, tem sido investigado sua atividade antimicrobiana (DAM *et al.*, 2019; ŞTEFAN *et al.*, 2022). A busca de compostos de origem vegetal, capazes de desempenhar a atividade antimicrobiana, como os da *M. charantia* e de outros fitoterápicos se dá pela decorrência do uso irracional de antibióticos convencionais, o que tem promovido o surgimento de microrganismos multirresistentes (TORRE *et al.*, 2020; SILVA *et al.*, 2022). Assim, a comunidade científica tem sido incentivada a encontrar novos agentes antimicrobianos para o tratamento de diferentes tipos de infecções.

Neste sentido, as afecções orais em animais de companhia causam preocupação tanto para o animal quanto para o tutor pela dificuldade de controlar a disbiose da microbiota bucal desses animais. Bactériase leveduras são os principais agentes infecciosos que promovem o surgimento de infecções orais e transtornos em animais de companhia. A candidíase, por exemplo, pode promover desconforto para alimentação, já o Complexo Gengivo-Estomatite-Felina, em seu estágio mais avançado, tem a eutanásia como forma de acabar com o sofrimento do animal (BARBOSA *et al.*, 2008; BRITO *et al.*, 2009; WINER *et al.*, 2016).

Vislumbra-se que é importante encontrar métodos seguros e eficazes para o tratamento de infecções orais de amplo espectro a base de plantas. Desse modo, este trabalho teve como objetivo identificar o potencial de atividade antimicrobiana do extrato de *Momordica charantia*, avaliar sua atividade antioxidante e teor de flavonoides totais, produzir um antisséptico oral, contribuindo com o desenvolvimento de um novo produto antimicrobianas eficaz e seguras para o tratamento de afecções orais em animais, especialmente as produzidas por microrganismos multirresistentes a fármacos convencionais.

## 2. Material e Métodos

### 2.1 Coleta da Planta

Foram coletadas as folhase sementesde Melão-de-São-Caetano (*Momordica charantia*), no mês de setembro de 2021, na zona rural do município de Lajedo-PE, localizado a uma latitude de 08°39'49" sul e a uma longitude de 36°19'12" oeste, estando a uma altitude de 661 metros. O município encontra-se na microrregião de Garanhuns, mesorregião do Agreste Pernambucano, distando cerca de 173 km da capital (Recife), conforme a figura 1.

**Figura 1** – Mapa indicando a localização geográfica do município de Lajedo no estado de Pernambuco.



Fonte: Wikimedia Commons(2022)

A identificação da espécie botânica foi realizada pela Dra. Rita de Cássia Pereira, curadora do Herbário IPA, a partir de uma exsicata da espécie *M. charantia*

que se encontra depositada no Herbário deste Museu, sob nº FIB n. 45/2020, com o número de tombamento 94312.

## **2.2 Preparação do extrato etanólico**

As folhas e sementes de *Momordica charantia* foram limpas com água e secas em estufa com circulação forçada de ar a 40 °C, durante 48 horas, separadamente. Em seguida, o material vegetal passou por moagens 3 vezes sucessivamente em um moinho de facas (TE-625 Tecnal Ltda, Piracicaba, Brasil).

Após triturado e moído o material foi pesado, obtendo-se 62,79g das folhas, e 26,69g das sementes. Em seguida, o material vegetal foi macerado separadamente com etanol a 99,5%, na proporção de 5 litros de álcool absoluto (99,5° INPM) para 1000g de material vegetal em três ciclos de 48 horas cada. Em seguida, o material foi filtrado (papel filtro qualitativo 80g 240mm) e concentrado em evaporador rotativo (Rotavapor R-210, Buchi, Suíça), evaporando o solvente e mantendo apenas o extrato. Posteriormente, os materiais foram colocados em béquer separadamente para evaporação do solvente residual por 48 horas, sendo o produto denominado de extrato etanólico bruto.

## **2.3 Microrganismos**

Para os ensaios microbiológicos foram utilizadas cepas de *Candida albicans* URM 7097, *Candida tropicalis* URM 6947 e *Candida famata* URM 7096, provenientes da Micoteca URM do Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco, além da bactéria *Pasteurella multocida* cedida pela professora Andrea Moreno da Universidade de São Paulo (USP). As cepas de *P. multocida* estavam estocadas em caldo Brain Heart Infusion (BHI) e glicerol 20% (v/v), enquanto as cândidas estavam estocadas em Sabouraud Dextrose Agar.

## **2.4 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) do extrato etanólico de *Momordica charantia***

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi realizada a partir da técnica de microdiluição em caldo (CLSI, 2012), utilizando placas estéreis de poliestireno de 96 poços. Os microrganismos *Pasteurella multocida*, *Candida albicans* URM 7097, *Candida tropicalis* URM 6947 e *Candida famata* URM 7096 foram reativados em caldo BHI para a *P. multocida* e os fungos em caldo Sabouraud Dextrose, sendo

colocados em estufa microbiológica por 24 horas a 36,5°C. Posteriormente foram padronizados em espectrofotômetro (KASVI, K37-VIS, São Paulo, Brasil) a 600 nm, para uma turbidez equivalente a 0,5 na escala de McFarland (aproximadamente  $10^8$  UFC/mL). Foi realizada a diluição em série dos extratos utilizados, obtendo-se concentrações de  $2\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,  $1\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,  $0,5\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  e  $0,25\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ,  $0,125\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  e  $0,062\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  para folha e semente.

Os extratos foram solubilizados com solução aquosa composta por DMSO 10% (v/v) e 20% de PEG 400 (v/v). Foi utilizado como controle positivo o digluconato de clorexidina a 0,12% e como controle negativo água destilada estéril. Também foi realizado um controle com a mesma solução utilizada para diluir as amostras para descartar a presença de atividade antimicrobiana do DMSO e do PEG. Os extratos foram filtrados através de filtro  $0,22\ \mu\text{m}$ . Para a realização do ensaio, foram utilizados 90  $\mu\text{L}$  de caldo Mueller Hinton, 100  $\mu\text{L}$  das amostras de acordo com suas concentrações, e 10  $\mu\text{L}$  do meio contendo o microrganismo. Dessa forma, a concentração final das amostras correspondeu a metade da concentração inicial. Às placas de 96 poços também foram pipetados 90  $\mu\text{L}$  de caldo Mueller Hinton, 100  $\mu\text{L}$  das amostras de acordo com suas concentrações, e 10  $\mu\text{L}$  para descartar a interferência da cor do mesmo. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

Após a pipetagem, as placas foram incubadas em estufa microbiológica durante 24 horas a 37 °C e a leitura realizada em leitora de microplacas Asys UVM 340 (Biochrom, Cambridge, Reino Unido) com comprimento de onda de 600 nm. A fórmula para determinar a CIM foi a seguinte:

$$CIM: \frac{(DOCP) - (DOa - DOc)}{DOCP} \times 100$$

Onde, DOCP = Densidade ótica do controle negativo; DOa = Densidade ótica da amostra; e DOc = Densidade ótica do controle referente apenas ao extrato para descartar a interferência da cor dele.

## 2.5 Atividade antioxidante

A atividade antioxidante foi realizada a partir da capacidade sequestradora de radicais livres dos extratos utilizando o radical cátion ABTS<sup>+</sup>, gerado a partir do 2,2-azinobis-3- etilbenzotiazolína-6-ácido sulfônico (ABTS) de acordo com RE *et al.*

(1999), modificada. Para formação do radical ABTS<sup>+</sup>, persulfato de potássio e ABTS foram preparados a uma concentração final de 2,45 e 7 mM, respectivamente, e incubado ao abrigo da luz por 16 h a temperatura ambiente. A absorbância da solução do radical foi ajustada para 0,70±0,02 a 734 nm, através de espectrofotômetro, por diluição em tampão fosfato -salino (PBS) 100 mM, pH 7,4. Para a reação, 50 µL das amostras foram misturados com 950 µL da solução do radical ABTS<sup>+</sup>. Os ensaios foram incubados a 30°C durante seis minutos e lidos a 734 nm em triplicata. A curva padrão foi obtida utilizando Trolox (31,25-500 µM) como antioxidante padrão, para avaliar a eficiência dos extratos. A atividade antioxidante (%) foi calculada em relação à atividade de eliminação do radical, de acordo com a equação:

$$\text{Atividade Antioxidante (\%)} = \left( \frac{A_{\text{Controle}} - A_{\text{Amostra}}}{A_{\text{Controle}}} \right) * 100$$

Em que,  $A_{\text{controle}}$  representa a absorbância inicial do ABTS e  $A_{\text{amostra}}$  a absorbância após a adição da respectiva amostra.

Além do método com ABTS, também foram realizados ensaios de atividade antioxidante utilizando outro radical livre, o 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH<sup>\*</sup>). A avaliação da atividade sequestradora do radical livre DPPH foi realizada segundo a metodologia descrita por LI *et al.* (2013), com algumas modificações. O radical DPPH (0,2 mM) foi preparado com uma solução 100% etanol, nas concentrações de 1 mg.mL<sup>-1</sup>, 0,5 mg.mL<sup>-1</sup>, 0,25 mg.mL<sup>-1</sup>, 0,125 mg.mL<sup>-1</sup> e 0,062 mg.mL<sup>-1</sup>. Neste caso, 100 µL de amostra foram misturados a 100 µL da solução que continha o radical DPPH. A reação ocorreu durante 30 minutos ao abrigo de luz e a leitura foi realizada em espectrofotômetro a 517 nm. A curva padrão foi preparada com ácido ascórbico (1-10 mM) como antioxidante. E a atividade antioxidante (%) foi calculada utilizando a mesma fórmula da metodologia de ABTS.

## 2.6 Determinação do teor de flavonoides totais

Para determinação do teor de flavonoides totais empregou-se uma mistura reacional que consistiu em 500µL dos extratos, nas concentrações de 5, 10, 15, 20, 25 e 30 mg.mL<sup>-1</sup>, e 500 µL de solução alcoólica de cloreto de alumínio a 2%,

posteriormente agitou-se em vórtex por 10 minutos, sendo a mistura reacional incubada por 60 minutos a 25 °C na ausência de luz. Decorrido esse tempo, as amostras foram submetidas a leitura em espectrofotômetro a 420 nm. O teor de flavonoide total foi expresso em mg de quercetina equivalentes por mL de extrato (mg quercetina.mL<sup>-1</sup> de extrato).

## 2.7 Composição da solução antisséptica

A solução antisséptica foi produzida a partir do extrato etanólico de *Momordica charantia* com melhor resultado para a CIM. Dessa forma, foram incorporados os componentes descritos na tabela 1, para produção de uma solução antisséptica oral, de acordo com Pedrazzi *et al.* (2014), com modificações, o surfactante PEG 40 foi substituído pelo Tween 20.

**Tabela 1**– Componentes da formulação da solução antisséptica desenvolvida a partir do extrato etanólico de *Momordica charantia*

Compostos	Função	%p/p*
Fluoreto de sódio	Inibe desmineralização do esmalte dentário	0,05
Sacarina sódica	Adoçante	2,50
Mentol	Frescor	0,20
Tween 20	Surfactante	6,59
Água purificada	Veículo	QSP**100,00
Extrato de <i>Momordica charantia</i>	Principal componente ativo	2 mg.mL <sup>-1</sup>

\* %p/p: % Peso por Peso

\*\*QSP: Quantidade Suficiente Para

Para a realização da Concentração Inibitória Mínima com a solução, foram utilizados 90 µL de caldo Mueller Hinton, 100 µL da solução antisséptica, e 10 µL do meio contendo o microrganismo. Desse modo, a concentração final do enxaguante correspondeu a 1 mg.mL<sup>-1</sup>, metade da concentração inicial.

## 3. Resultados e discussão

Os resultados do teste de Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos brutos para folhas e sementes sobre as cepas testadas foram significativamente ativos. Foi identificada a atividade antimicrobiana do extrato etanólico da folha e da semente de *M. charantia* a partir de 1mg.mL<sup>-1</sup> e 0,25 mg.mL<sup>-1</sup>, respectivamente, sendo capazes de inibir o crescimento de *P. multocida*. O extrato da

folha inibiu *C. tropicalis* a partir de 0,5 mg.mL<sup>-1</sup>, *C. famata* e *C. albicans* a partir de 0,062 mg.mL<sup>-1</sup>. Já o extrato a partir das sementes, foi capaz de inibir *C. tropicalis* a partir de 0,125 mg.mL<sup>-1</sup>, *C. albicans* e *P. multocida* a partir de 0,5 mg.mL<sup>-1</sup> (Tabela 2).

**Tabela 2** – Atividade antimicrobiana das concentrações finais extrato etanólico de folha e semente de *Momordica charantia* para as cepas de *Pasteurella multocida*, *Candida tropicalis*, *C. famata* e *C. albicans*.

Extrato	Microrganismo	CIM (mg.mL <sup>-1</sup> )
Folha	<i>Pasteurella multocida</i>	1
	<i>Candida tropicalis</i>	0,5
	<i>Candida famata</i>	0,062
	<i>Candida albicans</i>	0,062
Semente	<i>Pasteurella multocida</i>	0,25
	<i>Candida tropicalis</i>	0,062
	<i>Candida famata</i>	Não inibiu
	<i>Candida albicans</i>	0,5

Estudo de Mahmood *et al.* (2012) apontou inibição da *P. multocida* isolada de ave através do extrato aquoso de sementes de *M. charantia*. Yaldiz *et al.* (2015) com extrato etanólico de frutas e sementes e Lucena Filho *et al.* (2015) com extrato etanólico dos frutos, em seus respectivos estudos, também identificaram potencial antimicrobiano em bactérias gram-negativas, o que amplia a capacidade antimicrobiana da *M. charantia*.

A parede celular gram-negativa é uma estrutura complexa composta por multicamadas, capazes de restringir o acesso à membrana contra substâncias ambientais, incluindo antibióticos sintéticos e naturais (RAKHOLIYA *et al.*, 2014; LIMA *et al.*, 2020). Embora a maioria dos estudos antimicrobianos usem bactérias gram-positivas, os resultados desse estudo corroboram a capacidade da *M. charantia* em apresentar grande potencial antimicrobiano, podendo proporcionar a prospecção de antibióticos com amplo espectro de ação.

Após a confecção do enxaguante bucal a base de folha e semente de *M. charantia* foi realizado a avaliação da inibição sobre os microrganismos *Pasteurella multocida*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida famata*. Identificou-se atividade antimicrobiana do enxaguante a base de folhas e sementes de *M. charantia* sobre a *Pasteurella multocida*. Já sob as cepas de fungos utilizados, o

enxaguante a base do extrato da semente inibiu o crescimento da *C. tropicalis* e *C. albicans*, conquanto que o extrato a base da folha inibiu apenas a *C. famata* com exceção *Candida tropicalis*, conforme a tabela 3.

**Tabela 3** – Atividade inibitória do enxaguante bucal à base de folha e semente de *Momordica charantia* a 1 mg.mL<sup>-1</sup> sobre os microrganismos *Pasteurella multocida*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida famata*.

Enxaguante a base de	<i>P. multocida</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. famata</i>	<i>C. albicans</i>
Folha	100%	47%	100%	58%
Semente	100%	98%	20%	98%

Neste estudo também foi identificada a atividade antifúngica tanto do extrato etanólico como do enxaguante a base de folhas e sementes de *M. charantia* contra *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. famata*. Resultados semelhantes foram encontrados nos estudos de Ponzi *et al.* (2010), Santos *et al.* (2012), Yaldiz *et al.* (2015), Lucena Filho *et al.* (2015) e Guarniz *et al.* (2019).

Essa propriedade pode ser justificada pela ampla capacidade dos flavonoides em inibir o desenvolvimento de esporos patogênicos. Essa atividade antifúngica se deve à capacidade que estes compostos apresentam em formar complexos com proteínas solúveis presentes nas paredes celular dos fungos. Por outro lado, a natureza lipofílica dos flavonoides também é capaz de romper as membranas dos fungos (CELOTO *et al.*, 2011).

Além disso, estudos determinaram que a *M. charantia* contém uma grande diversidade de compostos bioativos com potencial terapêutico como charantina,  $\alpha$ -momorcharina (encontrado na folha e semente) e MAP30 (encontrado na semente), evidenciando suas propriedades antifúngicas (TORRE *et al.*, 2020).

O potencial farmacológico do Melão-de-São-Caetano também foi confirmado por Santos (2018), no estudo, o autor analisou diferentes métodos de extração de compostos bioativos do fruto de *M. charantia*, apresentando sensibilidade para *S. aureus* a partir de três métodos de extração e combinação de solventes, entre eles o hexano, diclorometano, acetato de etila e hidroalcolico. Ressalta-se ainda que existem diferenças na atividade antimicrobiana de partes de uma mesma planta e no tipo de solvente utilizado para preparar o extrato, e esse aspecto deve ser considerado (GHISALBERTI, 1979; CIOCH *et al.*, 2017).

No estudo de Wang *et al.* (2012), a  $\alpha$ -momorcharina recombinante inibe o crescimento de *Fusarium solanica* causando deformação das células com surtos irregulares, perda da integridade da parede celular, ruptura da membrana celular fúngica, fragmentação do DNA, além de afetar a síntese macromolecular e as funções das organelas.

De acordo com Salas *et al.* (2011), os flavonoides são os responsáveis por inibir a germinação de esporos, uma vez que a natureza lipofílica desses constituintes químicos é capaz de romper as membranas fúngicas, o que pode justificar a atividade antimicrobiana do extrato.

Em relação a atividade sequestradora dos radicais ABTS e DPPH, o extrato etanólico das folhas e sementes de *M. charantia* tiveram melhores resultados no ABTS. O extrato da folha de *M. charantia* a 1 mg.mL<sup>-1</sup> chegou a 59,78% e o extrato da semente a 1 mg.mL<sup>-1</sup> a 48%, evidenciando a atividade antioxidante mesmo em baixas concentrações (Tabela 4).

**Tabela 4** – Atividade sequestradora dos radicais ABTS e DPPH em (%) do extrato das folhas e sementes de *Momordica charantia*.

Partes da planta	Concentração(mg.mL <sup>-1</sup> )	ABTS (%)	DPPH (%)
Folha	1	59,78	17,59
	0,500	57,30	7,24
	0,250	45,73	0,00
	0,125	24,11	0,00
	0,062	22,92	0,00
Semente	1	79,56	21,84
	0,500	76,75	12,76
	0,250	64,86	6,90
	0,125	51,24	3,56
	0,062	55,03	0,00

Para Chung *et al.* (2016), a capacidade de estabilizar radicais livres ocorre em decorrência da presença de compostos fenólicos na planta que permitem a doação de elétrons ou hidrogênio. Assim como o resultado obtido na atividade antioxidante utilizada neste estudo com o extrato etanólico das folhas do melão São Caetano, Patel *et al.* (2011), realizaram testes antioxidantes com o extrato da fruta, e obtiveram resultados para o extrato etanólico nas concentrações de 60 µg/mL, uma porcentagem de inibição do radical DPPH de 31,67% e na de 200 µg/mL um valor de 69,73%.

Em um outro estudo, Shu-Jing e Lean-Teik (2008), identificaram no extrato aquoso maior concentração de flavonoides ( $62,0 \text{ mg.g}^{-1}$ ) do que no extrato etanólico ( $44,0 \text{ mg.g}^{-1}$ ), apresentando uma potente atividade de eliminação de radicais livres DPPH ( $\text{IC}_{50} = 129,94 \text{ mg.mL}^{-1}$  e  $\text{IC}_{50} = 156,78 \text{ mg.mL}^{-1}$  respectivamente), demonstrando ser mais potente que a vitamina C ( $\text{IC}_{50} = 172,21 \text{ mg.mL}^{-1}$ ) na atividade antioxidante.

Yoshime *et al.* (2019), realizaram testes com óleo essencial de *Punica granatum* e *M. charantia* e obtiveram resultado para o Melão-de-São-Caetano do DPPH de 11,8. Esse valor é próximo ao resultado apresentado neste estudo. De acordo com Yadav *et al.* (2016), a atividade antioxidante de plantas como o Melão-de-São-Caetano se deve ao alto teor de compostos fenólicos e flavonoides presentes nessas plantas.

Bracaet *al.* (2008), identificaram 25 componentes a partir do óleo essencial de sementes de *M. charantia*, representados como sesquiterpenos (71,7%), fenilpropanoides (11,0%), e monoterpenos (7,6%), sendo os principais constituintes: trans-neridol, apiol, cis-dihidrocarveol e germacreno D, os que demonstraram atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 com a concentração inibitória mínima (CIM) de  $125 \text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$ .

No presente estudo, ao avaliar o teor de flavonoides totais, o resultado foi de  $29,05 \text{ mg/g}$  de extrato para as folhas. Já para a semente, foi  $1,97 \text{ mg.g}^{-1}$  de extrato. Consoante com a literatura, *Momordica charantia* possui, entre os principais compostos químicos, os flavonoides, responsáveis por diversas atividades biológicas, permitindo que esta espécie possa ser utilizada pelas indústrias farmacêuticas (ANDRADE; OLIVEIRA, 2020; LIMA; SILVA NETO; SILVA, 2022).

Estudo de Costa *et al.*, (2011), em na prospecção fitoquímica dos extratos etanólico e acetato de etila tanto de folhas frescas quanto secas de Melão-de-São-Caetano, encontrou-se a presença de diferentes classes de metabólitos secundários, como flavonoides, alcaloides e taninos, que demonstraram ação antimicrobiana significativa contra *Escherichia coli* e *Bacillus cereus*.

Os testes fitoquímicos realizados no estudo de Guarniz *et al.*, (2019) também revelaram a presença de alcaloides, esteroides, triterpenoides, saponinas, compostos fenólicos, taninos condensados e flavonoides, esses compostos podem justificar então os achados deste estudo. Os compostos fenólicos compõem um

vasto grupo de fitoquímicos que são caracterizados por possuírem ao menos um anel aromático que se encontra ligado a um ou mais grupos hidroxila.

#### **4. Conclusão**

Este estudo identificou a atividade antimicrobiana tanto do extrato etanólico de *Momordica charantia* quanto do enxaguante a base de *M. charantia*, a partir de folhas, e sementes, para a bactéria Gram-negativa *Pasteurella. multocida* e contra as leveduras *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Candida famata*, sendo estes microrganismos comumente encontrados na cavidade oral de animais de companhia, como os felinos. Evidenciando, desta forma, seu potencial antimicrobiano contra infecções da cavidade oral de animais de companhia, como o Complexo Gengivo-Estomatite Felina e as candidíases gerais que atingem os animais de companhia. Vislumbra-se, portanto, estudos com aplicabilidade clínica do enxaguante a base de *Momordica charantia*, para o controle destes microrganismos na microbiota bucal dos animais de companhia.

## 5. Referências

- ALVES, E.; KUBOTA, E. H. Conteúdo de fenólicos, flavonoides totais e atividade antioxidante de amostras de própolis comerciais. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 1, p. 37-41, 2013.
- ANDRADE, G. B.; OLIVEIRA, O. L. S. Caracterização das potencialidades biotecnológicas de *Momordica charantia* Linn. **Revista de Biotecnologia & Ciência**, v. 9, n. 2, p. 32-42, 2020.
- CELOTO, M. I. B.; PAPA, M. F. S.; SACRAMENTO, L. V. S.; CELOTO, F. J. Atividade antifúngica de extratos de *Momordica charantia* L. sobre *Colletotrichum musae*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 3, p. 337-341, 2011.
- CHAO, C. Y.; SUNG, P. J.; WANG, W. H.; KUO, Y. H. Anti-inflammatory effect of *Momordica charantia* in sepsis mice. **Molecules**, v.19, n. 8, p. 12777-88, 2014.
- CHING-DONG, C.; PING-YUAN, L.; YO-CHIA, C.; HAN-HSIANG, H.; WEN-LING, S. Novel purification method and antibiotic activity of recombinant *Momordica charantia* MAP30. **3 Biotech**, v.1, n. 3, p. 1-11, 2017.
- CHUANG, L.T.; HUANG, W.C.; HOU, Y.C.; CHYUAN, J.H.; CHANG, H.; CHANG, C.I.; TSAI, T.H.; TSAI, P.J. Suppressive effect of two cucurbitane-type triterpenoids from *Momordica charantia* on *Cutibacterium acnes*-induced inflammatory responses in human THP-1 monocytic cell and mouse models. **Molecules**, v. 26, n. 3, p. 1-14, 2021.
- CORDEIRO, R. D. A.; OLIVEIRA, J. S. D., CASTELO-BRANCO, D. D. S. C. M., TEIXEIRA, C. E. C., MARQUES, F. J. D. F., BITTENCOURT, P. V., ROCHA, M. F. G. (2014). *Candida tropicalis* isolates obtained from veterinary sources show resistance to azoles and produce virulence factors. **Medical Mycology**, v. 53, n. 2, p. 145–152, 2014
- COUTINHO, D. F.; FLORENCIO, C. J.; AGUIAR, R. L.; RODRIGUES, K. A. F.; VILANOVA, C. K. M.; BORBA, E. R. C. Estudo Farmacobotânico das folhas de *Momordica charantia* L. (cucurbitaceae). **Visão Acadêmica**, v. 10, n. 1, p. 7-17, 2009.

COUTINHO, H. D. M.; COSTA, J. G. M.; LIMA, E. O.; SILVA, V. S. F.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P. *In vitro* interference of *Momordica charantia* in the resistance to aminoglycosides. **Pharmaceutical Biology**, v. 47, n. 11, p. 1056-1059, 2009.

DEORUKHKAR, C. S.; SAINI, S.; MATHEW, S. Virulence factors contributing to pathogenicity of *Candida tropicalis* and its antifungal susceptibility profile. **International Journal of Microbiology**, v. 2014, p. 1-6, 2014.

FLAMBÓ, D. F. A. L. P. **Atividades Biológicas dos Flavonoides: Atividade Antimicrobiana**. 43. Dissertação (Mestrado) Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa. Porto, 2013.

GUARNIZ, W. A. S. VALADAS, L. A. R.; SILVA, K. L.; MAGALHÃES, K. N.; BRAZ FILHO, R.; NASCIEMNTO, P. G. G.; BANDEIRA, M. A. M. Pharmacognostic evaluation of bitter melon from Brazilian northeast (*Momordica charantia* L.): Identification of Momordicin II. **Journal of Young Pharmacists**, v. 11, n. 4, p. 366-370, 2019.

ISLAM, S.; JALALUDDIN, M. Biological Functions and Sensory Attributes of different skin colored bitter melon (*Momordica charantia* L.) varieties. **American Journal of Food Science and Technology** v. 5, n. 2, p. 25-31, 2019

JIANG, C.; DONG, D.; YU, B.; CAI, G.; WANG, X.; JI, Y.; PENG, Y. Mechanisms of azole resistance in 52 clinical isolates of *Candida tropicalis* in China. **J Antimicrob Chemoter**, v. 68, n. 4, p. 778-785, 2013.

LI, C. J.; TSANG, S. F.; TSAI, C. H.; TSAI, H. Y.; CHYUAN, J. H.; HSU, H. Y. *Momordica charantia* extract induces apoptosis in human cancer cells through caspase- and mitochondria-dependent pathways. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1-11, 2012.

LI, Z., JIANG, A.; YUE, T.; WANG, J.; SU, J. Purification and identification of five novel antioxidant peptides from goat milk casein hidrolisates. **Jounal Dairy of Science**. v. 96, p. 4242-4251, 2013.

LIMA, F.; LIMA, F. R. A. et al. Extratos etanólicos de *Momordica charantia* L. e *Azadirachta indica* A. Juss na qualidade fisiológica e sanitária de sementes de

*Moringaoleifera* Lam. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 60030-60046, 2020.

LIMA, R. S.; SILVA NETO, I. F.; SILVA, R. E. R. Utilização da *Momordica charantia* L. no tratamento de lesões de pele: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, p. 1-9, 2022

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

LUCENA FILHO, J. H. S.; LIMA, R. F.; MEDEIROS, A. C. D.; PEREIRA, J. V.; GRANVILLE-GARCIA, A. F.; COSTA, E. M. M. B. Antimicrobial potential of *Momordicacharantia* L. against multiresistant standard species and clinical isolates. **The Journal of Contemporary Dental Practice**, v. 16, n. 11, p. 854-8, 2015.

MADA, S. B.; GARBA, A.; MOHAMMED, H. A.; MUHAMMAD, A.; OLAGUNJU, A.; MUHAMMAD, A. B. Antimicrobial activity and phytochemical screening of aqueous and ethanol extracts of *Momordicacharantia* L. leaves. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 7, n. 10, p. 579-586, 2013.

MADALA, N. E.; PIATER, L.; DUBERY. I.; STEENKAMP, P. Distribution patterns of flavonoids from three *Momordica* species by ultra-high performance liquid chromatography quadrupole time of flight mass spectrometry: A metabolomic profiling approach. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 26, n. 4, p. 507-512, 2016.

NASCIMENTO, T. H. D. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana de *Momordicacharantia* L. contra *Staphylococcus aureus*. **Revista Terra & Cultura** [Internet], v.34, n. 67, p. 31-42, 2018.

NETO, L. G.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: Fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v. 30, n. 2, p. 374-382, 2007.

OYELERE, S. F. A detailed review on the phytochemical profiles and anti-diabetic mechanisms of *Momordicacharantia*. **Heliyon**, v. 8, n. 4, p. 1-11 2022.

PÁL, S.; NAGY, S.; BOZÓ, T.; KOCSIS, B.; DÉVAY, A. Technological and biopharmaceutical optimization of nystatin release from a multiparticulate based

bioadhesive drug delivery system. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v., 49, n. 2, p. 258–264, 2013.

PEIXOTO SOBRINHO, T. J. S.; GOMES, T. L. B.; CARDOSO, K. C. M.; ALBUQUERQUE, U. P.; AMORIM, E. L. C. Teor de flavonoides totais em produtos contendo pata-de-vaca (*Bauhinia L.*) comercializados em farmácias de Recife/PE. **Revista Brasileira de Plantas Medicinai**v. 14, n. 4, p. 586-591, 2012.

RAINA, K.; KUMAR, D.; AGARWAL, R. Promise of bitter melon (*Momordicacharantia*) bioactives in cancer prevention and therapy. **Seminars in Cancer Biology**, v. 40-41, 116–129, 2016

RE, R.; PELLEGRINI, N.; PROTEGGENTE, A.; PANNALA, A.; YANG, M.; RICE-EVANS, C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 26, p. 1231–1237, 1999.

SAENGSAI, J.; KONGTUNJANPHUK, S.; YOSWATTHANA, N.; KUMMALUE, T.; JIRATCHARIYAKUL, W. Antibacterial and antiproliferative activities of plumericin, an iridoid isolated from *Momordicacharantia* vine. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v.4, p. 1-10, 2015.

SALAS, P.M.; CÉLIZ, G.; GERONAZZO, H.; DAZ, M.; RESNIK, S.L. Antifungal activity and enzymatically – modified flavonoids isolated from citrus species. **Food Chemistry**, v. 124, p. 1411–1415, 2011.

SHU-JING W, LEAN-TEIK N. Antioxidant and free radical scavenging activities of wild bitter melon (*Momordicacharantia* Linn. var. *abbreviata* Ser.) in Taiwan. **LTW - Food Science and Techonology**,41, n. 2, p. 323-330, 2008.

SILVA LAL, PEZZINI BR, SOARES L. Spectrophotometric determination of the total flavonoid content in *Ocimumbasilicum* L. (Lamiaceae) leaves. **Pharmacognosy Magazine**, v. 11, n. 41, p. 96-101, 2015.

SILVA, N. L. Determinação da atividade antioxidante e do teor de flavonoides totais equivalentes em quercetina em extrato aquoso de folhas de *Cymbopogoncitratu* (D.C.) stapf e *Melissa officinalis*Lam obtidos por decocção. **Conexão Ciência**, v. 12, n. 1, p. 46-53, 2017.

SILVA, T. D.; SOUZA, P. G. V. D. *Momordica charantia* L., uma planta medicinal e seu potencial antitumoral: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 11, p. 92949-92962, nov. 2020.

SOARES, F.P.; FREIRE, N.M.; SOUZA, T.R. Avaliação farmacognóstica e da rotulagem das drogas vegetais boldo-do-chile (*Peumus boldus* Molina) e camomila (*Matricaria recutita* L.) comercializadas em Fortaleza, CE. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais** [online], v. 17, n. 3, p. 468-472, 2015.

SUR, S.; RAY, R. B. Bitter melon (*Momordica charantia*), a nutraceutical approach for cancer prevention and therapy. **Cancers**, v. 12, n. 18, p. 1-22, 2020.

TORRE, E. V.; GUARNIZ, W. A. S.; CORREA, C. R. S.; RAZCO, J. L. C. Antimicrobial Activity and Chemical Composition of *Momordica Charantia*: A Review. **Pharmacognosy Journal**, v. 12, n. 1, 2020.

TSAI, T.H.; HUANG, W.C.; YING, H.T.; KUO, Y.H.; SHEN, C.C.; LIN, Y.K.; TSAI, P.J. Wild bitter melon leaf extract inhibits *Porphyromonas gingivalis*-induced inflammation: Identification of active compounds through bioassay-guided isolation. **Molecules**, v. 21, n. 4, p. 1-152016.

WANG, H. Y.; KAN, W. C.; CHENG, T. J.; YU, S. H.; CHANG, L. H.; CHUU, J. J.. Differential anti-diabetic effects and mechanism of action of charantinrich extract of Taiwanese *Momordica charantia* between type 1 and type 2 diabetic mice. **Food and Chemical Toxicology**, v. 69, p. 347-356, 2014.

WANG, S.; ZHANG, Y.; LIU, H.; HE, Y.; YAN, J.; WU, Z. Molecular cloning and functional analysis of a recombinant ribosome-inactivating protein (alpha-momorcharin) from *Momordica charantia*. **Appl Microbiol Biotechnology**, v. 96, n. 4, p. 939-950, 2012.