



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ
FACULDADE DE VETERINÁRIA
Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias

Barbara Sucupira Pereira

**Avaliação das atividades gastroprotetora e
hepatoprotetora dos extratos hexânico e etanólico das
folhas de *Momordica charantia* L. em modelo
experimental *in vivo***

Fortaleza - Ceará
2006

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ

Barbara Sucupira Pereira

**Avaliação das atividades gastroprotetora e
hepatoprotetora dos extratos etanólico e hexânico das
folhas de *Momordica charantia* L. em modelo
experimental *in vivo***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias da Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Ciências Veterinárias.

Área de Concentração: Reprodução e Sanidade Animal.

Orientadora: Diana Célia Sousa Nunes Pinheiro

Fortaleza – Ceará

Dezembro, 2006

Ficha Catalográfica:

P436a Pereira, Barbara Sucupira

Avaliação das atividades gastroprotetora e hepatoprotetora dos extratos etanólico e hexânico das folhas de *Momordica charantia* L. em modelo experimental *in vivo* / Barbara Sucupira Pereira. _ Fortaleza, 2006.

77p.

Orientadora: Profa. Dra. Diana Célia Sousa Nunes Pinheiro.

Dissertação ?Mestrado Acadêmico em Ciências Veterinárias? - Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária.

1. *Momordica charantia* 2 Gastroproteção. 3. Hepatoproteção. | Universidade Estadual do Ceará, Faculdade de Veterinária.

CDD: 636.089

Universidade Estadual do Ceará
Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias

Título do Trabalho: Avaliação das atividades gastroprotetora e hepatoprotetora dos extratos etanólico e hexânico das folhas de *Momordica charantia* L. em modelo experimental *in vivo*.

Autora: Barbara Sucupira Pereira

Nota: 9,5

Aprovada em: 22/12/2006

Conceito obtido: Satisfatório

Banca Examinadora

Profa. Dra. Diana Célia Sousa Nunes Pinheiro
Orientadora

Profa. Dra. Adriana da Rocha Tomé
Membro da banca examinadora

Profa. Dra. Marilac Maria Arnaldo Alencar
Membro da banca examinadora

Dedicatória

Ao meu amado marido Saraiva Jr.,
e aos meus “filhotes”
Pedro Gabriel e Rafael.
DEDICO

Agradecimentos

Ao meu amado pai Francisco de Assis Pereira (*in memoriam*), tenho certeza que esteve e ainda está ao meu lado. Saudades da tua filha que te ama incondicionalmente.

A minha querida mãe Risalva Gonçalves Sucupira Pereira por todo o afeto e apoio. Parabéns pelo exemplo de matriarca que és!

Aos meus amados e queridos filhos Pedro Gabriel Sucupira Saraiva e Rafael Sucupira Saraiva por terem sido a grande razão e “razão” da minha vida. Pedro Gabriel, meu amorzinho obrigada por ser o meu filho maravilhoso, obrigada pelos momentos de descontração e brincadeira. Obrigada pelo seu sorriso, beijos e abraços. Rafael, meu pimpolhinho, obrigada por ter estado sempre junto a mim durante a primeira fase dessa longa caminhada que foi o mestrado. Você mais do que ninguém sofreu junto a mim todas as angústias e apreensões.

Ao meu amado marido Francisco Saraiva da Silva Júnior, por seu amor e compreensão e por ter me ajudado de uma maneira ou de outra.

Ao meu irmão Cícero Ângelo Sucupira Pereira pela pessoa forte, corajosa, determinada, verdadeira e acima de tudo pelo exemplo de vida que és. Te amo.

A Maria Assunção Carneiro, minha mãe de criação por ter cuidado e protegido a mim, meu lar e meus filhos.

A minha orientadora Profa. Dra. Diana Célia Sousa Nunes Pinheiro por seu perfeccionismo nos trabalhos, pela sua orientação e acima de tudo por ter me acolhido tão carinhosamente em seu lar. Obrigada por sua amizade e atenção.

A professora Selene Maia de Moraes pela atenção e colaboração de extrema importância para a execução dos procedimentos fitoquímicos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias: professores, secretárias e pessoal de apoio.

Ao CNPq pelo apoio financeiro durante o mestrado e pelo investimento no meu crescimento intelectual.

A companheira de laboratório, Ana Karinne Paiva Vasconcelos, por ter ajudado nestes meses difíceis.

As “meninas” de iniciação científica do laboratório Juliana Furtado Lima Verde e Renata Sá de Castro Pires pelos momentos de descontração, dicas, conversas e ajuda durante o experimento. “Está tudo errado!”

Ao amigo e companheiro de turma Carlos Gabriel pelas conversas e conselho, por compartilhar momentos de angústia, dificuldades, erros, acertos e alegrias. Você é especial. Amigo, obrigada pelas balinhas de canela, fundamentais para aliviar os meus enjôos.

A amiga “Tici”, Ticiania Franco Pereira da Silva, por todas as vezes que me socorreu. Obrigada por todo apoio, amizade, pelas palavras de conforto e pelos conselhos.

A minha amiga Patrícia Araújo Rodrigues, por todas as vezes que me ajudou nos experimentos. Você é uma pessoa que está sempre pronta a ajudar os amigos e principalmente por ser o exemplo de mãe. “Bichinha”, obrigada por tudo!

Aos meus companheiros de mestrado por todos os momentos que passamos juntos.

RESUMO

A *Momordica charantia* L. (Curcubitaceae) é empregada na medicina tradicional popular por suas diversas propriedades biológicas e farmacológicas, além de ser encontrada em abundância na região nordeste do Brasil. O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade gastroprotetora e hepatoprotetora dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) das folhas de *M. charantia* em um modelo de dano hepático e gástrico induzidos pelo etanol. Foram utilizados camundongos Swiss, machos, pesando 30 ± 05 g, distribuídos em grupos de 5 a 10 animais cada. O EH e EE foram administrados aos animais, durante 3 dias, uma vez ao dia, por via oral nas diferentes concentrações (25, 50 e 100 mg/Kg). Grupos controle receberam solução salina, 0,5% de Tween 20 ou etanol. As lesões agudas gástrica e hepática foram induzidas por etanol (0,2 mL/animal) no terceiro dia de administração dos extratos. O dano gástrico foi avaliado através de um escore semi-quantitativo, variando de 0 a 5, sendo também aferido o pH do suco gástrico. O dano hepático foi avaliado através da dosagem das enzimas aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e lactato desidrogenase (LDH). O efeito dos extratos sobre o trânsito gastrointestinal foi avaliado através do teste de motilidade intestinal em camundongos. A atividade antioxidante foi medida pela atividade antioxidante dos extratos pelo método de varredura dos radicais livres (DPPH). O estudo fitoquímico dos extratos também foi realizado. Ambos os extratos (EE e EH) foram associados a uma diminuição significativa de danos na mucosa gástrica ($p < 0,001$). O pré-tratamento com EH preveniu o aumento dos níveis séricos tanto de AST como de ALT ($p < 0,05$), enquanto o pré-tratamento com EE preveniu apenas o aumento de ALT ($p < 0,05$). Os extratos EE e EH levaram a um aumento significativo do trânsito gastrointestinal em camundongos ($p < 0,05$). A análise fitoquímica demonstrou a presença de esteróides nos extratos, e uma maior atividade antioxidante para o EH do que para EE (79,79 versus 39,75%). Pode-se concluir que ambos EE e EH são gastroprotetores e hepatoprotetores neste modelo de lesão aguda causada por etanol, e ambos estão associados com o aumento do peristaltismo intestinal. Entretanto, o grau de proteção gástrico e hepático foi mais elevado com EH do que com EE, e o maior potencial antioxidante do extrato hexânico pode ser parcialmente responsável por esta diferença.

ABSTRACT

Momordica charantia L. (Cucurbitaceae) is commonly used in popular medicine based on its biological and pharmacological properties, beyond to have met in abundance in the northeast region of Brazil. The aim of this work was to evaluate the gastroprotective and hepatoprotective activity of hexanic (HE) and ethanolic (EE) extracts of leaves of *Momordica charantia* in a model of hepatic and gastric damage induced by ethanol. Swiss male mice, weighting 30 ± 05 g, distributed into groups of five to ten animals each, were used throughout the experiments. The HE and EE were administrated by gavage once daily for 3 consecutive days at three different concentrations (25, 50 and 100 mg/Kg). Saline 0.9%, 0.5% Tween 20 and ethanol (0.2mL/animal) were administered to control groups in the same manner. Acute gastric and hepatic lesions were induced by ethanol (0,2 ml/mouse) in the third day. Gastric damage was evaluated by a semi-quantitative score, ranging from 0 to 5, and gastric juice pH measurement was also taken. Hepatic damage was evaluated by plasma levels of alanine amino transferase (ALT), aspartate amino transferase (AST) and lactato deshydrogenase (LDH). The effect of the extracts at gastrointestinal transit was also evaluated with the intestinal motility test in mice. Antioxidant activity of the extracts was evaluated by the measurement of free radical scavenging (DPPH). A phytochemical analysis of the extracts was also made. Both EE and EH were associated with significant less damage to the gastric mucosa ($p < 0,001$). The pretreatment with HE prevented the increase in the levels of both AST and ALT ($p < 0,05$), while the pretreatment with EE prevented only the increase of the ALT ($p < 0,05$). Both EE and EH were associated with augmented intestinal transit in mice ($p < 0,05$). Phytochemical analyses showed only the presence of steroids in the extracts, and a higher antioxidant activity for the EH than for EE (79,79 versus 39,75%). In conclusion, both EE and EH are gastroprotective and hepatoprotective in the acute ethanol model of damage in mice, and both are associated with augmented intestinal peristalsis. However, the degree of gastric and hepatic protection was higher with EH than with EE, and the higher antioxidant potential of the hexanic extract may be partially responsible for these differences.

Sumário

	página
1. Introdução	01
1.2- Revisão de Literatura	03
1.2.1- Anatomia e fisiologia do fígado	03
1.2.2- Mecanismos de hepatotoxicidade	03
1.2.3- Mecanismo de ação do etanol no fígado	04
1.2.4- Plantas medicinais com atividade hepatoprotetora	06
1.2.5- Anatomia e fisiologia estomacal	07
1.2.6--Lesões da mucosa gástrica	08
1.2.7- Mecanismo de ação do etanol sobre a mucosa gástrica	11
1.2.7- Plantas medicinais com atividade gastroprotetora	12
1.2.8 - <i>Momordica charantia</i> L.	13
1.3- Justificativa	16
1.4- Objetivos gerais	17
1.5- Objetivos específicos	17
2. Material e Métodos	18
2.1.- Coleta da planta	18
2.2.- Preparo dos extratos	18
2.3.- Estudo fitoquímico	18
2.4.- Animais	19
2.5.- Efeito gastroprotetor dos extratos hexânico e etanólico em modelo de lesão aguda na mucosa gástrica induzida por etanol	19
2.6- Efeito do pré-tratamento com os extratos hexânico e etanólico em modelo de lesões agudas na mucosa gástrica induzidas por etanol	20
2.7.- Efeito do pré-tratamento com os extratos hexânico e etanólico em modelo de hepatotoxicidade aguda induzido por etanol sobre parâmetros enzimáticos séricos	20
2.8.- Efeito dos extratos hexânico e etanólico sobre o trânsito gastrintestinal	21
2.9.- Determinação da atividade antioxidante <i>in vitro</i> extratos das folhas de <i>Momordica charantia</i> pelo método de varredura do radical livre DPPH	22

2.11.- Análise estatística	22
3.- Resultados	23
3.1.- Estudo fitoquímico dos extratos etanólico (EE) e hexânico (EH) das folhas de <i>M. charantia</i>	23
3.2.- Efeito dos extratos obtidos das folhas de <i>M. charantia</i> sobre as lesões gástricas induzidas por etanol	23
3.2.1. - Efeito dos extratos obtidos das folhas de <i>M. charantia</i> sobre os escores de lesão gástrica, inibição da lesão e o pH da secreção gástrica	23
3.2.2.- Efeito dos extratos etanólico (EE) e hexânico (EH) das folhas de <i>M. charantia</i> sobre o peso animal e fígado após a indução de lesão hepática por etanol	28
3.3- Efeito dos extratos obtidos das folhas de <i>M. charantia</i> sobre a lesão hepática antes e após indução da lesão por etanol	29
3.3.1- Efeito dos extratos obtidos das folhas de <i>M. charantia</i> sobre o nível sérico da enzima aspartato aminotransferase (AST) antes e após indução de lesão hepática por etanol	29
3.3.2- Efeito dos extratos obtidos das folhas de <i>M. charantia</i> sobre o valor sérico da alanina aminotransferase (ALT) antes e após indução de lesão hepática por etanol	32
3.3.3- Efeito dos extratos obtidos das folhas de <i>M. charantia</i> sobre o valor da enzima sérica lactato desidrogenase (LDH) antes e após indução de lesão hepática por etanol	35
3.2.5- Efeito dos extratos hexânico e etanólico sobre o trânsito gastrointestinal em camundongos	39
3.2.6 – Determinação da atividade antioxidante <i>in vitro</i> dos extratos das folhas de <i>Momordica charantia</i> pelo método de varredura do radical livre DPPH	40
4.- Discussão	42
5.- Conclusões	47
6.- Perspectivas	48
7.- Referências Bibliográficas	49
8- Anexos	61

Lista de Abreviaturas e/ou Símbolos

% - por cento

Ach- acetilcolina

ADH- enzima álcool desidrogenase

ALDH- enzima aldeído desidrogenase

ALT/TGP- enzima alanina aminotransferase

AST/TGO- enzima aspartato aminotransferase

D.P- desviopadrão

D0- dia zero

D3- dia três

DAINEs- drogas antiinflamatórias não esteroidais

DPPH- método varredor de radical livre (1,1-difenil-2-picrihidrazil),

EE- Extrato etanólico de *M. charantia*

EH- Extrato hexânico de *M. charantia*

g- grama

GSH- glutationa hepática

HIV- vírus da imunodeficiência humana

IC₅₀- concentração do material necessária para capturar 50% do radical

IV- índice de varredura de radicais livres

Kg- quilograma

LDH- lactato desidrogenase

M- molar

M. charantia – *Momordica charantia*

MEOS- enzimas do sistema de oxidação microssomal

mg- miligrama

mL- mililitro

NaCl- cloreto de sódio

NAD- nicotinamida adenina dinucleotídeo

NADP- nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato

NADPH- nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidase

P.O.- via oral

pH – Potencial de ionização

ppm- partes por milhão

SH- grupo sulfidril

UECE - Universidade Estadual do Ceará

UFC - Universidade Federal do Ceará

UI- unidade internacional

X- média

Lista de Figuras e Tabelas

	página
Tabela 1: Efeito dos extratos etanólico (EE) e hexânico (EH) das folhas de <i>M. charantia</i> após a indução da lesão gástrica por etanol	24
Tabela 2: Efeito dos extratos etanólico (EE) e hexânico (EH) das folhas de <i>M. charantia</i> sobre o percentual de inibição das lesões gástricas após a indução por etanol	27
Tabela 3: Efeito dos extratos etanólico (EE) e hexânico (EH) das folhas de <i>M. charantia</i> sobre o peso animal e fígado após a indução de lesão hepática por etanol	29
Tabela 4: Efeito dos extratos hexânico ?EH? e etanólico ?EE? das folhas de <i>M. charantia</i> sobre o valor sérico da enzima aspartato aminotransferase (AST) antes e após indução de lesão hepática por etanol	32
Tabela 5: Efeito dos extratos hexânico ?EH? e etanólico ?EE? das folhas de <i>M. charantia</i> sobre o valor sérico da enzima alanina aminotransferase (ALT) antes e após indução de lesão hepática por etanol	35
Tabela 6: Efeito dos extratos hexânico ?EH? e etanólico ?EE? das folhas de <i>M. charantia</i> sobre o valor sérico da enzima lactato desidrogenase (LDH) antes e após indução de lesão hepática por etanol	38
Tabela 7: Efeito dos extratos hexânico ?EH? e etanólico ?EE? das folhas de <i>M. charantia</i> sobre o trânsito gastrointestinal em camundongos	40
Tabela 8: Determinação da atividade antioxidante <i>in vitro</i> dos extratos das folhas de <i>M. charantia</i> pelo método de varredura do radical livre DPPH	41

1 - Introdução

No mundo 80% da população continua a usar plantas medicinais como medicina tradicional popular em problemas médicos primários. Em vista disso, na década passada, as pesquisas focaram o uso de drogas extraídas a partir de plantas (GROVER & YADAV, 2004). Atualmente cerca de 25% das drogas prescritas provêm dos vegetais (RATES, 2001).

A *M. charantia* pertence à família das Cucurbitaceae, é conhecida popularmente pelos nomes de melão-de-são-caetano, erva de lavadeira, melãozinho (COSTA *et al.*, 1992) e fruta-da-cobra (SOUZA, 2001). Esta planta cresce em áreas de clima tropical como Ásia, leste da África, Caribe (GROVER & YADAV, 2004) e América do Sul (RAMAN & LAU, 1996). A *M. charantia* é tradicionalmente utilizada na medicina popular de países como o Brasil, China, Colômbia, Cuba, Haiti, México, Índia, Nova Zelândia, Nicarágua, Panamá e Peru (GROVER & YADAV, 2004).

Dentre as suas propriedades farmacológicas apresentada pela *M. charantia* pode-se citar as ações: antidiabética (MANABE *et al.*, 2003), antiviral (anti-HIV e anti-herpes), anti-bacteriana, anti-cancerígena, abortiva (CONCEIÇÃO, 1982), anti-helmintica, antimalária, antiinflamatória, analgésica, imunomoduladora e gastroprotetora (GROVER & YADAV, 2004; LEITE, 2004).

Em relação à atividade hepatoprotetora das folhas de *M. charantia* esta é pouco relatada, pois a maioria dos estudos tem por base os frutos, entretanto estes são hepatotóxicos (EL BATRAN *et al.*, 2006).

As hepatopatias representam um importante problema na saúde mundial. O fígado é um órgão de grande importância, pois possui um papel essencial para a manutenção do equilíbrio biológico dos vertebrados. Dentre as funções por ele executadas tem-se: o metabolismo de produtos químicos (xenobióticos) ao qual o órgão é exposto direta ou indiretamente; metabolismo dos lipídeos, dos carboidratos e das proteínas; além da coagulação sanguínea e imunomodulação (RAJESH & LATHA, 2004).

Para o tratamento de desordens hepáticas utilizam-se drogas convencionais, ou seja, sintéticas, entretanto a utilização destas drogas é às vezes inadequada e podem ter efeitos adversos, como por exemplo, hepatotoxicidade aguda. Dessa forma, remédios populares da origem vegetal e animal têm sido usados para nas doenças hepatobiliares e,

em estudos recentes, provaram ser benéficos (AKTAY *et al.*, 2000; LATHA *et al.*, 1999).

Existem os problemas gástricos quando ocorre um desequilíbrio entre os fatores ofensivos e defensivos (SAIRAM *et al.*, 2002). Sendo assim, as lesões gástricas ocorrem pela incapacidade da barreira mucosa gástrica em se proteger, não apenas do ácido gástrico normal, mas também de ácidos gástricos biliares e outras substâncias lesivas (FORSELL, 1988). Dentre as espécies animais acometidos podem citar os caninos, felinos, eqüinos, suínos e ruminantes, em virtude da utilização de drogas antiinflamatórias não esteroidais (DAINEs), do estresse e das infecções bacterianas. Muitos fármacos com atividade gastroprotetora são utilizados para tratar úlceras gástricas, porém podem causar efeitos adversos (ROBBINS *et al.*, 1998).

Assim, surge uma necessidade de agentes antiulcerativos com um maior poder protetor e com menor toxicidade ao organismo. Dessa forma, as plantas medicinais têm estimulado pesquisas que visam o isolamento de novos princípios ativos, que possam ter ação eficaz no tratamento de úlceras gástricas (ALKOFAHI & ATTA, 1999; GONZALES *et al.*, 2000).

Quanto à atividade citoprotetora da *M. charantia*, poucos estudos têm sido conduzidos para comprovar a atividade gastroprotetora. LEITE (2004) demonstrou que o pré-tratamento com os extratos hexânico e etanólico das partes aéreas de *M. charantia* exercem atividade gastroprotetora em diferentes modelos experimentais de úlcera. ALENCAR (2005) utilizou extrato etanólico das partes aéreas de *M. charantia* em lesões gástricas induzidas experimentalmente em cães por Meloxicam[®] e evidenciou efeito gastroprotetor deste extrato. Entretanto, não se sabe qual o mecanismo de ação e quais os componentes químicos que poderiam estar envolvidos na atividade gastroprotetora ou se esta planta possui efeito hepatotóxico. Sendo assim, esses resultados poderão contribuir para o desenvolvimento de novos fitoterápicos.

Portanto, o presente estudo pretende avaliar os efeitos gastroprotetor e hepatoprotetor através dos parâmetros gástricos e hepáticos após o pré-tratamento com extratos de folhas de *M. charantia* e após exposição ao etanol, agente lesivo à mucosa gástrica e ao tecido hepático.

1.2- Revisão de Literatura

1.2.1- Anatomia e fisiologia do Fígado

O fígado é o maior órgão do corpo. É responsável pelas funções metabólicas, excretórias e secretórias. A injúria hepática está associada com a distorção de suas funções metabólicas (BHANDARKAR & KHAN, 2004). Muitos medicamentos empregados rotineiramente na clínica médica veterinária podem provocar como reação colateral indesejável, a agressão ao fígado, limitando seu uso e os benefícios esperados.

Este órgão desempenha papel homeostático fundamental no equilíbrio de numerosos processos biológicos (ETTINGER & FELDMAN, 1997). A depuração hepática depende da eficácia das enzimas metabolizadoras, do fluxo sanguíneo hepático, da ligação às proteínas plasmáticas e da “depuração intrínseca” dessa substância. Esta última propriedade depende do grau de lipossolubilidade e do peso molecular da substância. O objetivo da metabolização hepática é tornar o fármaco mais hidrossolúvel, para a excreção renal ou biliar (MATOS & MARTINS, 2005).

1.2.2 - Mecanismos de hepatotoxicidade

A hepatotoxicidade associada às drogas e toxinas tem recebido grande atenção nos últimos anos, particularmente após a constatação de que o acetaminofeno (paracetamol), uma droga largamente utilizada, inclusive sem prescrição médica, constitui-se na principal causa de insuficiência hepática aguda nos Estados Unidos da América (JAMES *et al.*, 2006). As lesões hepáticas podem ocorrer por inalação, ingestão ou administração de vários agentes farmacológicos, químicos e também derivados de plantas e cogumelos (HARRISON, 1998).

Acredita-se que, na maioria das vezes em que a agressão hepática ocorre, exista a participação de mais de um mecanismo de lesão hepática (JAESCHKE *et al.*, 2002; LEE, 2003). Um dos principais efeitos observados é o aumento da atividade enzimática sérica, a qual pode estar associada a alterações reversíveis ou irreversíveis da permeabilidade da membrana, indução das enzimas microsômicas ou lesão estrutural resultante de isquemia hepatobiliar, necrose, neoplasia ou colestase (MCNALLY, 1996).

A alanina aminotransferase (ALT/TGP) é uma enzima citosólica considerada hepatoespecífica no cão e gato, embora também possa ser encontrada no coração, rins e

músculo. Observa-se que um aumento imediato na atividade sérica desta enzima segue-se a lesão hepatocelular ou a alteração na permeabilidade da membrana celular (ETTINGER & FELDMAN, 1997).

A aspartato aminotransferase (AST/TGO) é uma enzima que está presente em grande concentração em vários tecidos, como coração, fígado, músculo esquelético, rins, cérebro e plasma. O aumento da atividade sérica dessa enzima pode ser resultado de alteração na permeabilidade da membrana, necrose e inflamação. Quando a elevação de AST está relacionada à doença hepática esta é acompanhada de elevação também de ALT.

A lactato desidrogenase (LDH), distribui-se amplamente pelos tecidos (ETTINGER & FELDMAN, 1997). Os níveis séricos dessa enzima na circulação funcionam como um marcador de danos hepáticos e são comumente utilizados como marcadores sensíveis para o diagnóstico de doenças hepáticas (CHOI *et al.*, 2006).

1.2.3- Mecanismos de ação do etanol no fígado

As lesões anatomopatológicas são características e reprodutíveis em modelos experimentais. Exemplos clássicos para o estudo de plantas medicinais com atividade hepatoprotetora são os modelos *in vivo* que utilizam para indução de lesões hepáticas as drogas: etanol (PRAMYOTHIN *et al.*, 2006), acetaminofeno (GILANI *et al.*, 2005), tetracloreto de carbono (VALCHEVA-KUZMANOVA *et al.*, 2004; GILANI *et al.*, 2005), tricloroetileno, toxina de *Amanita phalloides* (MATOS & MARTINS, 2005).

A seguir será descrito o modelo do etanol rotineiramente utilizado para lesão hepática na experimentação animal.

O fígado é um dos primeiros órgãos afetados pelo consumo abusivo de álcool, tanto agudo como crônico, sendo responsável pelo metabolismo primário do álcool no organismo (PONNAPPA & RUBIN, 2000). Entre 80 - 90% do álcool ingerido é metabolizado no fígado (LIEBER, 1994; KIM & SHIN, 2002; PRONKO *et al.*, 2002).

Muitos dos efeitos tóxicos do álcool no fígado foram atribuídos ao estresse oxidativo causado pelo seu metabolismo na indução da metabolização sistêmica microsomal e a oxidação do NADPH (CARDIN *et al.*, 2002; LEE & JEONG, 2002), pois, causam a auto-oxidação das células hepáticas, induzindo uma acentuada hepatotoxicidade atuando como um agente auto-oxidativo ou reduzindo os níveis dos antioxidantes (CRAWFORD & BALAKENHOAN, 1991).

O metabolismo hepático do álcool envolve reações químicas que são mediadas por duas enzimas. A primeira enzima é o álcool desidrogenase (ADH) que converte o álcool em acetaldeído, o qual é um composto altamente reativo e tóxico. Então, a enzima aldeído desidrogenase (ALDH) converte o acetaldeído em acetato que pode ser utilizado como um combustível pela célula. Durante cada uma dessas etapas átomos de hidrogênio são transferidos do álcool e do acetaldeído para uma molécula receptora de hidrogênio chamada de adenina nicotinamida dinucleotídeo (NAD) que se transforma então em NAD reduzido. Esta reação química é chamada de oxidação do álcool e acetaldeído. A capacidade desta via não sofre influência significativa pelo nível ou duração da exposição ao álcool (LIEBER & DECARLI, 1970).

A segunda via de metabolização do álcool envolve enzimas do sistema de oxidação microsomal (MEOS), o qual ajuda a eliminar muitos compostos tóxicos do organismo usando a enzima chamada de citocromo P 450 (CYP_{2E1}). Esta enzima que converte álcool em acetaldeído e utiliza adenina nicotinamida dinucleotídeo fosfatase (NADP), como um receptor de hidrogênio, é induzida pela exposição crônica ao álcool (LIEBER & DECARLI, 1970).

Entretanto, algum acetaldeído pode se combinar com as proteínas do fígado para dar forma aos compostos prejudiciais que podem danificar a função de vários componentes e enzimas celulares. Além disso, o álcool pode combinar com outras moléculas na célula para formar compostos potencialmente perigosos, estes compostos podem danificar a membrana celular contribuindo desse modo para a doença alcoólica cardíaca (PONNAPPA & RUBIN, 2000).

O acetaldeído formado a partir da quebra do etanol, liga-se a glutathiona hepática (GSH), esgotando as reservas de antioxidantes (HOEK & PASTORINO, 2002). Conseqüentemente, a remoção ineficaz dos radicais livres pode alterar a composição lipídica das membranas celulares através da peroxidação lipídica e induzir a diminuição dos antioxidantes celulares, resultado em danos das membranas e células hepáticas. As enzimas antioxidantes circulantes e os antioxidantes não-enzimáticos desempenham papéis importantes para diminuir os danos do tecido induzidos pela formação de radicais livres (HUSAIN *et al.*, 2001; MOLINA *et al.*, 2003).

A peroxidação lipídica implica em efeitos deletérios tais como a rigidez aumentada da membrana, fragilidade osmótica, diminuição da deformabilidade celular, a sobrevivência reduzida dos eritrócitos e a fluidez lipídica (THAMPI *et al.*, 1991). A

peroxidação lipídica e os danos relacionados da membrana são características chaves das injúrias hepáticas alcoólicas (CARDIN *et al.*, 2002; LEE & JEONG, 2002).

A ação protetora dos antioxidantes é devido à inibição da reação em cadeia induzida pelos radicais livres, que conseqüentemente resulta da deterioração peroxidativa da estrutura lipídica das membranas das organelas. Dentre os antioxidantes circulantes podem-se citar principalmente as vitaminas C e E que apresentam um importante papel em minimizar os danos teciduais e a formação dos radicais livres (THAMPI *et al.*, 1991).

Em vista disso, um composto com propriedade antioxidante pode terapeuticamente melhorar a progressão da peroxidação lipídica e da injúria hepatocelular induzida pela metabolização do álcool (CHOI *et al.*, 2006).

O consumo crônico de álcool causa injúrias nas células hepáticas. A bilirrubina sérica, AST e ALT são os testes os mais sensíveis empregados no diagnóstico das doenças hepáticas (CHENOWETH & HAKE, 1962). Em ratos tratados com álcool, este aumento é atribuído ao dano na integridade estrutural das células hepáticas, porque a enzima fosfatase alcalina é localizada dentro do citoplasma e liberados na circulação após o dano celular (SALLIE *et al.*, 1991). Se o dano envolver outras organelas, tais como as mitocôndrias, então as enzimas solúveis como AST estarão também liberadas, o que indica que o consumo de álcool causa danos tanto a membrana plasmática como as organelas celulares (RAJAGOPAL *et al.*, 2003).

1.2.4- Plantas medicinais com atividade hepatoprotetora

Os remédios populares de origens animal e vegetal têm sido usados por muito tempo para prevenir ou tratar doenças hepáticas e biliares, e em estudos recentes provaram ser benéficas (AKTAY *et al.*, 2000). Um grande número de preparações baseadas em plantas medicinais encontra-se disponível no mercado. Algumas ervas como *Ambrosia marítima* (AHMED & KHATER, 2001), *Trianthema portulacastrum* (KUMAR, *et al.*, 2004), *Strychnos potatorum* Linn (Sanmugapriya & Venkataraman, 2006), *Hedyotis corymbosa* (SADASIVAN *et al.*, 2006) possuem efeito hepatoprotetor. Entretanto, *Serrenoa serrulata*, erva utilizada para tratar hiperplasia prostática, pode causar hepatite colestásica enquanto *Morinda citrifolia* causa diferentes tipos de injúria hepática (MILLONIG *et al.*, 2005).

As folhas de *Cassia auriculata* Linn são usadas na medicina tradicional indiana para o tratamento de doenças hepáticas. O tratamento com extrato das folhas de *C. auriculata* em ratos tratados com etanol reduziu as mudanças gordurosas e melhorou o histomorfologia do fígado, sendo este efeito atribuído à atividade antioxidante produzida pelos flavonóides presentes nas folhas e também foi observada a manutenção dos níveis séricos da AST (RAJAGOPAL *et al.*, 2003). Em outro estudo, o extrato aquoso das folhas de *Cassia occidentalis* produziu grande proteção frente às alterações induzidas pelo etanol (JAFRI *et al.*, 1999). Utilizando o etanol como agente causador da lesão verifica-se que outras plantas possuem potencial hepatoprotetor com o extrato de *Phyllanthus emblica* Linn (PRAMYOTHIN *et al.*, 2006), a glicoproteína da casa da *Acanthopanax senticosus*, em estudo agudo e crônico (CHOI *et al.*, 2006), o extrato aquoso das folhas de *Cássia occidentalis* frente ao etanol e ao paracetamol (JAFRI *et al.*, 1999).

A atividade hepatoprotetora de algumas plantas pode ser verificada ao ser utilizada o acetaminofem, como por exemplo, o *Berberis aristata* (JANBAZ & GILANI, 2000), *Angelica sinensis* (YE *et al.*, 2001), o extrato de *Ambrosia marítima* (toda a planta) (AHMED & KHATER, 2001), o extrato metanólico de *Hedyotis corymbosa* (toda planta) (SADAVISAN *et al.*, 2006), a resina crua de *Protium heptaphyllum* (OLIVEIRA *et al.*, 2005), extrato das sementes de *Carum copticum* (GILANI *et al.*, 2005) frente ao acetaminofem ou tetracloreto de carbono e o extrato etanólico de *Trianthema portulacastrum* (folhas) contra acetaminofem ou tiacetamida (KUMAR *et al.*, 2004).

Outro modelo utilizado para se verificar a atividade hepatoprotetora é pela administração do tetracloreto de carbono e posteriormente o suco da fruta de *Aronia melanocarpa* (VALCHEVA-KUZMANOVA *et al.*, 2004), o extrato das flores de *Nymphaea stellata* willd (BHANDARKAR & KHAN, 2004), o extrato aquoso de *Emblica officialis* (JOSE & KUTTAN, 2000), o extrato aquoso das sementes de *Strychnos potatorum* (SANMUGAPRIYA & VENKATARAMAN, 2006), o extrato etanólico de *Pergularia daemia* (partes aéreas) (SURESHKUMAR & MISHRA, 2006), o extrato metanólico de *Pittosporum neelgherrense* (casca da haste) contra o tetracloreto ou paracetamol (SHYAMAL *et al.*, 2006).

1.2.1- Anatomia e Fisiologia Estomacal

O estômago é uma grande dilatação do canal alimentar, que se localiza caudal ao diafragma (GETTY, 1996). Anatomicamente está dividido em cinco regiões: cárdia, fundo, corpo, antro e piloro (TWEDT ? MAGNE, 1992?). A cárdia é uma pequena porção do estômago imediatamente dorsal a junção gastroesofágica. A porção proximal do estômago que se estende abaixo do nível da junção gastroesofágica é o *fundo*, o restante ao longo da menor curvatura (*incisura angularis*) é o *corpo*, e a porção distal a este ângulo é o *antro* (ROBBINS, 1994?). Localizado entre o antro e o duodeno existe um esfíncter anatômico, o *piloro* (TWEDT ? MAGNE, 1992?).

O epitélio da mucosa gástrica é glandular. Há células secretoras de muco em toda a superfície do estômago. A mucosa do estômago pode ser dividida em três regiões: mucosa cardíaca, mucosa gástrica própria e mucosa pilórica. A mucosa cardíaca é responsável pela produção do muco. A mucosa gástrica própria secreta o ácido clorídrico através das células parietais e pepsinogênio pelas células principais. A mucosa pilórica secreta gastrina pelas células gástricas, para a circulação sanguínea, e também possui células responsáveis pela produção de muco e pepsinogênio, entretanto este em menor quantidade que a mucosa gástrica (DUKES, 1993).

A secreção gástrica é regulada por mecanismos nervosos e hormonais. Os fatores básicos que estimulam a secreção gástrica pelas células parietais são: acetilcolina, gastrina e histamina. A gastrina é liberada por células gástricas, também denominadas células G. Então esta gastrina é absorvida pelo sangue e transportada novamente para o estômago até as células parietais, potencializando a secreção do ácido por essas células (GUYTON, 1992). A histamina é liberada pelos mastócitos localizados próximos a célula parietal. A acetilcolina é liberada dos neurônios colinérgicos (DUKES, 1993). A acetilcolina, gastrina e histamina ativadas simultaneamente apresentam efeito multiplicador na estimulação da secreção ácida. Em condições normais a histamina parece estar sempre presente em pequenas quantidades no estômago (GUYTON, 1992).

1.2.2.-Lesões da mucosa gástrica

O estômago é exposto a uma série de substâncias que possuem capacidade de causar danos ao epitélio, como o ácido clorídrico, enzimas digestivas e a bile.

Entretanto, danos significativos à mucosa raramente ocorrem em condições normais (SPIRT, 2004; WALLACE, 2005).

A ulcerogênese ocorre em decorrência essencialmente de um desequilíbrio entre a integridade da mucosa e seus fatores defensivos e os fatores agressivos, causando uma falha na barreira da mucosa gástrica. Dentre os fatores ofensivos tem-se secreção de ácido clorídrico, pepsina (SAIRAM *et al.*, 2002), além da gastrina e histamina (BRUNTON, 1996). Fatores extra estomacais também podem ser citados como a presença da bactéria *Helicobacter pylori* (BRUNTON, 1996), deficiência nutricional (TO *et al.*, 2001), utilização de fármacos como as drogas antiinflamatórias não esteroidais (DAINEs) (YETKIN *et al.*, 2004), aspirina, cafeína, estresse (BRUNTON, 1996) e experimentalmente a utilização do ácido acético (OKABE & PFEIFFER, 1972), piroxicam (AVILA *et al.*, 1996), indometacina (SATOH *et al.*, 1981; KONTUREK *et al.*, 1984; SAIRAM *et al.*, 2002), etanol (AVILA *et al.*, 1996; BRUNTON, 1996).

Dentre os fatores defensivos, ou seja, os que promovem a integridade da mucosa têm-se: secreção de mucina, muco gástrico celular e proliferação celular, (PIPER & STIEL, 1986; SAIRAM *et al.*, 2002), bicarbonato, prostaglandinas (BRUNTON, 1996) e o fluxo de sangue na mucosa (BRUNTON, 1996; PAI *et al.*, 1998). Essa circulação é a responsável pela nutrição e pela remoção dos resíduos, particularmente radicais livres de oxigênio que possuem um papel importante na formação da lesão gástrica (SPIRT, 2004). O muco representa a primeira linha de defesa contra a ulcerogênese (WILLIAMS & TURNBERG, 1980).

As úlceras são escavações na mucosa gástrica ou nas camadas profundas do estômago, que são provenientes de células epiteliais que sucumbiram aos efeitos cáusticos do ácido clorídrico e pepsina presentes no lúmen gástrico que derrotam a habilidade de resistência da mucosa (FELDMAN, 2002; LIPTAK *et al.*, 2002). O aumento dos fatores agressivos é relatado ser essencial para a úlcera gástrica (WILLIAMS & TURNBERG, 1980), ou em consequência da redução do fluxo sanguíneo da mucosa ou alteração da barreira de muco e bicarbonato (LIPTAK *et al.*, 2002).

A manutenção e o reparo da mucosa gástrica é um processo dinâmico associado com a proliferação e migração de células epiteliais e tecido conectivo para manter e regenerar a arquitetura da mucosa. Este processo envolve um complexo mecanismo que trabalha para proteger a mucosa gástrica de danos, bem como de desencadear o mecanismo de reparo para restaurar os defeitos da mucosa pela migração e proliferação

celular e tecido conectivo resultando em reconstrução da arquitetura da mucosa (TARIQ & MOUTAERY, 2005).

Diversas drogas são utilizadas para tratar e prevenir as úlceras gastrintestinais que atuam através de várias vias, seja farmacologicamente, através da redução da secreção ácida, ou fisicamente formando uma barreira protetora para a mucosa digestiva.

Em cães a úlcera é mais comum do que em gatos. As causas mais comuns da doença em cães são as neoplasias, utilização das DAINes, doença hepática e doença inflamatória intestinal. Entretanto em gatos, a etiologia dessa patologia não está bem esclarecida (LIPTAK *et al.*, 2002).

Algumas drogas são consideradas indutoras de úlceras e lesões gástricas como os DAINes (RAINSFORD, 1999). Dentre as DAINes pode citar-se o piroxicam (KUSHIMA *et al.*, 2005), e a indometacina (KONTUREK *et al.*, 1984). Outros modelos são a aspirina (RAO *et al.*, 2000, LEWIS *et al.*, 2001), o ácido acético (OKABE & PFEIFFER, 1972), e o etanol (LOGUERCIO *et al.*, 1993).

Os DAINes embora sejam usualmente utilizadas para tratar algumas patologias como a dor, inflamação (IVEY, 1988), reumatismo, doença cardiovascular e mais recentemente para prevenir o câncer e a doença de Alzheimer (TO *et al.*, 2001), tem como uma dos principais efeitos colaterais as lesões ulcerativas na mucosa gástrica (AVILA *et al.*, 1996; SHEEBA & ASHA, 2006). Esses danos gástricos são associados com a supressão da síntese das prostaglandinas, embora possa existir uma irritação local causada pela própria molécula da DAINes (RAINSFORD, 1999; WHITTE, 2003).

O piroxicam é um ácido enólico derivado das DAINes que inibe a produção de prostaglandinas resultando em um aumento da produção de ácido e uma diminuição na formação de muco citoprotetor, o qual pode conduzir para a formação de úlceras gatrointestinais (AVILA *et al.*, 1996; KUSHIMA *et al.*, 2005).

A indometacina induz a formação da úlcera gástrica por aumentar a secreção ácida (SAIRAM *et al.*, 2002) e esgotar as prostaglandinas citoprotetoras endógenas (SATO *et al.*, 1981; KONTUREK *et al.*, 1984). As prostaglandinas endógenas da mucosa gástrica e duodenal são responsáveis pela produção do muco e integridade celular (KONTUREK *et al.*, 1984).

A aspirina causa lesão gástrica pela sua interferência com a síntese de prostaglandinas, aumento da secreção de ácida e difusão de retorno de íons H⁺,

resultando no aumento da produção de leucotrienos e outros produtos da via da 5-lipoxigenase (RAO *et al.*, 2000).

O ácido acético causa úlceras em consequência do aumento do volume do ácido principal produto para uma obstrução pilórica e necrose da mucosa (OKABE & PFEIFFER, 1972).

1.2.3- Mecanismo de ação do etanol sobre a mucosa gástrica

O etanol é amplamente utilizado para induzir experimentalmente úlceras gástricas em animais (LOGUERCIO *et al.*, 1993).

Estudos demonstram que o efeito do etanol na mucosa gástrica está relacionado à produção de radicais livres, ao aumento da peroxidação lipídica e à diminuição dos níveis de compostos que contêm os grupos sulfidril (SH) não protéicos na mucosa gástrica (MIZUI & DOTEUCHI, 1986). Os compostos com grupo SH tais como a glutatona e os agentes que modificam os grupos SH protegem a mucosa gástrica dos fatores agressivos, pois, limitam a produção de radicais livres sendo relatado como protetor celular (KONTUREK *et al.*, 1990; AVILA *et al.*, 1996). O papel protetor destes grupos SH endógenos foi demonstrado em ferimento gástrico induzido por etanol (AVILA *et al.*, 1996).

Os danos causados pelo etanol na mucosa gástrica devem-se ao distúrbio na microcirculação da mucosa, isquemia e ao aparecimento de radicais livres, degranulação dos mastócitos, inibição das prostaglandinas e diminuição da produção de muco (OATES & HAKKINEN, 1988; SAMONINA *et al.*, 2004). A exposição da mucosa gástrica ao etanol aumenta, de forma dose dependente, a formação de ânions de superóxido e a extensão dos danos celulares (MUTOH *et al.*, 1990).

A formação de radicais livres durante a vasoconstrição promove dramáticas mudanças ao nível celular induzindo a morte celular. Como os radicais livres são extremamente reativos eles atacam principalmente os constituintes celulares, como ácido nucléico, proteínas ou lipídeos e também induz a peroxidação lipídica, levando a formação de compostos tóxicos, como aldeído e novos radicais livres (GLAVIN & SZABO, 1992). Ademais, promovem aumento da permeabilidade vascular, provocando danos visíveis à mucosa, como congestão e hemorragia (WOODS *et al.*, 1988).

A peroxidação lipídica resulta em produção e liberação de substâncias que recrutam e ativa leucócitos polimorfonucleares (ZIMMERMAN & GRANGER, 1994). Recentemente o grau de infiltração de neutrófilos tem sido relatado na gênese das lesões

(GRANGER & KOURTHUIS, 1995). Estes são atraídos para o capilar da mucosa após a administração de DAINES, onde estas células formam trombos e provocação à obstrução da circulação. As prostaglandinas endógenas parecem evitar esse processo, pela inibição da função dos neutrófilos (ETTINGER & FELDMAN, 1995). Os radicais livres e a peroxidação lipídica representam um importante papel na patogênese nas lesões gástricas induzida por etanol (KVIETYS *et al.*, 1990; SALIM, 1990).

1.2.4-Plantas medicinais com atividade gastroprotetora

Embora muitos produtos sejam utilizados para tratar úlceras gástricas, muitos dessas drogas produzem severos efeitos colaterais adversos. Por isso, há várias décadas, observa-se uma tendência global no renascimento do sistema tradicional de medicina. Simultaneamente a necessidade por investigações na ciência básica de plantas medicinais utilizadas pela medicina indígena tem se transformado cada vez mais interessante e relevante (SCHMEDA-HIRSCHMANN & YESILADA, 2005). A utilização de testes biológicos para extratos de plantas está entre as pesquisas para o desenvolvimento de novas drogas para o tratamento da úlcera gástrica (HIRUMALIMA, 2000).

Neste sentido, verificou-se que algumas plantas possuem proteção contra os danos causados por algumas drogas como a aspirina. O extrato de *Anogeissus latifolia* protege a mucosa devido ao potencial antioxidante (GOVINDARAJAN *et al.*, 2006) e o extrato metanólico de *Emblica officinalis* (SAIRAM *et al.*, 2002).

KUSHIMA *et al.*, (2005) sugerem que o extrato da casca de *Pradosia hubri* é potente contra o piroxicam, pois aumenta a secreção endógena de compostos sulfidrílicos.

Os extratos de *Coriandrum sativum* (AL-MOFLEH *et al.*, 2006) e de *Gynostemma pentaphyllum* (RUJJANAWATE *et al.*, 2004) protegem a mucosa gástrica contra a ação da indometacina.

A administração oral do extrato dos frutos de *Momordica Charantia* associado ou não ao mel de abelha, protege a mucosa gástrica dos danos causados pelo etanol (GÜRBÜZ *et al.*, 2000).

A atividade antiulceratogênica de várias plantas vem sendo estudada. AL-HOWIRINY *et al.*, (2005) relatam esse potencial no extrato de *Commiphora opobalsamum*. SHEEBA & ASHA (2006) sugerem que possivelmente essa atividade

presente no extrato de *Cardiospermum halicacabum* seja devido à presença de antioxidantes e a inibição da peroxidação lipídica. Fato comprovado histologicamente pela inibição da úlcera causada por etanol; pela diminuição da congestão, edema, hemorragia e necrose na mucosa gástrica.

Na Turquia, inúmeras espécies de plantas são utilizadas na medicina popular para aliviar sintomas gástricos, com a *Malva neglecta* (partes aéreas ou folhas), *Potentilla reptans* (folhas), *Rumex patientia* (frutos), *Sanguisorba minor* (partes aéreas), *Sideritis caesarea* (partes aéreas) e *Verbascum cheiranthifolium* (flores) e segundo GÜRBÜZ *et al.*, (2005) apresentam atividade antiulcerogênica.

AKAH *et al.*, (1998) demonstraram a atividade antiulcerogênica de quatro plantas popularmente utilizadas *Diodia sarmentosa* (toda a planta), a *Cassia nigricans* (folhas), a *Ficus exasperata* (folhas) e a *Synclisia scabrida* (folhas).

No Brasil, as folhas e os frutos da *Sapindus saponaria*, planta encontrada no Norte, Nordeste e Centro-Oeste do Brasil, demonstra um bom potencial antiulceratogênico em úlcera induzidas por estresse (ALBIERO *et al.*, 2002). LIU *et al.*, (2001), utilizando o extrato de *Calligonum comosum* (partes aéreas) verificaram essa atividade em modelo de indometacina.

1.2.5- *Momordica charantia* L.

A *M. charantia* L. é uma planta trepadeira pertencente à família Cucurbitaceae sendo comumente conhecida no Inglês como “bitter melon”, melão amargo (GROVER & YADAV, 2004). No Brasil foi denominada popularmente como melão-de-são-caetano, erva-de-lavadeira, erva-de-são-vicente, fruta-de-cobra e melãozinho (SOUZA, 2001).

A *M. charantia* possui folhas com bordas pontiagudas que dão à impressão de terem sido mordidas. Todas as partes da planta, incluindo os frutos, possuem sabor amargo. Os frutos são de formato retangular e se assemelham a um pequeno pepino, quando jovens são de coloração verde esmeralda e passando a amarelo alaranjado quando maduros (GROVER & YADAV, 2004).

A *M. charantia* é encontrada nas áreas tropicais da Ásia, América do Sul, África e Caribe, aonde vem sendo cultivada e utilizada para tanto para o consumo bem

como remédio popular. Muitos países em desenvolvimento como Brasil, China, Colômbia, Cuba, Guiana, Haiti, Índia, México, Nova Zelândia, Nicarágua, Panamá e Peru têm utilizado a planta tradicionalmente como medicamento (YESILADA *et al.*, 1999 a; GROVER & YADAV, 2004).

A *M. charantia* possui glicosídeos, saponinas, alcalóides, óleos fixos, triterpenos, proteínas e esteróides que são os responsáveis por suas ações biológicas (RAMAN & LAU, 1996). Vários constituintes fitoquímicos têm sido isolados de todas as partes da planta, sendo estes momorcharins, momordicilin, momordenol, momordicins, momordicinin, momordin, momordolol, charantin, charine, cryptoxanthin, cucurbitins, cucurbitacins, cucurbitanes, cycloartenols, diosgenin, ácido elaeostearico, erythrodiol, ácido galacturônico, ácido gentísico, goyaglycosides, goyasaponins e multiflorenol (HUSAIN *et al.*, 1994; XIE *et al.*, 1998; YUAN *et al.*, 1999; MURAKAMI *et al.*, 2001; PARKASH *et al.*, 2002).

O fruto verde da planta é uma boa fonte de vitamina A e C, ferro e fósforo (GROVER & YADAV, 2004). Este apresenta também uma mistura de saponinas esteroidais conhecidas como charantia, peptídeos semelhantes à insulina e alcalóides (RAMAN & LAU, 1996) que são os responsáveis pela atividade hipoglicemiante e antihiperlipidêmica (ALI *et al.*, 1993). Dos frutos da *M. charantia* foi isolada a proteína MAP30, a qual foi atribuída à atividade anti-tumoral *in vitro*, observada em certas linhagens celulares (RYBAK *et al.*, 1994) e atividade anti-HIV (ROSS, 1999). Observou-se *in vitro* uma atividade antibacteriana contra *Helicobacter pylori* quando se utilizou o extrato obtido dos frutos de *M. charantia* (YESILADA *et al.*, 1999 b).

As folhas apresentam vários esteróides e proteínas como constituintes, o octasone, 1-triacontanol, 7-stigmasten-3 β -ol, 7,25-stigmastadien-3 β -ol, 5,25-stigmastadien-3 β -ol glucosídeo, fitosfingosina, momordicine I, II, III (SCARTEZZINI & SPERONI, 2000).

Os extratos das folhas (aquoso, etanólico e metanólico) de *M. charantia* têm demonstrado clinicamente e experimentalmente uma atividade antimicrobiana de largo espectro de ação (KHAN, 1998). *In vitro*, apresentou ação contra *Escherichia coli*, *Salmonella paratyphi*, *Shigella dysenterae* e *Streptomyces griseus* (OMOREGBE *et al.*, 1996), observou-se também um aumento na resistência a infecções virais (CUNNICK *et al.*, 1990).

A *M. charantia* tem demonstrado uma boa atividade antiulceratogênica frente a diferentes modelos de indução de úlceras. Em um estudo realizado onde foi utilizada a momordin Ic (10 mg/ Kg, P.O.) verificou-se uma gastroproteção frente a indução por etanol (MATSUDA *et al.*, 1998). O extrato etanólico dos frutos demonstrou em ratos uma atividade antiulceratogênica significativa contra úlceras induzido por etanol sozinho ou associado ao ácido clorídrico (GÜRBÜZ *et al.*, 2000).

No Nordeste brasileiro a *M. charantia* é encontrada em abundância e foram descritas onze espécies que são próprias da região [?www.umbuzeiro.cnip.org.br?](http://www.umbuzeiro.cnip.org.br). Muitas pesquisas têm sido feitas com essas espécies, suas folhas foram utilizadas oralmente na forma de infusão e cozimento como antidiarréico e anti-reumático (MATOS, 1997). O extrato etanólico das folhas demonstrou atividade contra o *Haemonchus contortus*, nematóide comum em caprinos (BATISTA *et al.*, 1999), atividade antiinflamatória em modelos experimentais (FARIAS, 2003), antifúngica contra *Microsporum canis* em camundongos e coelhos tratados durante cinco dias consecutivos (BRAGA, 2003), atividade contra lesões gástricas induzidas experimentalmente por etanol (LEITE *et al.*, 2002, LEITE, 2004; ALENCAR, 2005).

Em relação à toxicidade, a *M. charantia* tem se demonstrado segura. Animais que experimentalmente receberam baixas doses durante dois meses não apresentaram nenhum sinal de nefrotoxicidade e nem de hepatotoxicidade, além de não acarretar alteração no consumo de alimentos, no ganho de peso ou nos parâmetros hematológicos (PLATEL *et al.*, 1993; VIRDI *et al.*, 2003). Entretanto, uma baixa toxicidade em todas as partes da planta tem sido descrita. Altas doses dos extratos quando administradas por via intravenosa ou intraperitônea tem demonstrado toxicidade e levado a morte de animais de laboratório (KUSAMRAN *et al.*, 1998).

2. Justificativa

A *M. charantia* é uma planta abundante na região nordeste do Brasil. Popularmente é utilizada para tratamento de diversas doenças, como no tratamento de dores estomacais (RAMAN & LAU, 1996) e para auxiliar nos reparos de lesões gástricas (GROVER & YADAV, 2004). Existem trabalhos que comprovam a atividade hipoglicemiante, anti-tumoral, antioxidante, antilipolítica, citotóxica e até mesmo anti-ulcerativa.

Dessa forma, faz-se necessário comprovar o efeito gastroprotetor e hepatoprotetor em pré-tratamento agudo com os extratos hexânico e etanólico das folhas de *M. charantia* e indução de lesão gástrica e hepática por etanol. Avaliando ainda, possíveis efeitos adversos *in vivo*.

1.4- Objetivos Gerais

1.4.1- Avaliar as atividades gastroprotetora e hepatoprotetora dos extratos etanólico e hexânico das folhas de *M. charantia* em modelo de lesão aguda por etanol.

1.5- Objetivos Específicos

1.5.1- Avaliar a atividade gastroprotetora dos extratos etanólico e hexânico das folhas de *M. charantia* sobre lesões agudas na mucosa gástrica induzidas por etanol.

1.5.2- Avaliar a atividade gastroprotetora dos extratos etanólico e hexânico das folhas de *M. charantia* sobre o pH do suco gástrico em modelo de lesões agudas na mucosa gástrica induzidas por etanol.

1.5.3- Avaliar a atividade hepatoprotetora dos extratos etanólico e hexânico das folhas de *M. charantia* sobre as enzimas séricas, alanina aminotransferase (ALT/TGP) e aspartato aminotransferase (AST/TGO) e lactato desidrogenase (LDH).

1.5.4- Avaliar o efeito sobre o trânsito gastrointestinal dos extratos etanólico e hexânico das folhas de *M. charantia* em modelo do carvão ativado.

1.5.5- Avaliar a atividade antioxidante *in vitro* dos extratos etanólico e hexânico das folhas de *M. charantia* pelo método de varredura dos radicais livres.

2 - Material e Métodos

2.1. - Coleta da planta

A planta *M. charantia* foi coletada pela manhã, no mês de Março de 2005, na Avenida Raul Barbosa, próximo ao Aeroporto Internacional de Fortaleza, na cidade de Fortaleza. A identificação botânica da planta foi realizada no Herbário Prisco Bezerra do Departamento de Botânica e Biologia da Universidade Federal do Ceará - UFC, onde foi depositada, recebendo o “voucher” de número 32441.

2.2. - Preparo dos extratos

Os extratos hexânico e etanólico foram preparados a partir das folhas de *M. charantia*. As partes aéreas da planta foram mantidas em local fresco e arejado por quinze dias para a secagem. Após este período, as folhas foram separadas das partes aéreas da planta. Para o preparo do extrato hexânico, o material seco foi submerso em hexano por sete dias. A solução obtida foi filtrada e evaporada em evaporador rotatório a uma temperatura de 69°C, obtendo-se o extrato hexânico (EH). O resíduo do material exposto ao hexano ficou três dias em repouso para evaporação do hexano residual e, posteriormente, foi submerso em etanol por sete dias, para obtenção do extrato etanólico (EE), após filtração e evaporação completa do etanol em evaporador rotatório a 78,5°C. Os extratos obtidos, EH e EE, foram diluídos em solução de NaCl 0,9% acrescida de 0,5% de Tween 20 e administrados aos camundongos por via oral nas concentrações de 25, 50 ou 100 mg/Kg de acordo com o protocolo experimental.

2.3- Estudo fitoquímico

Os testes fitoquímicos foram realizados para identificar ou não a presença de fenóis, taninos, leucoantocianidinas, catequinas, flavonas, flavonóis, flavononas, flavanonóis, xantonas, triterpenóides, saponinas, resinas, esteróides, alcalóides, nos EE e EH das partes folhas de *M. charantia* de acordo com a metodologia descrita por MATOS (1997).

2.4- Animais

Camundongos “Swiss”, machos, entre 2 e 4 meses, oriundos do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará, foram separados em grupos, mantidos em caixas plásticas assépticas, submetidos a um regime de 12 horas de luz e alimentados com água e ração *ad libitum*.

Antes de cada experimento os animais foram mantidos em jejum de 18 horas recebendo água a vontade.

O protocolo de pesquisa foi conduzido segundo as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal.

2.5- Efeito gastroprotetor dos extratos hexânico e etanólico em modelo de lesões agudas na mucosa gástrica induzidas por etanol.

No teste farmacológico para a avaliação da atividade gastroprotetora, diferentes grupos de camundongos (n=10) receberam previamente extrato hexânico (EH) ou extrato etanólico (EE) das folhas de *M. charantia* nas concentrações de 25, 50 e 100 mg/Kg de peso vivo do animal. Os grupos controles receberam solução de NaCl 0,9%, ou Tween 20 (veículo), sendo que o controle negativo não sofreu indução de lesão enquanto o controle positivo recebeu o indutor de lesão de acordo com o protocolo experimental. Todos os grupos receberam 0,2 mL dos tratamentos por via oral, 1 hora antes da indução da úlcera. As lesões agudas da mucosa gástrica foram induzidas pela administração de 0,2 mL do agente indutor, etanol 95% (SAIRAM *et al.*, 2002). Os animais foram sacrificados, por deslocamento cervical, após 1 hora da administração do etanol. O estômago foi removido e aberto na porção de curvatura maior, lavado em salina. Cada estômago foi fixado entre duas lâminas de vidro e em seguida escaneado (Scanner Jet HP) (GONZALEZ *et al.*, 2001) e as imagens foram avaliadas no visualizador de imagens e fax do windows xp no zoom de 50%. Foram atribuídos escores de acordo com o grau das lesões: 0? nenhuma alteração, 1? áreas hiperêmicas, 2? áreas hiperêmicas com presença de petéquias, 3? áreas discretas de necrose e hemorragia, 4? necrose e hemorragia, 5? amplas áreas de necrose com intensa hemorragia.

2.6- Efeito do pré-tratamento com os extratos hexânico e etanólico em modelo de lesões agudas na mucosa gástrica induzidas por etanol.

No teste farmacológico para a atividade gastroprotetora do pré-tratamento, diferentes grupos de camundongos (n=10) receberam previamente extrato hexânico (EH) ou extrato etanólico (EE) das folhas de *M. charantia* nas concentrações de 25, 50 e 100 mg/Kg de peso vivo do animal, uma vez ao dia, durante 3 dias consecutivos. Os grupos controles receberam solução de NaCl 0,9%, ou solução de NaCl 0,9% acrescida de 0,5% de Tween 20 (veículo). Previamente ao terceiro dia, os animais foram mantidos em jejum por 18 horas (CHOI *et al.*, 2006). Após esse período todos os grupos receberam 0,2 mL dos tratamentos por via oral, 1 hora antes da indução das lesões por etanol. As lesões agudas da mucosa gástrica foram induzidas pela administração de 0,2 mL do agente indutor, etanol 95% (SAIRAM *et al.*, 2002). Os animais foram sacrificados após 1 hora da administração do etanol. O estômago foi removido para medição do pH da secreção gástrico.

O pH foi medido usando um medidor de pH (Merck®) através do gotejamento de uma alíquota do suco gástrico sobre a superfície da fita. O valor foi verificado através da comparação da cor da fita em relação a um padrão de pH, que varia de 0 a 14.

2.7- Efeito do pré-tratamento com os extratos hexânico e etanólico em modelo de hepatotoxicidade aguda induzido por etanol sobre parâmetros enzimáticos séricos.

Os parâmetros séricos que avaliam a atividade hepática foram medidos através das enzimas alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase além da lactato desidrogenase.

O sangue dos animais foi coletado através do plexo retro-orbital antes de iniciar os tratamentos e no terceiro dia após o final dos tratamentos e indução de lesão por etanol. Foi utilizado o soro individual dos animais de cada grupo teste e de cada grupo controle em aparelho de automatização (BP 3000 PLUS[?], WIENER) para a determinação dos valores séricos. As dosagens de ALT/TGO e AST/TGP e LDH foram expressas em unidades internacionais (UI).

O fundamento da reação para a dosagem da enzima sérica AST é baseada na reação: L-aspartato + 2-oxalacetato $\xrightarrow{\text{AST}}$ oxalacetato + L-glutamato oxalacetato + NADH + H⁺ $\xrightarrow{\text{MDH}}$ L-malato + NAD⁺ (Conforme o método UV otimizado (IFCC) para a determinação de aspartato aminotransferase em soro) (IFCC, 1976).

→

O fundamento da reação para a dosagem da enzima sérica ALT/TGP é baseada na reação: L-alanina + 2-oxoglutarato $\xrightarrow{\text{ALT}}$ piruvato + L-glutamato piruvato + NADH + H⁺ MDH L-lactato + NAD⁺ (Conforme o método UV otimizado (IFCC) para a determinação de alanina aminotransferase em soro) (IFCC, 1976). →

O fundamento da reação para a dosagem da enzima sérica LDH é baseada na reação: piruvato + NADH + H⁺ $\xrightarrow{\text{LDH}}$ L-lactato + NAD⁺ (Conforme o método UV otimizado (SFBC) para a determinação de lactato desidrogenase em soro) (SFBC, 1982).

Todos os soros foram congelados a -20°C por no máximo 3 dias e ao serem descongelados não mais foram utilizados.

2.8- Efeito dos extratos hexânico e etanólico sobre o trânsito gastrointestinal.

Os animais foram pesados e divididos em grupos (n=8) e tratados da seguinte maneira: o grupo referência recebeu atropina 1 mg/Kg por via intramuscular, os grupos controles receberam, por via oral, 0,1 mL de solução salina de NaCl 0,9%, e solução salina de NaCl 0,9% acrescida de 0,5% de Tween 20 (veículo) (controle negativo), os demais grupos foram tratados por via oral, com extrato hexânico (EH) ou extrato etanólico (EE) das folhas de *M. charantia* nas concentrações de 50 e 250 mg/Kg de peso vivo do animal. Transcorridos 45 minutos da administração dos tratamentos, procedeu-se à administração do carvão ativado a 10% em solução salina, na dose de 0,1 mL/10g de peso vivo (ARBOS *et al.*, 1993). Ou receberam a suspensão de carvão ativado 10% em solução de goma arábica 5% (0,3 mL/animal) também por via oral, através de agulha de gavage (MICHELIN & SALGADO, 2004).

Após 45 minutos da administração do carvão ativado, os animais foram sacrificados por deslocamento cervical. O estômago e o intestino delgado foram imediatamente removidos. O comprimento total do intestino foi medido em centímetros, desde o piloro até a junção íleo-cecal, e juntamente foi medido a distância percorrida pelo carvão desde o piloro até a última porção do intestino que continha pelo menos 1 centímetro contínuo do carvão. O resultado foi expresso em percentagem de carvão ativado percorrido no trato intestinal e foi calculada em função do comprimento total do comprimento total do intestino X 100 (ARBOS *et al.*, 1993). A atividade sobre o trânsito intestinal foi determinada segundo WONG & WAI (1981).

2.9.- Determinação da atividade antioxidante *in vitro* extratos das folhas de *Momordica charantia* pelo método de varredura do radical livre DPPH

O método varredor de radical livre DPPH (1,1-difenil-2-picrihidrazil) é uma técnica proposta por BONTED *et al.*, (1987). Neste método, a eficiência antioxidante é realizada à temperatura ambiente, eliminando o risco de degeneração térmica das moléculas testadas.

Nesta técnica, uma solução fortemente corada de um radical livre foi tratada com uma solução do composto químico. Em um tubo de ensaio, colocou-se 3,9 mL de uma solução do radical livre DPPH a $6,5 \times 10^{-5}$ M em metanol. Em seguida foi adicionado ao tubo 0,1 mL da solução etanólica ou hexânica do extrato (2000, 5000 ou 10.000 ppm) e a absorbância medida a 515 nm, que é o comprimento de onda ao qual o DPPH apresenta absorbância máxima, foi determinada em vários tempos, desde 0 a 60 minutos, por espectrofotometria. O teste foi realizado em triplicata e os resultados foram considerados positivos se a absorbância decrescia com o tempo e foram expressos em IV %, isto é, o índice de varredura de radicais livres (YEPÉZ *et al.*, 2002).

2.10- Análise estatística

Para a análise dos escores das lesões, valores das enzimas séricas, alamina aminotransferase e aspartato aminotransferase além da lactato desidrogenase e do pH utilizou-se ANOVA seguido do teste de Tukey. As diferenças significativas foram consideradas como $P < 0,05$.

3- Resultados

3.1- Estudo fitoquímico dos extratos etanólico (EE) e hexânico (EH) das folhas de *M. charantia*

O estudo fitoquímico dos EE e EH revelou a presença de esteróides, e a ausência para alcalóides, saponinas, catequinas, taninos, fenóis, flavonas, flavonóis, flavononas, flavanonóis, leucoantocianidinas, xantonas, triterpenóides, resinas e alcalóides. O EH revelou a presença de carotenos.

3.2- Efeito dos extratos obtidos das folhas de *M. charantia* sobre as lesões gástricas induzidas por etanol

3.2.1- Efeito dos extratos obtidos das folhas de *M. charantia* sobre os escores de lesão gástrica, inibição da lesão e o pH da secreção gástrica.

Os resultados obtidos com três dias de tratamentos sobre os escores das lesões gástricas, percentual de inibição da lesão no estômago e pH da secreção gástrica, após a indução da lesão gástrica por etanol estão representados na Tabela 1 e 2.

Os animais do grupo que recebeu somente salina não apresentaram lesões gástricas. O valor da mediana foi 0, sendo que o menor valor de escore 0 e o máximo 1.

Os animais do grupo que recebeu apenas o veículo, Tween 20 5%, não apresentaram lesão gástrica, não diferindo do grupo que recebeu apenas salina fisiológica. O valor da mediana foi 0, sendo que o menor valor de escore 0 e o máximo 1.

Em relação aos animais do grupo que recebeu apenas uma dose de etanol no terceiro dia, apresentaram mediana de 5, sendo que o menor valor de escore 3 e o máximo 5. O grupo que recebeu apenas etanol apresentou maior escore de lesão gástrica diferindo significativamente do grupo salina, e do grupo Tween ($p < 0,001$).

Quanto aos animais dos grupos tratados por três dias consecutivos com EE nas doses 25, 50 e 100 mg/Kg e etanol no terceiro dia apresentaram os seguintes valores: para o grupo EE na dose 25 mg/Kg valor da mediana 5, sendo o menor escore 3 e o maior 5. Para o grupo EE na dose 50 mg/Kg valor de mediana 3 sendo o menor escore 1

e o maior 5. E para o grupo EE na dose 100 mg/Kg valor de mediana 2, sendo que o menor escore 2 e o maior 5 (Tabela 1).

Tabela 1: Efeito dos extratos etanólico (EE) e hexânico (EH) das folhas de *Momordica charantia* após a indução da lesão gástrica por etanol.

Tratamentos/ Grupos	Dose (mg/Kg)	Dose (mL/animal)	Número animais	Escores lesões (mediana)	pH da secreção gástrica (X ± D.P)
Salina	-	0,2	10	0 (0-1) ^A	3,40 ± 1,17 ^a
Tween 20 5%	-	0,2	10	0 (0-1) ^A	4,55 ± 0,89 ^b
Etanol	-	0,2	10	5 (3-5) ^B	6,00 ± 0,91 ^b
Extrato Etanólico					
EE	25	0,2	05	-	4,40 ± 0,89 ^a
EE	50	0,2	05	-	3,80 ± 0,57 ^a
EE	100	0,2	05	-	3,70 ± 0,83 ^a
EE+Etanol	25	-	10	5 (3-5) ^B	7,30 ± 0,48 ^b
EE+Etanol	50	-	10	3 (1-5) ^B	7,00 ± 0,81 ^b
EE+Etanol	100	-	10	3 (2-5) ^A	6,55 ± 1,38 ^b
Extrato Hexânico					
EH	25	0,2	05	-	3,80 ± 1,25 ^a
EH	50	0,2	05	-	4,00 ± 0,35 ^a
EH	100	0,2	05	-	3,25 ± 1,19 ^a
EH+Etanol	25	-	10	2 (0-4) ^A	5,00 ± 1,24 ^b
EH+Etanol	50	-	10	1 (0-3) ^A	5,00 ± 1,15 ^b
EH+Etanol	100	-	10	1 (1-3) ^A	4,90 ± 1,19 ^b

Letras diferentes diferem significativamente entre si. Letras maiúsculas comparação entre tratamentos na mesma coluna, e letras minúscula comparação entre os tratamentos, na mesma coluna. Diferiu do grupo controle positivo p<0,001

O EE nas doses de 25 e 50 mg/Kg não foi capaz de proteger a mucosa gástrica das lesões causadas pelo etanol.

Os animais dos grupos tratados por três dias consecutivos com EH nas doses 25, 50 e 100 mg/Kg e etanol no terceiro dia apresentaram os seguintes valores: para os animais do grupo tratado com EH na dose de 25 mg/Kg valor de mediana 2 sendo o menor escore 0 e o maior 4. Para o grupo EH na dose 50 mg/Kg valor de mediana 1 sendo o menor escore de 0 e o maior 4. E para o grupo EH na dose 100 mg/Kg valor de mediana 1, sendo o menor escore de 1 e o maior 3 (Tabela 1).

Os animais dos grupos tratados com EH em todas as doses estudadas apresentaram os menores valores de escore de lesão gástrica dentre os grupos tratados com os extratos das folhas de *M. charantia* por três dias consecutivos, diferindo significativamente do grupo que recebeu apenas etanol ($p < 0,05$).

No tocante ao pH, o grupo de animais que recebeu somente salina apresentou pH de $3,40 \pm 1,17$, sendo este considerado o pH fisiológico dos camundongos, ou seja o pH do controle negativo.

Os animais do grupo que receberam apenas o veículo, Tween 20 05%, apresentaram pH de $4,55 \pm 0,89$, embora mais elevado que o grupo controle negativo, não diferiu do pH do grupo que recebeu apenas salina fisiológica.

O pH do grupo de animais que recebeu apenas uma dose de etanol no terceiro dia, controle positivo, uma hora antes do sacrifício foi de $6,00 \pm 0,91$, sendo este mais básico que o fisiológico, contudo um pH neutro. Portanto, este grupo diferiu significativamente do grupo salina, mas não diferiu do grupo Tween.

Os animais dos grupos tratados por três dias consecutivos com EE nas doses 25, 50 e 100 mg/Kg e etanol no terceiro dia apresentaram pH de $7,30 \pm 0,48$; $7,00 \pm 0,81$ e $6,55 \pm 1,38$, respectivamente. Os animais dos grupos tratados com EE foram capazes de aumentar o pH do suco gástrico tornando-o mais básico, no entanto não diferiram significativamente do grupo que recebeu somente etanol (Tabela 1).

Os animais tratados por três dias consecutivos com EH nas doses 25, 50 e 100 mg/Kg e etanol no terceiro dia apresentaram pH de $5,00 \pm 1,24$; $5,00 \pm 1,15$ e $4,90 \pm 1,19$, respectivamente. O pH do grupo EH não diferiu significativamente do grupo que recebeu apenas etanol, apesar do pH estar mais ácido.

O pH observado nos grupos tratados previamente com EE ou EH, nas diferentes doses utilizadas, não diferiu significativamente entre os grupos tratados. Contudo, vale ressaltar que o grupo tratado com EH tendeu a apresentar pH mais ácido.

Os animais dos grupos tratados por três dias consecutivos com EE nas doses 25, 50 e 100 mg/Kg e etanol no terceiro dia apresentaram os seguintes valores para o percentual de inibição gástrica 0; 34,8% e 30,2%, respectivamente, quando comparado ao grupo controle etanol (Tabela 2).

Os animais tratados com EE na dose de 25 mg/Kg, apresentou o menor índice de inibição das alterações da mucosa gástrica.

Os animais dos grupos tratados por três dias consecutivos com EH nas doses 25, 50 e 100 mg/Kg e etanol no terceiro dia apresentaram os seguintes valores 55,8%; 74,4% e 58,1%, respectivamente, quando comparado ao grupo controle etanol (Tabela 2).

Os animais dos grupos tratados com EH em todas as doses estudadas apresentaram os melhores valores de percentual de inibição das lesões gástricas dentre os grupos tratados com os extratos das folhas de *M. charantia* por três dias consecutivos, diferindo significativamente do grupo que recebeu apenas etanol ($p < 0,05$). O grupo tratado com EH na dose de 50 mg/Kg apresentou o mais alto valor de percentual de inibição das lesões gástricas.

Tabela 2: Efeito dos extratos etanólico (EE) e hexânico (EH) das folhas de *Momordica charantia* sobre o percentual de inibição das lesões gástricas após a indução por etanol.

Tratamentos/ Grupos	Dose (mg/Kg)	Dose (mL/animal)	Número animais	Média escores lesões	Percentual Inibição (%)
Salina	-	0,2	10	0,3 ^A	-
Tween 20 5%	-	0,2	10	0,3 ^A	-
Etanol	-	0,2	10	4,3 ^B	-
Extrato Etanólico					
EE	25	0,2	05	-	-
EE	50	0,2	05	-	-
EE	100	0,2	05	-	-
EE+Etanol	25	-	10	4,4 ^B	0
EE+Etanol	50	-	10	2,8 ^B	34,8
EE+Etanol	100	-	10	3 ^A	30,2
Extrato Hexânico					
EH	25	0,2	05	-	-
EH	50	0,2	05	-	-
EH	100	0,2	05	-	-
EH+Etanol	25	-	10	1,9 ^A	55,8
EH+Etanol	50	-	10	1,1 ^A	74,4
EH+Etanol	100	-	10	1,8 ^A	58,1

Letras diferentes diferem significativamente entre si. Letras maiúsculas comparação entre tratamentos na mesma coluna. Diferiu do grupo controle positivo $p < 0,001$

3.2.2- Efeito dos extratos etanólico (EE) e hexânico (EH) das folhas de *Momordica charantia* sobre o peso animal e fígado após a indução de lesão hepática por etanol

Os resultados obtidos antes e após três dias de tratamentos com diferentes doses de EE e EH sobre o peso vivo dos animais e peso relativo do fígado em relação ao peso corporal total no terceiro dia de tratamento e após a indução de lesão hepática por etanol estão representados na Tabela 3.

O peso vivo dos animais, em todos os grupos estudados, não apresentou diferenças estatísticas significativa entre os dias D0 e D3 ($p < 0,05$).

O peso relativo do fígado dos animais tratados somente com salina fisiológica foi de $3,70 \pm 0,90$ g. Os animais tratados com o Tween 20 0,5%, veículo, apresentaram peso relativo do fígado de $4,31 \pm 0,49$ g.

Os animais do grupo etanol que receberam apenas uma única dose de etanol ao terceiro dia, uma hora antes do sacrifício, apresentaram peso relativo do fígado de $4,76 \pm 0,26$ g. O grupo que recebeu somente etanol diferiu significativamente dos grupos tratados com salina.

Os animais divididos em grupos após receberem os tratamentos com EE nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg por três dias consecutivos e uma dose única de etanol no terceiro dia (D3) apresentaram os seguintes valores para o peso relativo do fígado em gramas $3,70 \pm 0,30$; $3,63 \pm 0,27$ e $3,68 \pm 0,25$, respectivamente. Os pesos relativos dos fígados dos animais tratados com EE em todas as doses estudadas apresentaram peso inferior e diferiram significativamente em relação ao grupo que recebeu apenas etanol.

Os animais divididos em grupos após receberem os tratamentos com EH nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg por três dias consecutivos e uma dose única de etanol no terceiro dia (D3) apresentaram os seguintes valores relativo ao peso do fígado em gramas de $3,61 \pm 0,33$, $3,55 \pm 0,28$ e $3,70 \pm 0,27$, respectivamente. Os pesos relativos dos fígados dos animais tratados com EH em todas as doses estudadas apresentaram peso inferior e diferiram significativamente em relação ao grupo que recebeu apenas etanol. Não houve diferença entre os animais dos grupos tratados com EE ou EH.

Os animais do grupo etanol apresentaram o peso relativo do fígado maior diferindo significativamente dos demais grupos tratados. Os animais dos grupos salina, EE e EH em todas as doses estudadas não diferiram.

Tabela 3: Efeito dos extratos etanólico (EE) e hexânico (EH) das folhas de *Momordica charantia* sobre o peso animal e fígado após a indução de lesão hepática por etanol.

Tratamentos/ Grupos	Dose (mg/Kg)	Número animais	Peso inicial animal (g) (X ± D.P)	Peso final animal (g) (X ± D.P)	Peso relativo fígado(g) (X ± D.P)
Salina	-	10	31,78 ± 1,768 ^A	31,64 ± 1,74 ^A	3,70 ± 0,90 ^a
Tween 20 5%	-	10	34,21 ± 2,78 ^A	33,09 ± 3,53 ^A	4,31 ± 0,49 ^b
Etanol	-	10	33,57 ± 3,51 ^A	33,41 ± 3,48 ^A	4,76 ± 0,26 ^b
Extrato Etanólico					
EE + Etanol	25	10	32,92 ± 2,00 ^A	30,69 ± 1,81 ^A	3,70 ± 0,30 ^a
EE + Etanol	50	10	33,63 ± 2,59 ^A	31,29 ± 2,47 ^A	3,63 ± 0,27 ^a
EE + Etanol	100	10	33,44 ± 1,97 ^A	31,71 ± 1,28 ^A	3,68 ± 0,25 ^a
Extrato Hexânico					
EH + Etanol	25	10	33,99 ± 2,19 ^A	32,44 ± 1,51 ^A	3,61 ± 0,33 ^a
EH + Etanol	50	10	31,92 ± 2,79 ^A	31,06 ± 2,39 ^A	3,55 ± 0,28 ^a
EH + Etanol	100	10	34,00 ± 1,78 ^A	32,87 ± 2,29 ^A	3,70 ± 0,27 ^a

Letras diferentes diferem significativamente entre si. Letras maiúsculas comparação entre D0 e D3, na mesma linha e letras minúscula comparação no D3 entre os tratamentos.

3.3- Efeito dos extratos obtidos das folhas de *M. charantia* sobre a lesão hepática antes e após indução da lesão por etanol

3.3.1- Efeito dos extratos obtidos das folhas de *M. charantia* sobre o nível sérico da enzima aspartato aminotransferase (AST) antes e após indução de lesão hepática por etanol

Os resultados obtidos no primeiro dia (D0) antes do início do pré-tratamento e após três dias (D3) de administração de diferentes doses de EE ou EH e posterior indução da lesão hepática por etanol sobre o nível sérico da enzima aspartato aminotransferase estão representados na Tabela 4.

Os animais tratados somente com salina fisiológica apresentaram valor de AST para o D0 de 78,33 ± 23,02 e para o D3 de 80,63 ± 21,97.

Os animais tratados com o Tween 20 0,5%, veículo, apresentaram valores de AST para os D0 e D3 de 87,10 ± 23,60 e 90,30 ± 16,15, respectivamente.

Os animais do grupo etanol que ainda não haviam recebido etanol, apresentaram valores de AST de $94,20 \pm 25,90$ no dia zero (D0) e os mesmos animais no dia 3 (D3) após receberem etanol apresentaram valores séricos de $142,12 \pm 51,74$. O grupo que recebeu somente etanol diferiu significativamente dos grupos tratados com salina e Tween, pois apresentou valor de AST mais elevado.

Os animais do grupo EE, no D0 apresentaram os seguintes valores de AST sérica, $72,42 \pm 16,60$, $84,66 \pm 15,26$ e $71,42 \pm 12,56$. Em seguida esses animais foram divididos em dois grupos, sendo EE sem administração de etanol e EE com administração de etanol ao terceiro dia.

Os animais que não receberam etanol e que receberam o tratamento com EE nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg por três dias consecutivos, apresentaram no D3 valores de AST de $109,00 \pm 10,95$; $79,20 \pm 12,53$ e $98,00 \pm 10,41$, respectivamente. Os valores de AST não aumentaram após os tratamentos em todas as doses utilizadas, sendo então semelhantes ao grupo que recebeu apenas a solução salina.

Os animais pré-tratados com EE nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg por três dias consecutivos que receberam única dose etanol no D3 apresentaram valores de AST de $201,42 \pm 53,41$, $155,92 \pm 46,03$ e $119,61 \pm 33,82$, respectivamente. Os valores de AST aumentaram após o pré-tratamento e indução da lesão por etanol em todas as doses utilizadas, sendo semelhantes ao grupo que recebeu apenas o etanol.

Quando se compara o efeito do etanol em relação aos animais que receberam o EE verificou-se que os animais que receberam apenas o EE em todas as doses estudadas mantiveram os níveis de AST em relação ao D0, mas os animais dos grupos que receberam EE em todas as doses estudadas seguido de etanol sofreram alteração nos níveis de AST. Contudo, a dose de 25 mg/Kg de EE alterou significativamente o valor de AST sérica.

Os animais divididos em grupos, antes de receberem o EH, no D0 apresentaram os seguintes valores de AST sérica, $78,50 \pm 33,37$, $73,00 \pm 14,76$ e $90,50 \pm 17,91$. Após receberem os tratamentos com EH nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg por três dias consecutivos e no D3 apresentaram os valores de $90,00 \pm 11,91$, $113,00 \pm 22,92$ e $116,00 \pm 21,00$, respectivamente. Os valores de AST não aumentaram após os tratamentos em todas as doses utilizadas, sendo então semelhantes ao grupo que recebeu apenas a solução salina.

Os animais divididos em grupos, antes de receberem o tratamento com EH nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg apresentaram valores séricos de AST para D0 de $78,50 \pm$

33,37, $73,00 \pm 14,76$ e $90,50 \pm 17,91$, respectivamente. Após o tratamento por três dias consecutivos de EH nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg e ao terceiro dia receberam apenas uma única dose de etanol apresentaram valores séricos de AST para D3 de $79,77 \pm 20,58$; $75,30 \pm 12,24$ e $76,30 \pm 21,44$, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os dias D0 e D3, apesar de aparentemente inferior.

Quando se compara o efeito do etanol em relação aos animais dos grupos que receberam EH, verificou-se que os animais que receberam apenas o EH em todas as doses estudadas mantiveram os níveis de AST em relação ao D0, mas os animais que receberam EH em todas as doses estudadas seguido de etanol não sofreram alterações nos níveis de AST sérica, mantendo-os semelhantes aos animais do grupo salina.

Para D3, o menor e o maior valor da AST apresentado foi de $75,30 \pm 12,24$ para o grupo tratado com EH na dose de 50 mg/Kg e de $201,42 \pm 53,41$ para o grupo tratado com EE 25 mg/Kg.

Os grupos tratados com EH em todas as doses estudadas (25, 50 e 100 mg/Kg) e que receberam etanol no D3, reduziram significativamente os níveis séricos de AST em relação ao grupo que recebeu apenas etanol ($p < 0,05$).

O grupo tratado com EE (25, 50 e 100 mg/Kg) apresentou o maior grau de lesão hepática no D3 ($p < 0,05$). Dessa forma o grupo que apresentou os menores valores de AST após o tratamento e indução da lesão hepática foi o grupo tratado com EH (25, 50 e 100 mg/Kg).

Tabela 4: Efeito dos extratos hexânico ?EH? e etanólico ?EE? das folhas de *M. charantia* sobre o valor sérico da enzima aspartato aminotransferase (AST) antes e após indução de lesão hepática por etanol.

Grupo	Dose (mg/Kg)	Dose (mL)	Número animais	D0 X ± S.D.	D3 X ± S.D.
Salina		0,2	10	78,33 ± 23,02 ^a	80,63 ± 21,97 ^{a,A}
Tween 20 0,5%		0,2	10	87,10 ± 23,60 ^a	90,30 ± 16,15 ^{a,A}
Etanol		0,2	10	94,80 ± 25,90 ^a	142,12 ± 51,74 ^{b,B}
Extrato etanólico					
EE	25	-	05	72,42 ± 16,60 ^a	109,00 ± 10,95 ^{a,A}
EE	50	-	05	84,66 ± 15,26 ^a	79,20 ± 12,53 ^{a,A}
EE	100	-	05	71,42 ± 12,56 ^a	98,00 ± 10,41 ^{a,A}
EE + Etanol	25	-	10	72,42 ± 16,60 ^a	201,42 ± 53,41 ^{b,C}
EE + Etanol	50	-	10	84,66 ± 15,26 ^a	155,92 ± 46,03 ^{b,B}
EE + Etanol	100	-	10	71,42 ± 12,56 ^a	119,61 ± 33,82 ^{b,B}
Extrato hexânico					
EH	25	-	05	78,50 ± 33,37 ^a	90,00 ± 11,91 ^{a,A}
EH	50	-	05	73,00 ± 14,76 ^a	113,0 ± 22,92 ^{a,A}
EH	100	-	05	90,50 ± 17,91 ^a	116,0 ± 21,00 ^{a,A}
EH + Etanol	25	-	10	78,50 ± 33,37 ^a	79,77 ± 20,58 ^{a,A}
EH + Etanol	50	-	10	73,00 ± 14,76 ^a	75,30 ± 12,24 ^{a,A}
EH + Etanol	100	-	10	90,50 ± 17,91 ^a	76,30 ± 21,44 ^{a,A}

Os níveis séricos de AST estão expressos em UI.

Letras diferentes diferem significativamente entre si. Letras minúsculas comparação entre D0 e D3, na mesma linha e letras maiúsculas comparação no D3 entre os tratamentos.

3.3.2- Efeito dos extratos obtidos das folhas de *M. charantia* sobre o valor sérico da alanina aminotransferase (ALT) antes e após indução de lesão hepática por etanol

Os resultados obtidos dos pré-tratamentos, no D0 e D3 sobre o nível sérico da enzima alanina aminotransferase antes e após indução de lesão hepática por etanol estão representados na Tabela 5.

Os animais que receberam somente solução salina apresentaram 63,33 ± 17,44 e 50,27 ± 10,86 UI de ALT para o D0 e D3, respectivamente.

Os animais do grupo que receberam Tween apresentaram valores para D0 de $55,40 \pm 12,50$ e após três dias consecutivos de tratamento apresentaram $58,12 \pm 17,70$ UI de ALT no D3.

Os animais do grupo etanol que ainda não haviam recebido etanol, apresentaram valores de TGP no D0 de $61,70 \pm 16,15$ e três dias depois os mesmos animais receberam uma única dose de etanol e após uma hora apresentaram $86,40 \pm 52,80$ UI de ALT sérica. Os níveis de ALT foram alterados significativamente em relação ao tempo D0 e também em relação aos grupos que receberam apenas salina e Tween ($p < 0,01$).

Os animais divididos em grupos, antes de receberem o EE, no dia zero (D0) apresentaram os seguintes valores de ALT sérica, $45,77 \pm 7,54$; $48,16 \pm 5,19$ e $56,00 \pm 16,35$. Após receberem os tratamentos por três dias (D3) consecutivos com EH nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg apresentaram os valores de $56,00 \pm 6,97$, $49,66 \pm 9,97$ e $50,60 \pm 4,82$, respectivamente. Os valores de ALT não aumentaram após os tratamentos em todas as doses utilizadas, sendo então semelhantes ao grupo que recebeu apenas a solução salina.

Os animais do grupo EE apresentaram os valores de ALT sérica no D0 de $45,77 \pm 7,54$; $48,16 \pm 5,19$ e $56,00 \pm 16,35$ e após tratamento com EE nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg e uma dose única de etanol no terceiro dia (D3) apresentaram $39,54 \pm 10,52$; $38,30 \pm 16,07$ e $47,30 \pm 15,09$ UI de ALT, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os dias D0 e D3, ou seja, antes e após o tratamento, mostrando que EE impediu a alteração do teor sérico de ALT pelo etanol.

Os animais divididos em grupos, antes de receberem o EH, no dia zero (D0) apresentaram os seguintes valores de ALT sérica, $47,88 \pm 14,59$, $43,12 \pm 9,26$ e $41,50 \pm 4,53$. Após receberem os tratamentos por três dias consecutivos com EH nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg e no terceiro dia (D3) apresentaram os valores de $50,40 \pm 2,05$, $67,60 \pm 9,22$ e $60,33 \pm 9,03$, respectivamente. Os valores de ALT não aumentaram após os tratamentos em todas as doses utilizadas, sendo então semelhantes ao grupo que recebeu apenas a solução salina.

Os animais dos grupos EH apresentaram valores de ALT sérica no D0 de $47,88 \pm 14,59$, $43,12 \pm 9,26$ e $41,50 \pm 4,53$. Após o tratamento com EH nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg e uma dose única de etanol no terceiro dia apresentaram em D3, $48,80 \pm 13,32$; $42,30 \pm 9,03$ e $50,70 \pm 20,27$ UI de ALT, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os dias D0 e D3. O EH também impediu a alteração do teor sérico de ALT pelo etanol.

No dia D3, o maior e menor valor da ALT apresentado foi $86,40 \pm 52,80$ e $38,30 \pm 16,07$, para o grupo que recebeu apenas etanol e para os animais tratados com EE na dose de 50 mg/Kg, respectivamente.

Os animais tratados com EE e EH em todas as doses estudadas (25, 50 e 100 mg/Kg), diferiram do grupo que recebeu apenas etanol no D3, pois os níveis de ALT foram reduzidos com os tratamentos à base de extratos de folhas de *M. charantia* ($p < 0,01$).

No grupo tratado com EE nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg, no D3 houve uma tendência à redução do nível da enzima, porém não foi significativa. O mesmo foi observado com o grupo EH, nas doses 25, 50 e 100mg/Kg, que no D3 apresentou uma tendência a reduzir ou até mesmo manter o valor do nível sérico da enzima alanina aminotransferase em relação a D0.

Tabela 5: Efeito dos extratos hexânico ?EH? e etanólico ?EE? das folhas de *M. charantia* sobre o valor sérico da enzima alanina aminotransferase (ALT) antes e após indução de lesão hepática por etanol.

Grupo	Dose (mg/Kg)	Dose (mL)	Número animais	D0 X ± S.D.	D3 X ± S.D.
Salina	-	0,2	10	63,60 ± 17,44 ^{a,A}	50,27 ± 10,86 ^{a,A}
Tween 20 0,5%	-	0,2	10	55,40 ± 12,50 ^{a,A}	58,12 ± 17,70 ^{a,A}
Etanol	-	0,2	10	61,70 ± 16,15 ^{a,A}	86,40 ± 52,80 ^{b,B}
Extrato Etanólico					
EE	25	-	05	45,57 ± 7,54 ^a	56,00 ± 6,97 ^{a,A}
EE	50	-	05	48,16 ± 5,19 ^a	49,66 ± 9,97 ^{a,A}
EE	100	-	05	56,00 ± 16,35 ^a	50,60 ± 4,82 ^{a,A}
EE + Etanol	25	-	10	45,57 ± 7,54 ^a	39,54 ± 10,52 ^{a,A}
EE + Etanol	50	-	10	48,16 ± 5,19 ^a	38,30 ± 16,07 ^{a,A}
EE + Etanol	100	-	10	56,00 ± 16,35 ^a	47,30 ± 15,09 ^{a,A}
Extrato Hexânico					
EH	25	-	05	47,88 ± 14,59 ^a	50,40 ± 2,05 ^{a,A}
EH	50	-	05	43,12 ± 9,26 ^a	67,60 ± 9,22 ^{a,A}
EH	100	-	05	41,50 ± 4,53 ^a	60,33 ± 9,03 ^{a,A}
EH + Etanol	25	-	10	47,88 ± 14,59 ^a	48,80 ± 13,32 ^{a,A}
EH + Etanol	50	-	10	43,12 ± 9,26 ^a	42,30 ± 9,03 ^{a,A}
EH + Etanol	100	-	10	41,50 ± 4,53 ^a	50,70 ± 20,27 ^{a,A}

Os níveis séricos de TGP estão expressos em UI.

Letras diferentes diferem significativamente entre si. Letras minúsculas comparação entre D0 e D3, na mesma linha e letras maiúsculas comparação no D3 entre os tratamentos.

3.3.3- Efeito dos extratos obtidos das folhas de *M. charantia* sobre o valor da enzima sérica lactato desidrogenase (LDH) antes e após indução de lesão hepática por etanol

Os resultados obtidos dos tratamentos, no D0 e D3 sobre o nível sérico da enzima lactato desidrogenase antes e após a indução de lesão hepática por etanol estão representados na Tabela 6.

Os animais que receberam somente salina apresentaram valor de LDH para o D0 e D3 de $1138,37 \pm 239,55$ e $1931,81 \pm 383,64$, respectivamente. Apesar da variação entre os dias o aumento não foi significativo ($p < 0,05$).

Os animais do grupo Tween apresentaram valores para D0 de $1343,00 \pm 296,28$ e após três dias consecutivos, D3, de tratamento apresentaram valores séricos de LDH de $1935,88 \pm 319,67$. Apesar da variação entre os dias o aumento não foi significativo ($p < 0,05$).

Os animais que receberam somente etanol apresentaram valores para D0 de $1426,33 \pm 395,24$ e três dias depois os mesmos animais receberam uma única dose de etanol e após uma hora apresentaram valores para o D3 de $1405,80 \pm 364,73$. Neste caso, o etanol não alterou significativamente os níveis da lactato desidrogenase sérica. O valor do LDH sérico dos animais do grupo que recebeu somente etanol não diferiu dos animais dos grupos que receberam apenas salina ou Tween ($p < 0,05$).

Os animais divididos em grupos, antes de receberem o EE, no dia zero (D0) apresentaram os seguintes valores de LDH sérica, $1089,50 \pm 251,91$; $1096,14 \pm 287,21$ e $935,42 \pm 153,05$. Após receberem os tratamentos por três dias consecutivos (D3) com EE nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg apresentaram os valores de $1810,00 \pm 79,47$; $1182 \pm 503,44$ e $1464,00 \pm 234,11$, respectivamente. Os valores de LDH não aumentaram após os tratamentos com EE nas doses de 25 e 50 mg/Kg. Entretanto no D3 na dose de 100 mg/Kg de EE houve aumento significativo da LDH sérica em relação ao D0.

Os animais dos grupos tratados com EE nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg apresentaram os valores de LDH para D0 de $1089,50 \pm 251,91$; $1096,14 \pm 287,21$ e $935,42 \pm 153,05$, respectivamente. Quando os animais foram tratados com EE nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg por três dias consecutivos e uma única dose de etanol (D3) apresentaram os valores de LDH sérica de $1814,40 \pm 479,27$; $3113,44 \pm 1709,64$ e $3276,50 \pm 1531,38$. Houve diferença significativa entre os dias D0 e D3. O EE não impediu a alteração do teor sérico de LDH pelo etanol.

Os animais divididos em grupos, antes de receberem o EH, no dia zero (D0) apresentaram os seguintes valores de LDH sérica, $1330,50 \pm 338,07$; $1347,11 \pm 281,04$ e $1393,44 \pm 313,64$. Após receberem os tratamentos por três dias consecutivos com EH nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg apresentaram os valores de $2337,50 \pm 441,25$; $2126,20 \pm 542,79$ e $2287,00 \pm 376,63$, respectivamente. Os valores de LDH aumentaram significativamente após os tratamentos em todas as doses de EH estudadas.

Os animais dos grupos tratados com EH nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg apresentaram valores para o D0 $1330,50 \pm 338,07$; $1347,11 \pm 281,04$ e $1393,44 \pm 313,64$, respectivamente. Os animais dos grupos tratados com EH nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg por três dias consecutivos e que receberam uma única dose de etanol ao terceiro dia (D3) apresentaram LDH sérica de $1875,66 \pm 648,53$; $1334,30 \pm 361,21$ e $1638,00 \pm 521,32$, respectivamente. Não houve diferença significativa entre os dias D0 e D3. O grupo EH em todas as doses estudadas não alterou o teor sérico de LDH dos animais.

No dia D3, o maior e menor valor da LDH apresentado foi de $3276,50 \pm 1531,38$ e $1182,80 \pm 503,44$, para os animais dos grupos tratados com EE 100 mg/Kg e EE 50 mg/Kg, respectivamente ($p < 0,001$).

Tabela 6: Efeito dos extratos hexânico ?EH? e etanólico ?EE? das folhas de *M. charantia* sobre o valor sérico da enzima lactato desidrogenase (LDH) antes e após indução de lesão hepática por etanol.

Grupo	Dose (mg/Kg)	Dose (mL)	Número animais	D0 X ± S.D.	D3 X ± S.D.
Salina	-	0,2	10	1138,37 ± 239,55 ^a	1931,81 ± 383,64 ^{a, A}
Tween 20 0,5%	-	0,2	10	1343,00 ± 296,28 ^a	1935,88 ± 319,67 ^{a, A}
Etanol	-	0,2	10	1426,33 ± 395,24 ^a	1405,80 ± 364,73 ^{a, A}
Extrato Etanólico					
EE	25	-	05	1089,50 ± 251,91 ^a	1810,00 ± 79,47 ^{a, A}
EE	50	-	05	1096,14 ± 287,21 ^a	1182,80 ± 503,44 ^{a, A}
EE	100	-	05	935,42 ± 153,05 ^a	1464,00 ± 234,11 ^{b, A}
EE + Etanol	25	-	10	1089,50 ± 251,91 ^a	1814,40 ± 479,27 ^{b, A}
EE + Etanol	50	-	10	1096,14 ± 287,21 ^a	3113,44 ± 1709,64 ^{b, B}
EE + Etanol	100	-	10	935,42 ± 153,05 ^a	3276,50 ± 1531,38 ^{b, B}
Extrato Hexânico					
EH	25	-	05	1330,50 ± 338,07 ^a	2337,50 ± 441,25 ^{b, B}
EH	50	-	05	1347,11 ± 281,04 ^a	2126,20 ± 542,79 ^{b, A}
EH	100	-	05	1393,44 ± 313,64 ^a	2287,00 ± 376,63 ^{b, B}
EH + Etanol	25	-	10	1330,50 ± 338,07 ^a	1875,66 ± 648,53 ^{a, A}
EH + Etanol	50	-	10	1347,11 ± 281,04 ^a	1334,30 ± 361,21 ^{a, A}
EH + Etanol	100	-	10	1393,44 ± 313,64 ^a	1638,00 ± 521,32 ^{a, A}

Os níveis séricos de LDH estão expressos em UI.

Letras diferentes diferem significativamente entre si. Letras minúsculas comparação entre D0 e D3, na mesma linha e letras maiúsculas comparação no D3 entre os tratamentos.

3.2.5- Efeito dos extratos hexânico e etanólico sobre o trânsito gastrointestinal em camundongos.

Os resultados do efeito dos extratos hexânico e etanólico sobre o trânsito gastrointestinal com e sem adição da goma arábica estão mostrados na tabela 7.

Os animais dos grupos sem adição de goma arábica e que receberam atropina na dose de 1 mg/Kg, por via intramuscular, não diferiram significativamente dos animais do grupo que receberam apenas solução salina e Tween ($p>0,05$).

Os animais dos grupos sem adição de goma arábica e que receberam atropina, diferiu significativamente do grupo que recebeu EE na dose de 50 mg/Kg ($p<0,001$). Entretanto, ao ser comparado atropina com EE na dose de 250 mg/Kg, verificou-se que o aumento da dose não acelerou o esvaziamento do trato ($p>0,05$).

Comparando os tratamentos sem a adição da goma arábica, notou-se que EE nas doses de 50 e 250 mg/Kg diferiram entre si, pois no grupo da dose de 50 mg/Kg induziu aumento do trânsito gastrointestinal, enquanto que a dose de 250 mg/Kg manteve o trânsito semelhante ao grupo que recebeu apenas atropina.

Avaliando-se os resultados dos animais tratados sem adição de goma arábica verificou-se que EH na dose de 50 mg/Kg induziu diferença significativa ($p<0,01$) em relação ao grupo que recebeu atropina, no entanto EH 250 mg/Kg, não acelerou o esvaziamento do trato ($p>0,05$).

Comparando os tratamentos sem a adição da goma arábica, notou-se que tanto EE quanto EH nas doses de 50 e 250 mg/Kg diferiram entre si, pois na dose de 50 mg/Kg induziu aumento do trânsito gastrointestinal, enquanto que a dose de 250 mg/Kg manteve o trânsito semelhante ao grupo que recebeu atropina (tabela 6).

No tocante aos animais dos grupos que receberam a adição da goma arábica e a administração da atropina na dose de 1 mg/Kg, por via intramuscular, verificou-se que este grupo não diferiu significativamente dos animais do grupo que recebeu Tween ($p>0,05$).

Os animais dos grupos com adição de goma arábica e que receberam atropina, não diferiu significativamente do grupo que recebeu EE na dose de 50 mg/Kg ($p>0,05$). Entretanto, ao ser comparado o grupo atropina com EE na dose de 250 e 500 mg/Kg, verificou-se que o aumento da dose acelera o esvaziamento do trato ($p<0,001$ e $p<0,01$, respectivamente).

Os animais dos grupos com adição de goma arábica e que receberam atropina, não diferiram significativamente do grupo que recebeu EH na dose de 50 mg/Kg

($p > 0,05$). Entretanto, ao ser comparado atropina com EH na dose de 250 e 500 mg/Kg, verificou-se que o aumento da dose acelera o esvaziamento do trato ($p < 0,001$).

Tabela 7: Efeito dos extratos hexânico ?EH? e etanólico ?EE? das folhas de *M. charantia* sobre o trânsito gastrointestinal em camundongos.

Tratamentos	Dose (mg/Kg)	Dose (mL/animal)	Número animais	X \pm S.D.
Salina	-	0,2	08	55,48 \pm 5,12 ^A
Tween	-	0,2	08	84,20 \pm 9,04 ^A
Tween + goma arábica	-	0,2	08	65,10 \pm 3,058 ^a
Atropina	1	-	08	67,37 \pm 7,39 ^A
Atropina + goma arábica	1	-	08	52,11 \pm 17,86 ^a
EE	50	-	08	91,50 \pm 7,74 ^B
EE	250	-	08	64,12 \pm 13,42 ^A
EE + goma arábica	50	-	08	55,61 \pm 16,28 ^a
EE + goma arábica	250	-	08	85,87 \pm 11,85 ^b
EE + goma arábica	500	-	08	72,76 \pm 19,35 ^b
EH	50	-	08	88,328 \pm 9,042 ^B
EH	250	-	08	80,86 \pm 15,08 ^A
EH + goma arábica	50	-	08	65,88 \pm 18,88 ^a
EH + goma arábica	250	-	08	86,51 \pm 13,94 ^b
EH + goma arábica	500	-	08	90,18 \pm 10,24 ^b

Letras maiúsculas diferença entre atropina e grupos que receberam extratos das folhas de *M. charantia*, sem adição da goma arábica.

Letras minúsculas diferença entre atropina e grupos que receberam extratos das folhas de *M. charantia*, com adição da goma arábica.

3.2.6 - Determinação da atividade antioxidante *in vitro* dos extratos das folhas de *Momordica charantia* pelo método de varredura do radical livre DPPH

Os resultados obtidos da atividade antioxidante *in vitro* dos extratos das folhas de *M. charantia* pelo método de varredura do radical livre DPPH estão mostrados na tabela 8.

Os resultados demonstraram que o EE das folhas de *M. charantia* nas doses de 2, 5 e 10 mg/mL apresentaram índice de varredura (IV) de 28,66%; 38,73% e 39,75%,

respectivamente. O EH das folhas de *M. charantia* nas doses de 2, 5 e 10 mg/mL apresentaram IV de 40,07%; 76,64% e 79,79%, respectivamente. Os grupos controle BHT e quercetina apresentaram IV de 90,89% e 90,32%, respectivamente.

Tabela 8: Determinação da atividade antioxidante *in vitro* dos extratos das folhas de *Momordica charantia* pelo método de varredura do radical livre DPPH.

Amostras	Dose (mg/mL)	Índice de varredura (IV%)
Extrato etanólico	2	28,66
	5	38,73
	10	39,75
Extrato hexânico	2	40,07
	5	76,64
	10	79,79
BHT (controle positivo)	0,5%	90,89
Quercetina (controle positivo)	0,5%	90,32

4- Discussão

Há muitos modelos utilizados para testar o efeito gastroprotetor de plantas, dentre esses se destaca o modelo utilizando o etanol (GÜRBÜZ *et al.*, 2000, LA CASA *et al.*, 2000). O etanol é amplamente utilizado para induzir experimentalmente úlceras gástricas (LOGUERCIO *et al.*, 1993) e toxicidade hepática em animais (PONNAPPA *et al.*, 2000).

Os danos causados pelo etanol na mucosa gástrica devem-se ao distúrbio na microcirculação da mucosa, isquemia e ao aparecimento de radicais livres, degranulação dos mastócitos, inibição das prostaglandinas e diminuição da produção de muco (OATES & HAKKINEN, 1988; SAMONINA *et al.*, 2004).

A formação de radicais livres durante a vasoconstrição promove dramáticas mudanças ao nível celular induzindo a morte celular. Como os radicais livres são extremamente reativos eles atacam principalmente os constituintes celulares, como ácido nucléico, proteínas ou lipídeos e também induz a peroxidação lipídica, levando a formação de compostos tóxicos, como aldeído e novos radicais livres (GLAVIN & SZABO, 1992). Ademais, promovem aumento da permeabilidade vascular, provocando danos visíveis à mucosa, como congestão e hemorragia (WOODS *et al.*, 1988).

No presente trabalho, a administração do etanol provocou, macroscopicamente, o aparecimento de amplas áreas de necrose e intensa hemorragia. Quando foram avaliados os escores de lesões dos grupos tratados com EE, este não induziu gastroproteção nas concentrações avaliadas, sendo a menor proteção conferida na dose de 25 mg/Kg, diferindo significativamente dos animais tratados com EH, em todas as doses estudadas, que conferiu o maior percentual de inibição de lesões gástricas, na dose de 50 mg/Kg. Este resultado está de acordo com GÜRBÜZ *et al.*, (2000), que utilizou extrato dos frutos de *M. charantia* associado ou não ao mel de abelha, por via oral, e este protegeu a mucosa gástrica dos danos causados pela administração aguda do etanol.

Os resultados do presente trabalho vêm corroborar com experimentos anteriormente desenvolvidos por LEITE (2004) quanto ao efeito citoprotetor de *M. charantia* em modelo agudo de ulceração por etanol, onde foi observado que o EH confere proteção frente à lesão gástrica observada microscopicamente e macroscopicamente por aumentar a produção do muco. Além disso, apesar da não realização da dosagem de proteínas totais, macroscopicamente pode-se inferir que há

aumento da quantidade de muco gástrico nos camundongos, principalmente quando é utilizado o EH.

No tocante ao peso relativo do fígado do grupo que recebeu apenas o etanol este foi maior que os grupos pré-tratados com os extratos EE ou EH das folhas de *M. charantia*. Esse peso está associado à esteatose hepática, demonstrando o efeito tóxico do etanol observado pela hepatomegalia.

O fígado desempenha papel homeostático fundamental no equilíbrio de numerosos processos biológicos (ETTINGER & FELDMAN, 1997). A depuração hepática depende da eficácia das enzimas metabolizadoras (MATOS & MARTINS, 2005). Um dos principais efeitos observados na lesão hepática é o aumento da atividade enzimática sérica (LEWIS *et al.*, 2006).

A alanina aminotransferase (AST, TGO) é uma enzima citosólica considerada hepatoespecífica e tem seu aumento imediato após lesão hepatocelular ou a alteração na permeabilidade da membrana celular (ETTINGER & FELDMAN, 1997).

Os níveis séricos desta enzima funcionam como um marcador que reflete tanto a necrose hepatocelular como também está relacionada à sua liberação no sangue após o dano na membrana da célula (CHOI *et al.*, 2006; JANBAZ & GILANI, 2000).

Neste estudo, os valores de referência utilizados foram do grupo controle negativo, tratado apenas com solução salina fisiológica. A utilização de uma única dose de etanol provocou elevação dos níveis séricos de AST. A administração exclusiva de EE por três dias consecutivos, nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg não diferiu significativamente do grupo controle negativo, demonstrando que o pré-tratamento com EE não é a causa de uma possível lesão hepática. Contudo, quando se avaliou o efeito do pré-tratamento com EE das folhas de *M. charantia* seguida de etanol ao terceiro dia verificou-se que o EE nas diferentes doses não foi capaz de proteger o fígado de uma possível lesão hepatocelular ou a alteração na permeabilidade da membrana celular provocada pela administração do etanol.

Ainda neste trabalho, com relação aos animais que receberam EH nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg, por três dias consecutivos seguidos da administração de etanol ao terceiro dia, este extrato demonstrou uma acentuada capacidade de proteção contra a agressão do etanol, reduzindo significativamente os níveis séricos de AST em relação ao grupo que recebeu apenas etanol, tendo sido mantido os níveis séricos de AST no D3 semelhantes ao do D0 (Tabela 4). Semelhante ao EE, no tratamento dos animais que

receberam somente EH, em todas as doses estudadas, não se verificou alteração significativa nos níveis séricos de AST.

O efeito hepatoprotetor pode ser verificado em algumas plantas medicinais através dos níveis séricos da AST. As folhas de *Cassia auriculata* demonstraram ter ação hepatoprotetora, por ser capaz de manter os níveis séricos da AST constantes após indução da lesão hepática por etanol (RAJAGOPAL *et al.*, 2003). Outra planta que também apresenta essa característica são as folhas da *Cassia occidentalis* (JAFRI *et al.*, 1999).

O aumento da enzima aspartato aminotransferase (AST, TGO) pode resultar da alteração na permeabilidade da membrana celular, necrose e inflamação. Quando a elevação da ALT está relacionada à doença hepática esta é acompanhada da elevação também de AST. Sendo assim os níveis séricos desta enzima funcionam como um marcador que reflete tanto a necrose hepatocelular como também está relacionada à sua liberação no sangue após o dano na membrana da célula (CHOI *et al.*, 2006; JANBAZ & GILANI, 2000).

Neste trabalho, a administração exclusiva de EE ou EH por três dias consecutivos, nas doses de 25, 50 e 100 mg/Kg não diferiu significativamente do grupo controle negativo, tratado apenas com solução salina, demonstrando que a administração dos respectivos extratos nestas doses, não causam lesão hepática.

Dando continuidade a análise deste trabalho, a utilização de uma única dose de etanol provocou elevação dos níveis séricos de ALT. Quando se avaliaram os valores de ALT sérica nos grupos dos animais tratados com o EE ou EH das folhas de *M. charantia* e que receberam etanol verificaram-se que os extratos nas doses estudadas não apresentaram elevação nos valores desta enzima. Dessa forma, sugere-se que EE e EH, em todas as doses estudadas foram capazes de proteger o fígado das lesões causadas pelo etanol. Este efeito possivelmente está associado a atividade antioxidante dos extratos relacionada à presença de compostos esteróides.

PRAMYOTHIN *et al.*, (2006) observaram o efeito do pré-tratamento do extrato de *Phyllanthus emblica* na hepatoproteção em lesões causadas pelo etanol através dos níveis séricos de ALT, que se mantiveram constantes. O mesmo foi verificado também por CHOI *et al.*, (2006), utilizando caule de *Acanthopanax senticosus*.

A lactato desidrogenase (LDH) é uma enzima hepática que se distribui amplamente pelos tecidos (ETTINGER & FELDMAN, 1997). Os níveis séricos dessa enzima na circulação funcionam como um marcador de danos hepáticos e são

comumente utilizados como marcadores sensíveis para o diagnóstico de doenças hepáticas (CHOI *et al.*, 2006).

Neste trabalho, a administração de EE, nas doses de 50 ou 100 mg/Kg, seguida de etanol, diferiu significativamente do grupo que recebeu apenas etanol, apresentando valores mais elevados que o grupo tratado com etanol. No entanto, a dose de 25 mg/Kg manteve os valores encontrados no etanol. Sendo assim, a administração de EE não foi capaz de manter os níveis séricos de LDH semelhantes aos valores fisiológicos.

Quando se estudou EH neste mesmo protocolo de lesão hepática, verificou-se que nas diferentes doses estudadas ele foi capaz de manter os níveis séricos da LDH semelhantes aos grupos controle, salina e veículo. Portanto, EH apresenta componentes que tentam manter a integridade celular, que possivelmente estão relacionados à sua elevada atividade antioxidante e a presença dos esteróides.

CHOI *et al.*, (2006), utilizando caule de *Acanthopanax senticosus* em pré-tratamento de lesão induzida pelo etanol, verificaram que esta planta possui o potencial de hepatoproteção através da observação dos níveis séricos da enzima LDH.

A motilidade gastrointestinal refere-se aos movimentos que misturam e circulam os conteúdos gastrintestinais e impulsionam-os ao longo do trato (BERNE *et al.*, 2004).

A atropina é uma agonista competitivo das ações da acetilcolina (ACh) e outros agonistas muscarínicos competem com estes agonistas por um local de ligação comum no receptor muscarínico. Como o antagonismo da atropina é competitivo, pode ser anulado se a concentração da ACh ou agonistas colinérgicos nos locais receptores do órgão efetor for aumentado suficientemente (LEE *et al.*, 2005).

O efeito laxativo dos extratos, EE ou EH, em altas doses, pode ser verificado pelo aumento na velocidade do trânsito gastrointestinal. Este resultado confirma o uso popular do extrato de água quente da raiz de *M. charantia* como um purgativo (CONCEIÇÃO, 1982; YESILADA *et al.*, 1999a). LI *et al.*, (2000), atribuíram este aumento da motilidade a presença de Momordicin Ic presente nos frutos desta planta que estimulam a síntese de receptores aumentando a síntese de prostaglandinas. ALENCAR (2005) utilizando EE das partes aéreas de *M. charantia* verificou que houve aumento da motilidade em cães.

Outras plantas são utilizadas popularmente como laxativas, como a *Operculina macrocarpa* (MICHELIN & SALGADO, 2004).

Quanto à atividade antioxidante esta proporciona benefícios à saúde por inibir a peroxidação lipídica (SHOBANA & NAIDU, 2000). Nos dos extratos das folhas de *M.*

charantia, verificou-se que EH teve melhor desempenho que EE. O EH apresentou um crescente poder antioxidante, que foi diretamente relacionado com o aumento da dose. Sugere-se que o EH possua uma fração rica em compostos antioxidantes, fato confirmado neste trabalho por sua ação antioxidante na mesma ordem de grandeza do padrão quercetina e BHT.

Sendo assim, os efeitos gastroprotetor e hepatoprotetor dos extratos das folhas de *M. charantia* devem estar relacionados à presença de antioxidantes que induzem a inibição da lesão tecidual, fato particularmente observado pelo melhor desempenho de EH.

5- Conclusões

- 1- Os extratos, EE e EH, das folhas de *M. charantia* apresentam esteróides e carotenos.
- 2- O EH das folhas de *M. charantia* conferiu gastroproteção em modelo de etanol associados aos escores lesão gástrica e ao pH. O EE apresentou efeito gastroprotetor em menor proporção que EH.
- 3- O efeito gastroprotetor do EH parece está associado à presença de antioxidantes.
- 4- O EH conferiu hepatoproteção observada pelos níveis séricos das transaminases, AST e ALT, e da LDH enquanto o EE apresentou efeito hepatoprotetor em menor proporção.
- 5- O efeito hepatoprotetor do EH parece está associado à presença de compostos antioxidantes.
- 6- Os extratos, EE e EH, provocam alteração no trânsito gastrintestinal, apresentando efeito pró-cinético.
- 7- O elevado potencial antioxidante de EH poderá estar associado à presença de esteróides e carotenos.

6- Perspectivas

A *Momordica charantia* demonstrou ter uma ação gastroprotetora e hepatoprotetora, abrindo uma nova perspectiva para a sua utilização prática na medicina veterinária. Além de ter demonstrado uma ação pró-cinética sobre o trânsito gastrointestinal, abrindo perspectivas para sua utilização nas desordens de motilidade do trato intestinal.

Entretanto é necessário o refinamento maior deste estudo através do isolamento dos constituintes dos extratos EE e EH que podem estar envolvidos nos mecanismos de gastroproteção e hepatoproteção, além da atividade pró-cinética dos extratos das folhas de *M. charantia* para poder ter uma aplicação prática e confiável dessa planta.

Os resultados obtidos neste estudo são bastante promissores, porém, novas pesquisas são necessárias utilizando pré e pós-tratamento crônico com os extratos, além da histologia gástrica e hepática para comprovar a atividade protetora dos extratos EE e EH. Seria também de grande valor avaliar os efeitos de EE e EH ao nível dos hepatócitos.

7. Referências Bibliográficas

ARBOS J, ZEGRI A, LOPEZ-SORIANO FJ, ARGILES JM. A simple method for determining the rate of gastrointestinal transit in the rat. Archives internationales de physiologie, de biochimie et de biophysique. v. 10, n. 2, p. 113-5,1993.

AHMED, M. B., KHATER, M. R Evaluation of the protective potential of Ambrosia maritime extract on acetaminophen-induced liver damage. Journal of Ethnopharmacology, v. 75, p. 169–174, 2001

AKAH, P. A., ORISAKWE, O. E., GAMANIEL, K. S., SHITTU, A. Evaluation of traditional medicines: II. Effect of some Nigerian folk remedies on peptic ulcer. Journal of Ethnopharmacology, v. 62, p. 123-127, 1998.

AKTAY, G., DELIORMAN, D., ERGUN ,E., ERGUN, F., YESILADA, E., CEVIK, C. Hepatoprotective effects of Turkish folk remedies on experimental liver injury. Journal of Ethnopharmacology, v. 73, p. 121–129, 2000.

ALBIERO, A.L.M.; SERTIE, J.A.A.; BACCHI, E.M. Antiulcer activity of *Sapindus saponaria* L. in the rat. Journal of Ethnopharmacology, v. 82, p. 41-44, 2002.

ALENCAR, M. M. A. Avaliação do efeito gastroprotetor do extrato etanólico de *Momordica charantia* sobre lesões gástricas induzidas por anti-inflamatório, Meloxicam®, em cães. Tese de Doutorado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2005.

AL-HOWIRINY, T., AL-SOHAIBANI, M., AL-SAID, M., AL-YAHYA, M., EL-TAHIR, K., RAFATULLAH, S. Effect of *Commiphora opobalsamum* (L.) Engl. (Balessan) on experimental gastric ulcers and secretion in rats. Journal of Ethnopharmacology, v. 98, Issue 3, p. 287-294, 2005.

ALI, L., KHAN, A.K., MAMUN, M.I., MOSIHUZZAMAN, M., NAHAR, N., NUR-E-ALAM, M., ROKEYA, B., Studies on hypoglycemic effects of fruit, pulp, seed, and whole plant of *Momordica charantia* on normal and diabetic model rats. Plant Medicine, v.59, p.408-412, 1993.

ALKOFAHI, A., ATTA, H. A. H. Pharmacology screening of the anti-ulcerogenic effects of some Jordanian medicinal plants in rats. Journal of Ethnopharmacology, v.67, p. 341-345, 1999.

AL-MOFLEH, I.A., ALHAIDER, A.A., MOSSA, J.S., AL-SOHAIBANI, M.O. RAFATULLAH, S. QURESHI, S. Protection of gastric mucosal damage by *Coriandrum sativum* L. pretreatment in Wistar albino rats. Environmental Toxicology and Pharmacology, v. 22, Issue 1, p. 64-69, 2006.

AVILA, J.R., LASTRA, C.A., MARTIN, M.J., MOTILVA, V., LUGUE, I., DELGADO, D., ESTEBAN, J., HERRERIAS, J.ROLE of endogenous sulphhydryl and neutrophil infiltration in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by piroxicam in rats. Inflammation Research, v. 45, p. 83-88, 1996.

BATISTA, L. M., BEVILÁQUA, C. M. L., MORAIS, S. M., VIEIRA, L.S. Atividade ovicida e larvicida in vitro das plantas *Spigelia anthelmia* e *Momordica charantia* contra o nematódeo *Haemonchus contortus*. *Ciência Animal*, v. 9, n.2, p. 67-73, 1999.

BHANDARKAR, M.R., KHAN, A. Antihepatotoxic effect of *Nymphaea stellata* willd., against carbon tetrachloride-induced hepatic damage in albino rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 91, p. 61-64, 2004.

BONDET, V., BRAND-WILLIAMS, V., BERSET C. Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using the DPPH free radical method. Academic Press Limited, v. 30, p. 609-615, 1997.

BRAGA, L.T. Atuação da *Momordica charantia* sobre a dermatofitose provocada por *Microsporum canis*. Dissertação 'Mestrado em Reprodução e Sanidade Animal' - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará, 2003.

BRUNTON, L.L. Agents for control of gastric acidity and treatment of peptic ulcer. In: Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, .R.W. (Eds.), *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 9th Edition. Macmillan, New York, pp. 901-915, 1996.

CARDIN R., D'ERRICO A., FIORENTINO M., CECCHETTO A., NACCARATO R., FARINATI F. *Alcohol Alcohol.*, v. 37, p. 43-48, 2002.

CHENOWETH MB, HAKE CL. The smaller halogenated aliphatic hydrocarbons. *Annual Review of Pharmacology*, v. 2, p. 363-398, 1962.

CHOI, J. S., YOON, T. J., KANG, K. R.; LEE, K. H; KIM, W. H.; SUH, Y. H.; SONG, J.; JUNG, M.H. Glycoprotein Isolated from *Acanthopanax senticosus* Protects against Hepatotoxicity Induced by Acute and Chronic Alcohol Treatment. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v. 29, n. 2, p. 306-314, 2006.

CONCEIÇÃO, M., 1982. As plantas medicinais do ano 2000. 2ª. Ed. São Paulo, TAO Ltda., p. 97-98, 1982.

COSTA, M.A.; ANDRADA, C.L.L.; VIEIRA, R.F.; SAMPAIO, F.C. *Plantas & Saúde: guia introdutório á fitoterapia*. Brasília: Governo do Distrito Federal, p.88, 1992.

CRAWFORD, D.W, BALAKENHOAN, D.H. Arterial wall oxygenation oxy radicals and atherosclerosis. *Atherosclerosis*, v. 89, p. 97-108, 1991.

CUNNICK, J., SAKAMOTO, K.; CHAPES, S. K.; FORTNER, G. W.; TAKEMOTO, D. J. Induction of tumor cytotoxic immune cells using a protein from the bitter melon (*Mormodica charantia*). *Cellular Immunology*, v.126, p.278-289, 1990.

DUKES, H. H. *Fisiologia dos animais domésticos*. Guanabara Koogan, 11⁰ ed., 1993.

DUPONT I., BODENEZ P., BERTHOU F., SIMON B., BARDOU L. G., LUCAS D. Alcohol Alcohol, v. 35, p. 98-103, 2000.

EL-BATRAN S.A.E.S., EL-GENGAIHI S.E. & EL-SHABRAWYA O.A. Some toxicological studies of *Momordica charantia* L. on albino rats in normal and alloxan diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology. v. 108, p. 236–242, 2006.

ESPÍN, J. C.; SOLER-RIVAS, C.; WICHERS, H. J. Characterization of the total free radical scavenger capacity of vegetables oils and oil fractions using 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical. Journal of Agricultural and Food Chemistry, v. 48, p. 648-656, 2000.

ETTINGER, S.J.; FELDMAN, E. C. Tratado de Medicina Interna Veterinária. Moléstia do cão e do gato. 4⁰ ed., 3^a ed. São Paulo, ed. Manole, v.2, p.106, 1997.

FARIAS, V.M. Modulação da resposta inflamatória por extratos de *Momordica charantia* em camundongos. Fortaleza, 2003. Dissertação 'Mestrado em Reprodução e Sanidade Animal? - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará.

FAVIER, L. S.; MARÍA , A.O.M.; WENDEL, G.H.; BORKOWSKI, E. J.; GIORDANO, O.S.; PELZER, L.; TONN, C.E. Anti-ulcerogenic of xanthanolide sesquiterpenes from *Xanthium cavanillesii* in rats. Journal or ethnopharmacology, v. 100, p. 260-267, 2005.

FELDMAN: Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 7th ed., 2002.

FORSELL, H. Gastric mucosal defense mechanisms. A brief review. Journal of Gastroenterology, p. 23-28, 1988.

GERMANÓ, M.P., SANOGO, R., GULIELMO, M., DE PASQUALE, R., CRISSAFI, G., BISIGNANO, G. Effects of *Pteleopsis subrosa* extracts on experimental gastric ulcers and *Helicobacter pylori*. Journal of Ethnopharmacology, v. 59, p. 167-172. 1998.

GETTY, R. Anatomia dos animais domésticos. Editora Guanabara, Koogan. 5⁰ edição., v.1, 1996.

GILANI, A.H., JABEEN, Q., GHAYUR, M.N., JANBAZ, K.H., AKHTAR, M.S. Studies on the antihypertensive, antispasmodic, bronchodilator and hepatoprotective activities of the *Carum copticum* seed extract. Journal of Ethnopharmacology. v. 98, p. 127–135, 2005.

GILJOLY, J., VILLENEUVE, J.P., MAVIER, P. Mechanism of induction of hepatic drug metabolising enzymes by ethanol I, Limited role of phospholipids. Biochemical pharmacology, v. 55 (1), p. 34–41, 1977.

GLAVIN, G.B., SZABO, S Experimental gastric mucosal injury: laroratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. FASBE J. 6, p. 825-830, 1992.

GONZALES, E., IGLESIAS, I., CARRETERO, E., VILLAR, A. Gastric Cytoprotection of Bolivian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 70, p. 329-333, 2000.

GONZALEZ, F. G., PORTELA, T. Y., STIPP, E. J., DI STASI, L. C. Antiulcerogenic and analgesic effects of *Maytenus aquifolium*, *Sorocea bomplandii* and *Zolernia ilicifolia*. *Journal of Ethnopharmacology*, v.77, p. 41-47, 2001

GOVINDARAJAN, M. V., SINGH, M., RAO. C.V., SHIRWAIKAR, A., RAWAT, A.K.S. PUSHPANGADAN, P. Antiulcer and antimicrobial activity of *Anogeissus latifolia*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 106, Issue 1, p. 57-61, 2006.

GRANGER,D.N.; KOURTHUIS. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. *Annual Review of Physiology*, v. 57, p. 311-332, 1995.

GROVER J.K & YADAV S.P. Pharmacological actions and potential uses of *Momordica charantia*: a review. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 93, p. 123–132, 2004

GÜRBÜZ, I., AKYUZ, C., YESILADA, E., SENER, B., Anti-ulceratogenic effect of *Momordica charantia* L. fruits on various ulcer models in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 7, p. 77-82, 2000.

GÜRBÜZ, I.; O'ZKANB, A.M., YESILADA,E., KUTSAL, O. Anti-ulcerogenic activity of some plants used in folk medicine of Pinarbasi (Kayseri, Turkey). *Journal of Ethnopharmacology*, 2005.

GUYTON, A.C. Tratado de fisiologia médica, 8^o ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, p.864, 1992.

HARRINSON. Medicina Interna, 14 edição, capítulo 296. Hepatite tóxica e induzida por fármacos, 1998.

HIRUMA-LIMA, C.A.; GRACIOSO, J.S.; RORIGUEZ, J.A.; HUAN, M.; NUNES, D.S.; SOUZA BRITO, A.R.M. Gastroprotective effect of essential oil from *Cróton cajucara Benth (Euphorbiaceae)*. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 69, p. 229-234, 2000.

HOEK JB, PASTORINO JG. Ethanol, oxidative stress, and cytokine-induced liver cell injury. *Alcohol*. V.27, n.1, p. 63-68, 2002

HUSAIN K., SCOTT B. R., REDDY S. K., SOMANI S. M. Chronic ethanol and nicotine interaction on rat tissue antioxidant defense system. *Alcohol*, v. 25, n.2, p. 89-97, 2001.

IFCC - Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. v.70, n.2, F19, 1976.

IVEY, K.I. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage: actions of therapeutic agents. *American Journal of Medicine*, v. 84, p. 41-48, 1988.

JAESCHKE, H, GORES, G.J, CEDEBAUM, A.I. Mechanisms of Hepatotoxicity. *Toxicological Sciences*. v. 65, p. 166-176, 2002.

JANBAZ KH, GILANI AH. Studies on preventive and curative effects of berberine on chemical-induced hepatotoxicity in rodents. *Fitoterapia*. v. 71, n.1, p. 25-33, 2000.

JAFRI, M.A., JALIS SUBHANI, M. JAVED, K. SINGH, S. Hepatoprotective activity of leaves of *Cassia occidentalis* against paracetamol and ethyl alcohol intoxication in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 66, p. 355–361, 1999.

JOSE JK, KUTTAN R. Hepatoprotective activity of *Emblica officinalis* and *Chyavanaprash*. *Journal of Ethnopharmacol.* v. 72, n. 1-2, p. 135-40. 2000.

KHAN, M.R., *Momordica charantia* and *Allium sativum*: broad-spectrum antibacterial activity. *Korean Journal of Pharmacognosy*, v. 29, p.155-158. 1998.

KIM Y. H., SHIN M. J. Effects of high taurocholate load on activities of hepatic alcohol metabolizing enzymes. *Experimental & molecular medicine*. v. 34, p.123-130, 2002.

KONTUREK, S.J., OBTULOWIEZ, W., KWIECIEU, N., OLEKSY, J. Generation of prostaglandin in gastric mucosa of patients with peptic ulcer disease. Effect of non-steroidal anti-inflammatory compounds. *Scandinavian journal of gastroenterology*, v. 19, Suppl 101, p. 75–77, 1984.

KUMAR, G., BANU, G.S., PAPPA, P.V., SUNDARARAJAN, M., PANDIAN, M. R. Hepatoprotective activity of *Trianthema portulacastrum* L. against paracetamol and thioacetamide intoxication in albino rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 92, p. 37–40, 2004.

KUSAMRAN, W.R., RATANAVILLA, A., TEPSUWAN, A. Effects of neem flowers, Thai and Chinese bitter gourd fruits and sweet basil leaves on hepatic monooxygenases and glutathione S-transferase activities, and in vitro metabolic activation of chemical carcinogens in rats. *Food and Chemical Toxicology*, v. 36, p.475-484, 1998.

KUSHIMA, H., HIRUMA-LIMA, C. A., SANTOS, M. A. VIANA, E. COELHO-FERREIRA, M. BRITO, A. R. M. S. Gastroprotective activity of *Pradosia huberi* on experimentally induced gastric lesions in rodents: Role of endogenous sulphhydryls and nitric oxide. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 101, Issues 1-3, p. 61-67, 2005.

KVIETYS, P.R., TWOHING, B., DANZEL, J., SPECIAN, R.D. Ethanol-induced injury to the rat gastric mucosa. Role of neutrophil and xantina oxidase-derived radicals. *Gastroenterology*, v. 98, p. 909-920, 1990.

LA CASA, C., VILLEGAS, I., ALARCÓN DE LA LASTRA, C., MOTILVA, V., MARTÍN CALERO, M. J. Evidence for protective and antioxidante proprieties of rutiin, a natural flavone, against ethanol induced gastric lesions. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 71, p. 45-53, 2000.

LEE, K. J., JEONG H. G. Protective effect of *Platycodi radix* on carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Food and chemical toxicology*, v. 40, p. 517-525, 2002.

LEE, W.M. Drug-induced hepatotoxicity. *The New England Journal of Medicine*, v. 349, p. 474-485, 2003.

LEITE, K.L. Atividade gastroprotetora de *Momordica charantia* em modelos experimentais *in vivo*. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza, Ceará, Brasil, 2004.

LEITE, K.L. LEITE, A.K.R.M., BRAGA, L.T., FARIAS, V.M., NUNES-PINHEIRO, D.C.S. Efeito protetor do extrato de etanólico de *Momordica charantia* L. e *Lippia sidoides* contra lesões gástricas induzidas experimentalmente. *Ciência Animal*, 2002.

LEWIS, D.A.; SHAW, G. P. A natural flavonoid and synthetic analogues protect the gastric mucosa from aspirin-induced erosions. *Journal of Nutricional Biochemistry*, v. 12, p. 95-100, 2001.

LEWIS, J.H., AHMED, M., SHOBASSY, A., PALESE, A.C. Drug-induced liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology*. v.22 ,p. 223–233, 2006

LI, Y., MATSUDA, H., YAMAHARA, J., YOSHIKAWA, M. Acceleration of gastrointestinal transit by momordin Ic in mice: possible involvement of 5-hydroxytryptamine, 5-HT₂ receptors and prostaglandins. *European Journal of Pharmacology*. V. 392, n. 1-2 , p. 71-77, 2000.

LIEBER C. S., Alcohol and the liver. *Gastroenterology*, v. 106, p. 1085-1105 ,1994.

LIEBER, C.S., DECARLI, L.M. Hepatic microsomal ethanol-oxidizing system. In vitro characteristics and adaptive properties in vivo. *Journal of Biological Chemistry* v. 245, p. 2502–2512, 1970.

LIPTAK, G.B. HUNT, V.R.D. BARRS, S.F. FOSTER, P.L.C. Tisdall, C.R. O'brien, R. Malik. Gastroduodenal ulceration in cats: eight cases and a review of the literature. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, v. 4, p. 27–42, 2002.

LIU, X. M., ZAKARIA, M. N. M, ISLAM, M. W. RADHAKRISHNAN, R., ISMAIL, A., CHEN, H. B., CHAN K., AL-ATTAS, A. Anti-inflammatory and anti-ulcer activity of *Calligonum comosum* in rats. *Fitoterapia*, v. 72, n.5, p. 487-491, 2001.

LOGUERCIO, C., TARANTO, D., BENEDUCE, F., BALANÇO, C.V., VICENTILIS, A. Gluthatione preventes ethanol-induced gastric mucosal damage and depletion of sulfhydryl compounds in humans. *Gut*, v. 34, p. 161-165, 1993.

MANABE M., TAKENAKA, R., NAKASA, T., OKINAKA, O. Induction of anti-inflammatory responses by dietary *Momordica charantia* L. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, v. 67(12), p. 2512-2517, 2003.

MATOS, F.J.A. Introdução a Fitoquímica experimental. 2 ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, Universidade Federal do Ceará, 1997.

MATOS, F.J.A. Plantas medicinais do Ceará [on-line]. <http://www.umbuzeiro.cnip.org.br>

MATOS, L. C., MARTINS, B. Hepatites tóxicas: revisão da literatura Toxic hepatitis: literature review. Medicina Interna, v. 12, n 4, 2005.

MATSUDA, H., LI, Y., MURAKAMI, T., MATSUMURA, N., YAMAHARA, J., YOSHIKAWA, M. Antidiabetic principles of natural medicines. Part III. Structure-related inhibitory activity and action mode of oleanolic acid glycosides on hypoglycemic activity. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Tokyo, v. 46, p.1399-1403. 1998.

MCNALLY, P.R. Drug-Induced Liver Disease. GI/Liver Secrets, Info Access, p. 174-175, 1996.

MILLONIG G, STADLMANN S, VOGEL W. Herbal hepatotoxicity: acute hepatitis caused by a Noni preparation (*Morinda citrifolia*). Scandinavian journal of gastroenterology, v. 40, p. 236–239, 2005.

MIZUI, T., DOTEUCHI, M. Lipid peroxidation: a possible role in gastric damage induced by ethanol in rats. Life Science, v. 38, p. 2163–2167, 1986.

MOLINA M. F., SANCHEZ-REUS I., IGLESIAS I., BENEDI J. Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects against ethanol-induced oxidative stress in mouse liver. Biological & Pharmaceutical Bulletin, v. 26, p. 1398-1402, 2003.

MURAKAMI, T., EMOTO, A., MATSUDA, H., YOSHIKAWA, M. Medicinal foodstuffs. Part XXI. Structures of new cucurbitane-type triterpene glycosides, goyaglycosides-a, -b, -c, -d, -e, -f, -g, and -h, and new oleanane-type triterpene saponins, goyasaponins I, II, and III, from the fresh fruit of Japanese *Momordica charantia* L. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, Tokyo, v. 49, p.54-63. 2001.

MUTOH, H., HIRAISHI, H., OTA, S., IVEY, K.J., TERANO, A., SUGIMOTO, T. Role of oxygen radicals in ethanol-induced damage to cultured gastric mucosal cells. The American Journal of Physiology, v. 258, p. G603–G609, 1990.

OATES, P.J., HAKKINEN, J.P. Studies on the mechanism of ethanol-induced gastric damage in rats. Gastroenterology, v.94, p. 10-21, 1988.

OKABE, S., PFEIFFER, C.J. Chronicity of acetic acid ulcer in the rat stomach. Digestive and diseases, v. 7, p. 619-629, 1972.

OLIVEIRA, F.A., CHAVES, M.H., ALMEIDA, F.R.C., LIMA JR, R.C.P., SILVA, R.M. MAIA, J.L. BRITO, G. A.A.C., SANTOS, F.A., RAO, V.S. Protective effect of - and -amyrin, a triterpene mixture from Protium heptaphyllum (Aubl.) March. trunk wood resin, against acetaminophen-induced liver injury in mice. Journal of Ethnopharmacology, v. 98, p. 103–108, 2005.

OMOREGBE, R.E., IKUEBE, O.M., IHIMIRE, I.G. Antimicrobial activity of some medicinal plants extracts on *Escherichia coli*, *Salmonella pratyphi* and *Shigella dysenteriae*. African Journal of Medical Science, v. 25, p.373-375. 1996.

PAI, R., OHTA, M., ITANI, R.M., SARFEH, I.J., TARNAWSKI, A. S. Induction of mitogenactivated protein kinase signal transduction pathway during gastric ulcer healing in rats. Gastroenterology, v. 114, p. 706-713, 1998

PIPER, D.W., STIEL, D. Pathogenesis of chronic peptic ulcer, current thinking and medical implication. Medical Progress, v. 2, p. 7-10, 1986.

PLATEL, K., SHURPALEKAR, K.S., SRINIVASAN, K. Influence of bitter gourd (*Momordica charantia*) on growth and blood constituents in albino rats. Die Nahrung, v. 37, p. 156-160. 1993.

PONNAPPA, B.C., RUBIN, E. Modeling alcohol's effects on organs in animal models. Alcohol Research & Health, v. 24, n. 2, p.93-104, 2000.

PRONKO P., BARDINA L., SATANOVSKAYA V., KUZMICH A., ZIMATKIN S., Alcohol Alcohol, v. 37, p. 229-235, 2002.

RAINSFORD, K.D. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. American Journal of Medicine, v. 107(6A), p. 27S-35S, 1999.

RAJAGOPAL, S. K., MANICKAM, P., PERIYASAMY, V.,NAMASIVAYAM, N. Activity of *Cassia auriculata* leaf extract in rats with alcoholic liver injury. Journal of Nutritional Biochemistry, v. 14, p. 452–458, 2003.

RAJESH, M.G., LATHA, M.S. Preliminary evaluation of the antihepatotoxic activity of Kamilari, a polyherbal formulation. Journal of Ethnopharmacology, v. 91, p. 99–104, 2004.

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

RAO, CH.V., SAÍRAM, K., GOEL, R.K. Experimental evaluation of Bacopa monniera on rat gastric ulceration and secretion. Indian Journal of Physiology and Pharmacology, v. 44, p. 35, 2000.

- RATES, S.M.K., 2001. Plants as source of drugs. *Toxicon*, v. 39, p. 603-613, 2001.
- ROBBINS, S. L., CONTRAN, R. S., KUMAR, V. *Patologia Estrutural e Funcional*, Cap. 9, Patologia ambiental, 4 ed., Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, p. 1231, 1989.
- ROSS, I. A. *Medicinal plants of the world – chemical constituents, traditional and modern medicinal uses*. New Jersey: Human press Totowa, 1999.
- RUJJANAWATE, C., KANJANAPOTHI, D., AMORNLERDPISON, D. The anti-gastric ulcer effect *Gynostemma pentaphyllum* Makino. *Phytomedicine*, v. 11, p. 431-435, 2004.
- RYBAK, S. M., LIN, J. J., NEWTON, D.L. *In vitro* anti-tumor activity of the plant ribosome inactivating proteins MAP30 and GAP31. *International Journal of Oncology*, n. 5, p. 88-94. 1994.
- SADASIVAN, S., LATHA, P.G., SASIKUMAR, J.M., RAJASHEKARAN, S., SHYAMAL, S. SHINE, V.J. Hepatoprotective studies on *Hedyotis corymbosa* (L.) Lam. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 106, p. 245–249, 2006.
- SAIRAM, K., RAO, C.V., DORA BABU, M., KUMAR, K.V., AGRAWAL, V.K., GOEL, R.K. Antiulceratogenic effect of methanolic extract of *Embllica officinallis*: experimental study. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 82, Issue 1, p. 1-9, 2002.
- SALIM, A.S. Removing oxygen-derived free radicals stimulates healing of ethanol induced erosive gastric in rat. *Digestion*, v. 47, p. 24-28, 1990.
- SALLIE R, TREDGER JM, WILLIAM R. *Drugs and the liver*. *Biopharmaceut Drug Disposit*, v. 12, p. 251–259, 1991.
- SAMONINA, G.E., KOPYLOVA, G.N., LUKJANZEVA, G.V., ZHUYKOVA, S.E., SMIRNOVA, E.A., GERMAN, S.A., GUSEVA, A.A. Antiulcer effects of amylin: a review. *Pathophysiology*, v. 11, p. 1-6, 2004.
- SANMUGAPRIYA, E., VENKATARAMAN, S. Studies on hepatoprotective and antioxidant actions of *Strychnos potatorum* Linn. seeds on CCl₄-induced acute hepatic injury in experimental rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 105, p. 154–160, 2006.
- SATOH, H., INADA, I., HIRATA, T., MAKI, Y. Indomethacin produces gastric ulcers in the refed rat. *Gastroenterology*, v. 81, p.719–725, 1981.
- SCARTEZZINI, P., SPERONI, E. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 71, p. 23-43, 2000.
- SCHMEDA-HIRSCHMANN, G., YESILADA, E. Traditional medicine and gastroprotective crude drugs. *Journal of Ethnopharmacology*, v.100, p. 61–66, 2005.

SHYAMAL, S., LATHA, P.G., SHINE, V.J., SUJA, S.R., RAJASEKHARAN, S., GANGA DEVI T. Hepatoprotective effects of *Pittosporum neelgherrense* Wight & Arn., a popular Indian ethnomedicine. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 107, p. 151–155, 2006.

SOCIETE FRANÇAISE DE BIOLOGIE CLINIQUE (SFBC). *Annales de biologie clinique*. v. 40, p. 160, 1982.

SHEEBA, M.S., ASHA, V.V. Effect of *Cardiospermum halicacabum* on ethanol-induced gastric ulcers in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 106, Issue 1, p. 105–110, 2006.

SHOBANA S, NAIDU KA. Antioxidant activity of selected Indian spices. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty acids*, v. 62, p. 107–110, 2000.

SOUZA, J. A. L. Plantas medicinais usadas como anti-helmintícas estudo químicode *Spigelia anthelmia* Linn. Fortaleza, 2001. Monografia ?título de bacharelado em Química?, Universidade Estadual do Ceará.

SPIRT, M.J. Stress-Related Mucosal Disease: Risk Factors and Prophylactic Therapy. *Clinical Therapeutics*, v. 26, n. 2, 2004

TARIQ, M., MOUTAERY, A.A. Menadione protects gastric mucosa against ethanol-induced ulcers. *Experimental and Toxicologic Pathology*, v. 56, p. 393–399, 2005.

THAMPI, H.B.S., MANOJ, G., LEELAMMA, S., MENON, V.P. Dietary fiber and lipid peroxidation. Effects of dietary fiber on levels of lipids and lipid peroxides in high fat diet. *Indian Journal of Experimental Biology*, v. 29, p. 563–567, 1991.

TO, K.F., CHAN, F.K.L., CHEN, A.S.L., LEE, T.L., NG, Y.P., SUNG, J.J.Y. Up-regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in human gastric ulcer. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, v. 15, p. 25-34, 2001.

TWEDT, D.C., MAGNE, M.L. Moléstia do estômago. In: Ettinger, J. S. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 3^a ed. São Paulo: Manole, 1353-1386,1992.

VALCHEVA-KUZMANOVA, S., BORISOVA, P., GALUNSKA, B. KRASNALIEV, I., BELCHEVA, A. Hepatoprotective effect of the natural fruit juice from *Aronia melanocarpa* on carbon tetrachloride-induced acute liver damage in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*, v. 56, p. 195–201, 2004.

VIRDI, J., SIVAKAMI, S., SHAHANI, S., SUTHAR, A.C., BANAVALLIKAR, M.M., BIYANI, M.K. Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*, *Journal of Ethnopharmacology* v. 88, p.107-111. 2003.

WALLACE, J.L. Recent advances in gastric ulcer therapeutics. *Current Opinion in Pharmacology*, v.5, p.1–5, 2005.

WHITTE, B.J.R. Gastrointestinal effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (DAINEs). *Fundamental & clinical pharmacology*, v. 17, p. 301-313, 2003.

WILLIAMS, S.E., TURBERG, L.A. Retardation of acid diffusion by pig gastricmucus: a potential role in mucosal protection. *Gastroenterology*, v. 79, p. 299-304, 1980.

WOODS, K.L., SMITH, L., GRAHAM, D.Y. Intra gastric accumulation of Evan's as a method for assessing aspirin – induced acute gastric mucosal injury in humans. *Digestive diseases and sciences*, n. 33 (7), p. 733-769, 1988.

WONG, C. L., WAY, M. K. effects of aspirin and paracetamol on naloxone reversal or morphine-induced inhibition of gastrointestinal propulsion in mice. *European Journal of Pharmacology*. v. 73, p. 11-19, 1981.

XIE, H., HUANG, S., DENG, H., WU, Z., JI, A. Study on chemical components of *Momordica charantia*. *Zhong Yao Cai*. v. 21, p. 458-459, 1998.

YE, Y.N., LIU, E.S.L., LI, Y., SO, C.C.M., CHOI, H.P., SHENG, H.P., LEE, S.S., CHO, C.H. Protective effect of polysaccharides-enriched fraction from *Angelica senensis* on hepatic injury. *Life Sciences*. V.69, p. 637-646, 2001.

YÉPEZ, B., ESPINOSA, M., LÓPEZ, S., BOLAÑOS, G. Producing antioxidant fractions from herbaceous matrices by supercritical fluid extraction. *Fluid Phase Equilibria*, v. 194, p. 879, 2002.

YESILADA, E., SEZIK, E., HONDA, G., TAKAISHI, Y., TAKEDA, Y., TANAKA, T. Traditional medicine in Turkey IX: folk medicine in north-west Anatolia. *Journal of Ethnopharmacology* v. 64, p.199-206, 1999 a.

YESILADA, E., GÜRBUZ, I., SHIBATA, H. Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity. *Journal of Ethnopharmacology* v. 66, p. 289-293, 1999 b.

YETKIN, G.; ÇELEBI, N.; ÖZER, Ç.; GÖNÜL, B.; ÖZÖZÜL, C. The healing effect of TGF- α on gastric ulcer induced by acetylsalicylic acid in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, p. 163-172, 2004.

YUAN, Y.R., Y.N., XIONG, J.P., XIA, Z.X. Three-dimensional structure of beta-momorcharin at 2.55 Å resolution. *Acta Crystallographica Section D-Biological Crystallography* v. 55, p.1144-1151, 1999.

YURI N. CLEMENT, ARLENE F. WILLIAMS. Protection against paracetamol-induced hepatic injury by prazosin pre-treatment in CD-1 mice. *Mutation Research*, v. 579, p. 182–188, 2005.

ZIMMERMAN, B.J.,GRANGER, D.N. Oxygen free radicals and the gastrointestinal tract: role in ischemia-reperfusion injury. *Hepatology Gastroenterology*, v. 41, p. 337-342, 1994.

ANEXOS

Atividade hepatoprotetora dos extratos etanólico e hexânico das folhas de

***Momordica charantia* L.**

Hepatoprotector activity of the hexanic and ethanolic extracts of *Momordica charantia*

L. leaves

Barbara Sucupira Pereira, Diana Célia Sousa Nunes-Pinheiro e Patrícia Araújo

Rodrigues

Trabalho originado da Dissertação de Mestrado do primeiro autor. Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual

do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil.

Artigo submetido à revista **Acta Scientiae Veterinariae**

**Atividade hepatoprotetora dos extratos etanólico e hexânico das folhas de
Momordica charantia L.**

Hepatoprotector activity of the hexanic and ethanolic extracts of *Momordica charantia*

L. leaves

Barbara Sucupira Pereira, Diana Célia Sousa Nunes-Pinheiro e Patrícia Araújo

Rodrigues

Trabalho originado da Dissertação de Mestrado do primeiro autor. Programa de Pós-graduação em Ciências Veterinárias, Faculdade de Veterinária, Universidade Estadual do Ceará, Fortaleza, Ceará, Brasil.

CORRESPONDENCIA D.C.S. Nunes-Pinheiro [diana@uece.br Fone Fax 85
31019840]

RESUMO

A *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) é empregada na medicina tradicional popular por suas diversas propriedades biológicas e farmacológicas. O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade hepatoprotetora dos extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) das folhas de *M. charantia* no modelo de lesão hepática induzida pelo etanol. Camundongos Swiss machos foram pré-tratados com os EH ou EE (25, 50 ou 100 mg.kg⁻¹), dissolvidos em salina e 0,5% Tween 20, por via oral, uma vez ao dia durante 3 dias. Grupos controle foram pré-tratados com os mesmos volumes de salina 0,9% e 0,5% Tween 20 da mesma maneira. A lesão hepática aguda foi induzida por etanol (0,2 mL/animal) no terceiro dia. A avaliação dos tratamentos foi feita quanto aos

parâmetros bioquímicos séricos das enzimas aspartato aminotransferase (AST), alanina aminotransferase (ALT) e lactato desidrogenase (LDH). Foi medida a atividade antioxidante de EE e EH por método de varredura de radicais livres, e realizado o estudo fitoquímico dos extratos. A administração de etanol foi associada a aumento de AST e ALT ($p < 0,01$), mas não do LDH. O pré-tratamento com EH preveniu os aumentos tanto dos níveis de AST quanto ALT ($p < 0,05$), enquanto o pré-tratamento com EE preveniu apenas o aumento da ALT. O estudo fitoquímico revelou a presença de esteróides para ambos os extratos, e um maior potencial antioxidante para EH. O EH é hepatoprotetor neste modelo, enquanto o EE apresenta efeito apenas parcial. O maior potencial antioxidante do EH pode explicar os resultados observados.

Descritores: *Momordica charantia*, Cucurbitaceae, etanol, Alanina aminotransferase, Aspartato aminotransferase, Lactato desidrogenase.

ABSTRACT

Momordica charantia L. (Cucurbitaceae) is commonly used in popular medicine based on its biological and pharmacological properties. The objective of this paper was to evaluate hepatoprotective effects of hexanic (HE) and ethanolic (EE) extracts of the leaves of *M. charantia* in the hepatic lesion induced by ethanol. Male Swiss mice were pre-treated with EE or EH (25, 50 or 100 mg.kg⁻¹) p.o. once a day for three days. Control groups received saline and tween 20. Liver lesion was induced by the administration of ethanol (0.2 ml/mice) in the third day. Evaluation of treatments was based in the seric levels of alanine amino transferase (ALT), aspartate amino transferase (AST) and lactato deshydrogenase (LDH). Antioxidant activity of the extracts was

measured by free radical scavenging, and a phytochemical analysis of the extracts was done. Ethanol administration was associated with elevations in the levels of ALT and AST ($p < 0.01$), but not with LDH. HE pre-treatment prevented both AST and ALT elevation ($p < 0.05$), while EE only prevented ALT elevation. Phytochemical analyses showed only the presence of steroids in the extracts, and a higher antioxidant activity for the HE. The HE is hepatoprotector in this model, while EE presents only partial effect. Higher antioxidant activity of HE may explain this difference.

Key words. *Momordica charantia*, Cucurbitaceae, ethanol, Alanine amino transferase, Aspartate amino transferase, Lactato deshydrogenase.

INTRODUÇÃO

As hepatopatias representam um importante problema na saúde mundial. O fígado é um órgão de grande importância, pois possui um papel essencial para a manutenção do equilíbrio biológico dos vertebrados. Dentre as funções por ele executadas tem-se: o metabolismo de produtos químicos; metabolismo dos lipídeos, dos carboidratos e das proteínas; além da coagulação sanguínea e imunomodulação [18].

Para o tratamento de distúrbios do fígado utilizam-se drogas convencionais ou sintéticas, entretanto são às vezes inadequadas e podem ter efeitos adversos sérios. Dessa forma, remédios populares de origem vegetal têm sido usados para tratar doenças hepatobiliares e estudos recentes mostraram seus benefícios [1].

No Nordeste brasileiro a *M. charantia* é encontrada em abundância e foram descritas onze espécies que são próprias da região. Muitas pesquisas têm sido feitas com essas espécies, suas folhas foram utilizadas oralmente na forma de infusão e cozimento

como antidiarréico e anti-reumático [14]. O extrato etanólico das folhas demonstrou atividades contra o *Haemonchus contortus* [3], antiinflamatória [9], antifúngica contra *Microsporium canis* em camundongos e coelhos [5] e gastroprotetora [13, 2]. Os extratos das folhas (aquoso, etanólico e metanólico) têm demonstrado atividade antimicrobiana [12] enquanto o extrato etanólico dos frutos demonstrou atividade antiulceratogênica [10] e hepatotóxico [7]. Os extratos das folhas não são nefrotóxicos, nem hepatotóxicos em baixas doses, não alteram o consumo de alimentos, o ganho de peso ou os parâmetros hematológicos [15, 19].

Devido à carência de relatos quanto à atividade hepatoprotetora das folhas o presente trabalho tem por objetivo avaliar a atividade hepatoprotetora dos extratos etanólico e hexânico das folhas de *M. charantia* L. em modelo de lesão aguda por etanol.

MATERIAIS E MÉTODOS

Preparo dos extratos e Estudo fitoquímico

A *M. charantia* foi coletada pela manhã no mês de Março de 2005, nas proximidades do Aeroporto Internacional de Fortaleza, Fortaleza, Ceará. A planta foi identificada no Herbário Prisco Bezerra do Departamento de Botânica e Biologia da Universidade Federal do Ceará (UFC), onde foi depositada, recebendo o “voucher” de número 32441.

Os extratos hexânico e etanólico foram preparados a partir das folhas de *M. charantia*. Para o preparo do extrato hexânico, as folhas secas foram submersas em hexano por sete dias. A solução obtida foi filtrada e evaporada a 69°C, obtendo-se o

extrato hexânico ?EH?. O resíduo do material ficou exposto ao hexano por três dias em repouso para evaporação do hexano residual e, posteriormente, foi submerso em etanol por sete dias, para obtenção do extrato etanólico ?EE?, que após filtração foi evaporado a 78,5°C. Os extratos obtidos, EH e EE, foram diluídos em solução de NaCl 0,9% acrescida de 0,5% de Tween 20 e administrados aos camundongos por via oral nas concentrações de 25, 50 ou 100 mg.kg⁻¹ de acordo com o protocolo experimental.

Os testes fitoquímicos foram realizados para identificar ou não fenóis, taninos, leucoantocianidinas, catequinas, flavonas, flavonóis, flavononas, flavanonóis, xantonas, triterpenóides, saponinas, resinas, esteróides e alcalóides [14].

Animais

Camundongos “Swiss”, machos, entre 2 e 4 meses, oriundos do Biotério Central da Universidade Federal do Ceará, foram separados em grupos, mantidos em caixas plásticas assépticas, submetidos a um regime de 12 horas de luz e alimentados com água e ração *ad libitum*. Antes de cada experimento os animais foram mantidos em jejum de 18 horas recebendo água a vontade.

O protocolo de pesquisa foi conduzido segundo as normas do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA).

Efeito do pré-tratamento com os extratos hexânico e etanólico em modelo de hepatotoxicidade aguda induzido por etanol sobre parâmetros enzimáticos séricos.

Os parâmetros séricos que avaliam a atividade hepática foram medidos através das enzimas alanina aminotransferase (AST) e aspartato aminotransferase (ALT) além da lactato desidrogenase (LDH).

O sangue dos animais foi coletado através do plexo retro-orbital antes de iniciar os tratamentos e no terceiro dia após o final dos tratamentos e indução de lesão por etanol. Foi utilizado o soro individual dos animais de cada grupo em aparelho de automação (BP 3000 PLUS[?], WIENER) para a determinação dos valores séricos das enzimas, seguindo as instruções dos fabricantes dos Kits. As dosagens de AST, ALT e LDH foram expressas em unidades internacionais (UI).

Todos os soros foram congelados a -20°C por no máximo 3 dias e ao serem descongelados não mais foram utilizados.

Determinação da atividade antioxidante *in vitro*

Para a avaliação da atividade antioxidante foi utilizado o método de varredura de radical livre, DPPH (1,1-difenil-2-picrihidrazil) [4]. Nesta técnica, uma solução fortemente corada de um radical livre foi tratada com uma solução do composto químico. Em um tubo de ensaio, colocou-se 3,9 mL de uma solução do radical livre DPPH a $6,5 \times 10^{-5}$ M em metanol. Em seguida foi adicionado ao tubo 0,1 mL da solução etanólica ou hexânica do extrato (2000, 5000 ou 10.000 ppm) e a absorbância máxima foi medida a 515 nm durante uma hora. O teste foi realizado em triplicata e os resultados foram expressos em índice de varredura de radicais livres (IV %) [20].

Análise estatística

Para a análise dos resultados das dosagens séricas de AST, ALT e LDH foi utilizado ANOVA seguido do teste de Tukey ($P < 0,05$).

RESULTADOS

Lesão hepática induzida pelo etanol

O grupo de animais que recebeu somente etanol (grupo etanol) apresentou elevação significativa nos níveis séricos de ALT e AST ($p < 0,01$) em relação aos grupos salina e Tween não tratados com etanol (Tabelas 1 e 2).

Efeito do Extrato Etanólico (EE) sobre a lesão hepática

O pré-tratamento dos animais com EE nas três doses estudadas preveniu a elevação de ALT associado ao etanol ($p < 0,05$) (Tabela 2), porém não preveniu a elevação de AST (Tabela 1). A administração exclusiva de EE não foi associada à elevação das aminotransferases.

Efeito do Extrato Hexânico (EH) sobre a lesão hepática

O pré-tratamento com EH nas três doses estudadas preveniu tanto o aumento da AST (tabela 1) quanto da ALT induzidas pelo etanol ($p < 0,05$) (Tabela 2). Da mesma forma que o EE, a administração exclusiva do EH não foi associada à elevação das enzimas.

Atividade antioxidante e análise fitoquímica dos extratos

Os resultados demonstraram que o EE das folhas de *M. charantia* nas doses de 2, 5 e 10 mg.mL⁻¹ apresentaram índice de varredura (IV) de 28,66%; 38,73% e 39,75%, respectivamente. O EH das folhas de *M. charantia* nas doses de 2, 5 e 10 mg.mL⁻¹ apresentaram IV de 40,07%; 76,64% e 79,79%, respectivamente. Os testes fitoquímicos realizados identificaram apenas a presença de esteróides em ambos os extratos.

DISCUSSÃO

As enzimas ALT e AST são consideradas hepatoespecífica e têm seu aumento imediato após lesão hepatocelular ou a alteração na permeabilidade da membrana celular [8], sendo assim funciona como um marcador sérico [6].

EE nas diferentes doses não foi capaz de proteger o fígado de uma possível lesão hepatocelular ou de uma alteração na permeabilidade da membrana celular provocada pela administração do etanol. Já o EH demonstrou uma acentuada capacidade de proteção contra a agressão do etanol, reduzindo significativamente os níveis séricos de ALT em relação ao grupo que recebeu apenas etanol, tendo sido mantido os níveis séricos de ALT no D3 semelhantes ao do D0 (Tabela 1).

Neste trabalho, uma única dose de etanol provocou elevação dos níveis séricos de TGP. Quando se avaliaram os valores de TGP sérica nos grupos dos animais tratados com o EE ou EH das folhas de *M. charantia* e que receberam etanol verificaram-se que os extratos nas doses estudadas não apresentaram elevação nos valores desta enzima. Dessa forma, sugere-se que EE e EH, em todas as doses estudadas foram capazes de

proteger o fígado das lesões causadas pelo etanol. Este efeito possivelmente está associado à atividade antioxidante dos extratos.

O efeito hepatoprotetor pode ser verificado em algumas plantas medicinais através dos níveis séricos da AST e ALT. As folhas de *Cassia auriculata* demonstraram ter ação hepatoprotetora, mantendo os níveis séricos da ALT constantes após indução da lesão hepática por etanol [17]. Outra planta que também apresentou esse efeito foi a *Cassia occidentalis* [11]. O pré-tratamento com o extrato de *Phyllanthus emblica* apresenta hepatoproteção em lesões causadas pelo etanol verificado através dos níveis séricos de AST, que se mantiveram constantes [16]. O mesmo foi verificado utilizando extratos de caule de *Acanthopanax senticosus* [6].

A lactato desidrogenase (LDH) é uma enzima hepática que se distribui amplamente pelos tecidos [8]. Os níveis séricos dessa enzima na circulação funcionam como um marcador de danos hepáticos e são comumente utilizados como marcadores para o diagnóstico de doenças hepáticas [6].

O uso de EH neste protocolo foi capaz de manter os níveis séricos da LDH semelhantes aos grupos etanol, salina e 0,5% Tween 20 (Tabela 3). Portanto, EH apresenta componentes que tentam manter a integridade celular, e que possivelmente estão relacionados à sua elevada atividade antioxidante.

A utilização do extrato de caule de *Acanthopanax senticosus* em pré-tratamento de lesão induzida pelo etanol, possui potencial de hepatoproteção, fato observado pelos níveis séricos da enzima LDH [6].

Quanto à atividade antioxidante dos extratos das folhas de *M. charantia*, verificou-se que EH teve o melhor desempenho. EH apresentou um crescente poder antioxidante, que foi diretamente relacionado com o aumento da dose.

CONCLUSÃO

O efeito hepatoprotetor dos extratos (EH e EE) das folhas de *M. charantia* avaliado pelas enzimas séricas (AST, ALT e LDH) deve estar relacionado à presença de fortes substâncias antioxidantes que induzem a inibição da lesão tecidual, principalmente o EH que apresentou um melhor desempenho neste modelo.

Agradecimentos. Ao CNPq pela bolsa de mestrado e ao Laboratório de Produtos Naturais da UECE pelo suporte técnico.

REFERÊNCIAS

- 1 Aktay G., Deliorman D., Ergun E., Ergun F., Yesilada E. & Cevik C. 2000.** Hepatoprotective effects of Turkish folk remedies on experimental liver injury. *Journal of Ethnopharmacology*. 73: 121–129.
- 2 Alencar M.M.A. 2005.** Avaliação do efeito gastroprotetor do extrato etanólico de *Momordica charantia* sobre lesões gástricas induzidas por anti-inflamatório, Meloxicam®, em cães. 149f. Fortaleza, Ce. Tese. (Mestrado em Reprodução e Sanidade Animal) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará.
- 3 Batista L.M., Beviláqua C.M.L., Morais S.M. & Vieira L.S. 1999.** Atividade ovicida e larvicida *in vitro* das plantas *Spigelia anthelmia* e *Momordica charantia* contra o nematódeo *Haemonchus contortus*. *Ciência Animal*. 9: 67-73.

4 Bondet V., Brand-Williams V. & Berset C. 1997. Kinetics and mechanisms of antioxidant activity using the DPPH free radical method. *Academic Press Limited*. 30: 609-615.

5 Braga L.T. 2003. Atuação da *Momordica charantia* sobre a dermatofitose provocada por *Microsporum canis*. 60f. Fortaleza, Ce. Dissertação 'Mestrado em Reprodução e Sanidade Animal? - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará.

6 Choi J.S., Yoon T.J., Kang K.R., Lee K.H., Kim W.H., Suh Y.H., Song J. & Jung M.H. 2006. Glycoprotein isolated from *Acanthopanax senticosus* protects against hepatotoxicity induced by acute and chronic alcohol treatment. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 29: 306-314.

7 El-Batran S.A.E.S., El-Gengaihi S.E. & El-Shabrawya O.A. 2006. Some toxicological studies of *Momordica charantia* L. on albino rats in normal and alloxan diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 108: 236–242.

8 Ettinger S.J. & Feldman E.C. 1997. *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 4ª ed., São Paulo: Ed Manole LTDA, v.2, 3020p.

9 Farias V.M. 2003. Modulação da resposta inflamatória por extratos de *Momordica charantia* em camundongos. 60f. Fortaleza, Ce. Dissertação 'Mestrado em Ciências Veterinárias? - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará.

10 Gürbüz I., Akyuz C., Yesilada E. & Sener B. 2000. Anti-ulceratogenic effect of *Momordica charantia* L. fruits on various ulcer models in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 7: 77-82.

- 11 Jafri M.A., Subhani M.J., Javed K. & Singh S. 1999.** Hepatoprotective activity of leaves of *Cassia occidentalis* against paracetamol and ethyl alcohol intoxication in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 66: 355–361.
- 12 Khan M.R. 1998.** *Momordica charantia* and *Allium sativum*: broad-spectrum antibacterial activity. *Korean Journal of Pharmacognosy*. 29: 155-158.
- 13 Leite K.L. 2004.** Atividade gastroprotetora de *Momordica charantia* em modelos experimentais *in vivo*. 84f. Fortaleza, Ce. Dissertação Mestrado em Reprodução Ciências Veterinárias? - Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Estadual do Ceará.
- 14 Matos F.J.A. 1997.** *Introdução a Fitoquímica Experimental*. 2ª ed. Fortaleza: Imprensa Universitária, Universidade Federal do Ceará. 139f .
- 15 Platel K., Shurpalekar K.S. & Srinivasan K. 1993.** Influence of bitter gourd (*Momordica charantia*) on growth and blood constituents in albino rats. *Die Nahrung*. 37: 156-160.
- 16. Pramyothin P., Samosorn P., Pongshompoo S. & Chaichantipyuth C. 2006.** The protective effects of *Phyllanthus emblica* Linn. extract on ethanol induced rat hepatic injury. *Journal of Ethnopharmacology*.107:361-364.
- 17 Rajagopal S.K., Manickam P., Periyasamy V. & Namasivayam N. 2003.** Activity of *Cassia auriculata* leaf extract in rats with alcoholic liver injury. *Journal of Nutritional Biochemistry*. 14: 452–458.
- 18 Rajesh M.G. & Latha M.S. 2004.** Preliminary evaluation of the antihepatotoxic activity of Kamilari, a polyherbal formulation. *Journal of Ethnopharmacology*. 91: 99–104.

19 Viridi J., Sivakami S., Shahani S., Suthar A.C., Banavalikar M.M. & Biyani

M.K. 2003. Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*.

Journal of Ethnopharmacology. 88: 107-111.

20 Yepéz B., Espinosa M., López S. & Bolamos G. 2002. Producing antioxidant

fractions from herbaceous matrices by supercritical fluid extraction. *Fluid Phase*

Equilibria. 194: 879.

Tabela 1. Atividade da enzima sérica aspartato aminotransferase (AST) no início (D0) e após três dias (D3) de tratamento com os extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) das folhas de *M. charantia* com e sem indução de lesão hepática por etanol no terceiro dia.

Os valores são expressos em $\text{media} \pm \text{dp}$.

Grupos	Dose (mg.kg-1 ou mL)	Número animais	D0	D3
Salina	0,2	10	78,33 \pm 23,02 ^a	80,63 \pm 21,97 ^{a,A}
0,5% Tween 20	0,2	10	87,10 \pm 23,60 ^a	90,30 \pm 16,15 ^{a,A}
Etanol	0,2	10	94,80 \pm 25,90 ^a	142,12 \pm 51,74 ^{b,B}
EE	25	05	72,42 \pm 16,60 ^a	109,00 \pm 10,95 ^{a,A}
EE	50	05	84,66 \pm 15,26 ^a	79,20 \pm 12,53 ^{a,A}
EE	100	05	71,42 \pm 12,56 ^a	98,00 \pm 10,41 ^{a,A}
EE + Etanol	25	10	72,42 \pm 16,60 ^a	201,42 \pm 53,41 ^{b,C}
EE + Etanol	50	10	84,66 \pm 15,26 ^a	155,92 \pm 46,03 ^{b,B}
EE + Etanol	100	10	71,42 \pm 12,56 ^a	119,61 \pm 33,82 ^{b,B}
EH	25	05	78,50 \pm 33,37 ^a	90,00 \pm 11,91 ^{a,A}
EH	50	05	73,00 \pm 14,76 ^a	113,0 \pm 22,92 ^{a,A}
EH	100	05	90,50 \pm 17,91 ^a	116,0 \pm 21,00 ^{a,A}
EH + Etanol	25	10	78,50 \pm 33,37 ^a	79,77 \pm 20,58 ^{a,A}
EH + Etanol	50	10	73,00 \pm 14,76 ^a	75,30 \pm 12,24 ^{a,A}
EH + Etanol	100	10	90,50 \pm 17,91 ^a	76,30 \pm 21,44 ^{a,A}

Os níveis séricos de AST estão expressos em UI. Letras diferentes diferem significativamente entre si ($p < 0,05$). Letras minúsculas comparação entre D0 e D3, na mesma linha e letras maiúsculas comparação no D3 entre os tratamentos.

Tabela 2. Atividade da enzima sérica alanina aminotransferase (ALT) no início (D0) e após três dias (D3) de tratamento com os extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) das folhas de *M. charantia* com e sem indução de lesão hepática por etanol no terceiro dia. Os valores são expressos em $\text{media} \pm \text{dp}$.

Grupos	Dose (mg.kg-1 ou mL)	Número animais	D0	D3
Salina	0,2	10	63,60 \pm 17,44 ^{a,A}	50,27 \pm 10,86 ^{a,A}
0,5% Tween 20	0,2	10	55,40 \pm 12,50 ^{a,A}	58,12 \pm 17,70 ^{a,A}
Etanol	0,2	10	61,70 \pm 16,15 ^{a,A}	86,40 \pm 52,80 ^{b,B}
EE	25	05	45,57 \pm 7,54 ^a	56,00 \pm 6,97 ^{a,A}
EE	50	05	48,16 \pm 5,19 ^a	49,66 \pm 9,97 ^{a,A}
EE	100	05	56,00 \pm 16,35 ^a	50,60 \pm 4,82 ^{a,A}
EE + Etanol	25	10	45,57 \pm 7,54 ^a	39,54 \pm 10,52 ^{a,A}
EE + Etanol	50	10	48,16 \pm 5,19 ^a	38,30 \pm 16,07 ^{a,A}
EE + Etanol	100	10	56,00 \pm 16,35 ^a	47,30 \pm 15,09 ^{a,A}
EH	25	05	47,88 \pm 14,59 ^a	50,40 \pm 2,05 ^{a,A}
EH	50	05	43,12 \pm 9,26 ^a	67,60 \pm 9,22 ^{a,A}
EH	100	05	41,50 \pm 4,53 ^a	60,33 \pm 9,03 ^{a,A}
EH + Etanol	25	10	47,88 \pm 14,59 ^a	48,80 \pm 13,32 ^{a,A}
EH + Etanol	50	10	43,12 \pm 9,26 ^a	42,30 \pm 9,03 ^{a,A}
EH + Etanol	100	10	41,50 \pm 4,53 ^a	50,70 \pm 20,27 ^{a,A}

Os níveis séricos de ALT estão expressos em UI. Letras diferentes diferem significativamente entre si ($p < 0,05$). Letras minúsculas comparação entre D0 e D3, na mesma linha e letras maiúsculas comparação no D3 entre os tratamentos.

Tabela 3. Atividade da enzima sérica lactato desidrogenase (LDH) no início (D0) e após três dias (D3) de tratamento com os extratos hexânico (EH) e etanólico (EE) das folhas de *M. charantia* com e sem indução de lesão hepática por etanol no terceiro dia. Os valores são expressos em $\text{media} \pm \text{dp}$.

Grupos	Dose (mg.kg-1 ou mL)	Número Animais	D0	D3
Salina	0,2	10	1138,37 ± 239,55 ^a	1931,81 ± 383,64 ^{a,A}
0,5% Tween 20	0,2	10	1343,00 ± 296,28 ^a	1935,88 ± 319,67 ^{a,A}
Etanol	0,2	10	1426,33 ± 395,24 ^a	1405,80 ± 364,73 ^{a,A}
EE	25	05	1089,50 ± 251,91 ^a	1810,00 ± 79,47 ^{a,A}
EE	50	05	1096,14 ± 287,21 ^a	1182,80 ± 503,44 ^{a,A}
EE	100	05	935,42 ± 153,05 ^a	1464,00 ± 234,11 ^{b,A}
EE + Etanol	25	10	1089,50 ± 251,91 ^a	1814,40 ± 479,27 ^{b,A}
EE + Etanol	50	10	1096,14 ± 287,21 ^a	3113,44 ± 1709,64 ^{b,A}
EE + Etanol	100	10	935,42 ± 153,05 ^a	3276,50 ± 1531,38 ^{b,A}
EH	25	05	1330,50 ± 338,07 ^a	2337,50 ± 441,25 ^{b,A}
EH	50	05	1347,11 ± 281,04 ^a	2126,20 ± 542,79 ^{b,A}
EH	100	05	1393,44 ± 313,64 ^a	2287,00 ± 376,63 ^{b,A}
EH + Etanol	25	10	1330,50 ± 338,07 ^a	1875,66 ± 648,53 ^{a,A}
EH + Etanol	50	10	1347,11 ± 281,04 ^a	1334,30 ± 361,21 ^{a,A}
EH + Etanol	100	10	1393,44 ± 313,64 ^a	1638,00 ± 521,32 ^{a,A}

Os níveis séricos de LDH estão expressos em UI. Letras diferentes diferem significativamente entre si ($p < 0,05$). Letras minúsculas comparação entre D0 e D3, na mesma linha e letras maiúsculas comparação no D3 entre os tratamentos.