



Medidas morfométricas da prole de ratas Wistar tratadas com o extrato seco das folhas de *Azadirachta indica* A. Juss. (Meliaceae)

Danielle Milany Fernandes Silva^{1*} (IC), Carlos Eduardo Lacerda Ramalho² (PG), Grazielle Alícia Batista Caixeta² (PG), Diego dos Santos Reis¹ (IC), Micaelle Cristina de Oliveira¹ (IC), Joelma Abadia Marciano de Paula² (PQ), Vanessa Cristiane Santana Amaral^{1,2} (PQ)

¹ Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais e Sintéticos. Universidade Estadual de Goiás (UEG). Câmpus Central: Anápolis - GO.

² Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde. Universidade Estadual de Goiás (UEG). Câmpus Central: Anápolis - GO.

E-mail: daniellemilanyfs26@gmail.com

Azadirachta indica A. Juss. (Meliaceae), conhecida popularmente como Neem, apresenta atividade anti-inflamatória, antimicrobiana, antitumoral e hipoglicemiante. Os efeitos do uso das folhas desta espécie vegetal sobre o desenvolvimento fetal ainda são pouco compreendidos. Diante disso, este estudo avaliou se o tratamento com Neem durante a gestação altera as medidas morfométricas fetais. Ratas Wistar prenhes receberam o extrato seco das folhas de *A. indica*, por via oral (gavagem), do dia gestacional (DG) 0 ao 20. No DG 21 as fêmeas foram anestesiadas e submetidas à cesariana. Os fetos foram removidos dos cornos uterinos para registro das medidas ântero-posterior do crânio, látero-lateral do crânio, ântero-posterior do tórax, látero-lateral do tórax, crânio-caudal e cauda. Os resultados parciais apontaram redução da medida crânio-caudal dos fetos do grupo 1200 mg/kg quando comparados aos dos grupos veículo e 600 mg/kg.

Palavras-chave: Gestação. Neem. Toxicidade fetal.

Introdução

Segundo Calixto (2000), o Brasil possui a maior concentração de diversidade genética vegetal do mundo, o que corresponde a aproximadamente 20% da reserva mundial. A grande abundância vegetativa presente no país culmina em uma maior concentração de espécies que contenham a presença de metabólitos secundários responsáveis por propriedades medicinais. Deste modo, o investimento em pesquisas voltadas à fabricação de fitoterápicos é de suma importância, visto que há uma grande fonte de produtos naturais biologicamente ativos para serem





utilizados como matéria-prima no país (BRASIL, 2006).

Apesar da diversidade de espécies vegetais existentes, somente uma pequena parcela é conhecida, pesquisada e utilizada. Dentre elas, destaca-se a *Azadirachta indica* A. Juss., conhecida popularmente como Nim ou Neem (BITE-COURT, 2006). Esta planta apresenta vários constituintes fitoquímicos como quercetina, liminoides, azadiractina e nimbidina distribuídos em seus órgãos vegetais (SANI *et al.*, 2020). A presença destas substâncias químicas está associada às propriedades antidiabética (WU *et al.*, 2014), antitumoral (WU *et al.*, 2014), antioxidante (ALI *et al.*, 2015), antibacteriana (LIU *et al.*, 2014) e anti-inflamatória (SANI *et al.*, 2020) desta espécie.

Considerando que *A. indica* tem sido muito utilizada pela população no tratamento de várias doenças, é necessário avançar com as pesquisas sobre o seu potencial toxicológico. Dentro desta perspectiva, este estudo avaliou se o tratamento com o extrato seco das folhas de *A. indica* durante a gestação altera as medidas morfométricas fetais.

Material e Métodos

Preparação do extrato seco

A coleta das folhas de *A. indica* foi realizada na cidade de Santo Antônio – GO (S16° 30' 26,0994"; O 49° 16' 58,8720"; Altitude: 821 m). Em seguida, as folhas foram lavadas com água, secas em estufa com circulação forçada de ar e trituradas em moinho de facas. O material pulverizado foi colocado em maceração em etanol 30% (p/p). Utilizou-se a percolação e a rotaevaporação para a preparação do extrato líquido. O extrato foi seco em *spray dryer*.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Universidade Estadual de Goiás sob o protocolo nº. 002/2020.





Animais

Foram utilizados ratos da linhagem Wistar, adultos, sexualmente maduros, provenientes do Biotério do Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais e Sintéticos da UEG. Os animais permaneceram em salas com temperatura e umidade controladas, em ciclo claro/escuro de 12 horas e receberam durante todo o estudo água e ração (Presence[®]) à vontade.

Protocolo experimental

Ratas Wistar prenhes (n= 5/grupo) foram tratadas por via oral (gavagem) com o veículo ou com o extrato seco de *A. indica* nas doses de 300, 600 ou 1200 mg/kg durante a gestação. No dia gestacional 21, as fêmeas foram anestesiadas e submetidas à cirurgia cesariana. Os fetos foram removidos dos cornos uterinos e a análise morfométrica fetal foi realizada com o auxílio de um paquímetro digital. As medidas registradas foram a ântero-posterior do crânio, látero-lateral do crânio, ântero-posterior do tórax, látero-lateral do tórax, crânio-caudal e cauda (ALBUQUERQUE *et al.*, 2014). Os dados foram analisados pela ANOVA unifatorial seguida do teste de Comparações Múltiplas de Newman Keuls.

Resultados e Discussão

A Anova unifatorial apontou diferença significativa entre os grupos apenas para a medida crânio-caudal ($F_{3,229} = 3,32$; $p \leq 0,02$). O teste *post hoc* de Newman Keuls mostrou que houve redução da medida crânio-caudal dos fetos do grupo 1200 mg/kg quando comparados aos dos grupos veículo e 600 mg/kg.

A discreta redução da medida crânio-caudal observada nos fetos do grupo 1200 mg/kg pode não representar um efeito tóxico do tratamento com o extrato seco de *A. indica*, uma vez que alguns fatores como o peso e o número de fetos de uma ninhada podem contribuir para a redução do tamanho fetal ao nascimento, o que é revertido no período pós-natal (ROMERO *et al.*, 1992).

Considerações Finais





Os resultados parciais (n=5) mostraram redução da medida crânio-caudal dos fetos tratados com a maior dose do extrato seco das folhas de *A. indica*. Entretanto, para que os efeitos tóxicos do extrato sobre a prole sejam determinados de forma robusta, é necessário que o estudo seja concluído para a obtenção de um tamanho amostral representativo.

Agradecimentos

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e a Universidade Estadual de Goiás pelas bolsas de iniciação científica concedidas aos alunos que realizaram este estudo.

Referências

ALBUQUERQUE, L.B.L *et al.* Assessment of cytotoxicity, fetotoxicity, and teratogenicity of *Plathymenia reticulata* Benth barks aqueous extract. **BioMed Research International**, v. 2013, p.1-8, 2016

ALI, H. *et al.* Isolation and evaluation of anticancer efficacy of stigmasterol in a mouse model of DMBA-induced skin carcinoma. **Drug Des Devel Ther**, v. 9, p.2793-2800, 2015.

BITTENCOURT, A.M. **O cultivo do Nim indiano (*Azadirachta indica* A. Juss): Uma visão econômica**. Dissertação (Mestrado em Ciências Florestais) - Engenharia Florestal, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Plantas Medicinais e fitoterápicos**. Brasília, 2006.

CALIXTO, J. B. Biopirataria. A diversidade biológica na mira da indústria farmacêutica. **Ciência Hoje**. v. 28, p.36-43, 2000.

LIU *et al.* Limonóide e saponina esteroidal de *Azadirachta indica*. **Nat Prod Bioprospect.**, v. 4, p.335-340, 2014.

SANI I *et al.* Median lethal dose and sub-chronic toxicity profile of *Azadirachta indica* A. Juss. Leaf hexane and ethyl acetate fractionated extracts on albino rats. **World Journal of Biology Pharmacy and Health Sciences**. v. 03, p.007–022, 2020.





WU, Q. *et al.* Preclinical evaluation of the super critical extract of *Azadirachta indica* (Neem) leaves *in vitro* and *in vivo* on inhibition of prostate cancer tumor growth. **Mol Cancer Ther**, v.13, p.1067–1077, 2014.

