



PERSPECTIVA DA FITOTERAPIA PARA DESENVOLVIMENTO DE ANTICONCEPCIONAIS MASCULINOS: PLANTAS MEDICINAIS PROMISSORAS

Laryssa Mirelle da Silva (1); Wesley Castro da Silva (2); Ana Thayse Vieira Alves (3); Camila de Albuquerque Montenegro (4); Ivana Maria Fechine (5).
Universidade Estadual da Paraíba; lary.msilva@hotmail.com (1) wesleycastros@hotmail.com (2), anathayse2@gmail.com (3), camontenegro2502@gmail.com (4); ivana.fechine@gmail.com (5).

Resumo: Os métodos contraceptivos hormonais usados pelas mulheres predominam no mercado como primeira escolha para o controle da natalidade. Porém, há um aumento da conscientização pública e declarações apoiando a pesquisa de métodos que envolvem o homem no processo de contracepção, que têm sido incentivados por vários setores sociais. Ainda assim, o desenvolvimento de um novo contraceptivo oral masculino de origem herbácea tem se movido em um ritmo muito lento. Em vista da importância da temática, o presente trabalho objetivou avaliar na literatura os atuais indícios referentes a Arruda, Feno Grego, Mamão Papaya, Melão de São Caetano e Tulsi, plantas utilizadas na medicina popular que têm demonstrado resultados promissores para contracepção masculina; de modo não só a verificar sua eficácia e mecanismo, mas também correlacionar as dosagens terapêuticas e efeitos toxicológicos a fim de averiguar a segurança do uso de tais ervas e, assim, incluí-las como promissores anticoncepcionais fitoterápicos. Foi realizada uma análise descritiva de natureza qualitativa, apresentada como revisão bibliográfica, através da busca ativa de informações nas bases Bireme, Google acadêmico, SciELO e PubMed, utilizando os nomes científicos das plantas acompanhados das palavras-chave “espermicida”, “anticoncepcional”, “contraceptivo masculino”, “anti-fertilização”, “efeito anti-fertilidade” e “toxicidade reprodutiva”, todas em português e inglês. Os resultados mostraram que *Momordica charantia*, *Ocimum sanctum* e *Carica papaya* são muito promissoras no desenvolvimento de um potencial anticoncepcional para homens pela grande reprodutibilidade dos resultados, baixa toxicidade e reversibilidade de sua ação. Já a *Ruta graveolens* mostrou potencial efeito anti-fertilidade, porém toxicidade próximas as doses terapêuticas, exigindo cautela em na sua utilização e mais estudos exploratórios sobre segurança. Desse modo, três das plantas analisadas se mostraram como possíveis futuros anticoncepcionais masculinos fitoterápicos, permitindo a divisão da responsabilidade da contracepção por medicamentos anticoncepcionais entre homens e mulheres, configurando um avanço sociocultural relevante.

Palavras-chave: Fitoterapia, Anticoncepcional, Contracepção masculina, Toxicidade.

Introdução

O controle de natalidade é um assunto de importância global, cuja vigilância é na maior parte das vezes atribuída como responsabilidade feminina. O aumento da conscientização pública apoiando a pesquisa de métodos que envolvem o homem no processo de contracepção têm sido defendida por vários setores sociais, incluindo as organizações internacionais das mulheres (AHMED et al., 2011). Ainda assim, além de preservativos e vasectomia, que têm várias limitações, não há medicamentos que possam ser disponibilizados para efetivar a participação do homem no controle da natalidade (LOHIYA et al., 2005).

O conhecimento e uso de plantas que atuam como contraceptivos pode ser uma alternativa mais acessível e eficiente para o propósito em questão, permitindo a participação



do homem no controle populacional (OGBUEWU et al., 2011). A maioria dos estudos baseia-se na supressão de gonadotropinas levando à inibição da espermatogênese (SPANIOL, PERASSOLO, SUYENAGA, 2013). Contudo, é relatada a falta de progresso nesse método (THAKUR, 2010), pois o desenvolvimento de um novo contraceptivo oral masculino de origem herbácea tem se movido em um ritmo muito lento (YAMA et al., 2011b).

Em vista da importância da temática, este trabalho objetivou avaliar os atuais indícios referentes a quatro plantas utilizadas na medicina popular que têm demonstrado resultados promissores para contracepção masculina; de modo não só a verificar sua eficácia e mecanismo, mas também correlacionar as dosagens terapêuticas e averiguar a segurança do uso de tais ervas, podendo assim, incluí-las como promissores anticoncepcionais fitoterápicos.

Metodologia

Foi realizada uma análise descritiva de natureza quali-quantitativa, apresentada como revisão bibliográfica, através da busca ativa de informações nas bases Bireme, Google acadêmico, SciELO e PubMed, utilizando os nomes científicos das plantas acompanhados das palavras-chave “espermicida”, “anticoncepcional”, “contraceptivo masculino”, “anti-fertilização”, “efeito anti-fertilidade” e “toxicidade reprodutiva”, em português e inglês. O estudo restringiu-se a avaliação da contracepção masculina de quatro plantas medicinais: Arruda (*Ruta graveolens*), Mamão papaya (*Carica papaya*), Melão de São Caetano (*Momordica charantia*) e Tulsi (*Ocimum sanctum*).

A pesquisa foi realizada pelos coautores e revisada pelo autor, constituindo-se da leitura do título, resumo e palavras-chave e, nos casos em que tais tópicos não foram suficientes para suprir o objetivo desta revisão, a metodologia, resultados e discussão foram também incluídos. Como critérios de inclusão foram adotados artigos originais, ensaios pré-clínicos, não-clínicos e clínicos, publicados dentro de um intervalo de 17 anos (2000 – 2017) e cuja problemática envolvesse a pesquisa acerca de efeitos contraceptivos masculinos das ervas selecionadas. Excluíram-se as publicações científicas que se tratavam de teses, dissertações e artigos publicados fora do tempo estabelecido. Ao final, realizou-se uma investigação crítica da seleta literatura a partir dos eixos: eficácia contraceptiva em homens, possível mecanismo de contracepção e toxicidade da preparação utilizada na pesquisa.



Resultados e discussão

Arruda (*Ruta graveolens*)

Eficácia e mecanismo: A redução da capacidade de fertilização foi mostrada por imobilização imediata dos espermatozoides (HARAT et al., 2008; RAHIM, SAKI, BRAZRAFKAN, 2010; HALVAEI, ROODSARI, HARAT, 2012) e por efeito tóxico sobre a espermatogênese, não só diminuindo a contagem de espermatozóides, mas também afetando estágios imaturos da espermatogênese (KHOURI, EL-AKAWI, 2005; SAILANI, MOEINI, 2007; BAZRAFKAN et al. 2010; RAHIM, SAKI, BRAZRAFKAN, 2010; BRAZAFKAN, SOBHANI, 2014; NASININEZH, AHMADI, ABRISHAMIFAR, 2016). Houve também diminuição do nível de testosterona (BRAZAFKAN, SOBHANI, 2014; NASININEZH, AHMADI, ABRISHAMIFAR, 2016), que é resultado da interferência direta ou indireta na função secretora da glândula hipófise (SAILANI, MOEINI, 2007). Também houve supressão do comportamento sexual com redução do tempo da ejaculação e aumento dos intervalos pós-ejaculatórios (KHOURI, EL-AKAWI, 2005). Seu efeito contraceptivo mostrou-se reversível com recuperação de 30,8% da mobilidade das células após duas horas de suspensão do tratamento (HARAT, et. al., 2008). A correlação dos efeitos, dosagem e tempo de uso dos extratos das partes da planta utilizadas nos estudos avaliados estão descritas no Quadro 1.

Toxicidade: Houve aumento do comportamento agressivo dos animais (KHOURI, EL-AKAWI, 2005) e efeito apoptótico e antiproliferativo sobre o fígado com indução de alterações morfológicas, hemorragias dos capilares sinusoidais, congestão vascular, lesões leves de esteatose e necrose (SERRANO-GALLARDO et al., 2013).

Quadro 1. Parâmetros da utilização de Arruda (*Ruta graveolens*) nos estudos revisados.

Parâmetro avaliado	Referência	Parte utilizada	Tipo de extrato	Concentração	Tempo de uso
Eficácia e Mecanismo	Khouri, El-akawi (2005)	-	Aquoso	500mg/kg/dia	60 dias
	Sailani, Moeini (2007)	Folha	Alcoólico	20mg/dia	20 dias
	Harat et. al. (2008)	-	Pó	100mg/mL	-
	Bazrafkan et. al. (2010)	Folha	Aquoso	300mg/kg/dia	50 dias
	Halvaei, Roodsari, Harat (2012)	-	Aquoso	5g/kg	6 horas
	Brazafkan, Sobhani (2014)	Folha	Aquoso	300mg/kg/dia	100 dias
	Nasininezh, Ahmadi, Abrishamifar (2016)	-	Aquoso	300mg/kg	Dose única
Toxicidade	Khouri, El-akawi (2005)	-	Aquoso	500mg/kg/dia	60 dias
	Serrano-Gallardo et. al. (2013)	Folhas	Aquoso	30 e 100 mg/kg/dia	3 dias

Fonte: próprio autor



Mamão Papaya (*Carica papaya*)

Eficácia e mecanismo: Demonstrou efeito espermicida *in vitro* com queda instantânea da motilidade para menos de 20% e total inibição da mobilidade dentro de 20 a 25 minutos (LOHIYA, et al., 2000; UDOH, UDOH, UMOH, 2005; VERMA, NAMBIAR, CHINOY, 2006; LOHIYA, et al., 2008; ORTEGA-PACHECO et al., 2010). Revelou 100% de eficácia na contracepção masculina de ratos, com células-tronco espermatogênicas e células de Leydig sem alteração. (LOHIYA, et al., 2005). Ocorreu, entretanto, modificação hipofisária com hiperplasia na região gonadotrófica (UDOH, UDOH, UMOH, 2005). De modo geral, a planta apresentou efeitos no declínio da contagem e viabilidade de espermatozoides e 100% de esterilidade após 60 dias (GOYAL, et al., 2010; UCHE-NWACHI, MITCHELL, MCEWEN, 2011). Contudo, a fertilidade fora restaurada após 120 dias de suspensão do tratamento (LOHIYA, et al., 2008; MANIVANNAN et al., 2009; ORTEGA-PACHECO, et al., 2010; KUSEMIJU et al., 2010; NWAEHUJOR, et al., 2014). Kusemiju e colaboradores (2010) utilizando uma dosagem maior, mas por menos tempo, mostrou reversibilidade em um período menor (8 semanas). Manivannan e colaboradores. (2009) sugerem que a contracepção é mediada por fatores das próprias células de Sertoli acionadas por substâncias da planta. Contudo, também mostrou-se que o glicosídeo oleanólico, sinigrin, presente nas sementes de *Carica papaya*, atua na espermatogênese por inibição da esteroidogênese, desencadeando efeito antiespermatogênese (LAKSHMAN, CHANGAMMA, 2013). Os efeitos dos extratos estão descritos no Quadro 2.

Toxicidade: Não houve toxicidade aguda nem subcrônica no uso das sementes por 90 dias, sem alterações bioquímicas, hematológicas, mudança na alimentação e no peso dos órgãos vitais. (PATHAK et al., 2000; LOHIYA, MANIVANNAN, GARG, 2006, LOHIYA, et al., 2008; GOYAL et al., 2010; ORTEGA-PACHECO, et al., 2010). Entretanto, Kusemiju e colaboradores (2010) apontaram a dosagem de 500mg/kg como dose letal para 50% dos animais (DL50).

Quadro 2. Parâmetros da utilização de Mamão papaya (*Carica papaya*) nos estudos revisados.

Parâmetro avaliado	Referência	Parte utilizada	Tipo de extrato	Concentração	Tempo de uso
Eficácia e Mecanismo	Lohiya, et al. (2000)	Semente	Clorofórmio, benzeno, metanol e acetato de etila	0,1; 0,5; 1 e 2%	30 minutos
	Lohiya, et al. (2005)	Semente	**	50mg/kg/dia	360 dias
	Udoh, Udoh, Umoh (2005)	Semente	Alcalóide	10, 50 e 150mg/kg/dia	3 dias
	Verma, Nambiar, Chinoy (2006)	Semente	Aquoso	100, 200, 300mg/kg/dia	-
	Lohiya, et al. (2008)	Semente	Clorofórmio	50mg/kg/dia	360 dias
	Manivannan, et al. (2009)	Semente	Metanólico	50mg/kg/dia	360 dias
	Ortega-Pacheco, et al. (2010)	Semente	Clorofórmio	50, 100 e 150mg/kg/dia	75 dias
	Goyal, et al. (2010)	Semente	Metanólico	100, 250 e 500mg/kg/dia	364 dias
	Kusemiju, et al. (2010)	Casca	Aquoso	100mg/kg/dia	28 dias
	Uche-Nwachi, Mitchell, Mcewen (2011)	Semente	Aquoso	-	84 dias
	Nwaehujor, et al. (2014)	Raiz	Metanólico	75mg/kg/dia	60 dias
	Lakshman, Changamma (2013)	Semente	Alcoólico	100mg/kg/dia	15 dias
Toxicidade	Ortega-Pacheco, et al. (2010)	Semente	Clorofórmio	150mg/kg/dia	75 dias
	Kusemiju, et al. (2010)	Casca	Aquoso	500mg/kg/dia	28 dias
	Nwaehujor, et al. (2014)	Raiz	Metanólico	2000mg/kg/dia	24 horas

** O estudo foi realizado com dois compostos isolados a partir das sementes

Fonte: próprio autor

Melão de São Caetano (*Momordica charantia*)

Eficácia e mecanismo: Demonstrou-se efeito de infertilidade pelo insucesso da fecundação de fêmeas acasaladas com ratos tratados (YAMA et al, 2011b). Foi verificado efeito antiespermatogênico e ação androgênica, com aumento do peso do epidídimo e diminuição da próstata, vesícula seminal, vaso deferente (PATIL, PATIL, 2011; YAMA et al., 2011a; YAMA, et al., 2011c; YAMA, et al. 2011d), toxicidade no túbulo seminífero, diminuição dos níveis de testosterona (TUMKIRATIWONG, et al., 2014), danos significativos à integridade da membrana espermática (JERALD et. al., 2012), astenozoospermia, oligozoospermia (AKIN-OBASOLA, JEGEDE, 2013) e diminuição das células intersticiais (YAMA, NORONHA, OKANLAWON, 2011). É importante considerar que após a 16ª semana de descontinuação do tratamento os animais apresentaram uma



significativa recuperação aos padrões normais em todos os aspectos verificados (YAMA et al., 2011b; YAMA et al., 2011c; YAMA et al., 2011d). O Quadro 3 resume os efeitos dose-dependentes descritos nos estudos avaliados.

Toxicidade: Extratos hidroalcoólicos de sementes e polpa da planta foram considerados seguros na dosagem aguda de 2000mg/kg. (JERALD et al., 2012). Entretanto, falta a verificação de efeitos crônicos para um uso seguro.

Quadro 3. Parâmetros experimentais de utilização de Melão de São Caetano (*Momordica charantia*) nos estudos revisados.

Parâmetro avaliado	Referência	Parte utilizada	Tipo de extrato	Concentração	Tempo de uso
Eficácia e Mecanismo	Yama, et al. (2011a, b, c, d)	Semente	Metanólico	15, 25 e 50 mg/100g/dia	56 dias
	Yama, Noronha, Okanlawon (2011)	Semente	Metanólico	50mg/100g/dia	56 dias
	Patil, Patil (2011)	Semente	Éter de petróleo, clorofórmio e etanólico	25 mg/100g/dia	48 dias
	Jerald, et al. (2012)	Semente e polpa	Éter de petróleo e hidroalcoólico	1280 µg/kg/dia	30 min
	Akin-Obasola, Jegede (2013)	Folha	Pó	20, 40, 60 e 80g/kg/dia	80 dias
	Tumkiratiwong, et al. (2014)	Semente	Etanólico	400 e 800mg/kg/dia	42 dias

Fonte: próprio autor

Tulsi (*Ocimum sanctum*)

Eficácia e mecanismo: Apresentou efeito antiespermatogênico pela diminuição do diâmetro dos túbulos seminíferos com degeneração de seus elementos, havendo coagulação dos espermatozoides no lúmen (MANKAPURE, MANKAPURE, SOHANI, 2013). Mostrou-se também diminuição da contagem, motilidade e velocidade dos espermatozoides (AHMED et al., 2002; AHMED et al, 2009; AHMED et al., 2011). A planta também age sobre a gênese da testosterona ao promover degeneração de células de Leydig (ISHITA et al., 2010; SETHI et al., 2011; PRAGYA, HEMBRAM, SINGH, 2012; FARENIA, RAJASAREN, SYAM, 2010). Apresentou atividade reversível após duas semanas da interrupção do tratamento (AHMED et. al., 2002; MANKAPURE, MANKAPURE, SOHANI, 2013). Os efeitos foram descritos como dose-dependentes e estão representados no Quadro 4.

Toxicidade: Não houve hepatotoxicidade (ISHITA et al., 2010), genotoxicidade (CHANDRASEKARAN et al., 2013), evidência de efeitos adversos e não foram verificados sintomas graves ou morte no teste agudo (MANKAPURE, MANKAPURE, SOHANI, 2013).



O tratamento subagudo não mostrou mudança no peso, consumo de alimento e água, alteração dos perfis hematológicos e bioquímicos ou mudança em aspectos micro e macroscópicos dos órgãos vitais nos animais (GAUTAM, GOEL, 2014). Também não se verificaram aberrações cromossômicas ou trocas das cromátides-irmãs (SADASHIV, 2010).

Quadro 4. Parâmetros experimentais de utilização de Tulsi (*Ocimum sanctum*) nos estudos revisados.

Parâmetro avaliado	Referência	Parte utilizada	Tipo de extrato	Concentração	Tempo de uso
Eficácia e Mecanismo	Ahmed et al. (2002, 2009, 2011)	Folha	Benzênico	250mg/kg/dia	48 dias
	Ishita et al. (2010)	Folha	Aquoso	10, 20 e 30%	35 dias
	Sethi et al. (2011)	Folha	Aquoso	2g/dia	30 dias
	Mankapure, Mankapure, Sohani (2013)	Folha	*	400mg/100g/dia	72 dias
	Pragya (2012)	Folha	Aquoso	250/kg/dia	30 dias

* As folhas foram secas, misturadas com a mesma quantidade de farinha de trigo, transformadas em pellets e suspensas em quantidades iguais de óleo de amendoim e mel.

Fonte: próprio autor

Após a análise comparativa dos resultados descritos pode-se inferir que *Carica papaya*, *Momordica charantia* e *Ocimum sanctum* se mostraram muito promissoras para o desenvolvimento de anticoncepcionais masculino pela reprodutibilidade dos resultados, toxicidade, quando registrada, apenas em doses distantes das terapêuticas (10x, 40x e 28x vezes maiores que as terapêuticas, respectivamente) e por apresentar reversibilidade dos efeitos permitindo após um intervalo de tempo a fecundação de fêmeas. Já a *Ruta graveolens* embora traga resultados de eficácia bastante favoráveis em sua utilização para efeitos contraceptivos, as doses tóxicas são relativamente próximas às doses terapêuticas e, por isso, recomenda-se cuidado no consumo da planta. Não a descarta como futuro anticoncepcional masculino, mas ressalta-se a necessidade de mais estudos para avaliar a toxicidade e o uso crônico em doses terapêuticas.

Conclusão

Percebe-se a partir da revisão realizada, que há plantas muito eficazes na contracepção masculina, algumas dessas presentes no Brasil, como a Arruda, Mamão Papaya e o Melão de São Caetano, com vários estudos preliminares de segurança realizados e que se mostram promissoras para estudos clínicos e uma futura disponibilidade no mercado, diminuindo a



necessidade dos métodos hormonais como responsabilidade de uso feminino, que predominam no mercado como primeira escolha para o controle da natalidade.

Referências

- AHMED, M., et. al. Effect of benzene extract of *Ocimum sanctum* leaves on cauda epididymal spermatozoa of rats. **Iranian journal of reproductive medicine**, v. 9, n.3, p.177, 2011.
- AHMED, M., et. al. Reversible anti-fertility effect of benzene extract of *Ocimum sanctum* leaves on sperm parameters and fructose content in rats. **Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology**, v.13, p.51–59, 2002.
- AHMED, M., et. al. Dose dependent effect of benzene extract of *Ocimum sanctum* leaves on cauda epididymal spermatozoa of albino rats. **Oriental Pharmacy and Experimental Medicine**, v.9, n.4, p.339-349, 2009.
- AKIN-OBASOLA, B. J.; JEGEDE, T. **Histology and semen analysis of *Tilapia zillii* (GERVAIS, 1848) fed bitter melon (*Mormodica charantia*) leaf meal diets**. ISTA10, p. 6-10, 2013.
- BAZRAFKAN, M., et. al. Effect of aqueous extract of *Ruta graveolens* on spermatogenesis of adult rats. **International Journal of Pharmacology**, v.6, n.6, p. 926-929, 2010.
- BAZRAFKAN, M.; SOBHANI, A. Study of Spermatogenesis in Wistar Adult Rats Administrated to Long Term of *Ruta Graveolens*. **Jentashapir Journal of Health Research**, v.5, n.4, 2014.
- CHANDRASEKARAN, C. V., et. al. Evaluation of the mutagenic potential and acute oral toxicity of standardized extract of *Ocimum sanctum* (OciBest™). **Human & experimental toxicology**, v.32, n.9, p. 992-1004, 2013.
- FARENIA, R.; RAJASAREN, M.; SYAM, H. H. The Effect Of Tulsi Leaf (*Ocimum Sanctum* L.) Infusion Per Oral On Leydig Cell Count And Sperm Morphologyin Male Mice (Mus Musculus). **Abstrak**, 2010.
- GAUTAM, M. K.; GOEL, R. K. Toxicological study of *Ocimum sanctum* Linn leaves: hematological, biochemical, and histopathological studies. **Journal of toxicology**, 2014.
- GOYAL, S., et. al. Safety evaluation of long term oral treatment of methanol sub-fraction of the seeds of *Carica papaya* as a male contraceptive in albino rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v.127, n.2, p. 286-291, 2010.
- HALVAEI, I.; ROODSARI, H. R. S.; HARAT, Z. N. Acute effects of *Ruta graveolens* L. on sperm parameters and DNA integrity in rats. **Journal of Reproduction & Infertility**, v.13, n.1, p. 33-38, 2012.
- HARAT, Z. N., et. al. Immobilization effect of *Ruta graveolens* L. on human sperm: a new



hope for male contraception. **Journal of ethnopharmacology**, v.115, n.1, p. 36-41, 2008.

ISHITA, D., et. al. IBT/04 Antifertility and immunomodulatory effects of *Ocimum sanctum* on Swiss albino mice. **Journal of Immunology and Immunopatology**. v.12, n.2, 2010.

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

KHOURI, N. A.; EL-AKAWI, Z. Antiandrogenic activity of *Ruta graveolens* L in male Albino rats with emphasis on sexual and aggressive behavior. **Neuroendocrinology letters**, v.26, n.6, p. 823-829, 2005.

KUSEMIJU, T. O., et. al. Effect of aqueous extract of the bark of *Carica papaya* on testicular histology in Sprague-Dawley rats. **Nigerian Quarterly Journal of Hospital Medicine**, v.20, n.3, p. 133-137, 2010.

LAKSHMAN, J.; CHANGAMMA, C. Antispermatic effect of *Carica Papaya* seed extract on steroidogenesis in albino rats. **International Journal of Integrative sciences, Innovation and Technology**, v.4, n.2, p. 6-10, 2013.

LOHIYA, N. K., et. al. Efficacy trial on the purified compounds of the seeds of *Carica papaya* for male contraception in albino rat. **Reproductive Toxicology**, v.20, n.1, p.135-138, 2005.

LOHIYA, N. K., et. al. Human sperm immobilization effect of *Carica papaya* seed extracts: an *in vitro* study. **Asian Journal of Andrology**, v. 2, p. 103-109, 2000.

LOHIYA, N. K., et. al. Sperm motility inhibitory effect of the benzene chromatographic fraction of the chloroform extract of the seeds of *Carica papaya* in langur monkey, *Presbytis entellus entellus*. **Asian Journal of Andrology**, v.10, n.2, p.298-306, 2008.

LOHIYA, N. K.; MANIVANNAN, B.; GARG S. Toxicological investigations on the methanol sub-fraction of the seeds of *Carica papaya* as a male contraceptive in albino rats. **Reproductive Toxicology**, v.22, n.3, p. 461-468, 2006.

MANIVANNAN, B., et. al. Sperm characteristics and ultrastructure of testes of rats after long-term treatment with the methanol subfraction of *Carica papaya* seeds. **Asian Journal of Andrology**, v. 11, p. 583-599, 2009.

MANKAPURE, V. A.; MANKAPURE, A. G.; SOHANI, P. V. Male antifertility effect of *Ocimum sanctum* Linn.: A study in albino rat. **Journal of Endocrinology and Reproduction**, v.17, n.2, p.123-132, 2013.

NASIRINEZHAD, F.; AHMADI, A.; ABRISHAMIFAR, S. M. Effects of the alcoholic extract of *Ruta graveolens* on spermatogenesis and sex hormones in immature Balb/C mice. **Journal of Medical Physiology**, v.1, n.2, p. 78-83, 2016.

NWAEHUTOR, C. O., et. al. Anti-fertility effects of fractions from *Carica papaya* (Pawpaw) Linn. methanol root extract in male Wistar rats. **Arabian Journal of Chemistry**, 2014.



OGBUEWU, I. P., et. al. The potentiality of medicinal plants as the source of new contraceptive principles in males. **North American journal of medical sciences**, v.3, n.6, p.255, 2011.

ORTEGA-PACHECO, A., et. al. Effects of chloroformic extracts from washed and unwashed papaya seeds (*Carica papaya*) on the sperm concentration of dogs. **Reproduction in Domestic Animals**, v.45, n.6, p. 1126-1129, 2010.

PATHAK, N., et. al. Sterility due to inhibition of sperm motility by oral administration of benzene chromatographic fraction of the chloroform extract of the seeds of *Carica papaya* in rats. **Phytomedicine**, v.7, n.4, p. 325-333, 2000.

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

PRAGYA, S.; HEMBRAM, A. R.; SINGH, V. N. Antifertility effects of aqueous leaf extract of *Ocimum sanctum* Linn.(Tulsi) on seminal profile of mice. **The Bioscan**, v.7, n.2, p. 275-276, 2012.

RAHIM, F.; SAKI, G.; BAZRAFKAN, M. Effect of alcohol extracts of the *Ruta graveolens* L. on the count, motility and in vitro fertilization capacity of rat's sperm. **Asian Journal of Plant Sciences**, v.9, n.1, p. 63-66, 2010.

SADASHIV, P. S. Acute toxicity study of *Ocimum sanctum*. **International Research Journal of Pharmacy**, v.1, n.1, p. 409-413., 2010

SAILANI, M. R.; MOEINI, H. Effect of *Ruta graveolens* and Cannabis sativa alcoholic extract on spermatogenesis in the adult wistar male rats. **Indian Journal of Urology**, v.23, n.3, p. 257, 2007.

SERRANO-GALLARDO, L. B., et. al. Efecto tóxico del extracto acuoso de *Ruta graveolens* del norte de México sobre el hígado de rata Wistar. **International Journal of Morphology**, v.31, n.3, p. 1041-1048, 2013.

SETHI, J. et. al. Effect of tulsi (*Ocimum sanctum* Linn.) on sperm count and reproductive hormones in male albino rabbits. **International journal of Ayurveda research**, v.1, n.4, p.208, 2010.

SPANIOL, N. D.; PERASSOLO, M. S.; SUYENAGA, E. S.. Tópicos relevantes sobre contraceptivos hormonais masculinos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.10, n.2, p. 20, 2013.

THAKUR, D. S. et. al.. Contribution of male contraception in world population. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v.2, n.7, p.384-393, 2010.

TUMKIRATIWONG, P., et. al. Reproductive toxicity of *Momordica charantia* ethanol seed extracts in male rats. **Iranian Journal of Reproductive Medicine**, v.12, n.10, p. 695-704, 2014.



UCHE-NWACHI, E. O.; MITCHELL, C. V.; MCEWEN, C. Steroidogenic enzyme histochemistry in the testis of Sprague Dawley rats following the administration the water extracts from *Carica papaya* seed. **African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines**, v.8, n.1, p. 68-78, 2011.

UDOH, F. V.; UDOH, P. B.; UMOH, E. E. Activity of Alkaloid Extract of *Carica papaya*. Seeds on Reproductive Functions in Male Wistar Rats. **Journal Pharmaceutical Biology**, v.43, n.6, p. 563-567, 2005.

VERMA, R. J.; NAMBIAR, D.; CHINYOY, N. J. Toxicological effects of *Carica papaya* seed extract on spermatozoa of mice. **Journal of Applied Toxicology**, v.26, n.6, p. 533-535, 2006.

YAMA, O. E., et. al. Contraceptive effect of methanolic extract of *Momordica charantia* seed in male spraguedawley Rats. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 4, n. 2, 2011b.

YAMA, O. E., et. al. Histomorphological Alterations in the Prostate Gland and Epithelium of Seminiferous Tubule of Sprague-Dawley Rats Treated with Methanolic Extract of *Momordica charantia* Seeds. **Iranian Journal of Medical Sciences**, v.36, n.4, p. 266-272, 2011c.

YAMA, O. E., et. al. Sperm quotient in Sprague–Dawley rats fed graded doses of seed extract of *Momordica charantia*. **Middle East Fertility Society Journal**, v.16, p. 154-158, 2011a.

YAMA, O. E., et. al. Stereological Evaluation of the Effects of *Momordica charantia*, antioxidants and Testosterone on Seminiferous Tubules of Rat. **International Journal of Morphology**, v.29, n.3, p. 1062-1068, 2011d.

YAMA, O. E., NORONHA, C. C., OKANLAWON, A. O. Mosaic-cellular patterns of seminiferous tubules in rats gavaged *Momordica charantia* for four intervallic spermatogenic phases. **Journal of Morphological Science**, v.28, n.4, p. 290-295, 2011.