UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Pós-graduação em
Fármaco e Medicamentos
Área - Elaboração do Medicamento

ESTUDO FARMACOGNÓSTICO COMPARATIVO DE
ESPÉCIES BRASILEIRAS DO GÊNERO *Passiflora* L.

PAULO CHANEL DEODATO DE FREITAS

Dissertação para obtenção do grau de
MESTRE

Orientador:

Prof. Dr. FERNANDO DE OLIVEIRA

São Paulo
1985

"O Senhor produziu da terra
os medicamentos; o homem
sensato não os desprezará".

Eclesiástico, 38.4.

A memória de meus pais.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof.Dr. Fernando de Oliveira, pela orientação paciente e apoio constante.

A Profa. Assistente Elfriede Marianne Bacchi, pela amizade e pelas traduções de textos em idioma alemão.

Aos Profs.Drs. Carlos Ruggiero e João Carlos de Oliveira, da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP - Jaboticabal, pelo fornecimento do material botânico utilizado neste estudo.

Ao Prof.Dr. Seizi Oga, pelo auxílio e realização dos ensaios farmacológicos.

Aos funcionários de nossa Faculdade, de modo especial aos do bloco 15, pelo companheirismo destes anos de convivência.

A todos aqueles que de maneira direta, ou indiretamente, contribuíram na elaboração deste trabalho.

INDICE

	Pág.
1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 - Objetivo do Trabalho	3
2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	4
2.1 - Aspectos Botânicos	4
2.1.1 - Generalidades	4
2.1.2 - Posição sistemática	5
2.1.3 - O gênero <u>Passiflora</u> L.	5
2.1.4 - Características anatômicas de <u>Passifloraceae</u> Jussieu	17
2.2 - Aspectos Históricos	18
2.3 - Aspectos Químicos	20
2.4 - Aspectos Farmacológicos	26
3 - MATERIAIS E MÉTODOS	29
3.1 - Material Botânico	29
3.1.1 - Cortes histológicos	29
3.2 - Estudo dos Extratos fluidos	32
3.2.1 - Preparo dos extratos	32
3.2.2 - Análise cromatográfica dos ex- tratos	32
3.2.2.1 - Obtenção da fração flavonoídica dos ex- tratos	32

3.2.2.	- Cromatografia em camada delgada das frações flavonoídicas	33
3.2.2.3	- Obtenção da fração alcaloídica dos extratos	34
3.2.2.4	- Cromatografia em camada delgada das frações alcaloídicas	35
3.2.3	- Determinação de flavonóides em extrato de <u>P.alata</u> Dryand. por densitometria em camada delgada ...	35
3.2.4	- Determinação de alcalóides em extrato de <u>P.alata</u> Dryand. por análise densitométrica em camada delgada	36
3.3	- Ensaio Farmacológico de Extrato seco de <u>P.alata</u> Dryand.	37
3.3.1	- Animais e tratamento	37
3.3.2	- Tempo de sono induzido pelo pentobarbital sódico	37
3.3.3	- Convulsão por estriquina	38
3.3.4	- Convulsão por pentetrazol	38
3.3.5	- Atividade motora espontânea	38
3.3.6	- Toxicidade aguda	39
4	- RESULTADOS	41
4.1	- Botânica	41
4.1.1	- <u>Passiflora alata</u> Dryander	41

	Pág.
4.1.2 - <u>Passiflora quadrangularis</u> L.	54
4.1.3 - <u>Passiflora edulis</u> Sims.	65
4.1.4 - <u>Passiflora incarnata</u> L.	78
4.2 - Química	89
4.2.1 - Análise cromatográfica da fração flavonoídica dos extratos fluidos das diversas espécies de <u>Passiflora</u> L.	89
4.2.2 - Análise cromatográfica em camada delgada da fração alcaloídica dos extratos de <u>Passiflora</u> L..	90
4.2.3 - Teores flavonoídico e alcaloídico do extrato seco de <u>P. alata</u> Dryand.	91
4.2.3.1 - Determinação dos flavonóides por análise densitométrica	91
4.2.3.2 - Determinação de alcalóides harmônicos por densitometria em placa cromatográfica	91
4.3 - Farmacologia	94
4.3.1 - Atividade farmacológica do extrato de <u>P.alata</u> Dryand.	94
4.3.1.1 - Tempo de sono induzido pelo pentobarbital	94
4.3.1.2 - Convulsão por estricnina	96
4.3.1.3 - Convulsão por pentetazol	98

4.3.1.4 - Atividade motora espon	
tânea	100
4.3.1.5 - Toxicidade aguda	100
5 - DISCUSSÃO	102
5.1 - Botânica	102
5.1.1 - Caracterização macroscópica	102
5.1.2 - Caracterização microscópica	104
5.2 - Química	108
5.3 - Farmacologia	115
6 - CONCLUSÕES	119
SUMMARY	123
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	124

1 - INTRODUÇÃO

Recorrer à natureza em busca do que o alimento e o cure, é tarefa que o homem desde cedo aprendeu, e em momento algum de sua existência, deixou de fazê-lo. Variou, é fato, a forma da utilização, ou mesmo da exploração, principalmente, do reino vegetal. O que era, nos primórdios e até anos atrás, busca empírica, tornou-se com o progresso, pesquisa sistemática de recursos naturais.

Só por volta de 1810 teve início o isolamento de princípios ativos de origem vegetal e a entrada do século passado, foi marcada pelo advento da moderna indústria da síntese química.

Ainda assim, a contribuição do reino vegetal à medicina clássica manteve-se presente. Entraram para ficar consagrados como recursos insubstituíveis na terapêutica:- o ópio:- látex dessecado de Papaver somniferum L.; as folhas da dedaleira:- Digitalis purpurea L.; as raízes de Rauvolfia serpentina Benth., para citar alguns exemplos.

Em 1867, juntou-se a esta lista as folhas de Passiflora, utilizadas pela sua ação calmante em casos de insônia e irritabilidade (3) por Phares, a quem é atribuída a introdução de Passiflora incarnata L. na terapêutica.

No Brasil, as espécies do gênero Passiflora L. são conhecidas por "maracujás".

Algumas são cultivadas por seus frutos comestíveis, apreciados e consumidos, principalmente, na forma de sucos e refrescos. Passiflora edulis Sims forma flavicarpa Deg. conhecida vulgarmente por maracujã amarelo, maracujã-mirim ou maracujã de comer representa a forma mais cultivada em escala comercial. São também difundidas em nosso país, embora não na mesma escala:- Passiflora edulis Sims, Passiflora alata Dryander, Passiflora quadrangularis L., Passiflora caerulea L. e Passiflora laurifolia L. (59).

Graças às propriedades sedantes, várias farmacopéias incluem entre suas monografias, espécies deste gênero. Assim, Passiflora incarnata L. consta dos códigos farmacêuticos da França, Bélgica, Suíça e Chile. Passiflora caerulea L., por sua vez consta das farmacopéias do Paraguai e da Indonésia (49).

A Farmacopéia Brasileira à diferença das anteriores, em suas três edições, elegeu como oficial a espécie Passiflora alata Dryander, indicando a folha como parte usada (50, 17, 18). Esta espécie tem sido com frequência substituída por outras, entre as quais se destaca Passiflora edulis Sims. A rigor, tal procedimento deve ser evitado, pois constitui fraude.

A substituição indevida de drogas vegetais ao lado da falta de padronização de seus extratos tem representado obstáculos à eficácia da fitoterapia em nosso país.

1.1 - OBJETIVO DO TRABALHO

Tem por objetivo o presente trabalho fornecer subsídios para o conhecimento da droga denominada maracujã e de seus extratos, efetuando:-

a) a morfodiagnose comparativa das espécies:

Passiflora alata Dryander

Passiflora edulis Sims.

Passiflora quadrangularis L.

Passiflora incarnata L.

b) diferenciação e caracterização cromatográfica dos extratos fluídos obtidos a partir destes vegetais

c) estudo do extrato de Passiflora alata Dryand. abordando os seguintes aspectos:

- análise quantitativa das frações alcaloídica e flavonoídica
- verificação da atividade depressora sobre o sistema nervoso central
- determinação da toxicidade aguda.

2 - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 - ASPECTOS BOTÂNICOS

2.1.1 - Generalidades

A família Passifloraceae, criada por Jussieu no ano de 1805 (1), consiste de aproximadamente 650 espécies e de 16 gêneros distribuídos nas regiões tropicais e subtropicais do globo (13). Suas espécies ocorrem em maior número na América e África Tropical. Segundo Sacco (58) quatro gêneros de Passifloraceae ocorrem no Brasil, a saber: Passiflora L., Tetrastylis B. Rodr., Dilkea Mast. e Mitostemma Mast. Na família predomina o gênero Passiflora L. com aproximadamente 400 espécies. Este gênero é originário da região tropical da América do Sul com seu maior centro de distribuição geográfica no Brasil centro norte. Apenas poucas espécies ocorrem na Ásia, Austrália, África e Estados Unidos, ocorrendo somente uma em Madagascar (59).

O Brasil é bem representado no que diz respeito ao gênero Passiflora L.. De acordo com Master ocorrem no Brasil pelo menos 79 espécies de Passiflora L.. Angely (1) cita a presença de 24 espécies de Passiflora L. para o Estado de São Paulo ao passo que Sacco (58) menciona a presença de 28 espécies deste gênero na região compreendida entre Santa Catarina e Rio Grande do Sul.

2.1.2 - Posição Sistemática

Segundo o Sistema de classificação de Engler (16), o gênero em estudo assim se posiciona:

- 17^a Divisão: Angiospermae Brongniart
- 1^a Classe : Dicotyledoneae DC.
- 1^a Sub-Classe: Archichlamydeae Engler
- 34^a Ordem : Violales Melchior
- 1^a Sub-Ordem: Flacourtiineae Engler
- 8^a Família: Passifloraceae Jussieu
- Gênero : Passiflora L.

Segundo o sistema filogenético de Cronquist (13) Passiflora L. é gênero com a seguinte posição sistemática:

- Divisão: Magnoliophyta
- Classe : Magnoliopsida
- Sub-Classe IV: Dilleniidae
- Ordem 6: Violales
- Família: Passifloraceae

2.1.3 - O Gênero Passiflora L.

O gênero Passiflora L., segundo Leitão Filho e Aranha (30) compõe-se de plantas herbáceas ou sub-lenhosas, trepadeiras ou muito raramente eretas. As folhas são alternas, simples, inteiras lobadas ou digitadas, com estípulas persistentes, no geral bem desenvolvidas e foliáceas. Com frequência, na base da folha ou sobre o pe-

cíolo, surgem nectários alongados ou esféricos. Também é comum a ocorrência de gavinhas. As flores são grandes, muito vistosas, solitárias, aos pares, em ramos ou cimeiras, na base protegidas por brácteas foliáceas, hermafroditas. O cálice é tubuloso, de forma variável, herbáceo ou subcarnoso, com 5 sépalas oblongas, membranáceas ou coriáceas, comumente providas, no ápice da face externa, de um apêndice agudo. A corola possui 5 pétalas (muito raramente com pétalas ausentes) de tamanho, às vezes, pouco menor que o das sépalas. Apresentam-se livres ou levemente condescidas na base, inseridas sobre o bordo do tubo calicinal. A coroa, formada por 1-5 verticilos, e inserida na base do tubo calicinal, é composta por filamentos ou efigurações diversas, de cores vivas e atraentes, desempenhando importante papel para atração de insetos polinizadores. O andrógino é colunar e bem desenvolvido. O androceu é formado por 5 estames, com filetes livres e inseridos abaixo do ovário; anteras dorsifixas, versáteis. O ovário está localizado sobre ginóforo globoso e é unilocular, e multiovulado com placentação parietal. Os estiletes em número de 3, são livres ou conatos na base, sendo providos de estigmas capitados. O fruto é do tipo baga, possuindo forma variável e as sementes possuem arilo e endosperma carnoso.

Killip (28) divide o gênero Passiflora L. em 22 sub-gêneros. Granadilla, o décimo oitavo deles, é constituído de 15 séries. A série 1 - Quadrangularis inclui as espécies: Passiflora quadrangularis L. e Passiflora alata Dryand. e a série 9 - Incarinatae pertencem as espê-

cies Passiflora incarnata L. e Passiflora edulis Sims, espécies estas, alvo do nosso estudo.

-Diagnose das espécies

-Passiflora alata Dryand.

Bot.Mag. 1: pl. 66. 1781.

Sinonimia(28): -Passiflora mauritiana Du Pet. Thouars.

Ann.Mus.Hist.Nat. 6: 457. pl. 65. 1805.

Passiflora maliformis Vell.

Fl.Flum. 9: pl. 73. 1827. Not P.maliformis L.

Passiflora tetradena Vand.

in Dc. Prodr. 3:331. 1828. Not P.tetraden Vell.

Passiflora latifolia DC.

Prodr. 3:328. 1828.

Passiflora pyriformis DC.

Prodr. 3:331. 1828.

Passiflora brasiliiana Desf.

Cat.Pl.Hort.Reg. Paris ed. 3. 411. 1829.

Passiflora mascarensis Presl.

Bot.Bemerk. 72. 1844.

Passiflora oviformis M. Roemer.

Fam.Nat.Syn.2:167. 1846.

Passiflora alata var. brasiliiana Mast.

Trans.Linn.Soc. 27:635. 1871; in Mart.Fl.

Bras. 13, pt. 1:597. 1872.

Passiflora alata var. latifolia Mast.

Trans.Linn.Soc. 27:635. 1871; in Mart.Fl.

Bras. 13, pt. 1:597. 1872.

Passiflora alata var. mauritiana Mast.

Trans.Linn.Soc. 27:635. 1871; in Mart.Fl.Bras. 13, pt. 1:597. 1872.

Passiflora sarcosepala Barb. Rodr.

Contr.Jard.Bot. Rio de Janeiro 4:93. pl 15. 1907.

Provavelmente originária do Brasil, segundo Sacco (58), é planta inteiramente glabra, de caule firme, tetraangulado, sendo os ângulos alados. As folhas são simples, inteiras, ovadas ou ovado-ablongas, membranáceas, peninervadas, acuminadas no ápice, arredondadas, subcordadas ou subcuneadas na base, de margem lisa ou finamente denticulada, com 6,0 a 21,5cm de comprimento e 5,0 a 13,5cm de largura; os pecíolos medem 2,0 a 6,0cm de comprimento e são superiormente canaliculados com 2 a 4 glândulas sésseis, orbiculares. As estípulas são persistentes, lineares ou linear-lanceoladas a ovado-lanceoladas, de margem lisa ou serrilhada, com 1,0 a 2,0cm de comprimento e 0,3 a 1,0cm de largura. As flores medem 10,0 a 12,0cm de diâmetro e são odoríferas, axilares, em geral isoladas, às vezes em inflorescências pseudoracemosas. Os pedúnculos apresentam-se trígonos, com 1,2 a 2,5cm de comprimento e as bracteas são foliáceas, livres, inseridas junto à base da flor, ovadas, agudas, sub-cordadas na base, de margem lisa ou serrilhada, com até 3,0cm de comprimento e 2,2 cm de largura. O tubo calicinal possui forma curto-campanulada com cerca de 1,2cm de diâmetro e sépalas carnosas, oblongas, obtusas, aristadas, pouco abaixo do ápice. Externamente são verdes com as porções que permanecem encobertas bran

co-arroxeadas e a face interna profundamente carmesim, medindo cerca de 3,5cm de comprimento e 1,7cm de largura. As pétalas são oblongas, obtusas, externamente, brancas ou branco arroxeadas e internamente, carmesins, com 3,8 a 5,0cm de comprimento e 1,5 a 2,0cm de largura. A coroa possui quatro séries, as duas externas filamentosas, com os filamentos subulados, bandeados de branco e vinoso na base e branco e roxo do centro para o ápice, o qual se apresenta esbranquiçado. Medem 2,5 a 4,0cm de comprimento e as duas séries internas são constituídas por processos tuberculiformes de 0,2 a 0,3cm de comprimento. O opérculo é membranoso, horizontal, incurvo e denticulado na margem, branco, manchado de vinoso superiormente. O límen possui forma anular, é carnoso, de base vinosa; androginóforo esverdeado, com dois processos anulares próximo ao meio; ovário oblongo ou obovado, glabro, obscuramente sulcado longitudinalmente. Fruto é obovóide ou piriforme, glabro, com 8,0 a 10,0cm de comprimento e 4,0 a 6,0cm de largura, amarelo quando maduro. As sementes são cordado-oblongas, com 0,8 cm de comprimento e 0,55cm de largura, de testa lustrosa e reticulada.

-Passiflora edulis Sims.

Bot. Mag. 45: pl. 1989. 1818.

Sinonimia (28) :- Passiflora gratissima St. Hil.

Mém. Mus. Hist. Nat. 5:350. pl. 25, f. 23-26.

1819.

Passiflora pallidiflora Bert.

Syll. Pl. Hort. Bonnon. 6. 1827.

Passiflora diaden Vell.

Fl.Flumin. 9: pl. 90. 1827.

Passiflora verrucifera Lindl.

Bot.Reg. 26: pl. 52. 1840.

Passiflora Middletoniana Paxton.

Bot.Mag. 9: pl. 51. 1842.

Passiflora rigidula Jacq.

Eclog. Pl. 2: pl. 124: 1844.

Passiflora rubricaulis Jacq.

Ecogl. Pl. 2: pl. 169. 1844.

Passiflora pomifera M. Roemer.

Fam.Nat.Syn. 2: 179. 1846.

Passiflora edulis var. verrucifera Mast.

Trans.Linn.Soc. 27: 637. 1871; in Mart. Fl.

Bras. 13, pt. 1: 610. 1872.

Passiflora edulis var. pomifera Mast.

Trans.Linn.Soc. 27: 637. 1871; in Mart. Fl.

Bras. 13, pt. 1: 610. 1872.

Passiflora edulis var. rubricaulis Mast.

Trans.Linn.Soc. 27: 637. 1871; in Mart. Fl.

Bras. 13, pt. 1: 610. 1872.

Passiflora picroderma Barb. Rodr.

Pl.Nov.Jard.Bot. Rio de Janeiro 1:1. pl.1.

1891.

Passiflora iodocarpa Barb. Rodr.

Pl.Nov.Jard.Bot. Rio de Janeiro 1:3. pl.2.

1891.

Passiflora vernicosa Barb. Rodr.

Contr.Jard.Bot. Rio de Janeiro 3: 62. pl.9A.
1902.

De acordo com Sacco (58) é uma liana em geral inteiramente glabra à exceção do ovário, raro inteiramente pilosa. As folhas são simples, profundamente trilobadas (as jovens ocasionalmente inteiras ou bilobadas e ovadas), arredondadas, cordadas, cuneadas ou subtruncadas na base, glandular serradas, subcoriáceas, lustrosas na face adaxial, trinervadas, com 4,5 a 12,0cm de comprimento na nervura mediana, 4,0 a 11,0cm nas nervuras laterais e 5,5 a 15,0cm entre os ápices dos lobos laterais. Os lobos são elípticos ou ovado-elípticos, agudos ou acuminados, raramente subobtusos e os sinus agudos ou subobtusos; os pecíolos medem até 6,0cm de comprimento, são biglandulares, geralmente no ápice, bem junto ao limbo e as glândulas são sésseis ou curto-estipitadas. As estípulas são linear-subuladas, com cerca de 1,0cm de comprimento.

As flores são axilares, isoladas. Medem até 7,0cm de diâmetro e possuem pedúnculos firmes de até 6,0cm de comprimento, articuladas na inserção das brácteas foliáceas. Estas são ovadas, obtusas ou agudas, cuneadas ou subcordadas na base, serradas, pectinadas ou quase laceradas, às vezes com glândulas na margem e medem 1,2 a 2,5cm de comprimento e 0,7 a 2,0cm de largura. As sépalas são oblongas, com 3,0 a 3,5cm de comprimento e cerca de 1,0cm de largura, aristadas, a arista com cerca de 1,0cm, glandulosas na margem, externamente verdes e internamen-

te brancas. As pétalas são subiguais às sépalas, obtusas e brancas. A coroa é formada de 4 ou 5 séries filamentosas, das quais as duas séries externas são constituídas por filamentos filiformes ou estreitamente liguliformes, medindo até 2,5cm de comprimento, encrespados para os ápices, brancos, purpureo na base. As séries sucedentes possuem filamentos linear-falcados, de 0,2 a 0,3cm de comprimento ou reduzidos a pequenos processos dentiformes. A parede interna do tubo calicinal é lisa ou finamente tuberculada. O opérculo é membranoso, incurvo, inteiro ou curto-fimbriado; límen cupuliforme, inteiro ou crenulado. O androginóforo mede cerca de 1,0cm de comprimento e o ovário é ovóide ou globoso, em geral seríceo-tomentoso, raro glabro. O fruto é ovóide ou globoso, com 4,0 a 5,0cm de diâmetro, amarelo, amarelo-esverdeado ou purpuráceo. As sementes são ovais com 0,5 a 0,6cm de comprimento e 0,3 a 0,4cm de largura, providas de testa finamente reticulada.

-Passiflora quadrangularis L.

Syst.ed. 10. 1248. 1759.

Sinonimia (28):-Granadilla quadrangularis Medic.

Malyenfam. 97. 1787.

Passiflora quadrangularis var.sulcata Jacq.

Stirp.Amer. 232. 1763.

Passiflora tetragona M. Roemer.

Fam.Nat.Syn. 2: 165. 1846.

Passiflora macrocarpa Mast.

Gard.Chron. 1869: 1012. 1869.

De acordo com Killip (28) é planta inteiramente glabra. O caule é vigoroso, com 4 ângulos cons_picuosamente alados. As estípulas são ovadas ou oval-lanceoladas de 2,0 a 3,5cm de comprimento por 1,0 a 2,0cm de largura, agudas no ápice, estreitas na base, inteiras ou levemente serrilhadas, fino-membranaceas. Os pecíolos medem de 2,0 a 5,0cm de comprimento, fortemente canaliculados no lado superior. Apresentam 6 glândulas, distribuídas aos pares, quase sêsseis. As folhas são inteiras, largamente ovaladas ou oval-oblongas de 10,0 a 20,0cm de comprimento, 8,0 a 15,0cm de largura abruptamente acuminadas, arredondadas, subtruncadas, levemente cordadas, de margem lisa. Apresentam-se peniner_vadas, e a nervura mediana é proeminente, fortemente eleva_da na face inferior, com 10 a 12 nervuras laterais também salientes. Os pedúnculos medem 1,5 a 3,0cm de comprimento, são triangulares. Bracteas são cordato-ovadas, medem 3,0 a 5,5cm de comprimento, 1,5 a 4,0cm de largura, agudas ou sub-agudas, inteiras ou serrilhadas perto da base, fina-membranáceas. As flores, de até 12,0cm de largura, possuem tu_bo calicinal campanulado; sépalas ovadas ou ovado-oblongas medindo 3,0 a 4,0cm de comprimento por 1,5 a 2,5cm de largura, são côncovas, cuculadas no ápice, corniculadas, esverdeadas ou vermelho esverdeado exteriormente, branca, viole_ta ou rósea por dentro. As pétalas variam de oblongo-ovadas a oblongo-lanceoladas; medem 3,0 a 4,5cm de comprimento, 1,0 a 2,0cm de largura, são obtusas, lisas, brancas e mais profundamente, de cor rósea. A coroa possui 5 filei_ras, das quais as 2 superiores são filamentosas, aproximadamente do mesmo tamanho (filamentos de até 6,0cm de com-

primento, de tamanho igual ou um pouco maior que o das sêpalas, disposição radiada, com faixas de coloração púrpura avermelhada e branca na base, azul no meio, densamente mesclada de azul rosada na metade superior), a terceira fileira tubercular (filamentos clavados de cerca de 2,0mm de comprimento, fortemente roxo avermelhados), a quarta fileira filamentosa (filamentos 1,0 a 1,5mm de comprimento, com faixas de cor púrpura avermelhada e branca), e a fileira mais interna membranacea de 3,0 a 7,0cm de comprimento, fendido em segmentos de diferentes tamanhos, levemente inclinados para a parte interna. O opérculo é membranaceo de 4,0 a 6,0cm de comprimento; inclinado para dentro, denticulado, branco, púrpuro avermelhado na margem. O límen é anelar, carnosos; ginóforo firme, alargado no terço inferior pela presença de 2 processos anelares (troclea). O ovário possui forma ovóide e o fruto, oblongo-ovóide, mede de 20,0 a 30,0cm de comprimento por 12,0 a 15,0cm de largura, arredondado ou com 3 arestas dispostas longitudinalmente. As sementes marcadamente obcordadas ou suborbiculares medem de 7,0 a 10,0mm de comprimento por 5,0 a 8,5mm de largura, são completamente lisas, reticuladas no centro de cada face, radialmente estriadas na margem.

- Passiflora incarnata L.

Sp.Pl. 959. 1753.

Sinonimia (28):- Granadilla incarnata Medic.

Malvenfam. 96. 1787.

Passiflora Kerii Spreng.

Syst.Veg. 3: 39. 1826.

Passiflora incarnata var. integriloba DC

Prodr. 3: 329. 1828.

Passiflora edulis var. Kerii Mast.

Trans.Linn.Soc. 27: 637. 1871; in Mart. Fl.

Bras. 13, pt. 1: 610. 1872.

Caracteriza-se conforme Killip (28) como planta glabra ou finamente pilosa, provida de caule cilíndrico, anguloso nas partes mais jovens, apresenta estípulas setáceas de 2,0 a 3,0cm de comprimento, facilmente decíduas. Os pecíolos medem até 8,0cm de comprimento são biglandulares no ápice e as glândulas são suborbiculares e sésseis. As folhas medem de 6,0 a 15,0cm ao longo da nervura mediana e 5,0 a 12,0cm ao longo das nervuras laterais e 7,0 a 15,0cm entre os ápices dos lobos laterais; trilobadas a partir de 3/4 a 4/5 do seu comprimento (lobos ovado-lanceolados ou oblongo-lanceolados, de 2,0 a 5,0cm de comprimento, agudos ou acuminados, o lobo central estreito na base, raramente os lobos laterais divididos), cordulados, finamente serrados, trinervados, membranáceos, verde escuros na face superior, glaucescente na inferior. Os pedúnculos medem até 10cm de comprimento e são firmes. As brácteas são espatuladas ou oblongas, medindo de 4,0 a 7,0mm de comprimento por 2,5 a 4,0mm de largura, são obtusas ou agudas, minuscilmente glandular-serrilhadas perto do ápice, conspicuamente biglandulares na base, situadas cerca de 5,0mm abaixo da flor. As flores medem até 7,0cm de largura e o tubo calicinal é curtamente campanulado. As sépalas

são lanceolado-oblongas, de 2,0 a 3,0cm de comprimento por 0,8 a 1,0cm de largura, brancas ou de coloração levemente lilás, obtusas, cuculadas no ápice, levemente carenadas, com a carena terminando em prolongamento de 2,0 a 3,0cm de comprimento. As pétalas são de tamanho menor ou igual ao das sépalas, obtusas, de coloração branca ou lilás claro. A coroa em várias fileiras de cor roxa ou rosa, raramente é sô branca, sendo as 2 fileiras superiores filiformes, com 1,5 a 2,0cm de comprimento, crispadas no ápice, ligeiramente alargadas na base e radiadas. As três fileiras subsequentes são capilariformes, com cerca de 2,0mm de comprimento, radiadas ou suberetas. As fileiras mais internas são membranáceas na base, filamentosas, com filamentos de aproximadamente 4,0mm de comprimento, capitados. O opérculo é membranáceo mede cerca de 2,0mm de comprimento, é recurvado para o interior e fimbriado. O anel nectarífero é levemente protuberante, situando-se medianamente entre o opérculo e o ginóforo. O límen é cupuliforme, intimamente ligado à base do ginóforo, crenulado. O ovário é ovóide, amarronzado ou velutino-tomentoso esbranquiçado e o fruto é ovóide ou subgloboso, medindo até 5,0cm de comprimento. As sementes são obovadas ou quase obcordadas de 4,0 a 5,0 mm de comprimento por 3,0 a 4,0mm de largura, truncadas no ápice e reticuladas.

2.1.4 - Características Anatômicas de Passifloraceae Jussieu

As folhas das espécies pertencentes à família Passifloraceae geralmente apresentam, segundo Metcalfe (43), estrutura dorsiventral. Mesofilo heterogêneo simétrico pode ocorrer com menor frequência em espécie dos gêneros Adenia Forsk, Paropsia Nor ex Thouar, Passiflora L. e Tryphostemma Harv. Pêlos tectores simples, por vezes em forma de gancho, ou unisseriados aparecem em várias espécies de Passiflora L.. Apresentam, ocasionalmente, pêlos glandulares verrucosos com pedicelos multiseriados, às vezes, vascularizados e a glândula esférica, bem como projeções cuticulares da epiderme. A epiderme apresenta-se parte ou completamente bisseriada, e muitas vezes, papilosa na face inferior onde se confinam os estômatos anomocíticos. Na parte central do mesófilo aparecem esclereídeos em poucas espécies do gênero Passiflora L.. Fibras de esclerênquima acompanham em alguns casos as nervuras presentes no mesofilo. Elementos secretores são comuns na região parenquimática, incluindo frequentemente células e receptáculos contendo substâncias tânicas. Não é mencionada a presença de hipoderme no gênero Passiflora L.. Cristais de oxalato de cálcio isolados ou agrupados podem ser encontrados neste gênero.

Os caules das espécies do gênero Passiflora L. segundo Metcalfe (43) podem apresentar-se angulosos alados ou cilíndricos. O felôgeno aparece quase sempre logo abaixo da epiderme e em alguns casos forma-se

a partir deste tecido. O periciclo é descontínuo e fibroso. Pequenos grupos de fibras podem ser observadas na região floemática. O xilema pode ter disposição cilíndrica contínua, mas frequentemente estão presentes raios medulares.

As perfurações dos vasos são simples. Elementos secretores incluem sacos taníferos com grande lúmen, muitas vezes, com finas paredes, de forma alongada, localizados no córtex ou medula de poucas espécies do gênero Passiflora L.. Cristais prismáticos também estão presentes nos tecidos caulinares ocorrendo isoladamente ou agrupados.

2.2 - ASPECTOS HISTÓRICOS

Etimologicamente Passiflora significa flor da paixão. Este termo é formado de duas palavras latinas; de passio, passionis que significa paixão e de flos, floris que significa flor.

Os escritores do século XVI atribuíram às flores dos maracujás um significado místico. Assim, interpretaram suas diferentes partes como representando os símbolos da Paixão de Cristo. Por esta razão estes vegetais são conhecidos na Europa e América do Norte como flor da paixão (59).

O termo maracujá, amplamente utilizado no Brasil para os vegetais em estudo é de origem tupi

guarani. Admite-se que este termo provenha de muruku'ia cujo significado é comida preparada em cuia numa alusão aos frutos êdulos do vegetal (26).

É atribuída a Monardes, médico espanhol, a primeira menção a espécie deste grupo, referindo-se em 1569 a uma planta encontrada por ele no Peru. Este facultativo impressionou-se pelas propriedades curativas atribuídas à granadilla nome atribuído naquela região a P. incarnata L. (26). *HOEANE*

Prosadores, poetas, e artistas citam há muito o maracujã, quer por suas belas flores, quer pelo sabor acre-doce agradabilíssimo de seus frutos.

Pelas suas propriedades medicinais Cardim em 1584 e Soares em 1590 (14) referem-se aos maracujãs. Mencionam remédio feito com as folhas da planta, que espremidas, eram empregadas no tratamento das boubas e chagas velhas.

Caminhoã (9) relata o uso na medicina popular no Brasil, de várias espécies de Passiflora L. Segundo este autor, as folhas eram empregadas na forma de decocto como medicação antigotosa. O suco era utilizado como frebífugo e as raízes como vermífugas. A espécie P. quadrangularis L. é citada por ele como ocasionadora de sono, passando as raízes desta planta, como narcóticas e venenosas.

Pio Correa (11) de maneira semelhante cita as folhas de maracujã como usadas no combate às febres intermitentes, inflamações cutâneas e erisipela. São

ainda, consideradas como diaforéticas, anti-histéricas e anti-helmínticas. Este autor menciona a presença nestes vegetais de uma substância semelhante à morfina denominada de passiflorina, indicada como calmante.

A introdução do uso do maracujã pelas suas propriedades sedativas ocorreu na Europa no século XVII. Nesta ocasião, o uso de P. incarnata L., P. caerulea L. e P. lutea L. como calmante foi iniciado.

O estudo sistemático das passifloras, apesar da diversidade inicial de suas indicações, convergiu para a avaliação da atividade sedante. A partir do fim do século passado começaram a aparecer estudos farmacológicos sobre P. incarnata L.. Em 1867, Phares, nos Estados Unidos, utilizou este vegetal no tratamento de doenças nervosas (3) e em 1904, Stapleton obteve bons resultados no tratamento de insônias e de neurastenia de alcoolatras (29).

2.3 - ASPECTOS QUÍMICOS

O estudo do gênero Passiflora L., considerado sobre o ponto de vista químico, experimentou razoável aceleração a partir do início do presente século.

Em 1909, Peckolt verificou a presença de dois alcalóides em suas pesquisas com várias espécies de Passiflora L.. As substâncias isoladas deu o nome de: passiflorina e maracujina (12).

Fellows e Smith em 1938, (19) isolaram de diferentes frações de P. incarnata L. os ácidos: mirístico, palmítico, oleico, linoleico e linolênico; sitosterol, catecol, ácido gálico e glicose.

Neu, em 1954 (45) extraiu de P. incarnata L. uma substância de natureza alcaloídica, tendo como provável fórmula molecular $C_{12}H_{10}N_2$. Esta substância apresentava intensa fluorescência à luz ultravioleta e ponto de fusão $237-8^{\circ}C$. Este mesmo autor, no ano de 1956 (46) trabalhando com diversas espécies de Passiflora L. isolou um alcaloide de natureza indólica, o qual constatou ser a harmana.

Lutomskey (34) detectou a presença de cinco alcalóides nos extratos metanólico e aquoso acidificado de P. incarnata L., encontrando teores de alcalóides totais de 0,090% no extrato alcoólico e de 0,055% na solução ácida. A mistura alcaloídica estudada era composta de 39% de harmol, 27% de harmana e 22% de harmina. Em 1959, este mesmo autor (33), estudando a extração de harmana, harmina e harmol em material vegetal, verificou ser o metanol o solvente que melhor se presta para este trabalho.

O extrato clorofórmico obtido a partir de P. incarnata L., submetido a fracionamento em coluna cromatográfica de celulose por Lutomskey (34), permitiu o isolamento de harmana, harmina e harmol em forma cristalina ao lado de dois outros alcalóides em forma amorfa.

A cromatografia em camada delgada de extrato de plantas contendo alcalóides harmânicos serviu a

Lutomsky e colaboradores na montagem de técnica que permitiu a avaliação qualitativa (34) e quantitativa (36) dessas substâncias.

Bennati (4) desenvolveu técnicas de identificação de alcalóides harmânicos em extratos de P. incarnata L.. Este autor utilizou cromatografia em camada delgada (5) e cromatografia em fase gasosa. Efetuou ainda determinação quantitativa de harmana e harmina por densitometria no ultravioleta diretamente de cromatograma em camada delgada.

Trabalhando com algumas espécies de Passiflora L., dentre as quais P. edulis Sims, Lutomsky e Malek (37) compararam o teor de alcalóides harmânicos nos diferentes órgãos dos vegetais. Verificaram que o maior teor destes compostos ocorre nas folhas daquela espécie.

Em pesquisa posterior, estes mesmos autores verificaram a presença de alcalóides em todas as partes daquele vegetal, exceto nas raízes (39). Eles determinaram ainda no ano de 1975, por cromatografia em papel seguida de densitometria, o conteúdo alcalóidico, o qual foi expresso em harmana. Encontraram nas folhas teor de 0,70mg% e no caule 0,17mg%. Neste trabalho empregaram extratos de P. edulis Sims. forma flavicarpa Deg. (37).

Em 1960, Lutomski e Wrocinski (41) avaliaram química e farmacologicamente preparações de P. incarnata L.. Encontraram 0,072% de alcalóides totais e 0,057% se considerados em conjunto: harmana, harmina e harmol. Isolaram ainda do vegetal uma fração flavonoídica.

Os autores alertaram sobre a importância da presença do complexo alcalóide-flavonoide na obtenção de melhor atividade farmacológica. Verificaram que o extrato etanólico da planta contém este complexo.

Theodossiou em 1965 (63), confirmou a presença de flavonoide em preparações galênicas de P. incarnata L. e de P. caerulea L.. Identificou também nestes extratos, pelo método de Neu, alguns alcalóides harmânicos.

Schilcher (60) desenvolveu métodos de avaliação qualitativa e quantitativa de drogas do comércio de espécies de Passiflora L.. Este autor preocupou-se com a fração flavonoídica. Detectou a presença de seis flavonóides por cromatografia em camada delgada usando como camada celulose microcristalina. Desenvolveu ainda métodos de avaliação semiquantitativa e quantitativa.

Em 1968, foram isolados de P. incarnata L. por Schilcher (61), os flavonóides vitexina, isovitexina e saponarina. Ainda neste ano, Lutomski e Adamska (35) isolaram do extrato metanólico de P. incarnata L. dois compostos de natureza flavonoídica, um deles identificado como vitexina.

Glottzbach e Rimpler (24) analisaram comparativamente os extratos de P. incarnata L., P. quadrangularis L. e P. pulchella H.B.K. com relação à presença de flavonóides. Estes autores utilizaram cromatografia em papel e cromatografia em camada delgada, empregando neste caso sílica gel como camada e acetato de etila: ácido fórmico.

co: água, como sistema solvente.

Gavasheli (21) estudando diversos estágios de desenvolvimento de P. incarnata L. quanto aos teores de compostos flavonoídicos, verificou que eles variam nas folhas de 0,15 a 0,22%, e nas raízes de 0,13 a 0,35%. O teor de flavonóides nas folhas é maior no período de floração do vegetal. Nas raízes ele é mais alto antes da floração, sendo menor durante a frutificação.

Gavasheli e colaboradores (23) analisaram o extrato metanólico das folhas de P. incarnata L.. Através de cromatografia em coluna de poliamida, lograram isolar e identificar os quatro flavonóides seguintes: apigenina, luteolina, quercetina e campferol.

Halim e colaboradores (25) detectaram em P. quadrangularis L. a presença de quatro antocianinas, nas quais o açúcar era a glicose e as geninas, a cianidina, a malvidina, a petulina e a delphinidina.

Nas raízes de P. incarnata L., Gavasheli (22) e colaboradores encontraram substâncias de natureza cumarínica a saber: umbeliferona e escopoletina.

Em 1974, a partir de espécimes vegetais de P. incarnata L. introduzidos em Cuba, Svanidze e colaboradores (62) encontraram 0,44% de flavonóides totais na droga avaliada espectrofotometricamente. O teor de alcalóides totais foi determinado segundo o método de Farmacopéia Suíça, sendo igual a 0,014%.

Os extratos metanólicos de: P.caerulea L., P.edulis Sims., P.foetida L., P.incarnata L. e P.warmingii Mast., foram analisados por Lohdefink e Kating quanto ao teor alcaloídico. Nestas espécies foi evidenciada a presença somente de harmana, chegando à conclusão que o doseamento de alcalóides totais pelo método titulométrico leva a um resultado aproximadamente vinte vezes maior que o espectrofotométrico (32).

Em 1976, Lohdefink (31) analisou detalhadamente o conteúdo flavonoídico das espécies citadas no trabalho anterior. Foram identificados os compostos vitexina, orientina, isovitexina, isoorientina, saponarina e outros flavonóides genericamente denominados por ele de: F₂, F₄, F₅ e F₉. Os dois primeiros são 8-C-diglicósidos da apigenina e os dois últimos, glicósidos do campferol.

Makauskas e colaboradores (42) analisaram o extrato fluído e a tintura obtidas a partir da droga Passiflora (P.incarnata L.). O teor alcaloídico encontrado foi de 0,5mg% para a tintura e de 0,78mg% para o extrato fluído.

Quercia et al. (52) isolaram vitexina e isovitexina por cromatografia líquida de alta pressão, determinando ser 0,23% o teor de vitexina no extrato mole de Passiflora (P.incarnata L.).

De P. alata Dryand, Ulubelen et al. isolaram recentemente um diglicósido de natureza flavonoídica: 2-xilosil-vitexina. A proporção encontrada foi de 0,1% a partir das folhas secas da planta (65).

Princípios ativos isolados de Passiflora spp.

<u>R</u>	ALCALÓIDE
H	HARMANA
H ₃ CO	HARMINA
HO	HARMOL

<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>	<u>R₄</u>	FLAVONÓIDE
H	H	Glic	H	VITEXINA
Glic	H	H	H	ISOVITEXINA
H	H	Glic	OH	ORIENTINA
Glic	H	H	OH	ISOORIENTINA
Glic	Glic	H	H	SAPONARINA

Glic = glicose

MALTOL

PASSIFLORINA

R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = OH; R₅ = CO₂ - β-D-glicose

2.4 - ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

A ação sedativa de P. incarnata L. foi pela primeira vez registrada por Phares no ano de 1867. A confirmação desta atividade foi feita por Stapleton que conseguiu melhorar diversos casos de insônia e de excitação nervosa empregando o extrato deste vegetal e em 1916 foi preconizado por Renon na terapêutica homeopática para o tratamento da agonia de guerra (29).

Segundo De Nito, experiências efetuadas em animais de laboratório evidenciaram a ação hipotensora de uma das substâncias básicas de P. incarnata L. Segundo este autor, doses elevadas do extrato fluído provocam uma diminuição da capacidade de animais a reagirem a estímulos externos. Em cães, o extrato fluído determina efeito hipotensor ocasionando vasodilatação periférica (3). Fellows e Smith (19) confirmaram este efeito utilizando o extrato aquoso de P. incarnata L.

De acordo com Borgatti (7), que trabalhou com intestino delgado de coelho, a droga apresenta ação periférica, causando inicialmente diminuição do tonus, aumento da amplitude e diminuição na frequência das contrações. Este autor verificou ainda que o aumento da concentração do extrato pode causar paralisia intestinal.

Ruggy e Smith (56) isolaram do extrato alcoólico de P. incarnata L., por precipitação com cloreto de mercúrio, um composto de fórmula empírica $C_{10}H_{22}O_8N.HgCl_2$. Este composto foi testado farmacologicamente visan

do verificar sua atividade sobre o sistema cardiovascular de cães e órgãos isolados, a saber: intestino de coelho, útero de porca e de coelha. Concluíram que a substância apresenta ação parassimpatomimética, causando hipotensão e a contração do músculo liso do intestino. Provavelmente por ação direta sobre tal musculatura (57).

Em 1960, Lutomsky e Wrocinski alertaram para a conveniência de estarem presentes nas preparações de Passiflora L. destinadas a ocasionar ação sedante, tanto a fração alcaloídica como a fração flavonoídica. A primeira destas frações teve sua atividade comprovada em camundongos e a segunda, em camundongos e peixes (41).

Os extratos de Passiflora L., segundo Raoul (53) parecem ajudar a inibir a ação do álcool sobre o sistema nervoso, quando injetados intraperitonealmente.

Aoyagi e colaboradores (2) partindo de preparação comercial de P. incarnata L. isolaram dois compostos químicos, a saber: maltol e etilmaltol. Estas duas substâncias foram testadas farmacologicamente quanto à atividade depressora do sistema nervoso central, empregando-se ratos nos ensaios. Foi verificada a diminuição da movimentação espontânea dos animais bem como a presença de bradicardia, hipotermia e relaxamento dos músculos esqueléticos. A dose letal 50% determinada para os compostos estudados, utilizada a via subcutânea, foi de 820mg/kg para o maltol e de 910mg/kg para o etilmaltol.

Lutowski e colaboradores (40) analisaram os sucos de maracujã feitos com frutos de P. edulis Sims (maracujã vermelho) e de P. edulis Sims. forma flavicarpa Deg. (maracujã amarelo). Estes autores determinaram os teores de alcalóides e de flavonóides empregando os métodos densitométrico e planimétrico em cromatografia em camada delgada. Nos ensaios farmacológicos, ficou evidenciada a ação depressora sobre o sistema nervoso central, com a diminuição da movimentação espontânea em camundongos, bem como a diminuição do nível de atenção de animais tratados por via oral com os sucos dos frutos de maracujã.

Recentemente, Vale e Leite (66), em ensaios laboratoriais, confirmaram a ação tranquilizante do maracujã-amarelo P. edulis Sims. forma flavicarpa Deg. trabalhando com o extrato aquoso de folhas secas à sombra. A preparação que se assemelha ao "chá" consumido popularmente, mostrou baixa toxicidade e atividade depressora do sistema nervoso central, induzindo o sono em animais de laboratório e reduzindo-lhes a temperatura corporal.

3 - MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 - MATERIAL BOTÂNICO

O material botânico empregado na elaboração do trabalho teve como origem os canteiros de culturas experimentais do Departamento de Fitotecnia da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da UNESP - Campus de Jaboticabal.

P.alata Dryander, P.edulis Sims. e P.quadrangularis L. já integravam a coleção do Departamento. P.incarnata L. foi introduzida recentemente a partir de sementes provenientes do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) - Miami - Flórida.

O material destinado ao estudo morfológico foi dividido em pedaços de tamanho conveniente com os quais foram preparadas exsiccatas. O material destinado ao estudo anatômico foi em parte proveniente de plantas frescas e em parte proveniente de plantas divididas e fixadas em F.A.A. (Formol a 40%-5ml: ácido acético glacial-5ml: álcool a 50%-90ml).

3.1.1 - Cortes Histológicos

Foram realizados cortes a mão livre das seguintes partes dos vegetais:

- Passiflora alata Dryand.

Folha - corte transversal ao nível do terço médio inferior ; cortes paradérmicos das epidermes superior e inferior.

Pecíolo-cortes aos níveis superior, médio e inferior, considerados em relação a sua inserção no caule.

Caule - secções transversais do caule destacando as regiões: da ala, entre alas e próximo à gema terminal.

- Passiflora quadrangularis L.

Folha - secção transversal ao nível do terço médio inferior ; cortes paradérmicos das epidermes superior e inferior.

Pecíolo-foi cortado transversalmente em diferentes alturas: nas regiões: inferior, mediana e superior, considerados a partir de sua inserção no caule.

Caule - cortado transversalmente, destacando-se a região da ala.

- Passiflora edulis Sims.

Folha - cortes transversais da região da nervura principal ao nível do ter-

ço médio inferior; cortes paradêrmicos das epidermes superior e inferior.

Pecíolo-cortado transversalmente nas regiões superior, mediana e inferior, considerando a inserção no caule.

Caule - foram executados cortes transversais.

- Passiflora incarnata L.

Folha - cortes transversais na região da nervura principal na altura do terço médio inferior ; cortes paradêrmicos das epidermes superior e inferior.

Pecíolo-cortes executados nas partes inferior, mediana e superior considerando a partir de sua inserção no caule.

Caule - seccionado transversalmente com destaque para a sua região mais externa.

Os cortes foram descorados em hipoclorito de sódio (cândida^R diluída em água - 1:1), lavados com água destilada, corados com solução de hematoxilina de Delafield (18) e montados em mistura de água destilada-glicerina (1:1) entre lâmina e lamínula.

Os cortes histológicos foram observados ao microscópio ótico da marca Leitz-Wetzlar e os desenhos das estruturas microscópicas realizados com o auxílio de microprojeção direta a partir do microscópio.

3.2 - ESTUDO DOS EXTRATOS FLUIDOS

3.2.1 - Preparo dos Extratos

O material botânico destinado à preparação dos extratos vegetais era constituído de folhas adultas. A secagem foi realizada à sombra e a moagem foi efetuada em moedor Thomas^R munido de tamis com 1,0mm de abertura das malhas.

Os extratos fluidos foram preparados segundo o processo A da Farmacopéia Brasileira (18) utilizando como líquido extrator uma mistura de álcool e água na proporção de 2:1.

O extrato seco de P.alata Dryand, usado para os ensaios farmacológicos foi obtido a partir do extrato fluído da droga, pela evaporação do solvente à temperatura inferior a 60°C.

3.2.2 - Análise Cromatográfica dos Extratos

3.2.2.1 - Obtenção da fração flavonoídica dos extratos

Foram tomados individualmente 50ml

dos extratos fluidos das diversas espécies de maracujã, os quais foram evaporados em banho-maria até a obtenção de um resíduo de consistência pastosa. O resíduo foi agitado com 40ml de uma solução aquosa de ácido clorídrico a 1%. O extrato ácido sobrenadante foi filtrado por papel de filtro para funil de separação. Esta operação foi repetida por 10 vezes. Os líquidos ácidos reunidos foram extraídos com 8 porções, de 50ml cada, de acetato de etila, que foram reunidas e evaporadas à secura, sob pressão reduzida e temperatura inferior a 60°C (a solução aquosa ácida remanescente desta extração foi utilizada na obtenção da fração alcaloídica). Ao resíduo obtido da concentração do acetato de etila foram adicionados 50ml de água fervente e a filtração por Buchner foi feita a quente. Este procedimento foi repetido por 6 vezes e o extrato aquoso reunido foi evaporado à secura sob pressão reduzida, fornecendo um resíduo amarelado que constituiu a fração flavonoídica. Esta fração foi denominada de F.F.

3.2.2.2 - Cromatografia em camada delgada das frações flavonoídicas

Sistema cromatográfico F₁

Adsorvente: sílica gel sobre placa de vidro. Tamanho 20 x 20cm.

Espessura da camada: 0,25mm. Foram utilizadas cromatopla-cas Kieselgel 60 F₂₅₄, da firma Merck.

Ativação: por aquecimento a 110°C por 1 hora.

Fase móvel: acetato de etila: ácido fórmico: água (90:10:10)

Cuba de vidro: tamanho 22 x 28 x 10cm.

Saturação: total

Desenvolvimento: simples, ascendente. Percurso: 15cm

Visualização: a placa foi observada à luz UV₃₆₆ após revelação com mistura de uma parte de solução aquosa de ácido oxálico a 10% (p/v) com 3 partes de solução de ácido bórico a 3% (p/v), seguida de aquecimento a 120°C por 5 minutos.

Amostra: fração flavonoídica dissolvida em 5ml de metanol

Padrões: soluções de vitexina, isovitexina, orientina em metanol.

3.2.2.3 - Obtenção da fração alcaloídica dos extratos

Os líquidos aquosos ácidos remanescentes das extrações das misturas flavonoídicas com acetato de etila, foram alcalinizadas com hidróxido de sódio a 5% até pH = 11 e extraídos com 8 porções, de 50ml cada, de clorofórmio. Os extratos clorofórmicos reunidos foram evaporados à secura sob pressão reduzida e o resíduo resultante, de coloração branco amarronzado e de natureza amorfa, constituiu a fração alcaloídica (F.A.) do extrato de Pas-siflora sp.

3.2.2.4 - Cromatografia em camada delgada das frações alcaloídicas

Sistema cromatográfico: A₁

Adsorvente: sílica gel sobre placa de vidro de tamanho 20x 20cm e espessura da camada de 0,25mm. Foram utilizadas cromatoplasas Kieselgel 60 F₂₅₄ Merck.

Ativação: por aquecimento a 110°C por 1 hora

Fase móvel: clorofórmio: metanol (90:10)

Cuba de vidro: tamanho 22 x 28 x 10cm

Saturação: total

Desenvolvimento: simples, ascendente. Percurso de 15cm

Visualização: observação à luz UV₃₆₆

Amostras: frações alcaloídicas diluídas em metanol

Padrões: soluções a 0,1% em metanol, de harmana e harmina.

3.2.3 - Determinação de Flavonóides em Extrato de P.alata Dryand. por Densitometria em Cama da Delgada.

Utilizando o sistema cromatográfico do item 3.2.2.2. foram desenvolvidos cromatogramas da fração flavonoídica de P.alata Dryand. obtida em 3.2.2.1. dissolvida em 5ml de metanol.

A intensificação da fluorescência pela exposição aos vapores de amônia e intensa fluorescên-

cia verde amarelada após nebulização com solução alcoólica a 5% de cloreto de alumínio; foram reações utilizadas na confirmação da natureza flavonoídica dos compostos evidenciados no cromatograma e que apresentaram Rf compreendidos entre os valores 0,3 e 0,6. A quantificação foi feita pela medida da fluorescência destas manchas após nebulização com ácido boro-oxálico conforme anteriormente descrito (Ítem 3.2.2.2.). Foi feita a comparação com o padrão de orientina, pelo método densitométrico utilizando o aparelho Photo_volt mod. 520 com luz emitida: UV (ondas longas) 366nm e filtro de 570nm. O aparelho foi acoplado a um registrador Sargent Welch mod. SRG, sendo as áreas determinadas por triangulação.

A curva padrão foi traçada a partir das áreas obtidas com as seguintes quantidades de orientina 0,25, 0,50, 0,75, 1,0 e 1,25µg.

3.2.4 - Determinação de Alcalóides em Extrato de P.alata Dryand. por Análise Densitométrica em Camada Delgada.

A fração alcaloídica obtida em 3.2.2.3. foi dissolvida em 5ml de metanol e cromatografada segundo o sistema descrito no Ítem 3.2.2.4..

A intensa fluorescência azul dos alcalóides do grupo harmânico permitiu sua quantificação por densitometria na placa utilizando-se como substância padrão o alcalóide harmana da firma Fluka. Para tal, foi uti

lizado o aparelho Photovolt mod. 520 com luz emitida UV₃₆₆ e filtro de 445nm, acoplado ao registrador Sargent-Welch mod. SRG. A curva padrão foi traçada a partir das áreas obtidas por triangulação dos registros dos picos referentes a 0,02, 0,04, 0,06, 0,08 a 0,10µg de harmana.

3.3 - ENSAIOS FARMACOLÓGICOS DE EXTRATO SECO DE P.alata Dryand.

3.3.1 - Animais e Tratamento

Utilizaram-se camundongos machos, de peso compreendido entre 40 e 50g, fornecidos pelo biotério central do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

A via de administração utilizada para todos os testes foi a intraperitoneal (i.p.) e todas as substâncias foram aplicadas na forma de solução aquosa.

3.3.2 - Tempo de Sono Induzido pelo Pentobarbital Sódico.

Utilizaram-se 30 camundongos, divididos em três grupos de 10, a saber: grupo controle, tratado com solução de cloreto de sódio a 0,9% (salina) e dois grupos tratados com o extrato de P.alata Dryand. 75mg/kg e 150mg/kg, respectivamente. Após 60 minutos, todos os animais receberam 25mg/kg de pentobarbital sódico.

Os animais foram mantidos em ambiente tranquilo, para que não houvesse interferência de estímulo externo no tempo de sono. Assim que os camundongos começaram a dormir, foram colocados em decúbito dorsal; a duração do sono foi determinada medindo-se o intervalo de tempo entre a perda e a recuperação dos reflexos.

3.3.3 - Convulsão por Estricnina

Utilizaram-se 24 animais, divididos em quatro grupos de seis a saber: um grupo tratado com salina e outro tratado com 5mg/kg de diazepam. Outros dois grupos foram tratados respectivamente com 75mg/kg e 150mg/kg do extrato de P.alata Dryand.. Após 60 minutos, todos animais receberam 3mg/kg, i.p., de estricnina.

3.3.4 - Convulsão por Pentetrazol

Utilizaram-se 24 animais, divididos em quatro grupos de seis. O primeiro grupo foi tratado com salina, o segundo com 5mg/kg de diazepam e os demais com extrato de P.alata Dryand. 75mg/kg e 150mg/kg. Após 60 minutos todos os animais receberam 50mg/kg, i.p., de pentetrazol.

3.3.5 - Atividade Motora Espontânea

Para a realização deste ensaio, utilizaram-se 30 animais, divididos em cinco grupos de seis, a saber: grupo controle, tratado com salina; dois grupos

tratados, respectivamente, com 75mg/kg e 150mg/kg do extrato de P.alata Dryand.; um grupo tratado com 3mg/kg de anfetamina e um grupo tratado concomitantemente com 3mg/kg de anfetamina e 150mg/kg do extrato.

Os movimentos foram registrados no decorrer de 90 minutos a partir do momento de cada aplicação, utilizando-se o aparelho descrito por Oga et al. (47), constituído de: a) recipiente circular metálico de 20cm de diâmetro na base e 25cm de diâmetro no seu bordo superior com 10cm de altura, onde o animal foi colocado; b) suporte dotado de 7 pinos metálicos, um central mais elevado e seis dispostos em círculo. Todos os pinos eram conectados através de um fio metálico e um contador digital de impulsos elétricos. O recipiente era suspenso sobre o pino central mantendo-se uma distância de 2mm entre a base inferior em posição horizontal e os pinos periféricos. A inclinação do recipiente para qualquer lado permitia o contato com dois pinos, fechando assim o circuito elétrico. A movimentação do animal sobre o recipiente fazia com que o fechamento do circuito fosse registrado como impulso no registrador.

3.3.6 - Toxicidade Aguda

A toxicidade aguda do extrato de P.alata Dryand. foi estimada através de determinação da dose letal 50% (DL_{50}).

Utilizaram-se 20 animais, divididos em quatro grupos de cinco. As doses do extrato aplicadas

intraperitonealmente foram de: 300mg/kg, 380mg/kg, 432mg/kg e 518mg/kg. Após a aplicação, os animais foram colocados em observação por um período de 24 horas.

O valor da DL_{50} foi calculado pelo método de Thompson (64).

Estatística

A avaliação estatística dos dados comparativos de duas médias foi feita com a aplicação do teste "t" de Student pareado e não pareado, sendo adotados os níveis de significância de 5%. Na comparação de duas médias, utilizou-se análise de variância, seguida do teste de Tukey, quando havia significância.

4. RESULTADOS

4.1 - BOTÂNICA

4.1.1 - Passiflora alata Dryander

Caracterização macroscópica

As folhas (Fig. 1) são simples, inteiras, de contorno oval ou oval-oblongo, medindo quando adultas 8,0 a 20,0cm de comprimento por 5,0 a 16,0cm de largura. O limbo, glabro, apresenta coloração verde escura na face superior e mais clara na inferior e consistência membranácea a sub-coriácea. Têm o ápice acuminado, raramente agudo e a base variando entre arredondada, subcuneada e subcordada. As margens são inteiras, lisas, levemente onduladas e hialino-cartilagíneas. O sistema de nervação é do tipo penivérveo com seis a oito nervuras secundárias de cada lado da principal, emergindo desta no terço inferior da folha, com ângulos entre 40° a 60°. Os pecíolos medem de 2,0 a 10,0cm de comprimento por 0,2 a 0,5cm de diâmetro, apresentando-se canaliculados do lado da epiderme ventral e arredondados e ligeiramente carenados do lado dorsal. Em sua região basal, apresentam-se ligeiramente torcidos e providos de estípulas lineares ou linear-lanceoladas, com 2,0cm de comprimento por até 1,0cm de largura. Aparecem no pecíolo 2 pares de glândulas de aspecto urceolado, sendo que 1 destes pares se localiza junto ao nível de in-

①

FIGURA 1 - *Passiflora alata* Dryand. 1- Glândula; 2- Estí-
pula; 3- Gavinha; 4- Caule; 5- Folha.

serção da base do limbo. A presença de gavinhas pode ser observada junto à base foliar (Fig. 1).

As folhas quando transformadas em droga, apresentam-se fragmentadas e com aspecto amarrotado. São inodoras, possuem coloração variando de verde amarelado a ligeiramente amarronzado e sabor amargo. Os pecíolos apresentam-se retorcidos e estriados longitudinalmente.

O caule é herbáceo, tetragonal, provido de ângulos alados (Fig. 1). Possui coloração esverdeada e apresenta regiões de nós e entrenós bem diferenciadas. Este órgão vegetal quando transformado em droga, apresenta-se estriado longitudinalmente, sua coloração é marrom esverdeada e quando observado em secção transversal mostra fístula evidente em sua região central.

Caracterização microscópica da folha

A nervura mediana, vista em secção transversal (Fig. 2) apresenta-se biconvexa, sendo a saliência mais acentuada na região localizada do lado da epiderme inferior a qual assume aspecto carenado. As epidermes são constituídas de células irregulares na forma e de tamanho um pouco menor do que suas correspondentes da região do limbo.

Tanto abaixo da epiderme superior como abaixo da epiderme inferior, observa-se a presença de maciço colenquimatoso formado por células com espessamento celulósico nos cantos (Fig. 2-Co.).

FIGURA 2 - Passiflora alata Dryand. Secção transversal da nervura mediana da folha. e.s.-epiderme superior; Co.-colênquima; p.f.-parênquima fundamental; f.v.-feixe vascular; e.i.-epiderme inferior; d-drusa.

O parênquima fundamental, bem desenvolvido, (Fig. 2-p.f.) contém numerosas células providas de cristais estelares de oxalato de cálcio. O sistema líbero-lenhoso é formado por quatro a seis feixes fibro-vasculares do tipo colateral, dispostos em semi-círculo, separados entre si por estreita faixa de tecido parenquimático, e por um feixe maior localizado na região de abertura do arco formado pelos outros feixes. O limbo foliar em seção transversal ao nível do terço médio inferior da folha (Fig.3-B) mostra estrutura heterogênea e assimétrica.

A epiderme superior (Fig. 3 - e.s.), é formada de células de contorno, aproximadamente retangular, alongadas tangencialmente, irregulares no tamanho e recobertas por cutícula relativamente espessa e lisa. O parênquima paliçádico (Fig. 3-p.p.) é constituído por uma ou mais camadas celulares e sua espessura corresponde, aproximadamente, a um terço do limbo foliar. O parênquima lacunoso, relativamente frouxo (Fig. 3-p.l.) é formado por seis a oito camadas celulares. A epiderme inferior (Fig.3-e.i.) é integrada por células semelhantes às aquelas descritas para epiderme superior, diferindo destas pelo tamanho, algo menor. Nesta epiderme observa-se a presença de estômatos localizados no mesmo nível que as demais células epidérmicas. Drusas podem ser observadas em todo mesofilo, especialmente na região do parênquima lacunoso. A presença de feixes vasculares delicados (Fig. 3-f.v.) pode ser notada na região mediana do mesofilo.

FIGURA 3 - *Passiflora alata* Dryand.: A- epiderme superior da folha vista de face; B- secção transversal da folha: e.s-epiderme superior; p.p.-parênquima paliçádico; p.l.-parênquima lacunoso; f.v.-feixe vascular; e.i-epiderme inferior. C- epiderme inferior da folha vista de face.

As epidermes são glabras. Vistas de face (Fig. 3-A e C) apresentam células de contorno poligonal, de paredes levemente ondeadas na face superior e sinuosas na inferior. Os estômatos são do tipo anomocítico e ocorrem exclusivamente na face inferior.

O pecíolo, quando observado em seção transversal, (Fig. 4-A, B e C) apresenta-se provido de saliência careniforme, localizada do lado da epiderme inferior e de sulco do lado da epiderme superior, o qual é bem evidente junto a base do limbo, tornando-se cada vez menos patente a medida que nos aproximamos do seu ponto de inserção no caule.

A epiderme apresenta características semelhantes às da região da nervura mediana, já descritas. Abaixo da região epidérmica ocorre região colenquimática (Fig. 4) em forma de anel contínuo. O parênquima fundamental, relativamente bem desenvolvido, possui numerosas células contendo cristais estelares de oxalato de cálcio.

O sistema vascular é bem desenvolvido e característico. Na região distal ao ponto de inserção do limbo, apresenta-se constituído por onze feixes fibro-vasculares dispostos em semi-círculo, quase unidos entre si e por outros quatro. Destes, dois acham-se localizados na região das alas, um de cada lado, junto a epiderme adaxial. Os outros dois encontram-se enfileirados na região mediana da estrutura localizando-se, o de maior porte, na abertura do arco formado pelo conjunto de feixes já descritos.

FIGURA 4 - *Passiflora alata* Dryand.. Seções transversais do pecíolo. A- próximo da inserção no caule. B- seção da região mediana. C- próximo à lâmina foliar.

Na região mediana (Fig. 4-B) do pecíolo, dois feixes do conjunto disposto em arco se fundem para formar um feixe vascular e um outro sofre descolamento de maneira a se localizar junto aos dois outros feixes enfileirados e localizados na região mediana.

Na região superior do pecíolo (Fig. 4-C), junto à inserção do limbo foliar, o sistema vascular é representado por um círculo de feixes localizados uns bem próximos dos outros, com exceção de um, que é separado do conjunto por faixa de tecido parenquimático um pouco mais larga. Na região medular delimitada pelo círculo de feixes, pode ser observada a presença de dois feixes vasculares. Outros dois são notados na porção cortical na região de cada ala formada junto à epiderme adaxial.

Caracterização microscópica do caule

O caule de P.alata Dryand. possui estrutura do tipo eustélica sendo os feixes vasculares do tipo colateral (Fig. 5). Secção transversal do órgão, logo abaixo do broto terminal, possui contorno alado-quadrangular (Fig. 7).

A epiderme (Fig. 6-e) da região localizada entre as alas é glabra, constituída de células de contorno arredondado frequentemente achatadas no sentido periclinal e recobertas por cutícula lisa.

O colênquima (Fig. 6-Co.) localizado logo abaixo desta região epidérmica é representado por

FIGURA 5 - *Passiflora alata* Dryand. Desenho esquemático de secção transversal do caule próximo à gema terminal; Co-colênquima; f.f.-feixe-fibroso; f.v. - feixe vascular; p.m.-medula; p.e.-parênquima cortical; f.-fístula.

quatro a seis fileiras de células de tamanho maior do que as epidérmicas e providas de espessamento celulósico nos cantos.

O parênquima cortical (Fig. 6-p.c.) é pouco desenvolvido, sendo constituído por seis a dez fileiras de células de contorno arredondado, deixando entre si espaços intercelulares do tipo meato, cujo tamanho aumenta no sentido da periferia para o centro da estrutura.

O endoderme (Fig. 6-en.) não é característica, sendo constituída de células providas de conteúdo amilífero. A região colenquimática neste local fica quase que exclusivamente relacionada com o topo da ala. O parênquima cortical nesta região é bem desenvolvido e inclui de um a quatro grupos de fibras em cada ala.

O periciclo é fibroso (Fig. 6-p.fi.), descontínuo e em forma de calota, encontrando-se relacionado com a região floemática dos feixes vasculares. A região floemática é bem desenvolvida. Tubos crivados e placas crivadas bem desenvolvidas podem ser observadas nesta região, relacionados com células companheiras e parênquima do floema. A região câmbial é bem evidente. O xilema (Fig. 6-x.) é representado por vasos dispostos em fileiras radiais e parênquima xilemático integrado por células de paredes pouco espessadas e por fibras localizadas especialmente nas regiões de origem secundária.

FIGURA 6 - *Passiflora alata* Dryand. Secção transversal do caule-região entre as alas; e-epiderme; co-colênquima; p.c.-parênquima cortical; en-endoderme; r.m.-raio medular; p.m.-parênquima medular; p.f.-periciclo fibroso; fl.-floema; x-xilema; d-drusa.

FIGURA 7 - *Passiflora alata* Dryand. Secção transversal do caule-região da ala; e-epiderme; co-colênquima; f.f.-feixe fibroso; p.c.-parênquima cortical; en.-endoderme; p.fi.-periciclo fibroso.

Separando os feixes vasculares observa-se a presença de raios medulares (Fig. 6-r.m.), providos de oito a dez fileiras de células em largura. O parênquima medular (Fig. 6-p.m.) é bem desenvolvido e suas células aumentam de tamanho da periferia para o centro da estrutura, onde observa-se com frequência a presença de fístula.

Drusas podem ser observadas em todas as regiões parenquimáticas da estrutura.

4.1.2 - Passiflora quadrangularis L.

Caracterização macroscópica

As folhas são simples, inteiras, de contorno ovalado ou oval-oblongo medindo, quando adultas de 10,0 a 20,0cm de comprimento por 8,0 a 15,0cm de largura, (Fig. 8) de cor verde claro. A face superior é um pouco mais clara que a inferior. O limbo é glabro, de consistência membranácea a sub-coriácea, tem ápice abruptamente acuminado e base arredondada a sub-cordada. Suas margens são inteiras, lisas. Apresenta nervação do tipo peninervico com a nervura principal proeminente na face dorsal, formando no terço inferior ângulos de 60º a 70º com as nervuras secundárias. Estas, em número de 10 a 12 de cada lado, conferem à folha aspecto rugoso. Os pecíolos medem de 2,0 a 5,0cm de comprimento e são canaliculados do lado da epiderme superior e agudamente carenados do lado inferior. Apresentam 6 glândulas que aparecem aos pares, 2 das quais

próximas à inserção do limbo. Na base do pecíolo aparecem estípulas ovais ou oval-lanceoladas de 2,0 a 3,5cm de comprimento por 1,0 a 2,0cm de largura. Nas axilas das folhas, observa-se a presença de gavinhas (Fig. 8).

As folhas quando transformadas em droga, são friáveis, apresentam aspecto amarrotado e coloração verde-amarelada. São praticamente inodoras, possuindo sabor amargo.

O caule é herbáceo, tetragonal, apresentando os ângulos alados. Possui coloração verde-clara com os nós e entre-nós bem diferenciados. Na droga apresenta-se nitidamente estriado no sentido longitudinal e sua secção transversal deixa ver medula fistulosa.

Caracterização microscópica

Secções transversais da folha ao nível do terço médio inferior apresenta mesofilo heterogêneo e assimétrico. A epiderme superior (Fig. 9-e.s.), é representada por uma fileira de células, de contorno aproximadamente retangular, alongadas no sentido periclinal e de tamanhos variáveis. Esta epiderme glabra é provida de cutícula lisa.

O parênquima paliçádico (Fig. 9-p.p.) é formado por uma fileira de células cujo comprimento representa a metade da extensão do mesofilo. O parênquima lacunoso (Fig. 9-p.l.) é representado por 7 a 10 fileiras de células que se dispõem de forma pouco compacta.

FIGURA 8 - Passiflora quadrangularis L.: 1- folha; 2- caule; 3- gavinha; 4- gavinha; 5- estípula.

Feixes vasculares (Fig. 9-f.v.) delicados localizados na região mediana no mesofilo podem ser observados.

A epiderme inferior (Fig. 9-e.i.) a apresenta-se formada por células providas de características semelhantes às mencionadas para a epiderme superior diferindo desta especialmente pelo tamanho, que é algo menor e pela presença de estômatos. Drusas podem ser observadas em toda a região do mesofilo.

A Figura 9A representa a epiderme superior vista de face. Nela podem ser observadas células de contorno aproximadamente poligonal, e a Fig. 9C representa a epiderme inferior em visão paradérmica mostrando células de contorno sinuoso. Estômatos providos de duas a três células paraestomatais podem ser observados.

Secção transversal da nervura media na ao nível do terço médio inferior (Fig. 10) mostra epiderme superior e epiderme inferior com características semelhantes às correspondentes já descritas para região do limbo. Abaixo das epidermes pode ser observada a presença de células colenquimáticas (Fig. 10-Co.) providas do espessamento nos ângulos. O parênquima fundamental é bem desenvolvido e envolve complexo vascular disposto em dois conjuntos. O primeiro conjunto dispõe-se em forma de arco com a abertura para o lado da epiderme superior. O segundo conjunto dispõe em forma de círculo localizando-se na abertura do arco formado pelo conjunto de feixes já descrito (Fig. 10).

FIGURA 9 - *Passiflora quadrangularis* L.. A- epiderme superior da folha; vista de face. B- secção transversal do limbo foliar: e.s.-epiderme superior; p.p.-parênquima paliçádico; p.l.-parênquima lacunoso; f.f.-feixe vascular; e.i.-epiderme inferior; e.-estômato. C- epiderme inferior da folha, vista de face.

FIGURA 10 - *Passiflora quadrangularis* L. - Esquema de corte transversal da nervura mediana ao nível do terço médio inferior da folha. Co.-região de colênquima. f.v.- feixes vasculares. p.f. - parênquima fundamental.

A Figura 11 representa parte do conjunto de feixes dispostos em círculo. Nela pode ser observada a presença de feixes vasculares (Fig.11-f.v.) do tipo colateral separados entre si por raios parenquimáticos (Fig. 11-r.p.).

A Figura 12 representa região colenquimática localizada abaixo da epiderme superior.

O pecíolo cortado transversalmente nas regiões basal, mediana e distal, considerada a inserção no caule (Fig. 13), apresenta um conjunto de feixes vasculares com disposição circular rodeando 1 ou 2 feixes centrais. Na parte superior se dispõem 2 outros feixes cada um alojado nas alas que se formam pela presença de canaleta peciolar.

Caracterização microscópica do caule

O caule de P. quadrangularis L. possui estrutura eustêlica sendo os feixes vasculares do tipo colateral (Fig. 14).

Secção transversal deste órgão logo abaixo do broto terminal possui contorno alado quadrangular (Fig. 15). A epiderme (Fig. 15-e) é constituída de células de contorno arredondado ou ligeiramente achatado alongado, ora no sentido radial, ora no sentido tangencial. O colênquima (Fig. 15-Co.) é pouco desenvolvido sendo constituído de células com espessamento nos ângulos. O parênquima cortical (Fig. 15-p.c.) é pouco desenvolvido e envolve

FIGURA 11 - Passiflora quadrangularis L. - Desenho da região central da nervura mediana destacando os feixes vasculares: p.f.- parênquima fundamental. f.v.-feixe vascular; r.p.-raio parenquimático.

FIGURA 12 - Passiflora quadrangularis L. - Região da carena: e.s.- epiderme superior; Co. - colênquima; p.f.- parênquima fundamental.

FIGURA 13 - *Passiflora quadrangularis* L. - Secções transversais do pecíolo; A- região próxima a inserção da lâmina foliar; B- região mediana; C- região próxima a inserção no caule.

FIGURA 14 - Passiflora quadrangularis L. - Desenho esquemático de secção transversal do caule: co- colênquima; f.f.- feixe fibroso; f.v.-feixe vascular; p.m.- medula.

na região das alas, feixes de fibras dispostos em conjuntos de contorno arredondado.

A endoderme (Fig. 15-en.) não é característica. O periciclo (Fig. 15-p.fi.) é descontínuo, fibroso e em forma de calota. Acha-se relacionado com os feixes vasculares, os quais constituídos de região floemática (Fig. 15-fl.) bem desenvolvida representada por tubos crivados, células companheiras e abundante parênquima. A região cambial é bem visível e o xilema é representado por vasos dispostos em filas radiais separadas entre si por tecido parenquimático (Fig. 15-x.). Fibras podem ser observadas nesta região.

Separando os feixes vasculares observa-se a presença de raios medulares relativamente estreitos. O parênquima medular (Fig. 14-p.m.) é bem desenvolvido. Drusas podem ser observadas em todas as regiões parenquimáticas.

4.1.3 - Passiflora edulis Sims.

Descrição macroscópica

As folhas do vegetal são simples, glabras e caracteristicamente trilobadas (Fig. 16). Com certa frequência observa-se o fenômeno de heterofilia, podendo ser observada a presença de folhas inteiras e de folhas bilobadas. São arredondadas possuindo base cordada, cuneada ou subtruncada e ápice variando do agudo ao acuminado.

FIGURA 15 - *Passiflora quadrangularis* L.- Secção transversal do caule - Região da ala: e.-epiderme; co.-colênquima; f.f.-feixe fibroso; p.c.-parênquima cortical; en.-endoderme; p.fi.-periciclo fibroso; fl.-floema; x-xilema.

Apresentam margem serrilhada e consistência variando de subcoriácea a membranácea. São trinervadas e medem de 4,0 a 13,5cm de comprimento por 4,0 a 14,5cm de largura. Os lobos apresentam contorno subelípticos ou ovado elípticos. As regiões dos sinus do limbo foliar apresentam-se arredondadas ou menos frequentemente subagudas. Os pecíolos medem até 7cm de comprimento e são providos de duas glândulas sésseis localizadas junto à lâmina foliar. As estípulas apresentam forma linear-subulada e medem cerca de até 1cm de comprimento. O caule é cilíndrico ligeiramente estriado longitudinalmente, podendo apresentar-se fistuloso. Gavinhas podem ser observadas inserindo-se na axila foliar (Fig. 16).

A planta quando transformada em droga apresenta-se em pedaços providos de folhas amarrotadas de coloração verde mais escuro na face ventral podendo algumas vezes apresentar manchas amarelas. O caule mostra-se nitidamente estriado no sentido longitudinal.

Sua secção transversal evidencia a presença de fístula.

FIGURA 16 - Passiflora edulis Sims.- A-Fragmento da parte aérea: 1-glândula; 2-estípula; 3-gavinha; 4-caule; 5-lâmina foliar;- B- Folha como aparece na droga.

Descrição microscópica

Secções transversais das folhas ao nível do terço médio inferior apresentam estrutura heterogênea e assimétrica. A Fig. 17-B, mostra desenho desta região. A epiderme superior (Fig. 17B-e.s.) é formada por células de contorno aproximadamente retangular alongadas no sentido periclinal. O tamanho de suas células é variável. O parênquima paliçádico (Fig. 17-B-p.p.) é representado por uma única fileira celular. Este parênquima corresponde a aproximadamente um terço da espessura do limbo. Suas células possuem comprimento aproximadamente igual a cinco vezes a largura. O parênquima lacunoso (Fig. 17-B-p.l.) é bem desenvolvido, sendo constituído de seis a dez fileiras de células. Feixes vasculares secundários (Fig. 17-B-f.v.) podem ser observados nesta região, os quais apresentam-se envolvidos por bainha parenquimática. Cristais estelares de oxalato de cálcio podem ser observados em todo o mesofilo, especialmente na região do parênquima lacunoso. A epiderme inferior apresenta-se representada por células irregulares na forma e no tamanho. Estômatos podem ser vistos nesta região.

A epiderme superior mostrada em visão paradérmica na Fig. 17-A está representada por células de contorno aproximadamente poligonal. A epiderme inferior (Fig. 17-C) por sua vez exibe células de contorno sinuoso. Nesta região podem ser observados estômatos providos de duas a três células paraestomatais.

FIGURA 17 - *Passiflora edulis* Sims.: A- Epiderme superior da folha vista de face. B- Secção transversal da folha: e.s.-epiderme superior; p.p.-parênquima paliçádico; p.l.-parênquima lacunoso; f.f.- feixe vascular; d-drusa; e.i.-epiderme inferior. C-epiderme inferior vista de face.

A Fig. 18 apresenta desenho esquemático de secção transversal ao nível da nervura mediana na região do terço médio inferior da folha. A presença de pêlos tectores simples é notada na epiderme que recobre a região da carena. Abaixo das epidermes observa-se a presença de colênquima bem desenvolvido. Segue-se região do parênquima fundamental que envolve quatro a cinco feixes vasculares do tipo colateral dispostos em círculo.

A Fig. 19-A mostra detalhe da região careniforme localizada na região da nervura mediana do lado da epiderme adaxial. Pêlos tectores simples cônicos podem ser vistos sobre a epiderme. Colênquima angular bem desenvolvido pode ser observado contendo drusas.

A Fig. 19-B representa feixe vascular do tipo colateral localizado na região central da nervura mediana. Observa-se a presença do xilema com os vasos dispostos em fileiras. A região cambial é visível. Nota-se, ainda, a presença de grande quantidade de drusas do parênquima floemático.

A Fig. 20-A, B e C mostra secções transversais do pecíolo, respectivamente, ao nível de sua base, região mediana e ápice. Observa-se nas três estruturas a presença de colênquima bem desenvolvido. Os feixes vasculares encontram-se distribuídos em dois conjuntos. O primeiro deles é representado por feixes dispostos em círculo; o segundo, por dois feixes dispostos logo abaixo da epiderme adaxial um em cada ala formada pela presença da canaletta existente no pecíolo.

FIGURA 18 - *Passiflora edulis* Sims.: Desenho esquemático da região da nervura principal ou nível do terço médio inferior do limbo foliar: co.- colênquima; f.v.-feixe vascular; p.f.-parênquima fundamental.

FIGURA 19 - *Passiflora edulis* Sims.: Secção transversal da folha (detalhes): A- região da carena; e.s.-epiderme superior; co.-colênquima; B- região do feixe vascular; x-xilema; fl.-floema.

FIGURA 20 - *Passiflora edulis* Sims.: Secções transversais do pecíolo: A- Região próxima da inserção no caule; B- Região mediana; C- Região próxima da inserção no limbo foliar.

A Fig. 21, representa secção transversal do caule efetuada próximo do broto apical. Nela pode ser observada a forma arredondada da secção caulinar, bem como a presença de colênquima em toda a região sub-epidérmica. Os feixes vasculares são do tipo colateral e acham-se dispostos em um círculo, sendo portanto a estrutura do tipo eustélica.

A Fig. 22 representa detalhe da estrutura caulinar. Nela se observa a presença de epiderme constituída de células irregulares na forma e no tamanho. Abaixo da epiderme observa-se a presença de região colenquimática provida de células com espessamento nos cantos (Fig. 22-Co.). Observa-se, ainda, o início da formação de súber. O parênquima cortical é pouco desenvolvido e a endoderme não é característica. O periciclo (Fig. 22-p.f.), mostra-se descontínuo e fibroso assumindo formação de calota que protege o feixe vascular. A região cambial é bem visível, notando-se a presença de drusas no parênquima floemático (Fig. 22-f.l.). O xilema primário aparece disposto em fileiras radiais, sendo representado por um ou dois elementos de protoxilema e por elementos de metaxilema. Os vasos do xilema secundário possui tendência a se alinharem radialmente. Na região xilemática observa-se com frequência a presença de células parenquimáticas de tamanho um pouco maior e providas de conteúdo granuloso escuro. O parênquima medular é bem desenvolvido, podendo ser observada a presença de células providas de parede espessada junto à região mais interna dos feixes vasculares.

FIGURA 21 - Passiflora edulis Sims.: Desenho esquemático de secção transversal do caule: co.-colênquima; f.v. feixe vascular; p.c.-parênquima cortical; p.m.-medula.

FIGURA 22 - *Passiflora edulis* Sims.: Secção transversal do caule: e-epiderme; co-colênquima; p.c.- parênquima cortical; en.-endoderme; p.f.- periciclo fibroso; fl.-floema; x-xilema; pm.-medula.

4.1.4 - Passiflora incarnata L.

Caracterização macroscópica

As folhas do vegetal são simples, ligeiramente pubescentes, trilobadas, providas de estípulas setáceas, as quais medem de 2 a 3mm de comprimento e caracterizam-se por ser decíduas. O limbo foliar mede de 6 a 15cm de comprimento no sentido da nervura mediana, 5 a 12cm, ao longo das nervuras laterais e 7 a 15cm entre os ápices dos lobos laterais. Estes possuem contorno oval-lanceolado ou oval oblongo sendo providos de ápice acuminado e margem serrilhada. A base da folha é tipicamente cuneata e sua consistência é membranácea. Os pecíolos possuem até 8cm de comprimento e apresentam em sua região apical duas glândulas suborbiculares e sêsseis. Gavinhas podem ser observadas partindo das axilas foliares (Fig. 23).

As folhas apresentam três nervuras principais, uma mediana e duas laterais, das quais partem nervuras secundárias que formam com as nervuras principais ângulos de aproximadamente 45°.

O caule é cilíndrico, ligeiramente estriado, de coloração castanha nas partes mais velhas e arroxeada em partes terminais.

A droga obtida a partir das partes aéreas do vegetal é representada por folhas misturadas a pedaços de caule. As folhas apresentam-se amarrotadas e

FIGURA 23 - Passiflora incarnata L.: Fragmento de parte aérea: 1- glândula; 2- estípula; 3- gavinha; 4- caule; 5- lâmina foliar.

com frequência apresentam-se presas a fragmentos de caule. Gavinhas podem ser observadas. Os fragmentos de caule possuem aspecto estriado e com frequência são providos de fístula.

Caracterização microscópica

A secção transversal da folha, ao nível do terço médio inferior apresenta estrutura heterogênea e assimétrica, representada na Figura 24-A. A epiderme superior é constituída por células de contorno arredondado e irregulares no tamanho. É recoberta por cutícula medianamente espessa e mostra a presença de pêlos tectores cônicos providos de até cinco células, geralmente duas, dispostas em uma única série. O parênquima paliçádico constitui-se de uma camada de células cujo comprimento representa quase a metade da espessura do mesofilo. O parênquima lacunoso é denso sendo composto por quatro a seis camadas celulares. Feixes vasculares secundários podem ser observados, sempre providos de bainha parenquimática, que nos vasos mais desenvolvidos se relaciona com a epiderme superior. As características da epiderme inferior se assemelham às da superior, diferindo desta pelo número bem mais elevado de estômatos e pêlos tectores.

A Fig. 25-A, representa visão para-dérmica da epiderme inferior. Nela pode ser observada a presença de células de contorno sinuoso e estômatos contendo três a cinco células paraestomatais além de pêlos unisériados constituídos por 1 a 5 células.

FIGURA 24 - Passiflora incarnata L.: A- Secção transversal da folha; es.-epiderme superior; pp.- parênquima paliçádico; f.v.-feixe vascular; p.l.-parênquima lacunoso; d-drusa; ei.-epiderme inferior. B- Pêlos tectores.

FIGURA 25 - *Passiflora incarnata* L.: A- Epiderme inferior da folha vista de face; B- Epiderme superior da folha vista de face.

A Fig. 25-B mostra epiderme superior em corte paradérmico. Nesta região observa-se a presença de células de contorno sinuoso um pouco maiores do que as da epiderme inferior, e onde, frequentemente, os pêlos tectores são mais curtos e constituídos por menor número de células.

A Fig. 26 representa secção transversal da nervura mediana ao nível do terço médio inferior da folha adulta. Tanto a epiderme superior como a inferior apresentam-se providas de pêlos tectores. As células epidérmicas apresentam-se, frequentemente, alongadas no sentido periclinal na epiderme superior e anticlinal na inferior. A baixo das duas epidermes nota-se a presença de colênquima com as células contendo espessamento nos ângulos. O parênquima fundamental é bem desenvolvido e envolve um conjunto de feixes vasculares dispostos em círculos. Cristais estelares de oxalato de cálcio estão distribuídos por toda a região parenquimática.

As Figs. 27-A, B e C representam secções transversais do pecíolo ao nível da base, meio e ápice, respectivamente. Podem ser observados numerosos pêlos tectores sobre a epiderme e abaixo dela um tecido colenquimático contínuo. Os feixes vasculares estão distribuídos em dois conjuntos: um localizado na região central, com os feixes dispostos em círculo, e outro logo abaixo da epiderme adaxial, com 4 feixes localizados 2 de cada lado (Fig. 27).

A Fig. 28 representa secção transversal de caule jovem cuja forma mostra-se arredondada aproxi

FIGURA 26 - Passiflora incarnata L.: Secção transversal da nervura mediana da folha ao nível do terço médio inferior; es.-epiderme superior; pp.-parênquima paliçádico; co.-colênquima; pf.-parênquima fundamental; fv.-feixe vascular; d-drusa.

FIGURA 27 - *Passiflora incarnata* L.: Secções transversais dos pecíolos: A- Região próxima à inserção no caule; B- Região mediana; C- Região próxima à inserção na lâmina foliar.

FIGURA 28 - Passiflora incarnata L.. Desenho esquemático da secção transversal do caule. co.-colênquima; f. v.-feixe vascular; p.c.-parênquima cortical; p. m.-medula.

mando-se da pentangular. A estrutura é eustélica. A epiderme é provida de pêlos tectores e abaixo dela localiza-se uma camada contínua de tecido colenquimático.

Um detalhe da secção transversal do caule é mostrado na Fig. 29. A epiderme é representada por células irregulares na forma e no tamanho, providas de paredes espessadas. Apresenta pêlos tectores constituídos, geralmente, por uma até três células dispostas em série, e cutícula que reveste todo o tecido. A região colenquimática é representada por duas a quatro fileiras de células com espessamento nos cantos. Observa-se um parênquima cortical pouco desenvolvido, endoderme não típica e um periciclo fibroso descontínuo em forma de calotas. O xilema primário apresenta-se em filas radiais, sendo constituído de um ou dois elementos de protoxilema e outros de metaxilema; o xilema secundário apresenta com frequência um vaso isolado de grande abertura, envolvido por tecido parenquimático. A região floemática é bem desenvolvida. Drusas podem ser observadas espalhadas por toda a estrutura sendo mais frequentes no parênquima floemático e raras no tecido epidérmico. Em toda a região parenquimática são encontrados grãos de amilo, especialmente no parênquima cortical, na endoderme e nos raios medulares.

FIGURA 29 - Passiflora incarnata L.: Secção transversal do caule: e-epiderme; co-colênquima; p.c.-parênquima cortical; p.f.-periciclo fibroso; fl.-floema; x-xilema; pm-parênquima medular.

4.2 - QUÍMICA

4.2.1 - Análise Cromatográfica da Fração Flavonoídica dos Extratos Fluídos das Diversas Espécies de Passiflora L.

Os perfis cromatográficos das frações flavonoidicas dos extratos fluidos dos maracujãs obtidos a partir da cromatografia em camada delgada conforme o item 3.2.2.2., acham-se registrados na fotografia seguinte:

FIGURA 30 - Cromatograma das frações flavonoídicas dos extratos de Passiflora L. Amostras: A= P.alata L.; Q= P.quadrangularis L.; E= P.edulis Sims.; I= P.incarnata L.. Padrões: V= Vitexina; Iv= Isovitexina; O= Orientina; Io= Isoorientina; MP= Mistura de padrões.

4.2.2 - Análise Cromatográfica em Camada Delgada
da Fração Alcaloídica dos Extratos de
Passiflora L.

Os perfis cromatográficos obtidos utilizando o sistema descrito no ítem 3.2.2.4. são apresentados na Fig. 31.

FIGURA 31 - Cromatograma das frações alcaloídicas dos extratos de Passiflora L. Amostras: ídem a Figura 30. Padrões: Ha= Harmana; Hi= Harmina; Mp = Mistura de padrões.

4.2.3 - Teores Flavonoídico e Alcaloídico do Extrato Seco de P.alata Dryand.

4.2.3.1 - Determinação dos flavonóides por análise densitométrica.

A curva padrão obtida com orientina segundo as condições do item 3.2.3., é apresentada na Fig. 32.

Os valores encontrados para os teores de flavonóides totais foram:

- a) 45,5 μ g/100mg
- b) 44,1 μ g/100mg do extrato seco. M:- 44,8 μ g/100mg do extrato seco de P.alata Dryand.

4.2.3.2 - Determinação de alcalóides harmânicos por densitometria em placa cromatográfica.

A curva padrão construída a partir das soluções de harmana conforme o descrito no item 3.2.4. é apresentada na Fig. 33.

Os valores encontrados para o alcalóide harmana:

- a) 0,075 μ g/100mg
- b) 0,083 μ g/100mg de extrato seco. M:- 0,079 μ g/100mg de extrato seco de P.alata Dryand.

FIGURA 32 - Curva padrão utilizada na determinação de flavonóides em P.alata Dryand. por análise densitométrica em placa cromatográfica. Padrão:- solução metanólica de orientina.

FIGURA 33 - Curva padrão obtida com solução de harmana em metanol, utilizada na análise densitométrica por cromatografia em camada delgada dos alcalóides de Passiflora L.

Para os alcalóides totais relacionados a harmana, e que apresentavam fluorescência, os resultados foram:-

a) 0,213 μ g/100mg

b) 0,220 μ g/100mg - M:- 0,217 μ g de alcalóides por 100mg de extrato seco de P. alata Dryand.

4.3 - FARMACOLOGIA

4.3.1 - Atividade Farmacológica do Extrato de P. alata Dryand.

4.3.1.1 - Tempo de sono induzido pelo pentobarbital.

O pentobarbital é um barbitúrico derivado da malonilurêia empregado principalmente para induzir o sono. O sono produzido é semelhante ao sono fisiológico. É considerado depressor de todo o sistema nervoso central e em doses mais elevadas sobre o sistema nervoso autônomo. São particularmente sensíveis às suas ações o córtex cerebral, a substância reticular e, no bulbo, o centro respiratório, causando depressão respiratória (67).

Os resultados deste experimento estão representados na TABELA I. Os dados mostram que o extrato de P. alata Dryand., 75mg/kg e 150mg/kg i.p., prolonga o tempo de sono induzido, pelo pentobarbital, com o aumento percentual de 110% com a dose maior do extrato.

TABELA I

Efeito do extrato de P.alata Dryand. no tempo de sono induzido pelo pentobarbital sódico

GRUPOS	Tempo de sono (min.)	Aumento (%)
Controle - salina	45,1 $\pm$ 10,0	---
Extrato (75mg/kg)	107,0 $\pm$ 13,0*	38
Extrato (150mg/kg)	139,8 $\pm$ 3,4*	110

*Significante ($p < 0,05$, Tukey) em relação ao controle.

- Cada valor representa a média $\pm$ Erro Padrão obtidos de 10 animais.

- Todos os animais receberam 25mg/kg i.p. de pentobarbital sódico (Nembutal^R) 60 minutos após a administração do extrato de P.alata Dryand.

4.3.1.2 - Convulsão por estriçnina

A estriçnina é um estimulante central de ação predominante na medula, aumentando os reflexos medulares e em doses tóxicas provocando convulsões tônicas. Esta droga inibe a ação do mediador inibitório dos neurônios. Na falta da inibição causada pelos terminais inibitórios, os efeitos dos mediadores excitatórios tornam-se exaltados e os neurônios passam a apresentar descargas rápidas, responsáveis pelo aparecimento das convulsões (67).

A TABELA II mostra que o extrato de P.alata Dryand. aumenta o tempo de latência do efeito estriçnínico, tanto com a dose de 75mg/kg quanto com a de 150mg/kg do extrato. O período de convulsão, representado como tempo de sobrevivência, foi aumentado significativamente somente com a dose de 150mg/kg. Todos os animais morreram, inclusive os do grupo tratado com a substância referência-diazepan 5mg/kg.

Embora não tenha impedido o aparecimento das convulsões, o extrato assim como o diazepan determinaram o aumento dos intervalos entre as convulsões tônicas intermitentes.

TABELA II

Efeito do extrato de P.alata Dryand. na convulsão estricnínica

GRUPOS	Tempo de Latência (seg.)	Tempo de vida (seg.)	Mortalidade(%)
Salina - Controle	88,8 $\pm$ 5,42	16,0 $\pm$ 2,31	100
Extrato (75mg/kg)	109,0 $\pm$ 5,12 [*]	25,7 $\pm$ 4,27	100
Extrato (150mg/kg)	147,0 $\pm$ 2,87 [*]	33,3 $\pm$ 3,72 [*]	100
Diazepan (5mg/kg)	145,0 $\pm$ 2,75 [*]	38,3 $\pm$ 2,45 [*]	100

* Significante ($p < 0,05$, Tukey), em relação ao controle.

- Cada valor representa a média $\pm$ Erro Padrão obtidos de 6 animais.

- Todos os animais receberam 3mg/kg i.p. de estricnina 60 minutos após a administração do extrato.

4.3.1.3 - Convulsão por pentetrazol

O pentetrazol é uma droga sintética que provoca intensa estimulação do sistema nervoso central, tendo ação predominante no tronco cerebral. Difere da estricnina na sua ação, pois inibe os neurônios gabaérgicos. Segundo alguns autores, a ação do pentetrazol se verifica nos centros superiores e subcorticais ocasionando o aparecimento das convulsões tônico clônicas (67).

O extrato de P.alata Dryand. nas doses empregadas, 75mg/kg e 150mg/kg i.p., demonstrou um aumento no tempo de latência das convulsões induzidas pelo pentetrazol, em relação ao grupo controle, tratado somente com solução salina.

O período em que ocorreram convulsões nos grupos tratados com o extrato de P.alata Dryand. e com diazepam foi significativamente maior em confronto com o do grupo controle. Ademais, o extrato na dose de 150mg/kg previniu a morte em 16,7% dos animais.

O grupo tratado com diazepam (5mg/kg i.p.) apresentou comportamento semelhante ao do grupo que recebeu 150mg/kg do extrato, no que diz respeito à latência, período convulsivo e proteção dos animais contra o efeito letal do pentetrazol (50ml/kg i.p.). Os resultados encontrados acham-se reunidos na TABELA III.

TABELA III

Efeito do extrato de P.alata Dryand. na convulsão por pentetrazol em camundongos

GRUPOS	Tempo de latência (seg.)	Duração da convulsão (seg.)	Mortalidade (%)
Controle, sol.salina 0,9%	26,1 $\pm$ 1,74	74,6 $\pm$ 4,9	100
Extrato (75mg/kg)	34,0 $\pm$ 1,84 [*]	105,6 $\pm$ 8,1 [*]	100
Extrato (150mg/kg)	53,3 $\pm$ 6,17 [*]	191,8 $\pm$ 22,5 [*]	83
Diazepan (5mg/kg)	54,5 $\pm$ 3,37 [*]	292,5 $\pm$ 28,5 [*]	67

^{*} Significante (p < 0,05, Tukey), em relação ao controle.

- Cada valor representa a média $\pm$ Erro Padrão obtidos de 6 animais.

- Todos os animais receberam 50mg/kg i.p. de pentetrazol 60 minutos após a administração do extrato de P. alata Dryand.

4.3.1.4 - Atividade motora espontânea

Os animais tratados com 3mg/kg i.p. de anfetamina, mostraram nítido aumento dos movimentos espontâneos, no intervalo de tempo de 90 minutos de observação. O extrato de P.alata Dryand. na dose de 150mg/kg i.p., inversamente, reduziu os movimentos tanto nos animais previamente tratados com anfetamina (3mg/kg i.p.) quanto nos do grupo controle, tratado com salina. Os resultados deste experimento estão representados na Fig. 34.

4.3.1.5 - Toxicidade aguda

O extrato submetido a teste de toxicidade aguda, em camundongos, revelou que o efeito letal é causado em doses acima de 432mg/kg i.p.. Todos os animais apresentaram sinais de depressão, com sonolência, e, em doses letais, a morte ocorre dentro de 24 horas. A DL 50% calculada foi de 456 (424 e 491)mg/kg i.p.. (16)

FIGURA 34 - Efeito do extrato de P.alata Dryand. na atividade motora espontânea de camundongos.

*Significante ($p < 0,01$) em relação ao controle. Cada ponto representa a média obtida de 6 animais.

5 - DISCUSSÃO

5.1 - BOTÂNICA

5.1.1 - Caracterização macroscópica

O nome vulgar maracujã, de origem tupi-guarani é empregado para designar uma série de espécies vegetais pertencentes ao gênero botânico Passiflora L. Algumas destas espécies gozam de prestígio por lhes serem atribuídas propriedades medicinais. A Farmacopéia Brasileira inclue na lista de suas monografias P.alata Dryand. oficializando-a no Brasil. Além desta, outras espécies são, com frequência, empregadas na elaboração de medicamentos, entre elas P.incarnata L., P.edulis Sims., P.quadrangularis L. e P.caerulea L.. As diversas firmas que comercializam drogas vegetais obtidas a partir destas espécies, frequentemente enfrentam certa dificuldade na identificação destes materiais. Repetidamente, tais firmas adquirem nas de coletores preocupados única e exclusivamente com a atividade extrativa, sem interesse no cultivo da espécie medicinal, bem como indiferentes à época da colheita e ao processo de transformação adequada das partes vegetais em droga. Por isso, muitas vezes, a droga comercializada no Brasil é de baixa qualidade e não raro apresenta-se fraudada. Com referência a este último fato é conveniente acrescentar que o problema é bem mais amplo e diz respeito de uma maneira geral à maior parte das drogas aqui comerciali

zadas. Oliveira e Akisue (48) tratando do problema de adulteração de drogas no Estado de São Paulo assinalam o fato de em 100 amostras analisadas 21% não estavam em condições de uso.

A Farmacopéia Brasileira oficializa as folhas de P.alata Dryand.. Entretanto, a droga comercializada na maioria das vezes é representada pelas partes aéreas. A dificuldade maior na diferenciação morfológica deste material em relação a outras Passiflora L.diz respeito a P.quadrangularis L.. A forma das folhas, bem como o aspecto do caule caracteristicamente alado, são bem parecidos nas duas espécies. Entretanto, a diferenciação pode ser feita se atentarmos para alguns detalhes. Assim, no pecíolo de P.alata Dryand. ocorrem quatro glândulas ao passo que no de P.quadrangularis L., seis. O número de nervuras secundárias em P.quadrangularis L. é aproximadamente o dobro dos existentes em P.alata Dryand.. Além disso, o tamanho das estípulas é bem maior em P.quadrangularis L. do que em P.alata Dryand..

A dificuldade de diferenciação macroscópica destas drogas aumenta com o grau de fragmentação.

A diferenciação de P.alata Dryand. com outras espécies vegetais do gênero comercializadas, é relativamente fácil, visto estes materiais apresentarem folhas lobadas:- P.incarnata L. e P.edulis Sims. - e folhas digitadas ou palmatilobadas como P.caerulea L.. Outra diferenciação que frequentemente preocupa o farmacognosta é

aquela que diz respeito a P. incarnata L. e P. edulis Sims. Esta diferenciação pode ser efetuada se atentarmos para o fato de a margem da folha de P. edulis Sims. ser mais evidentemente serrilhada do que a de P. incarnata L.. Acresce-se ainda o fato de a folha de P. edulis Sims. ser um tanto irregular não se conseguindo aplainá-la totalmente quando a prensamos entre folhas de papel absorvente. Por outro lado, a face dorsal da folha de P. incarnata L. é pubescente o que pode ser observado com auxílio de lupa, fato este não observado em P. edulis Sims..

Algumas outras espécies de Passiflora L. aparecem no comércio, exigindo da pessoa encarregada da diagnose, atenção e observação de sutilezas.

5.1.2 - Caracterização Microscópica

Segundo Metcalfe e Chalk (43) as folhas pertencentes a espécies da família Passifloraceae, salvo algumas exceções possuem mesofilo heterogêneo e assimétrico. As espécies estudadas neste trabalho não fogem a este aspecto geral ou melhor P. alata Dryand., P. quadrangularis L., P. incarnata L., P. edulis Sims., possuem mesofilo heterogêneo e assimétrico.

A Farmacopéia Brasileira, tratando de P. alata Dryand., o maracujá oficial, diz ser o mesofilo desta espécie heterogêneo e assimétrico sendo formado na parte superior por 2 a 3 fileiras de células em paliçada. Discordamos do conteúdo da Farmacopéia Brasileira quando menciona o parênquima paliçádico.

A observação demorada desta região da folha em materiais de diversas procedências permitiu-nos verificar que o parênquima paliçádico é geralmente constituído de apenas uma fileira celular e menos frequentemente por duas fileiras celulares. Não conseguimos observar em nenhuma das amostras estudadas três fileiras de parênquima paliçádico. Somos de opinião que este ítem seja modificado na próxima edição do Código Farmacêutico Brasileiro. P. quadrangularis L., P. edulis Sims. e P. incarnata L. possuem também uma só fileira de células em paliçada.

O parênquima paliçádico de P. alata Dryand. frequentemente aparece mais frouxo do que o de P. quadrangularis L.. Já o parênquima paliçádico de P. edulis Sims apresenta características muito próximas daquelas observadas em P. incarnata L.

As quatro espécies estudadas possuem inclusão de oxalato de cálcio do tipo drusa. A quantidade de drusas observada em P. alata Dryand. é bem maior do que em P. quadrangularis L. Além disso, em P. alata Dryand. as drusas acham-se distribuídas por todo o parênquima lacunoso ao passo que em P. quadrangularis L. localizam-se de preferência nas bainhas que envolvem os feixes vasculares.

Segundo Metcalfe e Chalk (43) pêlos tectores simples cônicos e as vezes em forma de gancho aparecem com certa frequência no gênero Passiflora L. As folhas de P. alata Dryand. e P. quadrangularis L. são glabras.

P.edulis Sims. apresenta epiderme provida de pêlos simples cônicos e curtos ao passo que P.incarnata L. apresenta pêlos tectores em maior quantidade, especialmente localizados sobre a epiderme inferior. Estes pêlos são cônicos e providos de uma a cinco células. Fato digno de nota e importante sob o ponto de vista da diagnose do vegetal é a presença de estrias sobre a cutícula que recobre estes tricomas. Já P.caerulea L. é desprovida de pêlos tectores como afirma Brasseur e Angenot (8).

A região da nervura mediana apresenta-se carenada nas quatro espécies estudadas.

As folhas apresentam estômatos somente do lado da epiderme inferior.

Como nas Passifloraceae de um modo geral (43), as espécies de Passiflora L. estudadas não apresentam hipoderme.

Os pecíolos de P.alata Dryand. apresentam-se canaletados. Os feixes vasculares distribuem-se em dois conjuntos. O conjunto localizado na região mediana dispõe-se aproximadamente em círculo.

O outro conjunto é representado por dois feixes localizados nas alas, um de cada lado da canaleta. Fato semelhante ao mencionado por último ocorre em P.quadrangularis L. e P.edulis Sims.. Com referência a P.incarnata L. cada uma das alas possui dois feixes vasculares.

Cristais de oxalato de cálcio em forma de drusas ocorrem no parênquima fundamental e no parênquima do floema dos pecíolos das quatro espécies estudadas.

Secções transversais dos caules de P.alata Dryand. e de P.quadrangularis L. mostram contorno quadrangular alado e estrutura eustélica. As duas espécies apresentam, caracteristicamente, colênquima angular subepidérmico, e nas regiões das alas, grupos de fibras. A região medular nas duas espécies é bem desenvolvida e na droga algumas vezes pode ser observada a presença de fístula, motivada pela retração do tecido parenquimático devido ao processo de secagem. Os feixes vasculares das duas espécies são protegidos por periciclo fibroso que é mais desenvolvido em P.quadrangularis L.. Nesta espécie os feixes vasculares de maior calibre, localizados nas regiões adjacentes às alas, apresentam as fibras dispostas em três calotas.

O número de feixes vasculares localizados nas regiões que ficam entre as alas é menor em P.alata Dryand. do que em P.quadrangularis L. O caule das duas espécies inclui drusas de oxalato de cálcio.

O caule de P.edulis Sims. e o de P.incarnata L. apresentam contorno aproximadamente circular em secções transversais. O caule de P.incarnata L. apresenta-se algumas vezes ligeiramente penta-anguloso e provido de pêlos tectores cônicos os quais não foram observados em P.edulis Sims.

A presença de drusas pode ser observada no caule das duas espécies. Fístula decorrente da secagem pode ser observada nos caules de ambas as espécies.

A diferença entre P.edulis Sims. e P.incarnata L. no que diz respeito as drusas segundo Brasseur e Augenot (8) reside no fato de estes cristais ocorrerem em maior quantidade na primeira espécie onde são bem pequenas na região do colênquima, um pouco maior na região cortical e floemática e bem maiores na região da medula. Estes autores citam como localização destas inclusões no caule de P.caerulea L., a região cortical.

5.2 - QUÍMICA

Com a introdução do maracujã - P.incarnata L. - na medicina clássica, ocorrida em 1867, o estudo químico do gênero sofreu o seu primeiro alento. Os resultados positivos no tratamento de insônia, proclamados por Stapleton (29) incentivou a pesquisa dos componentes químicos farmacologicamente ativos.

Em 1909, Peckolt (3) trabalhando com várias espécies brasileiras conseguiu isolar duas substâncias. Uma delas obtida em forma cristalina e por ele denominada passiflorina, a outra, amorfa - a maracujina. Com mais recursos Neu (44) desenvolveu trabalhos de isolamento e purificação de substâncias básicas no extrato alcoólico de P.incarnata L. Este autor confirmou a presença de um

alcalóide de estrutura idêntica à 3-metil-4-carbolina, conhecido como harmana. Seguiram-se várias pesquisas com os maracujãs objetivando a identificação e avaliação de compostos β -carbolínicos tais como:- harmina, harmol, harmalina e harmalol.

A existência de harmana em P. alata Dryand. pode ser evidenciada pela primeira vez, cromatograficamente, em nosso trabalho. Ao lado deste fato, logramos confirmar a presença daquela substância em P. edulis Sims., P. incarnata L. e P. quadrangularis L.. Na fração alcaloídica de P. alata Dryand. o composto que ocorre em maior quantidade é harmana. Este alcalóide aparece, comparativamente, em maior concentração em P. edulis Sims. e em quantidade bem menor em P. incarnata L..

O perfil cromatográfico da fração alcaloídica de P. quadrangularis L. evidencia número maior de substâncias fluorescentes que o das outras espécies.

Os resultados obtidos na avaliação quantitativa de alcalóides β -carbolínicos em drogas de origem euopêia, fornecidas por P. incarnata L. e P. edulis Sims. apresentam variações significativas conforme pode ser visto no quadro seguinte.

- Teores de alcalóides encontrados na droga - maracujã. Dados da literatura.

<u>Passiflora incarnata</u> L.		Ref.	<u>Passiflora edulis</u> Sims.		Ref.
Alcalóides totais (%)	Harmana (%)		Alcalóides totais (%)	Harmana (%)	
0,0014	0,00001 a 0,00002	5	0,00001		40
0,004 a 0,006	0,00005	32	0,0002 (f)(c)		37
0,02		42	0,0007 (f)		37,40
0,014		38	0,0022	0,00008	32
0,025 a 0,032	0,012 a 0,019	62	0,12		38
0,072		36			
0,09		41			
		34			

(f) = P.edulis Sims. forma flavicarpa Deg.; (c) = caule

Ref.- Referência bibliográfica.

A discrepância dos valores indicados deve-se em parte à metodologia aplicada na quantificação das substâncias. Lohdefink e Kating (32) analisando extratos metanólicos de algumas espécies de Passiflora L., quanto ao seu teor alcaloídico, através de métodos titulométrico e espectrofotométrico, evidenciaram esta disparidade de resultados, exemplificada no quadro seguinte.

TITULOMETRIA		ESPECTROFOTOMETRIA
µg de alcalóides/100g droga		µg harmana/100g droga
<u>P.edulis</u>	2.200	85
<u>P.incarnata</u>	1.400	55

Além disso, pode-se considerar como fatores de variação dos teores alcaloídicos em drogas, os órgãos vegetais empregados, a época e os locais das colheitas. Assim, Lutomski e Malek (37), analisando diferentes órgãos de P.edulis Sims. forma flavicarpa, encontraram os seguintes resultados:- 0,0007% e 0,0002% para folhas e caules, respectivamente.

Considerando que a droga comercialmente utilizada é representada pelas partes aéreas do vegetal, a variação na quantidade de folhas, em relação ao caule, pode levar a uma queda significativa do teor alcaloídico.

Em nosso trabalho, efetuamos a avaliação quantitativa dos alcalóides β -carbolínicos fluorescentes de P.alata Dryand.. Encontramos teores de 0,00022% expressos como harmana, utilizando folhas adultas, secas à

sombra, provenientes de espécimes cultivados em Jaboticabal e em fase de floração.

De acordo com o raciocínio anterior, é de se esperar que a quantidade destes alcalóides nas drogas comercializadas em São Paulo seja diferente daquela por nós encontrada, visto que o material vendido no comércio farmacêutico é constituído na sua maior parte por fragmentos de caule.

Outro grupo de substâncias presente nos maracujãs e que vem merecendo cada vez mais a atenção dos pesquisadores é o dos flavonóides. Schindler (41) em 1955 relatou pela primeira vez a presença de compostos flavonoídicos na tintura de P. incarnata L.. Este achado foi comprovado por Lutomski e Wrociniski (41) que encontraram 4 substâncias na análise da fração flavonoídica da espécie em questão. A identificação destas substâncias somente começou a ocorrer a partir de 1968 com Glotzbach e Rimpler (24). Os resultados das análises cromatográficas encontrados por estes autores trabalhando com P. incarnata L. e P. quadrangularis L. foram confirmados em nosso trabalho. Integram a fração flavonoídica das 4 espécies por nós estudadas, os seguintes compostos:- vitexina, orientina, isovitexina e isoorientina.

O quadro seguinte reúne dados da literatura referentes a espécies em estudo quanto a seu teor flavonoídico.

Teores de flavonóides na droga - maracujã. Dados da literatura.			
<u>Passiflora incarnata</u> L.	Ref.	<u>Passiflora edulis</u> Sims.	Ref.
1,5 a 2,1%	60	0,001% (f)	40
0,2 a 0,8%(c)	60	0,001%	40
1,5 a 2,2%	61		
0,15 a 0,31%	21		
0,44%	62		

(f)- P.edulis Sims. forma flavicarpa - (c)- caule.

Ref.- Referência bibliográfica.

A semelhança do que ocorre com a fração alcaloídica, a fração flavonoídica também está sujeita a variações no seu conteúdo. A época de colheita, a parte da planta que constitui a droga, o local de cultivo e a metodologia empregada são responsáveis por estas variações. Os resultados encontrados por Schilcher (61) mostraram que as folhas e flores de P.incarnata L. são aproximadamente equivalentes quanto ao teor de flavonóides totais, enquanto estes compostos ocorrem nos caules em quantidade aproximadamente 4 vezes menor.

A análise cromatográfica das frações flavonoídicas das espécies por nós estudadas evidenciou ser P.edulis Sims. a espécie com maior número de substâncias deste grupo. P.incarnata L. e P.edulis Sims. possuem maior concentração de flavonóides do que P.alata Dryand. e P.quadrangularis L.

É interessante notar certa semelhança entre o perfil cromatográfico da fração flavonóidica de P. incarnata L. e P. edulis Sims. e entre P. alata Dryand. e P. quadrangularis L.

Observando-se o cromatograma comparativo pode-se verificar que o glicósido flavonoídico vitexina aparece em maior quantidade em P. incarnata L. seguindo-se P. edulis Sims. e P. quadrangularis L.. O teor deste composto de P. alata Dryand. é relativamente pequeno; sendo este vegetal o que apresentou menor quantidade de flavonóides.

Comparativamente, o flavonóide isovitexina aparece em quantidade alta em P. edulis Sims. e P. incarnata L., traços em P. quadrangularis L. e em pequena concentração em P. alata Dryand.. Orientina ocorre em maior quantidade em P. incarnata L. e P. edulis Sims. P. alata Dryand. apresentou traços desta substância, ao passo que em P. quadrangularis L. seu teor é pouco maior.

5.3 - FARMACOLOGIA

Vários são os experimentos laboratoriais objetivando precisar a atividade farmacológica dos maracujãs, especialmente de seus extratos, procurando relacioná-la à composição química. Tratando-se de extrato vegetal, mistura complexa de substâncias, é difícil atribuir-se ação farmacológica a um único composto. A atividade final é quase sempre resultado de sinergismos e antagonismos.

Os extratos de P. incarnata L., a espécie de maracujã melhor estudada, tiveram ação hipotensora evidenciada por trabalhos realizados por Fellows (19) e Ruggy (56).

Efeitos, hipotensor, antiinflamatório e antiespasmódico do flavonóide vitexina, foram constatados por Prabhakar et al. (51) em 1981. A presença deste composto na espécie mencionada poderia, até certo ponto, justificar a atividade hipotensora encontrada nas pesquisas anteriormente citadas.

A presença em quantidade significativa de vitexina na fração flavonoídica de P. edulis Sims. e P. quadrangularis L., fato este por nós constatado, poderia sugerir igual efeito para os extratos destas plantas.

A atividade sedativa de P. incarnata L. foi evidenciada por Cavazzuti (10), Gaggiu (20), Lutomski e Wrocinski (41) e Lutomski et al. (36). Estes autores

põem em destaque a importância da presença conjunta das frações alcaloídicas e flavonoídicas na eficiência do resultado terapêutico.

Lutowski et al. (40) estudando sucos obtidos de P. edulis Sims. forma flavicarpa e de P. edulis Sims. concluíram que, após administração oral a camundongos, houve diminuição significativa da movimentação espontânea dos animais bem como diminuição da irritabilidade, e aumento no tempo de busca a alimentos. Semelhantes resultados foram encontrados por Valle e colaboradores (66) que trabalharam com as folhas dos vegetais.

Segundo o raciocínio de que o fito-complexo fração alcaloídica-fração flavonóidica, é importante, para a ação sedante dos maracujãs, trabalhamos com o extrato hidro-alcoólico integral das folhas de P. alata Dryand.

Pelos resultados laboratoriais obtidos pudemos verificar a ação depressora do sistema nervoso central de modo semelhante a dos estudos anteriormente citados. O extrato de P. alata Dryand., nas doses de 75mg/kg e 150mg/kg, demonstrou ação potenciadora sobre o sono induzido pelo pentabarbital em ratos. Em outro experimento pode-se verificar também que o referido extrato na dose de 150mg/kg aumentou o tempo de latência na convulsão provocada por estricnina. O extrato de maracujã não impediu o aparecimento das convulsões estricnínicas porém tornou-as mais brandas e espaçadas. Fato semelhante foi também ob-

servado em relação a convulsão tônico-clônica induzida pelo pentetrazol.

Constatação semelhante ã obtida com os extratos de P.edulis Sims. e P.incarnata L. referente ã diminuição da atividade motora espontânea em ratos, foi observada em nosso trabalho com o extrato de P.alata Dryand.

A atribuição da responsabilidade da ação terapêutica sedativa dos maracujãs a algum composto ou mesmo a grupo de compostos químicos é ainda matéria de discussão.

Atẽ meados da década de 60 as preparações fitoterapêuticas contendo Passiflora spp. colocaram em realce a presença de alcalóides β -carbalínicos. Este posicionamento aos poucos foi sendo deslocado para os compostos de natureza flavonoídica, sem entrentato, ocorrer fato que justificasse este procedimento.

Concomitantemente, alguns pesquisadores, atribuem a propalada ação sedante a glicósidos triterpênicos como Bombardeli, por exemplo (6). Para Ayoagi(2) esta atividade deveria estar relacionado com derivados da pirona como o maltol.

A atividade sobre o sistema nervoso de extratos elaborados a partir de espécies do gênero Passiflora L. não pode ser totalmente explicada considerando-o como decorrência da presença de compostos isolados ou mesmo de categorias isoladas de princípios ativos.

Alguns alcalóides β -carbolínicos são conhecidos como inibidores da MAO (67) e relatados como estimulantes do sistema nervoso central. Entre estes alcalóides cita-se, especialmente, a harmalina e a harmina.

A ação alucinogênica do "yagê" ou "caapi", Banisteriopsis caapi (Spruce ex Grisel.) Morton costuma ser atribuída a estes alcalóides (27).

Dolzhenko (15), em 1982, refere a ação tranquilizante de harmana mencionando que sua atividade difere do diazepam e que não demonstra possuir ação relaxante muscular. Trabalhos recentes de Rommelspacher (54, 55) demonstram que a harmana é um potente inibidor endógeno dos receptores benzodiazepínicos.

Com referência a fração flavonoídica foram Lutomski e Wrocinski (41) os únicos autores que atribuíram a estas substâncias, pelo menos parte da atividade sedante dos maracujãs. Estes autores encontraram atividade tranquilizante da referida fração em peixes e camundongos.

Ao nosso ver a pretendida relação entre composição química dos maracujãs e a atividade farmacológica se afigura como extremamente complexa. Posição da equidistância das diversas correntes de opiniões parece-nos o mais prudente.

6 - CONCLUSÕES

- 1 - São características importantes na morfodiagnose das drogas:

- Passiflora alata Dryander

Características macroscópicas: folhas de contorno oval ou oval-oblongo, de consistência membranácea ou subcoriácea; pecíolo provido de quatro glândulas; caule quadrangular alado.

Características microscópicas: folhas com mesofilo heterogêneo e assimétrico, geralmente com uma única fileira de células em paliçada; presença de drusas em todas as regiões parenquimáticas; ausência de pêlos; caule de estrutura eustélica provido de secção transversal quadrangular alada, presença de grupo de fibras nas regiões de alas caulinares.

- Passiflora quadrangularis L.

Características macroscópicas: folhas de contorno oval ou oval-oblongo, de consistência membranácea ou subcoriácea; pecíolo provido de seis glândulas; caule quadrangular alado.

Características microscópicas: folhas com mesofilo heterogêneo e assimétrico provido de uma única fileira de células em paliçada; presença,

de drusas localizadas junto a região floemática dos feixes vasculares; ausência de pêlos; caule provido de secção transversal quadrangular alada e de estrutura eustêlica; presença de grupos de fibras nas regiões de alas caulinares.

- Passiflora edulis Sims.

Características ^{ma}microscópicas: folhas trilobadas de contorno arredondado nitidamente de margem serrilhada; superfície do limbo foliar não perfeitamente aplainável; glabras; pecíolo provido de duas glândulas; caule cilíndrico estriado longitudinalmente.

Características ^{mi}macroscópicas: folhas com mesofilo heterogêneo assimétrico, provido de paliçada com uma única fileira celular; presença de drusas espalhadas pelas regiões parenquimáticas; presença de pêlos tectores cônicos, curtos, localizados especialmente nas regiões de nervuras; caule de secção transversal arredondada, de estrutura eustêlica; presença de drusas cujo tamanho aumenta da região externa para o interior da estrutura.

- Passiflora incarnata L.

Características macroscópicas: folhas trilobadas de contorno arredondado e margem esparsamente serrilhada; superfície do limbo foliar perfeitamente aplainável; pecíolo provido de duas glându-

las; face dorsal pubescente; caule cilíndrico, estriado longitudinalmente.

Características microscópicas: folhas de mesofilo heterogêneo e assimétrico provido de palizada com uma única fileira celular; presença de drusas; pêlos tectores relativamente longas formados por 1 a 4 células dispostas em uma série e possuidores de cutícula estriada; caules de secção transversal arredondada, do tipo eustélico; presença de drusas nos parênquimas caulinares.

- 2 - É possível diferenciar cromatograficamente os extratos fluidos de Passiflora alata Dryand., Passiflora quadrangularis L., Passiflora edulis Sims. e Passiflora incarnata L..
- 3 - Foi confirmada a presença de vitexina, isovitexina e orientina na fração flavonoídica dos extratos fluidos de P. incarnata L., P. edulis Sims. e P. quadrangularis L..
- 4 - Foi verificada a presença de vitexina, isovitexina e orientina na fração flavonoídica do extrato fluido de P. alata Dryand..
- 5 - Foi confirmada a presença de harmana nas frações alcaloídicas dos extratos fluidos de P. incarnata L. e P. edulis Sims..

- 6 - Foi verificada a presença de harmana na fração alcaloídica dos extratos fluidos de P.alata Dryand. e P. quadrangularis L..
- 7 - O extrato seco de P.alata Dryand. apresenta 0,079 µg de harmana por 100mg de extrato.
- 8 - O extrato seco de P.alata Dryand. apresenta 44,8µg de flavonóides por 100mg do extrato, empregando-se orientina como padrão.
- 9 - O extrato seco de P.alata Dryand., nas doses de 75mg/kg e 150mg/kg exerceu ação potenciadora sobre o pentobarbital, causando prolongamento no tempo de sono em camundongos.
- 10 - O extrato seco de P.alata Dryand. não impediu o aparecimento das convulsões induzidas pela estri^cnicina, nem pelo pentetrazol, causando apenas uma diminuição na intensidade das convulsões, aumentando o tempo de vida dos animais.
- 11 - O extrato seco de P.alata Dryand. diminuiu a atividade motora espontânea de camundongos tratados, pela via intraperitonia^l, com a dose de 150mg/kg.
- 12 - Nos ensaios de toxicidade, aguda em camundongos, por via intraperitonia^l, o extrato seco de P.alata Dryand. apresentou DL₅₀ de 456mg/kg.

SUMMARY

The objective of the present dissertation is to contribute for the enlargement and engrossment of the available data on the drug known as maracujá as well as on its extracts. Comprised topics include comparative morphodiagnostic studies and illustrations for P.alata Dryand., P.quadrangularis L., P. edulis Sims. and P.incarnata L.. The differentiation and characterization of the above mentioned species in terms of chemical composition was accomplished by thin layer chromatographic techniques. Chromatographical profiles were established for flavonoid and alkaloid fractions on the four species in relation to reference standards orientin, isoorientin, vitexin, and isovitexin (for flavonoids), and harman and harmin (for alkaloids). P.alata Dryand. earned a more detailed study. The quantifications of flavonoid and alkaloid fractions were performed densitometrically by TLC and expressed as orientin and harman, respectively. Pharmacological assays carried out with extracts included acute toxicity and CNS depressor activity.

7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angely, J. - Flora analítica e fitogeográfica do Estado de São Paulo. São Paulo, Phytton, 1970. 39 Vol. p.513-17.
2. Aoyagi, N. et al. - Studies on Passiflora incarnata L. extract. I. Isolation of maltol and pharmacological action of maltol and ethyl maltol. Chem.Pharm.Bull., Tokyo , 22 (5) : 1008-13, 1974.
3. Benigni, R.; Capra, C.; Cottorini, P.E.-Piante Medicinali. Chimica, Farmacologia e Terapia. Milano, Invernì. & Della Beffa, 1964. p. 1080-85.
4. Bennati, E. - Riconoscimento per cromatografia su strato sottile dell'estratto fluido di Passiflora incarnata L.. Boll.Chim.Farm., Milan , 106 : 756-61, 1967.
5. Bennati, E. - Determinazione quantitativa dell'armano e dell'armina nell estratto di Passiflora incarnata L.. Boll.Chim.Farm., Milan , 110 : 664-69, 1971.
6. Bombardelli, E. et al. - Passiflorine, a new glycoside from Passiflora edulis Sims.. Phytochemistry., New York , 14 (12) : 2661-5, 1975.
7. Borgatti, G. - Studio di farmacodinamia sulla Passiflora incarnata L.. Boll.Soc.Ital.Biol.Sper., Naples , 14: 203-5, 1939.

8. Brasseur, T. & Angenot, L. - Contribution a l'etude pharmacognostique de la passiflore. J. Pharm. Belg., 39 (1) : 15-22, 1984.
9. Caminhoã, J.M. - Elementos de Botânica Geral e Médica. Rio de Janeiro, Typographia Nacional, 1877. p.2166-7.
10. Cavazzuti, G.B. - Clinical pharmacology of a plant extract α -amino- β -hydroxybutyric acid combination use for infants with behavior disturbances and insomnia. Clin.Ter., Rome , 51 (1) : 15-19, 1969. Apud. Chem. Abstr., Columbus , 72 : 99037p., 1970.
11. Correa, M.P. - Dicionário de Plantas Úteis do Brasil. Rio de Janeiro, Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal, 1974. Vol. V, p. 108-129.
12. Costa, A.F. - Farmacognosia. 2^a ed. Lisboa, Calouste Gulbenkian, 1978. II Vol. p. 633-5.
13. Cronquist, A. - An integrated system of classification of flowering plants. New York, Columbia University Press, 1981. p. 412-15.
14. Cunha, A.G. - Dicionário Histórico das Palavras Portuguesas de Origem Tupi. São Paulo, Melhoramentos, 1978. p. 205-6.
15. Dolzhenko, A.T. et al. - Tranquilizing activity of harman and 3-methyl-harman. Khim.Farm.Zh., 16 (12) : 1474-6, 1982. Apud. Chem.Abstr., Columbus, 98 : 137492e, 1983.

16. Engler, A. - Syllabus der Pflanzenfamilien. Berlin-Nikolassee, Gebrüder Borntraeger, 1964. Vol. II. 666 p.
17. FARMACOPEIA Brasileira. 3^a ed. São Paulo, Organização Andrei, 1977. p. 839-840.
18. FARMACOPEIA dos Estados Unidos do Brasil. 2^a ed. S. Paulo, Ind. Graf. Siqueira, 1959. p. 561.
19. Fellows, E.J. & Smith, C.S. - The chemistry of Passiflora incarnata L.. J. Am. Pharm. Ass., Washington , 27 (7) : 565-73, 1938.
20. Gagi, F. et al. - Sedative chewing gum. Rom. 59589 (Cl. A61K9/00), 30 nov. 1975, Appl. 66. 300, 23 Mar. 1971, 2 pp. Apud. Chem. Abstr., Columbus, 89 : 48897n, 1978.
21. Gavasheli, N.M. - Flavonoids of the lemon plant. Passiflora incarnata L.. Sobshch. Akad. Nauk. Gruz. SSR., Tiflis , 60 (2) : 353-6, 1970. Apud. Chem. Abstr., Columbus, 74 : 72818y, 1971.
22. Gavasheli, N.M. et al. - Oxycoumarins of P. incarnata L. Khim. Priir. Soedin., Tashkent , 9 (4) : 552, 1973. Apud. Chem. Abstr., Columbus, 80 : 118198a, 1974.
23. Gavasheli, N.M. et al. - Flavonoids from P. incarnata L. Khim. Priir. Soedin., Tashkent , 10 (1) : 95-6, 1974. Apud. Chem. Abstr., Columbus, 81 : 60811x, 1974.
24. Glotzbach, B. & Rimpler, H. - Die flavonoide von P. incarnata L., P. quadrangularis L. und P. pulchella H.B.K. Planta Med., Stuttgart , 16 (1) : 1-7, 1968.

25. Halim, M.M. & Collins, R.P. - Anthocyanins of Passiflora quadrangularis L. Bull. Torrey Bot. Club., (New York), 97 (5) : 247-8, 1970. Apud. Chem. Abstr., Columbus, 74 : 61581g., 1971.
26. Hoehne, F.C. - Plantas e substâncias vegetais tóxicas e medicinais. São Paulo, Departamento de Botânica do Estado, 1939. p. 199-201.
27. Holmstedt, B. et al. - Ayahuasca, caapi ou yagê - bebida alucinogênica dos índios da bacia amazônica. Ciênc. Cult., São Paulo, 31 (10) : 1120-24, 1979.
28. Killip, E.P. - The American Species of Passifloraceae. Chicago, Field Museum of Natural History., vol. 19, 1938. 613 p.
29. Leclerc, H. - Précis de Phytothérapie. Paris, Masson et Cie, 1927. p. 254-5.
30. Leitão Filho, H.F. & Aranha, C. - Botânica do Maracujazeiro. In: SIMPÓSIO-CULTURA DO MARACUJÁ. 1971. Campinas. Secretaria da Agricultura, 1974. p. 1-13.
31. Löhdefink, J. - Untersuchungen zur Flavonoidführung einiger Passiflora-Arten. [Pesquisa para determinação de flavonóides em algumas espécies de Passiflora]. Dtsch. Apoth-Ztg., Stuttgart, 116 (16) : 557-60, 1976.
32. Löhdefink, J. & Kating, H. - Zur frage des vorkommens von harmanalkaloiden in Passiflora-Arten. Planta Med., Stuttgart, 25 : 101-4, 1974.

33. Lutomski, J. - The content determination of harman, harmine and harmol in plant material. Biul.Inst. Roslin Lecz., Poznan , 5 : 169-81, 1959. Apud. Chem.Abstr., Columbus, 54 : 16752a, 1960.
34. Lutomski, J. - Qualitative and quantitative chromatographic investigations of alkaloids of P. incarnata L. Biul. Inst. Roslin Lecz., Poznan , 5 : 182-98, 1959. Apud. Chem.Abstr., Columbus, 54 : 16751f, 1960.
35. Lutomski, J. & Adamska, M. - Wyodrebnienie wiersyn z frakcji flawonoidowej ziela pasyflory cielistej. (Passiflora incarnata L.). [Extração da vitexina a partir da fração flavonoídica de P. incarnata L.]. Herba Pol., Poznan , 14 (4) : 249-52, 1968.
36. Lutomski, J.; Adamska, M.; Jaruzelski, M. - Proste alkaloidy karbokinowe. V. Analiza porównawcza składników zasadowych mezcennicy cielistej (Passiflora incarnata L.) Z uprawy szklarniowej i gruntowej. [Alcalóides carbonílicos simples. V. Análise comparativa dos constituintes básicos de P. incarnata L. a partir de estufa e cultura]. Herba Pol., Poznan , 14 (3) : 139 - 47, 1968.
37. Lutomski, J. & Malek, B. - Pharmakochemische undersøchungen von drogen der gattung Passiflora L.- 3. Mitteilung: Phytochemische Forschung der drogen aus Passiflora edulis Sims. forma flavicarpa. (Pharmacomicheal investigations on raw materials genus Passiflora).

3. Phytochemical investigations on raw materials of Passiflora edulis Sims. forma flavicarpa). Planta Med., Stuttgart , 27 (3) : 222-5, 1975.
38. Lutomski, J. & Malek, B. - Pharmakochemische undersøchungen der drogen der gattung Passiflora L. 4. Mittlg.: Der vergleich des alkaloidgehaltes in verschiedenen harmandrogen. (Pharmacological investigation on raw materials of the genus Passiflora L. 4. The comparison of contents of alkaloids in some harman raw materials). Planta Med., Stuttgart , 27 (4):381-4, 1975.
39. Lutomski, J. & Malek, B. - Phytochemical studies of drugs from Passiflora edulis Sims. forma flavicarpa. Herba Hung., Budapest , 15 (2) : 7-11, 1976. Apud. Chem.Abstr., Columbus, 85 : 59630 p., 1976.
40. Lutomski, J.; Malek, B.; Rybacka, L. - Pharmacochemical investigation of the raw materials from Passiflora L. genus. 2. The pharmacochemical estimation of juices from the fruits of Passiflora edulis Sims. and Passiflora edulis Sims. forma flavicarpa. Planta Med., Stuttgart , 27 (2) : 112-21, 1975.
41. Lutomski, J. & Wrocinski, T. - Farmakodynamiczne właściwości preparatów z ziela pasyflory cielistej (Passiflora incarnata L.). Wpływ składników alkaloidowych i flavwonoidowych na farmakodynamiczna surowca. [Propriedades farmacodinâmicas dos preparados da erva P. incarnata L.. Influência dos componentes alcaloídicos]

- cos e flavonoídicos no valor farmacodinâmico da droga].
Biul.Inst.Rosl.Lecz., (Poznan), 6 (2):176-84, 1960.
42. Makauskas, I. et al.- Study of analytic methods in galenic preparations. I. Passiflora L. fluid extract. Rev. Cubana Farm., Havana, 11 (1) : 55-9, 1977.
43. Metcalfe, C.R. & Chalk, L. - Anatomy of the Dicotyledons. Oxford, Clarendon Press, 1950. V. 1, p.674-80.
44. Neu, R. - Compounds contained in P. incarnata L. I. Arzneim.Forsch., Aulendorf, 4 : 292-4, 1954.
45. Neu, R. - Compounds contained in P. incarnata L.. II. Basic compounds. Arzeim.Forsch., Aulendorf, 4:601-6, 1954.
46. Neu, R. - Compounds contained in P. incarnata L.. III. 3-Methyl-4-carboline, the alkaloid of passionflower. Arzeim.Forsch., Aulendorf, 6 : 94-9, 1956.
47. Oga, S. et al. - Pharmacological trials of crude extract of P. alata Dryand. Planta Med., Stuttgart, 51 (4) : 303-6, 1984.
48. Oliveira, F. & Akisue, G. - O problema da adulteração de drogas. Rev.Bras.Farm., Rio de Janeiro, 54 (2) : 71-83, 1973.
49. Penso, G. - Index Plantarum Medicinalium Totius Mundi Eorumque Synonymorum. Milano, O.E.M.F., 1984. p. 709-10.

50. PHARMACOPEIA dos Estados Unidos do Brasil. São Paulo, Companhia Editora Nacional, 1929. p. 574-5.
51. Prabhakar, M.C. et al.- Pharmacological investigations on vitexin. Planta Med., Stuttgart , 43 : 396-403, 1981.
52. Quercia, V. et al. - Identification and determination of vitexin and isovitexin in P. incarnata L. extracts. J.Chromatogr., (Amsterdam), 161 : 396-402, 1978.
53. Raoul, L. et al. - Chromaximetric investigation of certain psychotropic agents and their modification of the neural effects of ethyl alcool. Therapie, 19(4): 967-74, 1964. Apud. Chem.Abstr., Columbus, 63 : 7536c, 1965.
54. Rommelspacher, H. et al., - Harmane, a potent endogenous inhibitor of benzodrazepine receptor binding. Nau-nyn-Schmiedeberg's Arch.Pharmacol., 314 (1) : 97-100, 1980. Apud. Chem.Abstr., Columbus, 94 : 95729x, 1981.
55. Rommelspacher, H. et al. - Is there a correlation between the concentration of β -carboline and their pharmacodynamic effects?. Prog.Clin.Biol.Res., 90 : 41-55, 1982. Apud. Chem.Abstr., Columbus, 97:209054t, 1982.
56. Ruggy, G.H. & Smith, C.S. - Chemical studies on a physiologically active substance in P. incarnata L.. J.Am.Pharm.Ass., Washington , 29 : 207-8, 1940.

57. Ruggy, G.H. & Smith, C.S. - A pharmacological study of the active principle of P. incarnata L.. J. Am. Pharm. Ass., Washington, 29 : 245-9, 1940.
58. Sacco, J.C. - Passifloraceas. Flora Ilustrada Catarinense, Itajaí, Herbário "Barbosa Rodrigues", 1980. 132 p.
59. Salomão, T.A. - Botânica do Maracujazeiro. In: RUGGIERO, C. - Cultura do Maracujazeiro. Jaboticabal, FCAV, 1980. p. 3-21.
60. Schilcher, H. - Qualitätsprüfung von handelsdrogen. 4. Mitteilung: Herba Passiflorae. [Testes de qualidade de drogas do comércio. 4. Droga: Passiflora L.]. Dtsch. Apoth-Ztg., Oberursel, 107 (25) : 849-52, 1967.
61. Schilcher, H. - Flavone C-glycosides in P. incarnata L.. Z. Naturforsch., B. Tuebingen, 23 (10) : 1393, 1968. Apud. Chem. Abstr., Columbus, 70 : 35080y., 1969.
62. Svanidze, N. et al. - Resultados de la introduccion y estudio farmacognóstico de la P. incarnata L. en las condiciones de Cuba. Rev. Cubana Farm., Havana, 8 (3) : 309-14, 1974.
63. Theodossiou, P. - Chromatographic analysis of galenic preparation of Passiflora L.. Trav. Soc. Pharm. Montpellier, Montpellier, 25 (1) : 43-6, 1965.

64. Thompson, W.R. - Use of moving averages and interpolation to estimate median-effective dose. Bact. Rev., 11 : 115-45, 1947.
65. Ulubelen, A. et al. - C-glycosylflavonoids from Passiflora pittieri, P.alata Dryand., P.ambigua. J.Nat. Prod., Cincinnati , 45 (6) : 783, 1982.
66. Vale, N.B. & Leite, J.R. - Efeitos psicofarmacológicos de preparações de P.edulis Sims.. Cienc. Cult., 35 (1) : 11-24, 1983.
67. Zanini, A.C. & Oga, S. - Farmacologia Aplicada. 2^a ed. São Paulo, Atheneu, 1982.