



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – UFC  
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM - FFOE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**JOSÉ NILSON FERREIRA GOMES NETO**

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DA FARINHA DA CASCA DE  
*Passiflora edulis* NAS DISLIPIDEMIAS E DIABETES INDUZIDAS**

**FORTALEZA  
2009**

**JOSÉ NILSON FERREIRA GOMES NETO**

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DA FARINHA DA CASCA DE  
*Passiflora edulis* NAS DISLIPEDEMIAS E DIABETES INDUZIDAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz**

FORTALEZA

2009

G615a	<p>Gomes Neto, José Nilson Ferreira Avaliação do potencial terapêutico da farinha da casca de <i>Passiflora edulis</i> nas dislipidemias e diabetes induzidas / José Nilson Ferreira Gomes Neto. – Fortaleza, 2009. 113 f. : il.</p> <p>Orientador: Profa. Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Fortaleza-Ce, 2009</p> <p>1. Passiflora 2. Dislipidemias 3. Diabetes Mellitus 4. Fibras na dieta I. Queiroz, Maria Goretti Rodrigues (orient.) II. Título</p> <p>CDD: 615.323626</p>
-------	--

JOSÉ NILSON FERREIRA GOMES NETO

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DA FARINHA DA CASCA DE  
*Passiflora edulis* NAS DISLIPEDEMIAS E DIABETES INDUZIDAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Dissertação aprovada em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2009

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz (Orientadora)

---

Profa. Dra. Mary Anne Medeiros Bandeira

---

Profa. Dra. Silvânia Maria Mendes de Vasconcelos

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a minha esposa,  
Bruna e ao meu filho Heitor, pelo  
amor e incentivo inesgotável.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao bom Deus sempre presente, me dando forças para vencer esta jornada, mostrando os melhores caminhos a serem seguidos e principalmente pelo dom da vida e pela oportunidade deste momento.

Aos meus pais José Modesto e Hortência pelo incentivo, compreensão, confiança que com amor ajudou-me a vencer este desafio.

Aos meus irmãos Sabrina, Igor e Saryta, pelo apoio e incentivo que me deram motivação em todos os momentos desta caminhada.

À minha orientadora Profa. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz, que além de brilhantemente conduzir o trabalho, esteve sempre à disposição em todos os momentos, conferindo apoio, paciência e amizade, indispensáveis para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Célio Lima de Melo pela amizade, apoio e contribuição para o desenvolvimento e conclusão deste trabalho.

Ao Prof. Said Gonçalves pela importante contribuição nas preparações da ração e no esclarecimento de dúvidas.

À Profa. Mary Anne Medeiros Bandeira pelas essenciais dicas, sugestões e colaborações em meu trabalho.

A todos os mestres que neste período de alguma forma contribuíram para o meu crescimento profissional e para a conclusão deste trabalho.

Aos amigos Antônio Carlos, Jamile, Daniel, Tiago e Amanda pela preciosa colaboração, disponibilidade e apoio prestados.

A todos os amigos do Laboratório de Bioquímica Clínica pela amizade, incentivo e apoio nas realizações dos experimentos.

Aos membros da banca de qualificação e defesa final por terem aceitado a participar da avaliação deste trabalho.

Aos amigos e companheiros do mestrado pela torcida e cooperação.

A toda coordenação do Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas.

Às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela colaboração.

A todos os professores e funcionários do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas.

À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pelo apoio através da bolsa auxílio para execução deste projeto.

A todos que contribuíram com o desenvolvimento e execução deste trabalho.

## EPÍGRAFE

“É melhor tentar e falhar  
que preocupar-se em ver a vida passar;

é melhor tentar ainda que em vão,  
que sentar-se fazendo nada até o final.

Eu prefiro na chuva caminhar,  
que em dias tristes em casa me esconder.

Prefiro ser feliz embora louco,  
que em conformidade viver...”

(Martin Luther King)

## SUMÁRIO

### RESUMO

### ABSTRACT

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE GRÁFICOS

### LISTA DE TABELAS

### LISTA DE ABREVIATURAS

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>19</b>
1.1 Metabolismo lipídico.....	21
1.1.2 Dislipidemias.....	23
1.2 Diabetes Mellitus.....	25
1.3 <i>Passiflora</i> (maracujá).....	28
1.3.1 <i>Passiflora edulis f. flavicarpa</i> (maracujá-amarelo).....	28
1.4 Pectina.....	34
<b>2 JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>39</b>
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>41</b>
3.1 Objetivo geral.....	42
3.2 Objetivos específicos.....	42
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>43</b>
4.1 Obtenção e preparação da farinha da casca de <i>Passiflora edulis</i> .....	44
4.2 Preparação da Suspensão aquosa de <i>Passiflora edulis</i> (SAPE).....	45
4.3 Preparação do extrato hidroalcoólico de <i>Passiflora edulis</i> (EHPE).....	46
4.4 Determinação do índice intumescência da farinha de maracujá.....	46
4.5 Animais.....	46
4.6 Protocolos experimentais.....	47
4.6.1 Dislipidemia induzida por frutose.....	47
4.6.2 Dislipidemias induzida por Triton.....	48

4.6.3 Dislipidemia induzida por ração hipercolesterolêmica (RH).....	51
4.6.4 Estudo da atividade hipoglicêmica em animais diabéticos.....	52
4.7 Obtenção das amostras.....	53
4.8 Procedimentos analíticos.....	54
4.9 Análises estatísticas.....	54
4.10 Aprovação do Comitê de Ética.....	54
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....</b>	<b>55</b>
5.1 Determinação do índice de intumescência da farinha de maracujá.....	56
5.2 Efeito da SAPE na hipertrigliceridemia induzida por frutose.....	58
5.3 Dislipidemia induzida por Triton.....	63
5.3.1 Efeito da SAPE na dislipidemia induzida por Triton.....	63
5.3.2 Efeito do EHPE na dislipidemia induzida por Triton.....	67
5.4 Indução de hipercolesterolemia através de RH.....	72
5.4.1 Efeito da SAPE na hipercolesterolemia induzida por RH.....	75
5.4.2 Efeito da SAPE sobre a glicemia.....	79
5.4.3 Efeito da SAPE sobre o metabolismo hepático.....	80
5.4.4 Efeito da SAPE sobre o metabolismo renal.....	82
5.4.5 Efeito da SAPE sobre o metabolismo pancreático.....	83
5.5 Efeito da SAPE na diabetes induzida por Aloxano.....	85
<b>6 CONCLUSÕES.....</b>	<b>88</b>
<b>7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>90</b>

## RESUMO

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL TERAPÊUTICO DA FARINHA DA CASCA DE *Passiflora edulis* NAS DISLIPIDEMIAS E DIABETES INDUZIDAS.** Mestrando: José Nilson Ferreira Gomes Neto. Orientadora: Dra. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz. Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. 2009.

A flora brasileira possui uma grande variedade de plantas com potencial terapêutico para o tratamento de diversas patologias. Grande parte da população do país utiliza terapias baseadas em conhecimentos populares. A *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* (maracujá) é um recurso natural abundante no território brasileiro que vem sendo utilizado pela população para o controle da glicemia, obesidade e dislipidemias, porém sem evidencias científicas. O presente estudo teve como objetivo avaliar o efeito da suspensão aquosa de *Passiflora edulis* (SAPE) em animais com dislipidemia e diabetes induzidas. Foram usados camundongos machos (30-40g), albinos (*Mus musculus*), variedade Swiss, divididos em grupos de seis animais. As dislipidemias foram induzidas por frutose, Triton e uma ração hipercolesterolêmica (RH). A diabetes foi induzida por Aloxano. A administração repetida de frutose (75g/500mL e 10g/10mL) produziu um aumento dos TG ( $201,7 \pm 6,1\text{mg/dL}^*$ , \* $p<0,05$ ), o equivalente a uma hipertrigliceridemia de 47,4 %\*, \* $p<0,05$ . O tratamento dos animais com SAPE 200mg/kg reduziu significativamente o este aumento em 45,6%\*, \* $p<0,05$ . A injeção intraperitoneal de Triton na dose de 400 mg/kg induziu uma hiperlipidemia significativa. Durante o experimento, em 24h, observou-se um aumento dos TG ( $5725,0 \pm 136,2\text{mg/dL}^*$ , \* $p<0,05$ ), havendo uma hipertrigliceridemia de 1949,8%\*, \* $p<0,05$ , enquanto que em 48h houve um aumento dos TG ( $2110,0 \pm 155,1\text{mg/dL}^*$ , \* $p<0,05$ ), equivalente a 547,2%. A administração de SAPE 100 reduziu significativamente o aumento induzido por Triton nos níveis séricos de triglicerídeos em 28,9%\* e 23,6%\* (\* $p<0,05$ ) em 24h e 48h, respectivamente. Nos grupos em que foram tratados com extrato hidroalcoólico de *Passiflora edulis* (EHPE) nas doses de 100 e 200mg/kg não foram detectadas reduções com relevância estatística ( $p<0,05$ ) nos níveis séricos de triglicerídeos. Na indução de hipercolesterolemia através da alimentação com a RH, o grupo controle positivo apresentou um aumento do colesterol sérico de 86,66%\* (\* $p<0,05$ ) enquanto que SAPE 100 em 19,27%\* (\* $p<0,05$ ) a concentração sanguínea de colesterol. Após 28 dias de tratamento com SAPE as enzimas hepáticas (AST e ALT), pancreáticas (amilase e lipase) e a creatinina não tiveram alterações significativas ( $p<0,05$ ) em seus valores séricos. A indução do diabetes foi obtida após 48h da administração de Aloxano 150mg/kg, onde foi detectada uma elevação da glicemia ( $392,2 \pm 3,94\text{ mg/dL}^*$ , \* $p<0,05$ ), no entanto SAPE 100 e 200 mg/kg não promoveram reduções ( $p<0,05$ ) nas glicemias. Estes resultados sugerem que a farinha da casca de maracujá é capaz de reduzir os níveis de colesterol total e triglicerídeos, onde este efeito hipolipemiante ocorra em detrimento da presença de pectina na referida casca. A glicemia não foi reduzida significativamente pela farinha do maracujá e o seu uso não apresentou influência sobre os metabolismos hepático, renal e pancreático.

**Palavras-chave:** *Passiflora edulis*; dislipidemia; diabetes; fibras.

## ABSTRACT

**ASSESSMENT OF POTENTIAL THERAPEUTIC MEAL OF BARK *Passiflora edulis* IN DYSLIPIDEMIAS AND DIETES INDUCED.** Master: José Nilson Ferreira Gomes Neto. Advisor: Dr. Maria Goretti Rodrigues de Queiroz. Federal University of Ceará. Post-Graduation in Pharmaceutical Sciences. 2009.

The Brazilian flora has a great variety of plants with therapeutic potential for the treatment of various diseases. Much of the population using therapies based on knowledge as the first popular alternative therapy. The *Passiflora edulis f. flavicarpa* (Passion fruit) is an abundant natural resource in Brazil that is being used by people to control blood glucose, obesity and dyslipidemia, but without scientific evidence of such therapeutic properties. This study aimed to evaluate the effect of the aqueous suspension of *Passiflora edulis* (ASPE) in animals with induced diabetes and dyslipidemia. Male mice were used (30-40g), albino (*Mus musculus*), Swiss variety, divided into groups of six animals. The dyslipidemias were induced by fructose, and a Triton hypercholesterolemic ration (HR). The diabetes was induced by Alloxan. Repeated administration of fructose (75g/500mL and 10g/10mL) produced an increase in TG ( $201.7 \pm 6.1$  mg / dL \*, \* p <0.05), equivalent to one of hypertriglyceridemia 47.4% \*, \* p <0.05. Treatment of animals with ASPE 200mg/kg significantly reduced the increase in the 45.6% \*, \* p <0.05. The intraperitoneum injection of Triton in the dose of 400 mg / kg induced a significant hyperlipidemia in mice. During the experiment, at 24, there was an increase in TG ( $5725.0 \pm 136.2$  mg / dL \*, \* p <0.05), with a hypertriglyceridemia of 1949.8% \*, \* p <0.05 , while in 48 there was an increase in TG ( $2110.0 \pm 155.1$  mg / dL \*, \* p <0.05), equivalent to 547.2%. The administration of ASPE 100 significantly reduced the Triton induced increase in serum levels of triglycerides in 28.9% and 23.6% \* (\* p <0.05) at 24h and 48h, respectively. In groups that were treated with hydroalcoholic extract of *Passiflora edulis* (HEPE) at doses of 50, 100 and 200mg/kg reductions were not detected with statistical significance (p <0.05) in serum triglycerides. In the induction of hypercholesterolemia by feeding with HR, the positive control group showed an increase in serum cholesterol of 86.66% \* (\* p <0.05) while ASPE 100 in 19.27% \* (\* p <0.05) the concentration of blood cholesterol. After 28 days of treatment with ASPE the liver enzymes (AST and ALT), pancreas (amylase and lipase) and creatinine were not significant changes (p <0.05) in their serum. The induction of diabetes was obtained after 48h of administration of Alloxan 150mg/kg, where there has been an elevation of blood glucose ( $392.2 \pm 3.94$  mg / dL \*, \* p <0.05), however ASPE 100 and 200 mg / kg did not promote statistically significant reduction (p <0.05) in glycemia. These results suggest that the flour of the bark of fruit is able to reduce levels of total cholesterol and triglycerides, where it likely hypolipidemic effect occurs at the expense of the presence of pectin in the peel. Blood glucose was not reduced significantly by the meal of fruit and its use had no influence on liver metabolism, kidney and pancreas.

**Keywords:** *Passiflora edulis*; dyslipidemia; diabetes; fiber.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Constituição da lipoproteína de alta densidade (HDL).....	21
<b>Figura 2.</b> Detalhes das folhas e flores de <i>Passiflora edulis f. flavicarpa</i> .....	28
<b>Figura 3.</b> Detalhe do fruto de <i>Passiflora edulis f. flavicarpa</i> .....	29
<b>Figura 4.</b> Estrutura química da cadeia de pectina.....	36
<b>Figura 5.</b> Partes constituintes do maracujá amarelo ( <i>Passiflora edulis</i> ).....	43
<b>Figura 6.</b> Fluxograma da preparação da farinha da casca de <i>Passiflora edulis</i> .....	44
<b>Figura 7.</b> Fluxograma do protocolo de indução de dislipidemia por frutose.....	47
<b>Figura 8.</b> Fluxograma do protocolo de indução de dislipidemia por Triton.....	49
<b>Figura 9.</b> Fluxograma do protocolo de indução de dislipidemia induzida por ração hipercolesterolêmica.....	50
<b>Figura 10.</b> Fluxograma do estudo da atividade hipoglicêmica em animais diabéticos.....	51

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1.** Níveis séricos de triglicerídeos após a administração de frutose, Genfibrozil 100mg/kg ou SAPE 200mg/kg por 3 dias.  
a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle. b = p<0,05 quando comparado ao grupo Frutose.....58
- Gráfico 2.** Níveis séricos de colesterol total após a administração de frutose, Genfibrozil 100mg/kg ou SAPE 200mg/kg por 3 dias.  
a = p< 0,05 quando comparado ao grupo frutose.....58
- Gráfico 3.** Níveis séricos de colesterol HDL após a administração de frutose, Genfibrozil 100mg/kg ou SAPE 200mg/kg por 3 dias. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo controle.  
b = p<0,05 quando comparado ao grupo Frutose.....59
- Gráfico 4.** Níveis séricos de triglicerídeos após 24h e 48h da administração intraperitoneal de Triton e tratamento com SAPE 100mg/kg ou SAPE 200mg/kg. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle. b = p<0,05 quando comparado ao grupo Triton.....62
- Gráfico 5.** Níveis séricos de colesterol total após 24h e 48h da administração intraperitoneal de Triton e tratamento com SAPE 100mg/kg ou SAPE 200mg/kg. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle.  
b = p<0,05 quando comparado ao grupo Triton.....63
- Gráfico 6.** Níveis séricos de colesterol HDL após 24h e 48h da administração intraperitoneal de Triton e tratamento com SAPE 100mg/kg ou SAPE 200mg/kg. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle.....64
- Gráfico 7.** Níveis séricos de TG 24horas após administração de Triton, Genfibrozil 100mg/Kg, Veículo (carmelose 0,5% + TWEEN 80 1%), EHPE 50mg/Kg, EHPE 100mg/Kg ou EHPE 200mg/Kg.  
a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle.....67

<b>Gráfico 8.</b> Níveis séricos de TG 48 horas após administração de Triton, Genfibrozil 100mg/Kg, Veículo (carmelose 0,5% + TWEEN 80 1%), EHPE 50mg/Kg, EHPE 100mg/Kg ou EHPE 200mg/Kg. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle.....	67
<b>Gráfico 9.</b> Níveis séricos de CT 24horas após administração de Triton 400mg/Kg, Genfibrozil 100mg/Kg, Veículo (carmelose 0,5% + TWEEN 80 1%), EHPE 50mg/Kg, EHPE 100mg/Kg ou EHPE 200mg/Kg. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle. b = p<0,05 quando comparado ao grupo Triton.....	68
<b>Gráfico 10.</b> Níveis séricos de CT 48 horas após administração de Triton, Genfibrozil 100mg/Kg, Veículo (carmelose 0,5% + TWEEN 80 1%) , EHPE 50mg/Kg, EHPE 100mg/Kg ou EHPE 200mg/Kg. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle. b = p<0,05 quando comparado ao grupo Triton.....	69
<b>Gráfico 11.</b> Níveis plasmáticos de colesterol total após 28 dias de alimentação com a ração hipercolesterolêmica. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle negativo.....	70
<b>Gráfico 12.</b> Níveis plasmáticos de triglicerídeos após 28 dias de alimentação com a ração hipercolesterolêmica. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle negativo.....	71
<b>Gráfico 13.</b> Níveis plasmáticos de colesterol total após mais 28 dias de alimentação com a ração hipercolesterolêmica e tratamentos com as suspensões e droga referência. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle negativo.....	73

**Gráfico 14.** Níveis plasmáticos de colesterol total após mais 28 dias de alimentação com a ração hipercolesterolêmica e tratamentos com as suspensões e droga referência. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle negativo.....75

**Gráfico 15.** Níveis séricos de glicose após a administração de Aloxano 150mg/Kg, SAPE100mg/kg ou SAPE 200mg/kg por 3 dias. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle.....82

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Índice de intumescência da farinha da casca de maracujá em comparação com outras mucilagens.....	56
<b>Tabela 2.</b> Níveis de glicemia nos diferentes grupos em estudo, após 28 dias de dieta á base de ração hipercolesterolêmica.....	72
<b>Tabela 3.</b> Níveis glicêmicos nos grupos estudados, pós-tratamentos por 28 dias com droga referencia e SAPE.....	77
<b>Tabela 4.</b> Avaliação dos parâmetros relacionados com a função hepática após 28 dias de tratamento com SAPE.....	78
<b>Tabela 5.</b> Avaliação dos níveis séricos de creatinina realizada após 28 dias de tratamento com SAPE.....	80
<b>Tabela 6.</b> Avaliação dos parâmetros relacionados com a função pancreática após 28 dias de tratamento com SAPE.....	81

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ANOVA</b>	Análise de Variância
<b>apo</b>	Apolipoproteína
<b>CT</b>	Colesterol Total
<b>DFC</b>	Dislipidemia Familiar Combinada
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DM1</b>	Diabetes Mellitus do tipo 1
<b>DM2</b>	Diabetes Mellitus do tipo 2
<b>EHPE</b>	Extrato hidro-alcoólico de <i>Passiflora edulis</i>
<b>EHPE 100</b>	Extrato hidro-alcoólico de <i>Passiflora edulis</i> na concentração de 100mg/kg
<b>EHPE 200</b>	Extrato hidro-alcoólico de <i>Passiflora edulis</i> na concentração de 200mg/kg
<b>EHPE 50</b>	Extrato hidro-alcoólico de <i>Passiflora edulis</i> na concentração de 50mg/kg
<b>FA</b>	Fibra alimentar
<b>HDL</b>	High Density Lipoprotein (lipoproteína de alta densidade)
<b>HDL-C</b>	Colesterol HDL
<b>HF</b>	Hipercolesterolemia familiar
<b>i.p.</b>	Via intraperitoneal
<b>LDL</b>	Low Density Lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade)
<b>LDL-C</b>	Colesterol LDL
<b>LP(a)</b>	Lipoproteína (a)
<b>RH</b>	Ração hipercolesterolêmica
<b>SAPE</b>	Suspensão aquosa de <i>Passiflora edulis</i>
<b>SAPE 100</b>	Suspensão aquosa de <i>Passiflora edulis</i> na concentração de 100mg/kg
<b>SAPE 200</b>	Suspensão aquosa de <i>Passiflora edulis</i> na concentração de 200mg/kg
<b>TG</b>	Triglicerídeos
<b>v.o.</b>	Via oral
<b>VLDL</b>	Very low density lipoprotein (lipoproteína de muito baixa densidade).

# INTRODUÇÃO

## 1 INTRODUÇÃO

A modernização e o alto grau de urbanização oriundos do processo industrial promoveram mudanças significativas no perfil epidemiológico da população, dentre elas, alterações alimentares, modificações do estilo de vida e melhorias na expectativa de vida. Como consequência ocorreu um aumento progressivo da prevalência de algumas patologias associadas a uma alimentação preparada a partir de matérias-primas industrializadas, pobre em fibras e por uma diminuição no consumo de vegetais (ALABASTER, 1993).

O perfil da saúde pública no Brasil apresenta-se diante de uma transição epidemiológica em que as doenças infecto parasitárias declinam e as doenças crônico-degenerativas passam a liderar as causas de morte. Segundo Monteiro *et al.* (2000), a maior incidência dessas doenças deve-se, em grande parte, à adoção da chamada “dieta ocidental”, na qual houve grande redução das fibras na dieta. Alguns trabalhos já alertam para um baixo consumo de fibras em todas as classes sociais (MONTEIRO *et al.*, 2000).

A alimentação é um dos principais fatores determinantes da saúde humana, e sendo assim, as pesquisas sobre hábitos alimentares e as propriedades dos alimentos têm aumentado, visando uma proteção adicional na redução do risco de doenças crônicas, como as do aparelho circulatório e Diabetes. A importância da inclusão de alimentos na dieta que proporcionem uma melhora de doenças como Diabetes Mellitus (DM), doenças cardiovasculares, obesidade e doenças gastrointestinais tem sido enfatizada (BERTASSO, 2000).

Uma das principais causas de mortalidade no mundo são as doenças cardiovasculares. Seu crescimento em países desenvolvidos e/ ou em desenvolvimento tem sido relevante, causando entre outras consequências, o aumento dos gastos de saúde pública, diminuição da qualidade e do tempo de vida (RIQUE *et al.*, 2002; HERMSDORFF *et al.*, 2004; BARBOSA FILHO *et al.*, 2006).

Há inúmeras evidências sobre a associação entre alimentação, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, lipoproteínas plasmáticas e doença arterial coronariana (CORONELLI; MOURA, 2003; MARTINEZ *et al.*, 2004; GONÇALVES *et al.*, 2006).

O emprego dos vegetais como alimento, medicamento ou cosmético, se perde na história do homem na Terra. Os estudos da arqueologia demonstraram que há mais de 3.000 anos as ervas eram utilizadas para esses fins. A fitoterapia ou terapia pelas plantas era conhecida e praticada pelas antigas civilizações. Pode-se afirmar que o hábito de recorrer às virtudes curativas de certos vegetais é uma das primeiras manifestações do esforço do homem para compreender e utilizar a natureza (TESKE *et al.*, 2001).

São considerados medicamentos fitoterápicos aqueles cujas matérias primas utilizadas sejam exclusivamente originadas de plantas medicinais: folhas, flores, caules, raízes, etc, que se constituem em drogas vegetais ou seus extratos, podendo ser incluídos em sua elaboração, substâncias puras inertes, como adjuvantes. A mera inclusão de qualquer substância ativa sintética descaracteriza o produto como fitoterápico (SONAGLIO, 2001).

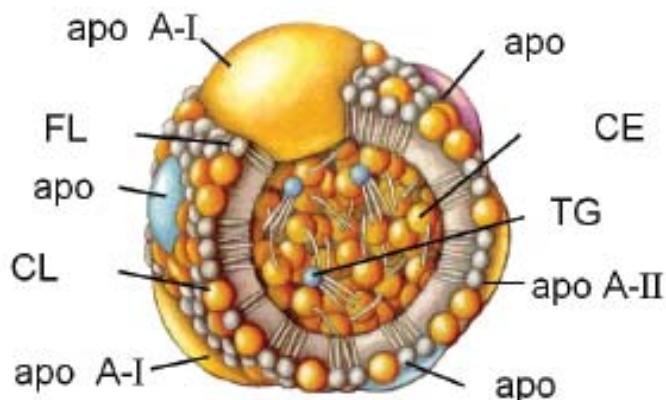
O homem utiliza as plantas como fonte de alimento e busca para cura de diferentes enfermidades. Baseado, algumas vezes, na credicé popular, essas substituem medicamentos sintéticos sem conhecimento apurado de seus verdadeiros efeitos. Atualmente no Brasil e em diversos outros países a utilização de plantas medicinais vem sendo uma prática alternativa aos medicamentos (BRESOLIN; CECHINEL FILHO, 2003).

## 1.1 Metabolismo Lipídico

Os ácidos graxos, os triglicerídeos, os fosfolípideos e o colesterol compõem as espécies moleculares de lipídios presentes no plasma, mais importantes do ponto de vista fisiológico e clínico. Os ácidos graxos podem ser saturados, mono ou poliinsaturados. Os triglicerídeos (TG) são a forma de armazenamento energético mais importante no organismo, constituindo depósitos no tecido adiposo e muscular. Os fosfolípideos têm, entre outras, a função primordial de formar a bicamada que é a estrutura básica das membranas celulares. O colesterol é precursor dos hormônios esteróides, dos ácidos biliares, da vitamina D, além de ter importantes funções nas membranas celulares, influenciando na sua fluidez e no estado de ativação de enzimas ligadas a membranas (COOPER, 1997; WANG; BRIGGS, 2004).

As lipoproteínas são responsáveis pelo transporte dos lipídeos no plasma e são compostas por lipídeos e proteínas, as chamadas apolipoproteínas (apo). As

apolipoproteínas têm diversas funções no metabolismo das lipoproteínas como: montagem da partícula (apo B100 e B48), meio ligante a receptores de membrana que as captam para o interior da célula (apo B100 e E) ou co-fatores enzimáticos (apos CII, CIII e AI). Existem quatro grandes classes de lipoproteínas: as maiores e menos densas ricas em triglicérides, os quilomícrons, de origem intestinal, e as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) de origem hepática. As lipoproteínas de densidade baixa (LDL), e as lipoproteínas de densidade alta (HDL), que são ricas em colesterol (Figura 1). Existe ainda uma quinta classe, as lipoproteínas de densidade intermediária, as IDL. Uma outra lipoproteína de interesse clínico é a lipoproteína (a) [Lp(a)] (GOLDBERG, 1996 ; LUND-KATZ, *et al.*, 2003).



**Figura 1-** Constituição da lipoproteína de alta densidade (HDL). FL= fosfolípides; apo = apoproteína; CL= colesterol; CE = colesterol esterificado; TG = triglicerídeos.

**Fonte:** Forti; Diement, 2006.

Os quilomícrons são os responsáveis pelo transporte dos lipídeos da dieta. O transporte de lipídeos de origem hepática ocorre por meio da VLDL e LDL, que characteristicamente contém apoB-100. Os triglicérides das VLDL, assim como os dos quilomícrons, são hidrolizados pela lipase de lipoproteína (referida mais comumente, em anglicismo, como lipase lipoprotéica). Os ácidos graxos são liberados para os tecidos e metabolizados. Os quilomícrons se transformam em remanescentes que são removidos pelo fígado por receptores específicos, sendo que o mais aparente é o receptor da LDL. Uma parte das VLDL se transforma em LDL após a perda de componentes de superfície lipídicos e proteicos. As VLDL

trociam triglicéideos por ésteres de colesterol com as HDL e LDL por intermédio da proteína de transferência de colesterol esterificado (CETP). Tanto as VLDL como as LDL serão removidas no fígado por intermédio de ligação com receptores específicos. Dentre eles, o receptor da LDL também denominado receptor B,E é o mais importante. A expressão desses receptores é a principal responsável pelo nível de colesterol no sangue e depende da atividade da enzima HMG-CoA redutase (hidróxi-metil-glutaril CoA redutase) que é a enzima limitante da síntese do colesterol hepático. As partículas de HDL são formadas no plasma e compartimento extravascular. A apo AI e a apo AI representam o principal conteúdo protéico da HDL. O colesterol livre da HDL é esterificado pela ação da lecitina colesterol acil transferase (LCAT). A HDL carrega o colesterol até o fígado onde este será eliminado no chamado transporte reverso do colesterol (SILVA *et al.*, 2001; ROSENDO *et al.*, 2007; BURSILL; ABBEY; ROACH, 2007).

### **1.1.2 Dislipidemias**

Entende-se por dislipidemias as alterações metabólicas lipídicas decorrentes de distúrbios em qualquer fase do metabolismo lipídico, que ocasionem repercussão nos níveis séricos das lipoproteínas. Quando a dislipidemia é resultado de ações medicamentosas ou conseqüência de alguma doença de base é chamada de secundária. Por exclusão todas as outras formas de dislipidemia são consideradas primárias (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

As dislipidemias primárias podem ser divididas em quatro tipos: hipercolesterolemia isolada, hipertrigliceridemia, hiperlipidemia mista e redução isolada do HDL colesterol. Possuem origem genética: hipercolesterolemia familiar (HF), dislipidemia familiar combinada (DFC), hipercolesterolemia poligênica, hipertrigliceridemia familiar e síndrome da quilomicronemia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

As dislipidemias Secundárias são causadas por outras doenças ou uso de medicamentos: hipotireoidismo, Diabetes Mellitus (DM), síndrome nefrótica, insuficiência renal crônica, obesidade, alcoolismo, icterícia obstrutiva, uso de doses altas de diuréticos, betabloqueadores, corticosteróides, anabolizantes. O tratamento dessas dislipidemias consiste em controlar a doença de base (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

Uma importante observação a respeito da ocorrência das dislipidemias é a sua relação com as doenças cardiovasculares. Durante os últimos 30 anos temos presenciado um declínio razoável da mortalidade por causas cardiovasculares, em países desenvolvidos, enquanto que elevações relativamente rápidas e substanciais têm ocorrido em países em desenvolvimento, dentre os quais o Brasil é um dos representantes. De acordo com as projeções da Organização Mundial de Saúde, essa tendência de elevação na doença cardiovascular tende a persistir, agravando ainda mais o quadro de morbidade e mortalidade elevadas nos países em desenvolvimento (EVANS *et al.*, 2004).

Vários estudos experimentais, epidemiológicos, ensaios clínicos e metanálises estabeleceram claramente a associação entre dislipidemia e aumento do risco de morte. A elevação dos níveis plasmáticos de colesterol de baixa densidade (LDL-C), a redução dos níveis de colesterol de alta densidade (HDL-C) e também o aumento de triglicerídeos (TG) são fatores de risco para eventos cardiovasculares, sendo esta a principal causa de morte no mundo. Além disso, acúmulo de lipídeos no fígado e nos músculos, decorrente de um excesso de ingestão calórica também induzem à produção de citocinas, como IL-6 e TNF- $\alpha$ , desencadeando o processo inflamatório, que também parece contribuir para o surgimento das doenças cardiovasculares (JAMA, 2001; MATAFOME *et al.*, 2008).

A diminuição da concentração plasmática de HDL-C circulante é um fator de risco independente para doença arterial coronariana (DAC). Esse efeito também é observado na síndrome metabólica, que inclui resistência à insulina, intolerância à glicose e hipertensão arterial. Além disso, o aumento das concentrações plasmáticas das lipoproteínas aterogênicas, incluindo a lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e a lipoproteína de baixa densidade (LDL), está freqüentemente associado à diminuição da concentração da HDL-C. O efeito anti aterogênico da HDL-C se dá, sobretudo, devido à sua propriedade de transportar lípideos, principalmente ésteres de colesterol, dos tecidos periféricos para o fígado, o que é conhecido como transporte reverso do colesterol (TRC). Contudo, outras ações protetoras importantes da HDL, além do TRC, têm sido descritas em diversos modelos experimentais e estudos epidemiológicos. Essas ações incluem: proteção antioxidante, mediação do efluxo de colesterol, inibição da expressão de moléculas de adesão celular, ativação de leucócitos, indução da produção de óxido nítrico

(NO), regulação da coagulação sanguínea e da atividade plaquetária (ASSMANN; NOFER, 2003; YOUNG *et al.*, 2004; ALENEZI *et al.*, 2004).

A importância da dislipidemia está bem estabelecida pela associação causal com a aterogênese, desta forma a atherosclerose pode ser entendida como doença vascular inflamatória crônica que determina a ocorrência das doenças cardiovasculares. É uma doença multifatorial na qual a dislipidemia é o fator de maior influência na aceleração da progressão da atherosclerose, especialmente quando os níveis de colesterol total (CT), LDL-C e TG estão elevados e a concentração de HDL-C está reduzida (JAMA, 2001).

As placas lipídicas, que causam a patologia supracitada, podem regredir claramente se animais hipercolesterolêmicos forem colocados em regime normocolesterolêmico por tempo suficiente. Embora seja possível reverter lesões atheroscleróticas estabelecidas, é muito importante prevenir, intervindo antes que os sintomas apareçam ou tornem-se muito avançados (LEWIS, 1988).

Existem muitos tipos de medicamentos de origem sintética capazes de normalizar as hiperlipidemias, sendo os mais utilizados as estatinas, fibratos e os inibidores da HMG CoA redutase (CRUZ; CRUZ; CRUZERA, 1992 ; ENDO; KEIM, 1993).

## 1.2 Diabetes Mellitus

Uma das doenças de maior incidência na atualidade é o Diabetes Mellitus (DM), que acomete cerca de 150 milhões de pessoas no mundo. Estima-se que até 2025 existirão aproximadamente 300 milhões de indivíduos diabéticos. O estilo de vida sedentário, o consumo de dietas de alto conteúdo energético, a obesidade e os fatores genéticos têm contribuído para a elevada e crescente incidência da doença (PEPATO *et al.*, 2005; KING; AUBERT; HERMAN, 1998).

O Diabetes Mellitus pode ser definido como uma complexa desordem metabólica crônica de impacto significativo na saúde, qualidade de vida e expectativa de vida dos pacientes, que ocorre em virtude da deficiência total ou parcial da produção de insulina pelas células  $\beta$  das ilhotas de Langherans, localizadas no pâncreas. O grau de insuficiência do hormônio insulina determina a subdivisão do diabetes em dois grupos: tipo 1 e tipo 2. O diabetes tipo 2 (DM2) é também conhecido como diabetes da maturidade e tende a ocorrer em indivíduos

mais velhos, maiores de 40 anos, dieta inadequada, gravidez e obesos, com instalação progressiva e não insulino-dependente, não há associação com sistema HLA (Human Leucocyte Antigen), e os fatores genéticos e ambientais devem ser considerados (WAJCHENBERG, 1992 e DEFRONZO, 2004).

A doença é caracterizada por níveis elevados de glicose sanguínea, resultantes da deficiência na secreção e/ou ação da insulina, o que leva a anormalidades no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas, com complicações agudas e crônicas, como a cetoacidose, coma, macro e microangiopatia, retinopatia, nefropatia, neuropatia, infecções recorrentes, úlceras nas extremidades inferiores e amputações. A hiperglicemia é marcada pela poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia e visão turva. Estas complicações são as principais causas de mortalidade em pacientes diabéticos e estão associadas à hiperglicemia e à formação de proteínas glicadas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2008; JENKINS *et al.*, 2002).

A doença cardiovascular é responsável por até 80% das mortes em indivíduos com DM2. De fato, o risco relativo de morte por eventos cardiovasculares, ajustado para a idade, em diabéticos é três vezes maior do que o da população em geral. Um estudo observacional mostrou que o risco de morte por doença arterial coronariana em pacientes com DM do tipo 2 é semelhante àquele observado em indivíduos não diabéticos que tiveram um infarto agudo do miocárdio prévio. As mulheres, que habitualmente têm menor risco de doença cardiovascular do que os homens passam a ter maior risco do que eles se forem diabéticas (HAFFNER *et al.*, 1998).

Qualquer que seja causa patogênica, o estágio inicial do DM2 é caracterizado por resistência à insulina em tecidos alvo da insulina, principalmente o fígado, músculo esquelético e adipócitos. A resistência à insulina nesses tecidos está associada com a produção excessiva de glicose pelo fígado e sua utilização inadequada de glicose pelos tecidos periféricos especialmente músculo, o que leva a uma alteração no metabolismo dos carboidratos, gorduras e proteínas. Concentrações de insulina elevadas promovem anormalidades metabólicas como excessiva lipogênese e hiperglicemia por resistência de insulina e deficiência orgânica de células  $\alpha$  pancreática. Observa-se também a elevação dos ácidos graxos livres no plasma, com aumento da secreção da VLDL (lipoproteína de muito baixa densidade) pelo fígado, envolvendo liberação extra na secreção de triglicérides e colesterol. Os níveis de colesterol sobem proporcionalmente à

hiperglicemia (DEY; ATTELE; YUAN, 2002; FLATT; BAILEY, 1984; ANDERSON; GUSTAFSON, 1988; SKYLER, 2004).

As razões para a manifestação de aterosclerose acelerada em pacientes diabéticos ainda não são completamente compreendidas. Foram sugeridos como mecanismos prováveis os efeitos tóxicos diretos da glicose sobre a vasculatura, a resistência à insulina e a associação do DM a outros fatores de risco (HAFFNER *et al.*, 1998).

O DM2 sabidamente associa-se a vários fatores de risco cardiovasculares, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade, resistência à insulina, microalbuminúria e anormalidades nos lipídeos e lipoproteínas plasmáticas, caracteristicamente elevação de triglicerídeos e redução de colesterol contido na lipoproteína de alta densidade. A associação desses fatores de risco tem sido denominada síndrome metabólica ou síndrome X. A relação entre hiperglicemia e doença cardiovascular pode ser atribuída à prevalência elevada desses fatores de risco nos pacientes com a síndrome metabólica ou a um antecedente comum a todos esses fatores (REAVEN, 1988).

Uma epidemia de DM2 vem ocorrendo nos últimos anos, com tendência de crescimento na próxima década. Portanto, as complicações do DM do tipo 2, entre as quais as cardiovasculares, emergem como uma das maiores ameaças à saúde em todo o mundo, com imensos custos econômicos e sociais. Recentemente, obteve-se comprovação de que a melhora no estilo de vida é uma das mais avançadas opções de terapias. Além de exercícios, controle de peso, terapia nutricional médica, ingestão de drogas hipoglicêmicas orais, injeções de insulina são terapias convencionais (MOKDAD *et al.*, 2000; MONTEIRO *et al.*, 2000; DEY; ATTELE; YUAN, 2002).

Muitas plantas são utilizadas no tratamento do DM e alguns destes tratamentos têm sido validados cientificamente e recomendados pela Organização Mundial de Saúde (OMS). No Brasil, esta prática é muito comum, motivada pela facilidade de obtenção de extratos a partir da vasta flora brasileira e pelo baixo custo de aquisição dos produtos manipulados (WHO, 1980).

### **1.3 *Passiflora* (maracujá)**

Na América tropical, originou a maioria das espécies de maracujá que é uma planta dicotíledonea e compõem a família Passifloraceae, Ordem Violales, Classe Magnoliopsida e Filo Magnoliophyta. O gênero *Passiflora*, comprehende aproximadamente 500 espécies na família Passifloraceae. As espécies do gênero são distribuídas em regiões de temperatura tropical no novo mundo, são raras na Ásia, Austrália e África tropical (HICKEY; KING, 1988; RENDLE, 1959).

No Brasil ocorrem quatro gêneros de Passifloraceae: *Mitostemma*, *Dilkea*, *Tetrastylis* e *Passiflora*, que apresentam a seguinte distribuição geográfica: *Dilkea*, no Amazonas e Pará; *Tetrastylis*, na Bahia, Minas Gerais e Rio de Janeiro; *Mitostemma*, Mato Grosso, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul e *Passiflora*, em todo o país (REITZ, 1980).

Cerca de 150 espécies de *Passiflora* são nativas do Brasil, das quais 60 produzem frutos que podem ser aproveitados direta ou indiretamente como alimento. Estima-se que somente o gênero *Passiflora* possua em torno de 500 espécies, muitas cultivadas pelas propriedades medicinais. Apesar do nome popular aplicado a todas as espécies, apenas duas são cultivadas comercialmente para a produção dos frutos: *Passiflora alata* (maracujá-doce) e *Passiflora edulis* (maracujá-azedo). A *Passiflora edulis* é conhecida popularmente por vários nomes, entre eles, maracujá, peroba, do norte, amarelo, azedo e mirim. O Brasil é o principal produtor mundial, principalmente a região Nordeste, e destina-se predominantemente à produção de sucos (DHAWAN; KUMAR; SHARAMA, 2001).

#### **1.3.1 *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* (maracujá-amarelo)**

O maracujá amarelo (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*) foi a primeira fruta silvestre que os descobridores conheceram nas Américas, tem denominação indígena de origem Tupi e significa “alimento em forma de cuja”; planta trepadeira, sub lenhosa, de crescimento vigoroso continuo; sistema radicular é pouco profundo, caule trepador, folhas lobadas e verdes com gavinhas (Figura 2), gema florífera e gema vegetativa (origina rama) na axila da folha, de caule lenhoso na base e herbáceo no ápice, em algumas espécies, as folhas são arredondadas e em outras são profundamente partidas, com bordos serrados. As flores são grandes, vistosas,

de coloração que podem variar de branco-esverdeada, alaranjada, vermelho ou arroxeadas, de acordo com a espécie (Figura 2). O florescimento ocorre de dezembro a abril. O fruto é geralmente arredondado e com casca espessa de coloração verde, amarelada, alaranjada ou com manchas verde-claras, de acordo com a espécie (Figura 3). Sementes achadas, pretas, envolvidas por um arilo de textura gelatinosa decoloração amarelada e translúcida. Frutifica durante o ano todo, menos intensamente de maio a agosto. Os frutos formam-se a partir da polinização cruzada entre duas plantas, realizada naturalmente pelas mamangavas (*Xylocopa spp.*) que, por possuírem tamanho avantajado, transportam pólen no seu dorso. Destaca-se economicamente em seus usos farmacológico, alimentar e ornamental (MELETTI, 2000; LIMA, 1993; ALMEIDA, 1993).



**Figura 2-** Detalhes das folhas e flores de *Passiflora edulis* f. *Flavicarpa*.  
**Fonte:** Lorenzi, 2002.



**Figura 3-** Detalhe do fruto de *Passiflora edulis f. flavicarpa*.

**Fonte:** Lorenzi, 2002.

A *Passiflora edulis* é uma espécie com uso tradicional na medicina. São atribuídos efeitos sedativos, antiespasmódico e ansiolítico já confirmados em experimentos em animais. Acredita-se que alguns compostos como a provitamina A, presentes nesta espécie, são responsáveis por uma importante atividade antioxidante, que se torna ainda mais acentuada pela presença de ácido ascórbico, presente também na *Passiflora edulis* (BRUNETON, 1999; DHAWAN; KUMAR; SHARAMA, 2001; BEUTNER *et al.*, 2001; MASCIO; MATOS; MEDEIROS, 2000).

O emprego de plantas no tratamento de diversas moléstias é prática milenar. Embora sem comprovação científica, ela persiste até os dias atuais, quando, inclusive, vários extratos de plantas são industrializados e comercializados, além dos artesanalmente empregados pela população. Apesar dessa transferência de conhecimento entre gerações, a maior parte das informações é fundamentada em experiências empíricas. Sua utilização, no entanto, vem sendo gradativamente regulamentada nas últimas décadas a partir de experimentos científicos que atestam a sua real eficácia e, sobretudo, determinam os principais efeitos colaterais.

O maracujá amarelo é uma fruta que tem sido bastante estudada devido a suas propriedades funcionais. As várias espécies de *Passiflora* apresentam uma

grande variedade de fitoconstituíntes. Estudos fitoquímicos de *Passiflora edulis* demonstram a presença de glicosídeos, dentre eles a passiflorina, glicosídeos flavonóides (luteolina-6-C-chinovósida, glicosídeos cianogênicos); alcalóides (harmana); triterpenos e saponinas; fenóis, carotenóides, antocianinas, ácido L-ascórbico,  $\gamma$ -lactonas, ésteres, azeites voláteis, eugenol, aminoácidos, carboidratos e minerais (DHAWAN; KUMAR; SHARAMA, 2001; SEIGLER *et al.*, 2002; PETRY *et al.*, 2001; MARECK *et al.*, 1991; YOSHIJAWA *et al.*, 2000; CHASSAGNE *et al.*, 1996).

A composição química dos extratos de folhas de *P. alata* e de *P. edulis* indicam a presença de polifenóis como constituintes majoritários. Dentre as classes de polifenóis, os flavonóides são os compostos mais estudados (SEIGLER *et al.*, 2002).

Primeiramente reconhecidos como pigmentos, os polifenóis formam um grupo complexo de moléculas presente na maioria das frutas e vegetais, estando envolvidos na defesa da planta contra patógenos, animais ou radiação ultravioleta. São metabólitos secundários e podem ser classificados de acordo com sua estrutura química em ácidos fenólicos (ácidos hidroxibenzóicos e ácidos hidroxicinâmicos), flavonóides, estilbenos e lignanas (SIMÕES *et al.*, 2003).

Os flavonóides representam um dos grupos fenólicos mais importantes e diversificados entre os produtos de origem natural. São conhecidos cerca de 4.200 flavonóides diferentes, sendo que o número de novas estruturas identificadas praticamente dobrou nos últimos vinte anos. Os flavonóides de origem natural apresentam-se freqüentemente, oxigenados e um grande número ocorre conjugado com açúcares. Essa forma, chamada conjugada, também conhecida como heterosídeo. Quando o metabólito (flavonóides, antraquinonas, terpenos, etc.) encontra-se sem açúcar, é chamado de aglicona ou genina, sendo freqüentemente denominado de forma livre. A grande diversidade sugere que eles sejam importantes para as plantas superiores. Contudo não está claro que também o sejam para o homem, pois até o momento, não há comprovação evidente de que essas substâncias sejam imprescindíveis à alimentação humana (SIMÕES *et al.*, 2003).

Alguns estudos relatam possível efeito mutagênico dos flavonóides, que em geral são considerados benéficos. Eles também são utilizados para a elaboração de medicamentos para doenças circulatórias e para hipertensão. Outros trabalhos

sugerem que os flavonóides possuem ações antitumoral, antiviral, anti-hemorrágica, hormonal, antinflamatória, antimicrobiana e antioxidante (COSTA, 1994).

Os alcalóides descritos para *P. edulis* são as harmana, harmina, harmalina e o harmalol. Concentração elevada de harmana está presente nas folhas (0,12 mg %) (LUTOMSKI; MALEK, 1975).

Os alcalóides são bases nitrogenadas, de alta toxicidade, derivadas de aminoácidos, cuja função principal é a defesa da planta contra fitófagos. Formam um grupo heterogêneo de substâncias orgânicas, cuja similaridade molecular mais significativa é a presença de nitrogênio na forma de amina (raramente amida). Existem várias classes de alcalóides, e todas apresentam alguma ação fisiológica, geralmente no sistema nervoso central, o que tem sido utilizado para benefício do homem na produção de drogas medicinais, como, por exemplo, a morfina. A concentração dos alcalóides pode variar muito durante o ano, podendo em certas épocas, estar restrito somente a determinado órgão, principalmente folhas e frutos. Apenas 10 a 15 % das plantas conhecidas apresentam alcalóides em sua constituição (VICKERY; VICKERY, 1981).

Os alcalóides podem ter coloração amarela, roxa ou incolor. Nas células vegetais estão nos vacúolos. Quando na forma de sais, encontram-se nas paredes celulares. Localizam-se nas folhas, sementes, raízes e caules (MARTINS *et al.*, 1995).

Os carotenóides são corantes naturais com pigmentação de cores que vão do amarelo ao vermelho. Alguns carotenóides são capazes de serem convertidos em vitamina A e como tal desempenham importante papel nutricional, principalmente em países de terceiro mundo. Os carotenóides também exercem outras funções não relacionadas com a atividade provitamínica A, tais como, diminuição do risco de doenças degenerativas, prevenção da catarata, redução da degeneração macular relacionada ao envelhecimento e redução dos riscos de doenças coronárias. Populações com dietas ricas em substâncias antioxidantes, como os carotenóides, apresentam baixa incidência de aterosclerose coronária, já que os antioxidantes aumentam a resistência da LDL à oxidação e vem sendo associados com a redução de risco para coronariopatias (GORDON, 1998; WILLETT, 2001).

Alguns estudos tem também demonstrado a presença de saponinas em extrato de folhas de *P. alata* e de *P. edulis*. De acordo com Simões *et al.* (2003) saponinas são glicosídeos de esteróides ou de triterpenos amplamente distribuídos

em vegetais, cuja função é a diminuição da tensão superficial da água, agindo deste modo como detergentes e emulsificantes (SIMÕES *et al.*, 2003).

A primeira saponina descrita para o extrato de folhas de *P. edulis* foi denominada passiflorina, a qual é derivada do lanostato [éster do ácios-β-D-glicosil (22R),(24S)-22,31-epoxi-24-metil-1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,24,31-tetra-hidroxi-9,19-ciclo-9 $\beta$ -lanostano-28-óico]. Em outros estudos, outras dez saponinas triterpênicas (ciclopassiflosoideos) foram isoladas de folhas e de caules de *P. edulis* (BOMBARDELLI *et al.*, 1975; YOSHIKAWA *et al.*, 2000).

Farmacologicamente a *Passiflora edulis* tem sido utilizada em diversas partes do mundo. Na Índia o extrato das folhas frescas desta planta é utilizado para o tratamento da disenteria e hipertensão e os frutos são comidos para o alívio da constipação. Na América do Sul a infusão de folhas e flores é usada como sedativo, a infusão de partes aéreas se utiliza no tratamento de tétano, epilepsia, insônia e depressão; Além do mais é indicada como diurético, para tratar dores estomacais, tumores intestinais e febre (JAMIR; SHARMA; DOLUI, 1999; DESMARCHELIER; WITTING, 2000).

Através de realizações de investigações farmacológicas, o extrato da folha de *Passiflora edulis* demonstrou ser depressor do sistema nervoso central, sugerindo uma ação calmante tipo tranqüilizante e ansiolítica. Por outro lado o extrato aquoso do fruto inibiu as enzimas que tem atividade de endopeptidase dependentes de zinco, as metaloproteinases de matriz extracelular MMP-2 e MMP-9, envolvidas na invasão tumoral metástase e angiogênese (PETRY *et al.*, 2001 e PURICELLI *et al.*, 2003).

A casca de maracujá, que constituida pelo endocarpo, mesocarpo e epicarpo, representa 52% da composição mássica da fruta, não pode mais ser considerada como resíduo industrial, uma vez que suas características e propriedades funcionais podem ser utilizadas para o desenvolvimento de novos produtos. O mesocarpo da casca do maracujá (parte branca) é rico em pectina, niacina (vitamina B3), ferro, cálcio, e fósforo. (MEDINA, 1980; ROCCO, 1993; BINA, 2004).

Muitas propriedades funcionais da casca do maracujá têm sido estudadas nos últimos anos, principalmente, àquelas relacionadas com o teor e tipo de fibras presentes. Convém lembrar que apenas a polpa do maracujá é utilizada para consumo, o que representa 30% do fruto, pois 10% compõem-se de sementes e 60% da casca. A casca do maracujá representa um resíduo da indústria de sucos

que vem sendo testado para elaboração de produtos. Esta que normalmente é jogada fora é um material rico em fibras, sais minerais e principalmente pectina. O teor médio de pectina da casca do maracujá é 2% (ALVES *et al.*, 2004).

Uma alternativa que vem se destacando desde o início da década de 1970 consiste no aproveitamento dos resíduos de certas frutas (principalmente cascas) como matéria-prima para a produção de alguns ingredientes funcionais perfeitamente passíveis de serem incluídos na alimentação humana, como por exemplo, as pectinas, que até o presente momento têm sido isoladas, com propósitos comerciais, a partir de cascas de laranja, limão e bagaço de maçã (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

Com produção de aproximadamente 172,3 mil toneladas/ano, desse total, 90% da casca de maracujá é desperdiçada, sendo o restante aproveitado para diversos fins como, por exemplo, na preparação de ração animal e na fabricação de doce. Um aproveitamento racional e eficiente desse resíduo poderá minimizar os problemas de perdas na industrialização das frutas tropicais (OLIVEIRA *et al.*, 2002).

#### **1.4 Pectinas**

A preocupação com a manutenção da saúde e a prevenção de certas doenças tem sido associada a uma ingestão adequada de fibra alimentar por parte dos profissionais de saúde, e também por uma parcela da população atenta às informações que, já há algum tempo, vêm sendo veiculadas. A fibra alimentar, considerada o principal componente de vegetais, frutas e cereais integrais, permitiu que estes alimentos pudessem ser incluídos na categoria dos alimentos funcionais, pois a sua utilização dentro de uma dieta equilibrada pode reduzir o risco de algumas doenças, como as coronarianas e certos tipos de câncer, além de agregar uma série de benefícios (FAO, 1998).

A fibra alimentar é considerada o principal componente de vegetais, frutas e cereais integrais, e atualmente pode ser classificada como um alimento funcional, pois a sua utilização dentro de uma dieta equilibrada pode reduzir o risco de algumas doenças, além de agregar uma série de benefícios (FDA, 2000).

A ingestão de fibras dietéticas, encontradas principalmente em cereais, leguminosas e frutas, são uma alternativa para redução dos fatores de risco para as doenças cardiovasculares (CALLEGARO *et al.*, 2005; LAIRON *et al.*, 2005). O

consumo de fibras e os benefícios provenientes dessa ingesta têm levado ao desenvolvimento de produtos alimentares que contenham extratos de fibras vegetais (HARRINGTON; FLYNN; CASHMAN, 2001; CASTRO; TIRAPEGUI; BENEDICTO; 2003; HSU *et al.*, 2006).

Grande parte de benefícios diretos nas doenças cardiovasculares estão relacionados às fibras solúveis, como a redução das concentrações séricas de LDL-C, melhor tolerância a glicose e controle do diabetes tipo 2 (MCGOWAN, 1997). As fibras atuam na redução da absorção de glicose sérica pós-prandial nas dietas ricas em carboidratos. Assim, os produtos ricos em fibras têm merecido destaque e encorajado pesquisadores da área de alimentos a estudar novas fontes de fibras e a desenvolver produtos funcionais (OU *et al.*, 2001). A composição e as propriedades físico-químicas da fibra alimentar podem explicar a sua função nos alimentos. Essas informações podem ser aplicadas para a compreensão dos efeitos fisiológicos das fibras. Portanto, o estudo dos teores de fibras (solúvel, insolúvel, bruta e alimentar) e das propriedades físico-químicas do maracujá amarelo é importante para se explorar a potencialidade do uso da casca da fruta como ingrediente de novos produtos.

Em relação à fibra solúvel, entre elas a pectina, sua capacidade de ligar-se à água e formar compostos de alta viscosidade lhe confere efeitos fisiológicos peculiares. Os polissacarídeos hidrofílicos se combinam com a água para formar material gelatinoso. A hidratação da fibra ocorre pela adsorção à sua superfície ou pela incorporação ao interstício macromolecular. Elas modulam e reduzem a taxa de digestão e absorção por vários mecanismos, tais como: 1) alteração do esvaziamento gástrico, o que facilita o controle de peso; 2) reduzem as necessidades de insulina pela ação de certas fibras por retardarem o esvaziamento gástrico, e, aumentando a saciedade (SCHNEEMAN, 1986); 3) auxiliam na redução da formação de micelas, necessárias para a hidrólise lipídica, pela ligação a ácidos biliares e diminuição da absorção de colesterol dietético e lipídeos (SCHWEIZER, 1991); 4) promovem a redução de enzimas digestivas e hormônios gastrintestinais e pancreáticos (SCHNEEMAN, 1986); 5) redução de respostas glicemias às refeições (pós-prandial) (ANDERSON, 1986); 6) alteração na estrutura da mucosa intestinal, causando uma rarefação das vilosidades, com redução na superfície de absorção, não permitindo a absorção de parte dos carboidratos, que atingirão o cólon (TASMAN-JONES *et al.*, 1982); 7) alteração no trânsito intestinal e mudança na mobilidade intestinal (VAHOUNY, 1982).

Existem duas hipóteses a respeito do mecanismo de efeito redutor da concentração sanguínea de colesterol das fibras solúveis: a primeira estabelece que as fibras solúveis aumentam a excreção de ácidos biliares, fazendo com que o fígado remova o colesterol sangue para a síntese de novos ácidos e sais biliares, e a outra indica que o propionato, produto da fermentação das fibras solúveis, inibe a síntese hepática do colesterol e, embora ainda haja algumas controvérsias no mecanismo exato da síntese de ácidos biliares, triglicerídeos e LDL em relação às fibras, o papel preventivo de diferentes fibras na redução do colesterol plasmático vem-se confirmando cada vez mais. As fibras alimentares também são conhecidas como coadjuvantes no controle do sobrepeso, devido à sensação de saciedade que promovem (GALLAHER; SCHENEEMAN, 1997).

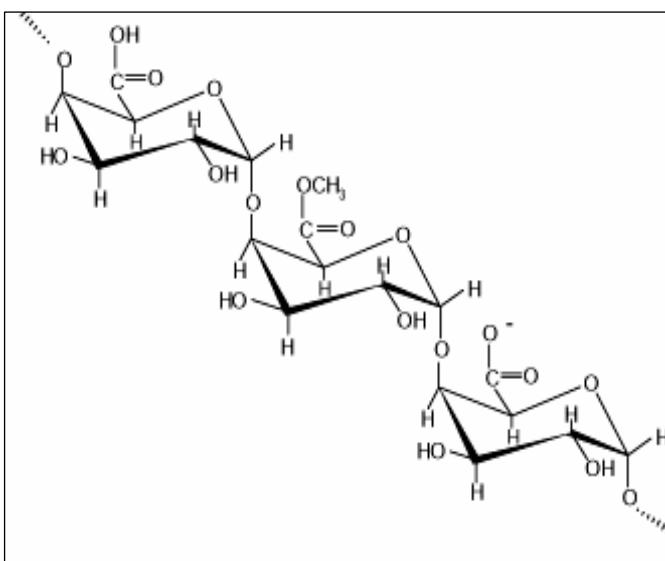
A importância da inclusão de alimentos que proporcionam uma melhora na tolerância à glicose, em dietas de indivíduos diabéticos, tem sido enfatizada. As dietas ricas em fibras alteram o metabolismo da glicose, reduzindo em 80-100% as necessidades de insulina em pacientes com DM2. Quando fibras hidrossolúveis, como a pectina, são incorporadas à dieta a glicemia pós-prandial e a resposta plasmática a insulina são diminuídas, quando se compara com refeições livres de fibras. Notou-se também que as fibras insolúveis não afetavam a resposta glicêmica (ANDERSON, 1986).

As pectinas são um dos principais constituintes estruturais da parede celular das plantas dicotiledôneas e de algumas monocotiledôneas, sendo conhecidas inúmeras propriedades que permitem seu uso como agente geleificante, espessante e estabilizante (JARVIS, 1988; SHKODINA *et al.*, 1998). Sua aplicação na indústria de alimentos abrange os produtos lácteos, geléias, polpa de fruta, produtos cárneos, produtos de panificação, cerveja, entre outros. As pectinas compreendem um grupo de poliurônicos ácidos que podem apresentar grande diversidade em sua estrutura fina.

São encontrados na parede celular primária e nas camadas intercelulares de plantas terrestres. São obtidas principalmente das cascas dos frutos cítricos e de maçãs (BELITZ; GROSCH, 1997; BRANDÃO; ALMEIDA, 1999; PENNA, 2002). Contribuem para a adesão entre as células e para a resistência mecânica da parede celular. Além do seu papel importante no crescimento das células, elas estão envolvidas em interações com agentes patogênicos e a sua quantidade e natureza são determinantes para a textura de frutos em geral durante o crescimento,

amadurecimento, armazenamento e processamento (BRANDÃO; ALMEIDA, 1999; MESBAHI; JAMALIAN; FARAHNAKY, 2005).

A estrutura química da pectina é constituída de uma cadeia principal linear de unidades repetidas de ácido D-galacturônico ligados covalentemente por ligações  $\alpha$ -(1,4), onde os grupos carboxílicos podem ser metil esterificados em diferentes extensões (Figura 3). Essa cadeia principal pode ser interrompida por unidades de L-ramnose através de ligações  $\alpha$ -(1,2), às quais estão ligadas cadeias laterais, formadas por açúcares neutros, principalmente unidades de galactose e arabinose (BRANDÃO; ALMEIDA, 1999; LEVINE *et al.*, 2002; KJONIKSE; HIORTH; NYSTROM, 2005; YAPO; KOFFI, 2006; YAPO *et al.*, 2007).



**Figura 4-** Estrutura química da cadeia de pectina.

**Fonte:** Brandão; Andrade, 1999.

Normalmente as pectinas são extraídas em meio aquoso com um dos seguintes ácidos: fosfórico, acético, sulfúrico, nítrico ou clorídrico em pH variando de 1 a 3 em temperatura entre 80 e 100°C. Diversos trabalhos têm reportado que fatores como temperatura, pH, tempo e tipo de ácido podem influenciar não somente o rendimento de pectina, mas também a estrutura química do produto final (PAGÁN *et al.*, 2001; LEVIGNE *et al.*, 2002).

A pectina, um polímero de ácido de galacturônico, tem demonstrado efeitos hipocolesterolêmicos, hipoglicêmicos e indutores da secreção de insulina no plasma (TASMAN-JONES *et al.*, 1982). A adição de uma fibra não digerível na dieta melhora

a tolerância de glicose em pacientes diabéticos tratados com insulina ou não. Estudos demonstram que uma suplementação da pectina sustentada adiou o esvaziamento gástrico em voluntários normais sem afetar a tolerância de glicose (SCHWARTZ *et al.*, 1988). Dietas em longo prazo com uma complementação com fibra (sem aumentar o carboidrato) melhoraram a homeostase glicêmica (um estado de equilíbrio fisiológico produzido por um balanço das funções e das composições químicas dentro de um organismo) em pacientes diabéticos (SCHWARTZ *et al.*, 1988).

Poucos estudos relatam sobre as fibras dos resíduos industriais do processamento do maracujá. Considerando que a casca do maracujá é um abundante resíduo agroindustrial e tendo em vista suas propriedades químicas favoráveis, o maracujá torna-se uma nova fonte alternativa para extração de pectina.

## **JUSTIFICATIVA**

## 2 JUSTIFICATIVA

A busca por fontes terapêuticas no reino vegetal constitui atualmente uma alternativa viável no Brasil, devido a sua vasta área territorial e sua riqueza de recursos naturais. A flora brasileira tem fornecido produtos como fonte terapêutica para o tratamento de diversas patologias, tais como diarréias, inflamações, micoses, distúrbios hepáticos, alterações do colesterol e da glicemia, entre outras. Esse potencial terapêutico, na maioria das vezes, é investigado a partir de conhecimentos populares. Estima-se que 80% da população mundial utilizem, preferencialmente, a medicina tradicional nos cuidados primários de saúde, sendo que a maior parte das terapias tradicionais envolve o uso de plantas *in natura* ou produtos manufaturados a partir de seus extratos ou princípios ativos (BHATTARAM *et al.*, 2002; ERNTS, 1998).

A *Passiflora edulis* é um recurso natural abundante no território brasileiro, correspondendo à 95% dos pomares de maracujá (MELETTI; MAIA, 1999). Atualmente farinha da casca dos frutos de *Passiflora edulis* tem sido utilizada popularmente no controle da glicemia, obesidade e dislipidemias, mas existem poucos estudos na literatura que avaliem seu potencial terapêutico e sua influência no metabolismo. Desta forma, verifica-se a importância de se realizar uma investigação científica das propriedades terapêuticas deste vegetal.

O presente estudo apresenta perspectivas para se identificar os possíveis efeitos da farinha da casca da *Passiflora edulis* no controle da glicemia e do perfil lipídico, além de verificar se tais fibras apresentam influência sobre os metabolismos hepático, renal e pancreático, trazendo novas perspectivas para que o maracujá amarelo possa ser utilizado de forma segura e contribuindo também para uma possível elaboração de formas farmacêuticas mais apropriadas.

# OBJETIVOS

### **3 OBJETIVO**

#### **3.1 Objetivo Geral**

- Verificar o potencial terapêutico da suspensão aquosa da farinha da casca de maracujá (*Passiflora edulis*) no metabolismo lipídico e glicídico.

#### **3.2 Objetivos específicos**

- Verificar o efeito da suspensão da casca de maracujá no metabolismo lipídico.
- Pesquisar o efeito da suspensão da casca de maracujá no metabolismo glicídico.
- Avaliar os efeitos do uso da farinha da casca de maracujá sobre as funções hepática, renal e pancreática.

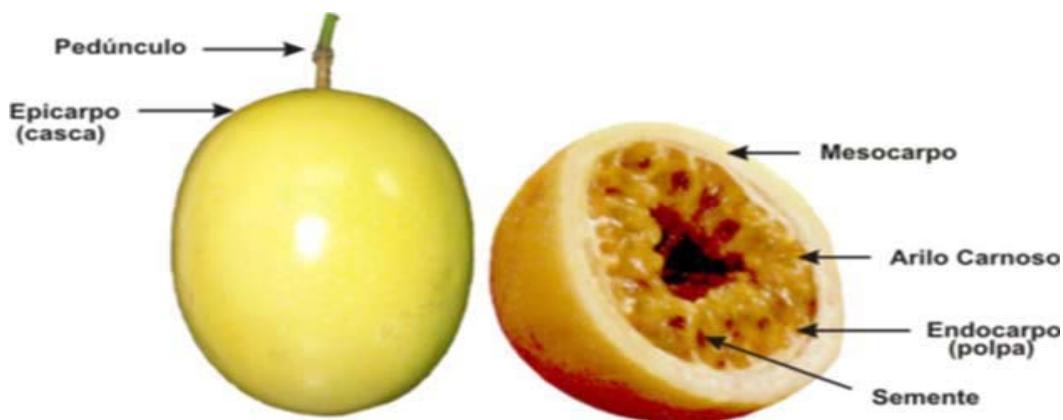
# METODOLOGIA

## 4 METODOLOGIA

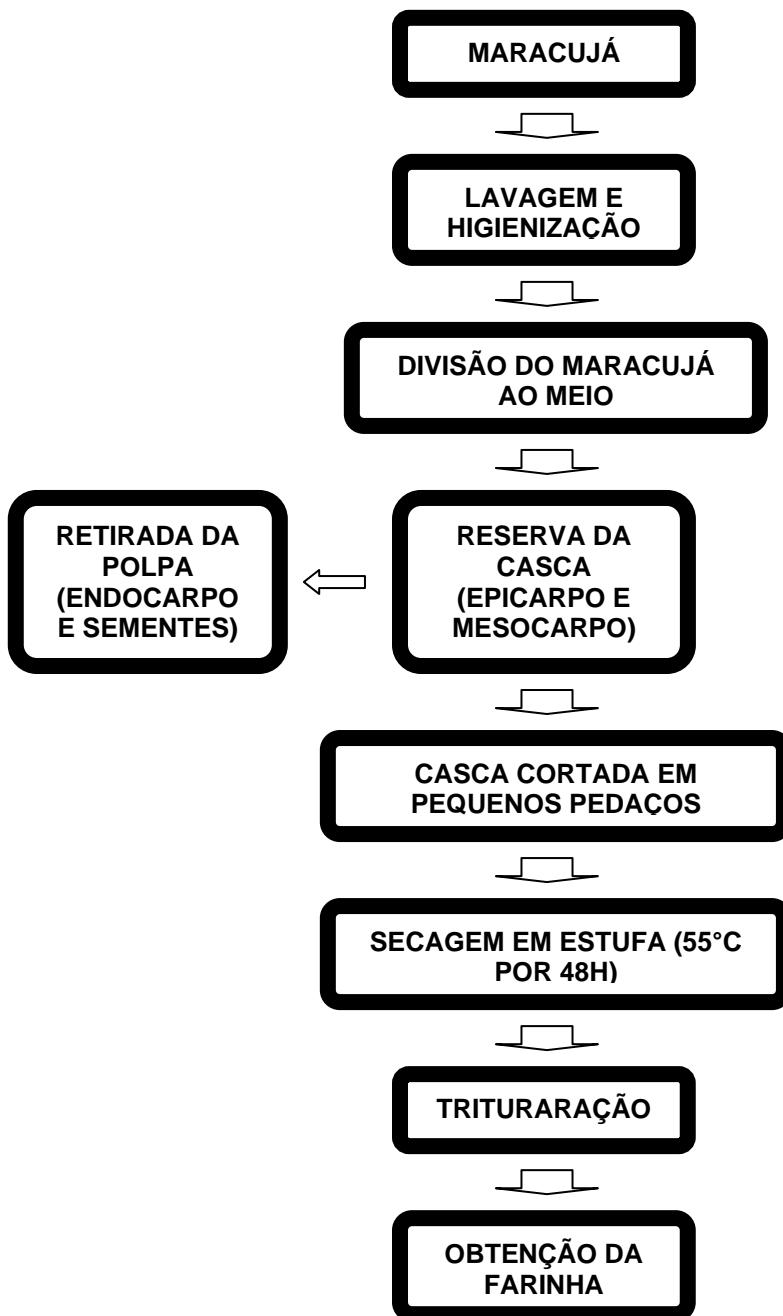
### 4.1 Obtenção e preparação da farinha da casca de *Passiflora edulis*

Os frutos de *Passiflora edulis f. flavicarpa* foram coletados em Fortaleza, no estado do Ceará, Brasil, em julho de 2007. A identificação botânica foi feita no Departamento de Biologia da Universidade Federal do Ceará (UFC) e uma exsicata encontra-se depositada no Herbário Prisco Bezerra (UFC) sob o número de tombo: 42059.

Os maracujás foram lavados e higienizados. O endocarpo e a polpa foram removidos e as cascas, formadas pelo epicarpo e mesocarpo (Figura 5), foram cortadas em pequenos pedaços e secas em estufa de circulação de ar forçada a 55 °C por 48 horas. As cascas secas foram trituradas até obtenção de uma farinha fina, denominada de “farinha da casca do maracujá”, que foi utilizada como matéria-prima para todos os ensaios relacionados (Figura 6).



**Figura 5-** Partes constituintes do maracujá amarelo (*Passiflora edulis*).  
**Fonte:** Ministério da Integração Nacional, 2004.



**Figura 6-** Fluxograma da preparação da farinha da casca de *Passiflora edulis*.

#### 4.2 Preparação da Suspensão aquosa de *Passiflora edulis* (SAPE)

A suspensão aquosa da farinha de *Passiflora edulis* foi preparada através da diluição da farinha em água destilada de acordo com as concentrações a serem administradas nos animais por via oral.

Foi preparada uma suspensão a 1%, onde foi utilizada uma dosagem de 100mg/kg (SAPE 100) para administração por via oral aos animais e foi também produzida uma suspensão a 2%, da qual se utilizou a dose de 200mg/kg (SAPE 200) para ser administrada aos animais.

#### **4.3 Preparação do extrato hidroalcoólico de *Passiflora edulis* (EHPE)**

A casca do maracujá foi pesada, em seguida, adicionou-se solução hidroalcoólica a 70% na proporção 3:1 do pó. A cada duas horas, agitava-se a mistura manualmente por cinco minutos, por período de 12 horas. A mistura foi filtrada em funil de vidro simples e algodão, sob pressão baixa. Os procedimentos foram repetidos por duas vezes. Obteve-se, no final dessa filtração, extrato bruto de coloração verde escuro, o qual foi concentrado em evaporador rotativo sob pressão baixa a temperatura de 50 – 60°C para eliminação total do solvente. Posteriormente foram preparadas as concentrações de 50 mg/kg (EHPE 50), 100mg/kg (EHPE 100) e 200mg/kg (EHPE 200) para serem administradas também por via oral aos animais (BEZERRA *et al.*, 2006).

#### **4.4 Determinação do índice de intumescência da farinha de maracujá**

Foram pesados aproximadamente 0,5 g de farinha da casca de maracujá. Este material foi transferido para uma proveta graduada de 50mL, de rolha esmerilhada, com tampa e adicionou-se 2 mL de acetona. Posteriormente foram acrescentados 25 mL de água e anotou-se o volume ocupado pela droga. A partir daí agitou-se periodicamente por 1 h, ao término desse período o material foi colocado em repouso e realizou-se leitura após 4 h. O resultado foi expresso através do volume ocupado pela droga intumescida (COSTA, 1970).

#### **4.5 Animais**

Foram utilizados grupos de seis camundongos machos albinos (*Mus musculus*), variedade Swiss, pesando entre 30 e 40 g, provenientes do Biotério

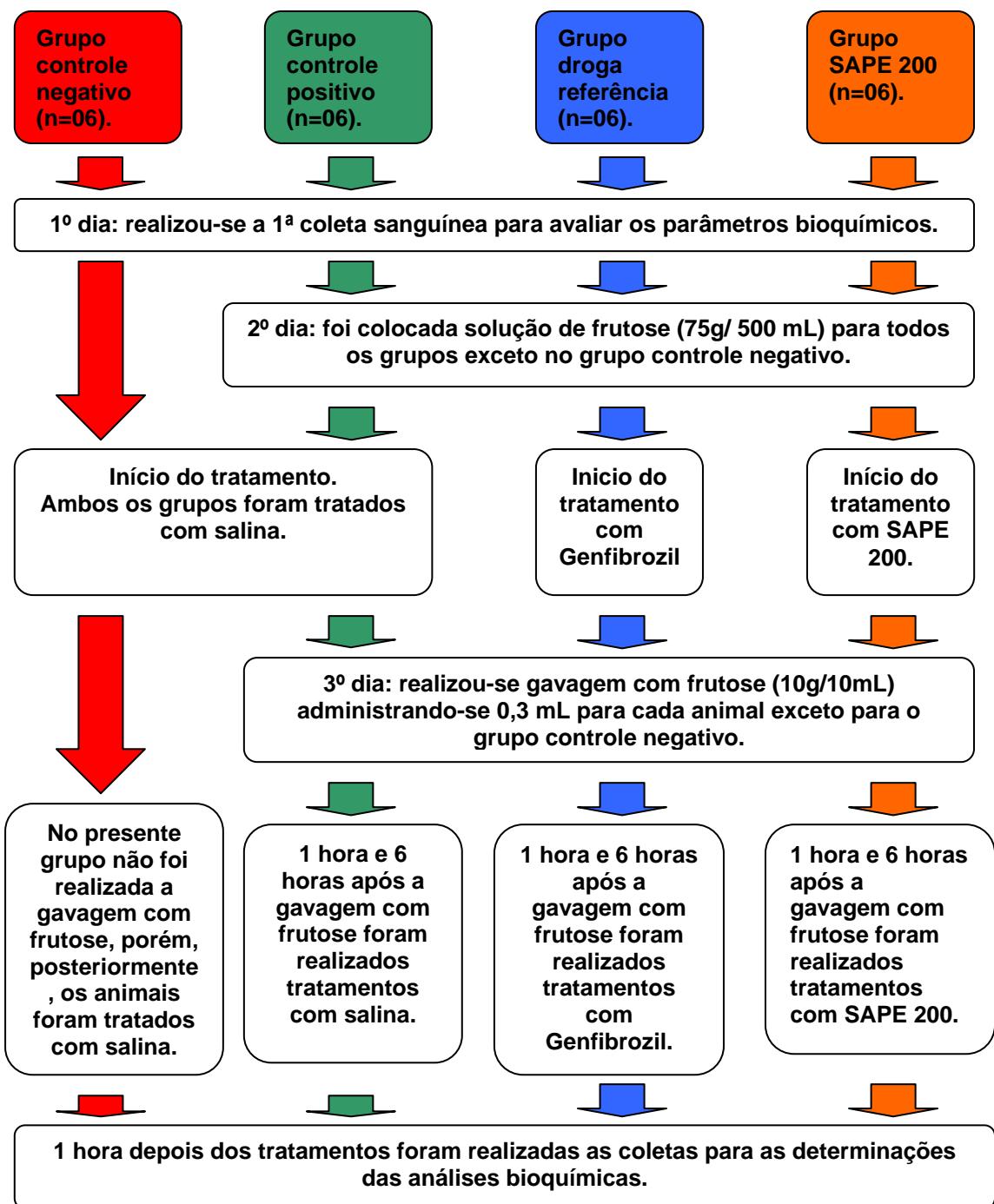
Central da Universidade Federal do Ceará aclimatizados entre 22 ± 0,5°C e luminosidade (12h de ciclo claro/escuro).

## **4.6 Protocolos experimentais**

### **4.6.1 Dislipidemia induzida por frutose**

Os animais foram divididos em grupos constituídos por seis camundongos cada; grupo controle negativo (salina); controle positivo (frutose); grupo droga de referencia (Genfibrozil) e grupo teste tratados com a SAPE 200.

No primeiro dia, foi realizada uma coleta de sangue em todos os grupos para determinação dos parâmetros bioquímicos. No segundo dia, foi colocada solução de frutose (75g/ 500 mL) e depois de 1h procedeu-se o tratamento com salina (grupo controle), Genfibrozil 100mg/kg (grupo droga referência) e SAPE 200 (grupo teste). No terceiro dia, realizou-se gavagem com frutose (10g/10mL) administrando-se 0,3 mL para cada animal. Ainda no mesmo dia, 1h e 6h depois da gavagem de frutose foi feito tratamento com salina v.o. (grupo controle), Genfibrozil e SAPE 200 (grupo teste). Uma nova coleta, após anestesia com éter, foi realizada uma hora depois do último tratamento para nova determinação dos parâmetros bioquímicos (Figura 7) (SCRIBNER *et al.*, 2000; ELLIOTT *et al.*, 2002; HWANG *et al.*, 1988).



**Figura 7-** Fluxograma do protocolo de indução de dislipidemia por frutose.

#### 4.6.2 Dislipidemia induzida por Triton

No estudo da dislipidemia induzida por Triton, os animais foram divididos em grupos de seis animais cada, a saber: grupo controle negativo (salina); grupo controle positivo (Triton WR1339); grupo droga referência (Genfibrizil 100mg/kg) e

grupos teste tratados com as suspensões (nas concentrações de 100 e 200mg/kg) e extratos em diferentes concentrações (50; 100 e 200mg/kg).

A dislipidemia foi induzida nos grupos por uma única administração intraperitoneal (i.p.) de Triton WR1339 na dose de 400mg/kg. Os grupos controle negativo (salina via oral - v.o.), Triton (controle positivo), droga referência e testes (suspensões e extratos em diferentes concentrações – v.o.), foram tratados três vezes, sendo 1h antes, 22h e 46h depois da administração intraperitoneal de Triton. Nas 24h e 48h após o primeiro tratamento os animais foram anestesiados com éter etílico e uma coleta foi realizada pelo plexo infra orbital para determinação de parâmetros bioquímicos (Figura 8), seguindo o modelo experimental desenvolvido por Mathur *et al.* (1964).

O mesmo procedimento acima foi realizado para a investigação do efeito de EHPE, onde tiveram três grupos de seis animais que utilizaram as dosagens de 50, 100 e 150mg/kg além dos grupos controle negativo (tratados com salina e que não receberam Triton na dose de 400mg/kg) e controle positivo (tratados com salina e que receberam Triton na dose de 400mg/kg).

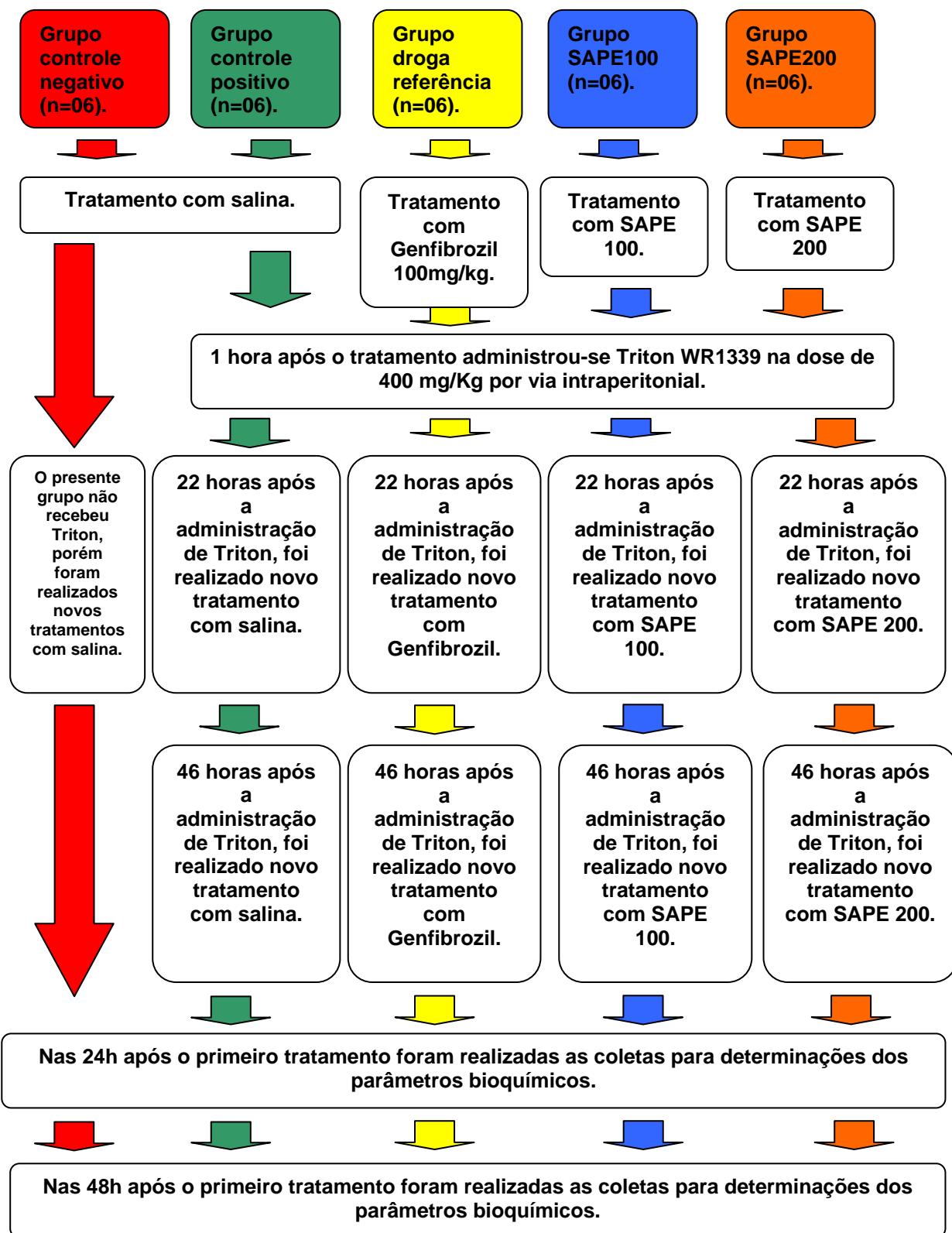


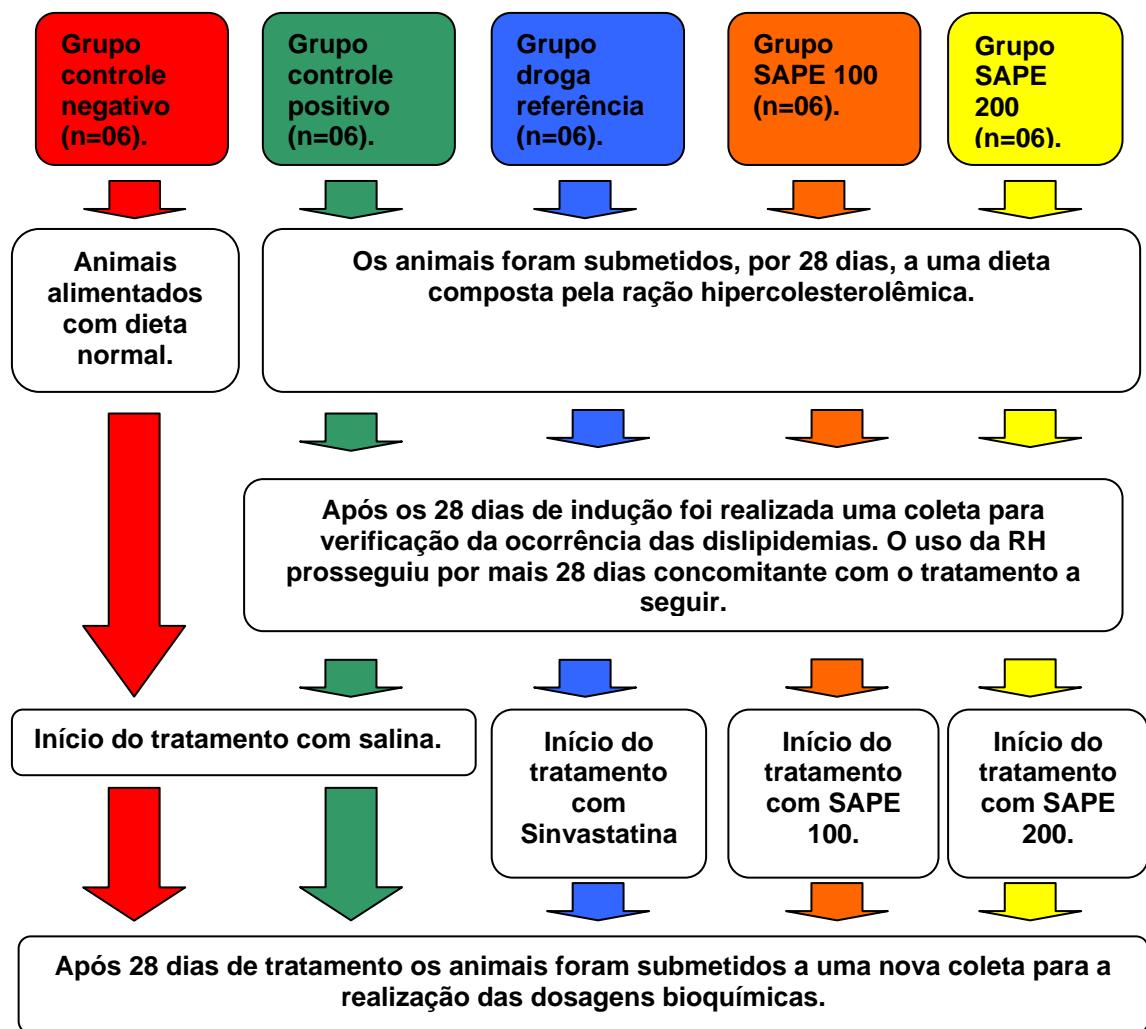
Figura 8- Fluxograma do protocolo de indução de dislipidemia por Triton.

#### 4.6.3 Dislipidemia induzida por ração hipercolesterolêmica (RH)

Os animais foram divididos em grupos de seis animais cada, a saber: grupo controle negativo (Salina); grupo controle positivo (Triton WR1339); grupo droga referência (Genfibrozil 100mg/kg) e grupos teste tratados com as suspensões na concentrações de 100 e 200mg/kg..

A hiperlipidemia foi induzida por um período de 28 dias fornecendo-se uma dieta diferenciada composta por uma ração hipercolesterolêmica (colesterol 1% + ácido cólico 0,1% + óleo de *Cocos nucifera* 10%) produzida no Laboratório de Farmacotécnica da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, com base nos modelos de Estadella, 2001 e Lima et al., 2001. Após o período de indução da hipercolesterolemia foi realizada uma coleta para verificar se houve ou não tal indução. Uma vez detectada a confirmação da hipercolesterolemia as diferentes concentrações de SAPE foram administradas, concomitantemente com a RH, nas doses de 100 mg/kg (SAPE 100) e 200mg/kg (SAPE 200) de peso corporal, por via oral. Além das SAPE, foi também administrada por v.o. a droga referência, que no caso foi a Sinvastatina na concentração de 20mg/kg de peso, tais administrações ocorreram por 28 dias. Logo depois deste período com este tratamento, o sangue dos animais foi coletado. Em seguida este foi centrifugado durante 15 minutos, para obtenção do plasma (ESTADELLA, 2001; LIMA et al., 2001).

Foram realizadas as determinações do colesterol total, triglicerídeos, glicose além das determinações da amilase, lipase, creatinina, aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT). Tais determinações foram feitas no intuito de avaliar se o uso de SAPE durante um período de 28 dias seria capaz de alterar alguns marcadores funcionais do pâncreas, dos rins e do fígado e desta forma despertar a possibilidade de um provável efeito tóxico da casca do maracujá.

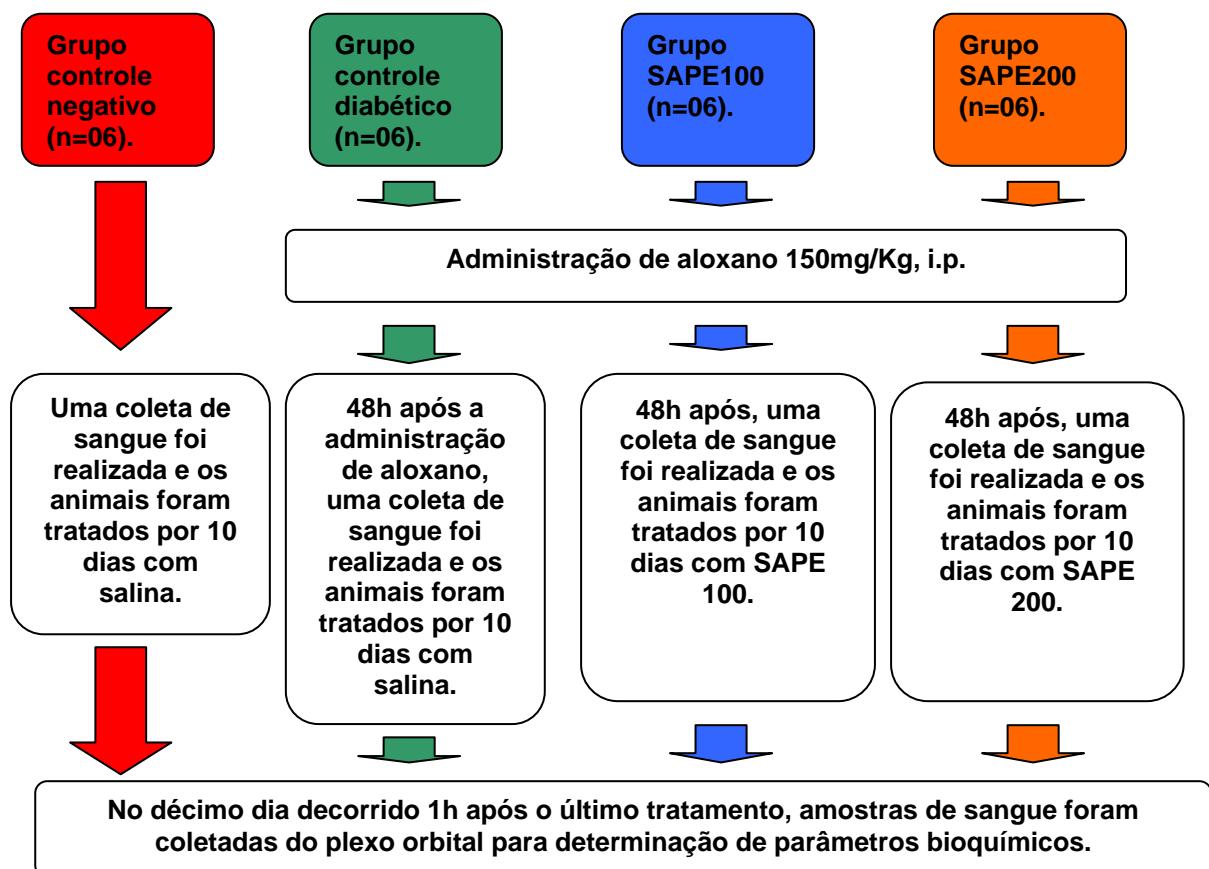


**Figura 9:** Fluxograma do protocolo de indução de dislipidemia induzida por ração hipercolesterolêmica.

#### 4.6.4 Estudo da atividade hipoglicêmica em animais diabéticos

Camundongos machos pesando entre 30 – 40g foram divididos em quatro grupos de seis animais, ficaram em jejum de 6 – 8h e, em seguida, foi administrado Aloxano 150mg/kg, i.p, nos grupos em que se desejava induzir hiperglicemia. Após 48h da administração de Aloxano, uma coleta de sangue foi realizada através do plexo orbital, sob leve anestesia pelo éter. Os animais foram tratados por 10 dias, grupo controle negativo (salina, v.o); grupo controle diabético (salina, v.o) , grupos testes tratados com as suspensões em diferentes concentrações, v.o. No nono dia, os animais foram colocados em jejum, e no décimo dia decorrido 1h após o último

tratamento, amostras de sangue foram coletadas do plexo orbital para determinação de parâmetros bioquímicos (JENNISCHE *et al.*, 1986; MULDER *et al.*, 2000).



**Figura 10-** Fluxograma do estudo da atividade hipoglicêmica em animais diabéticos.

#### 4.7 Obtenção das amostras

Para a coleta, todos os animais foram submetidos a um jejum de acordo com protocolo em questão. Foram anestesiados com éter etílico e uma coleta foi realizada pelo plexo infra orbital utilizando tubos capilares contendo heparina como anticoagulante.

As amostras dos grupos em estudo foram coletadas para obtenção do material necessário para as dosagens dos parâmetros descritos posteriormente.

#### 4.8 Procedimentos Analíticos

Na avaliação dos parâmetros bioquímicos foram empregados kits comerciais com técnicas padronizadas baseadas em métodos cinéticos, enzimáticos e colorimétricos através de espectrofotometria segundo as recomendações do fabricante.

Nos protocolos de dislipidemias induzidas por frutose e Triton foram realizadas as dosagens do colesterol total, HDL-C e triglicerídeos no plasma dos animais.

No estudo de diabetes induzida por Aloxano foi realizada a determinação da glicemia dos animais.

No ensaio de indução de hipercolesterolemia através da ração hipercolesterolêmica foram determinadas, além dos parâmetros acima, as seguintes investigações:

- Função hepática (AST e ALT).
- Função renal (creatinina).
- Função pancreática (amilase e lipase).

#### **4.9 Análises estatísticas**

Os resultados das dosagens realizadas foram plotados no programa Prism 3.0 para análise estatística. Os valores obtidos foram expressos em média  $\pm$  erro padrão médio (EPM). As médias foram comparadas utilizando o teste "t" de Student, comparação entre duas médias, ou a análise de variância (ANOVA), onde a significância dos contrastes entre as médias foram estudadas pelo teste de Newman-Keuls. O critério de significância foi de  $p < 0,05$ .

#### **4.10 Aprovação do Comitê de Ética**

Todos os protocolos descritos aqui foram submetidos ao Comitê de Ética e Pesquisa com Animais (CEPA) da Universidade Federal do Ceará, e aprovado sob o nº 20/08.

## **RESULTADOS E DISCUSSÕES**

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Vários estudos com plantas têm sido realizados com o objetivo de descobrir novos agentes terapêuticos capazes de reduzir os níveis séricos de lipídeos. Como já amplamente conhecido, as alterações no perfil lipídico podem resultar em diversas doenças, entre elas as doenças cardiovasculares, promovendo a formação da placa de ateroma. Apesar da falta de comprovação científica, a farinha da casca de maracujá tem sido alvo de grandes especulações no que diz respeito ao seu uso na diminuição dos lipídios plasmáticos. Os dados obtidos no presente trabalho demonstram que o material em estudo possui atividade sobre o metabolismo lipídico conforme resultados descritos a seguir (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2006).

### 5.1 Determinação do índice de intumescência da farinha de maracujá

O índice de intumescência ou índice de intumescimento é a medida do volume, expresso em mililitros, ocupado pelo intumescimento de 1 g da droga, pela adição de água ou outro agente intumescente, sob condições definidas. Este índice corresponde ao volume (mL) ocupado por 1 g da droga vegetal pulverizada e mucilagem aderente após contato com a água (COSTA, 1970).

O resultado obtido do índice de intumescência da farinha de maracujá após a realização dos ensaios em triplicata foi de 2,5 a 27mL. Esse resultado pode ser comparado aos índices de intumescência de outras drogas conforme demonstra a tabela 1.

**Tabela 1-** Índice de intumescência da farinha da casca de maracujá em comparação com outras mucilagens.

	Tamis	Peso do fármaco	Meio	Índice de intumescência
Goma-adraganta*	22	0,25g	Álcool a 37%	2 a 21mL
Goma-caraia*	22	0,25g	Álcool a 37%	1,5 a >25mL
Gelosa*	26	0,50g	Água	6 a 10,5mL
Alteia (raiz)*	24	1g	Acetona	6 >20mL
Linho (semente)*	-	1g	Água	3,5 a 4,5mL
Linho(farinha)*	-	1g	Água	Aprox. 8mL
Psílio (semente)*	-	1g	Água	Não inferior a 11mL
Alga perlada*	26	0,5g	Água	Não inferior a 11mL
Malva(folhas)*	26	1g	1 mL de acetona e água	Não inferior a 6mL
Farinha da casca de maracujá	26	0,5g	1mL de acetona e 26mL de água	2,5 a 27mL

\*FONTE: COSTA, Aloisio Fernandes. Farmacognosia. Farmacognosia experimental. 2. ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, [1970]. Vol. 03. Paginas 699 e 700.

O índice de intumescência encontrado na farinha de maracujá demonstra a expressiva presença de fibras solúveis em sua casca, as quais, quando inseridas em uma dieta, formariam um filme gelificado em torno da parede intestinal, alterando a absorção da glicose e lipídios (DERIVI; MENDEZ, 2002). Em um processo análogo a utilização de pectinas e mucilagens, proporcionam um decréscimo da absorção sérica de glicose em dietas ricas em carboidratos (CÓRDOVA *et al.*, 2005; RAMOS, 2007).

Segundo Pagán *et al.* (2004) na composição química da farinha da casca do maracujá destacam-se baixos teores de lipídios e altos teores de cinzas, fibras solúveis e fibras insolúveis, estando de acordo com os dados previamente publicados para outras farinhas de frutas.

O estado gel é considerado como sendo um estado próximo ao estado sólido, quando levado em consideração a sua organização o que permite manter sua forma e resistir a certas variações. O gel pode ser definido também como uma rede tridimensional sólida que retém entre sua malha uma fase líquida (MULTON, 2000).

Nesta rede a pectina é considerada um colóide hidrófilo com carga negativa, que é estabilizada por uma camada de água envolvendo cada micélio. A formação do gel ocorre no momento em que a pectina precipita, ramificando os aglomerados de micélio (CRUESS, 1973). E de acordo com Siguemoto (1993), gel é um sistema no qual a pectina existe no estado intermediário entre a solução e o precipitado.

A fibra alimentar solúvel é composta por pectinas, beta-glicanas, gomas, mucilagens, e algumas hemiceluloses (GUTKOSKI; TROMBETA, 1999). Elas aumentam a viscosidade do conteúdo intestinal, redução do colesterol, e também apresentam efeito metabólico no trato gastrintestinal retardando o esvaziamento gástrico e o tempo de trânsito intestinal (CARUSO; LAJOLO; MENEZES, 1999), podem ser encontradas em frutas, vegetais, leguminosas (GUTKOSKI; TROMBETA, 1999), sendo uma importante aliada na redução dos níveis de colesterol, riscos de doenças coronárias e diminuição da absorção de glicose em diabéticos (SÁ; SOARES; FERNANDO, 1998).

Pesquisas têm evidenciado os efeitos benéficos das FA para prevenir e tratar a doença diverticular do cólon, reduzir o risco de câncer e melhorar o controle do diabetes mellitus (KEL SAY, 1978).

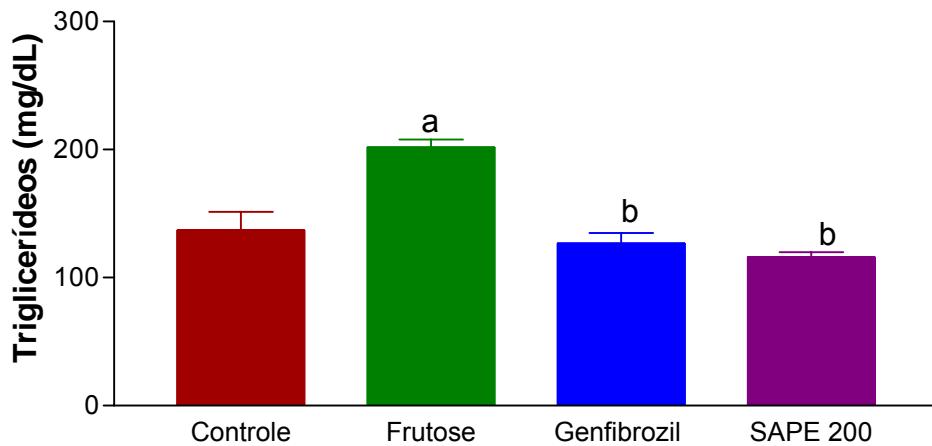
Universalmente, a orientação dietética recomenda uma alimentação rica em fibras, visando à promoção da saúde bem como a prevenção de doenças; no entanto, existem inconsistências na própria literatura no que diz respeito à relação entre fibra dietética e peso corporal (SLAVIN, 2005).

De acordo com o índice de intumescência encontrado, pode-se reforçar e sugerir a necessidade de se avaliar o efeito da casca desidratada do maracujá e de seus constituintes (especialmente pectinas), e ainda, destacar a importância deste dado para uma melhor orientação do uso deste suplemento alimentar pela população.

## **5.2 Efeito da SAPE na dislipidemia induzida por frutose**

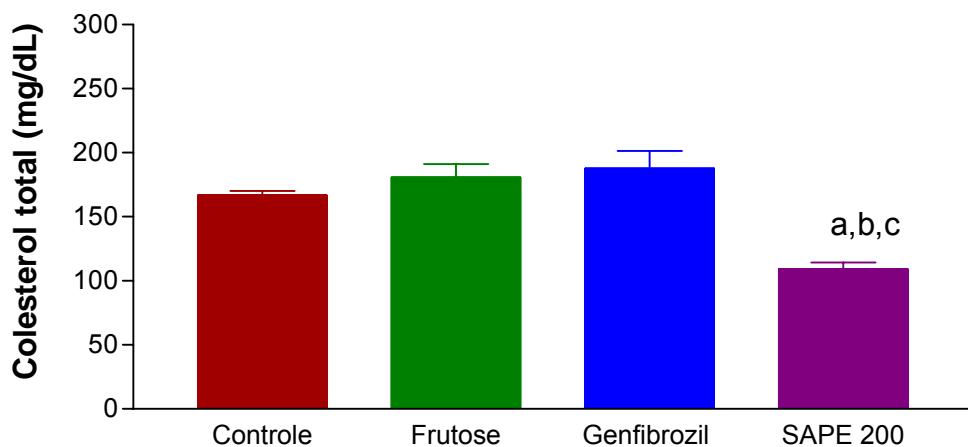
A administração repetida de frutose (75g/500mL e 10g/10mL) produziu um aumento dos TG ( $201,7 \pm 6,1$ mg/dL) quando comparado ao grupo controle ( $136,8 \pm 14,6$ mg/dL), o equivalente a uma hipertrigliceridemia de 47,4 % (Gráfico 1). O tratamento dos animais com SAPE 200mg/kg (v.o.) reduziu significativamente o aumento dos níveis séricos de triglicerídeos induzido por frutose em 45,6%,

enquanto que o Genfibrozil 100 mg/kg (v.o.) promoveu uma redução em 36,7% (Gráfico 1).



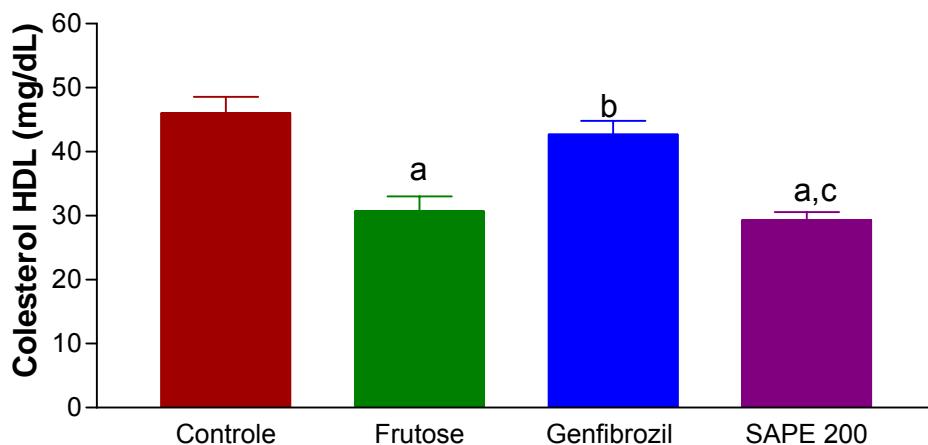
**Gráfico 1-** Níveis séricos de triglicerídeos após a administração de frutose, Genfibrozil 100mg/kg ou SAPE 200mg/kg por 2 dias. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle. b = p<0,05 quando comparados ao grupo Fructose.

Os níveis de colesterol total não foram alterados nos grupos frutose e Genfibrozil 100mg/kg. Entretanto, a SAPE 200mg/kg reduziu em 39,7% os níveis de CT para valores menores do que o grupo controle (Gráfico 2).



**Gráfico 2-** Níveis séricos de colesterol total após a administração de Frutose, Genfibrozil 100mg/kg ou SAPE 200mg/kg por 2 dias. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle. b= p< 0,05 quando comparado ao grupo Frutose. c= p< 0,05 quando comparado com o grupo Genfibrozil.

A administração de frutose induziu uma redução no colesterol HDL ( $30,67 \pm 2,5$ mg/dL) quando comparado com o grupo controle normal ( $46,0 \pm 2,6$ mg/dL). O Genfibrozil conseguiu reverter em 39% a diminuição dos níveis séricos do colesterol HDL causado pela frutose. Entretanto a SAPE não foi capaz de reverter a redução de HDL (Gráfico 3).



**Gráfico 3-** Níveis séricos de colesterol HDL após a administração de frutose, Genfibrozil 100mg/kg ou SAPE 200mg/kg por 2 dias. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo controle. b = p< 0,05 quando comparado ao grupo Frutose. c= p< 0,05 quando comparado ao grupo Genfibrozil.

Como pôde ser observado através dos resultados acima a administração de frutose induziu de modo significativo uma hipertrigliceridemia, onde ocorreu um aumento de 47,4% quando comparada com o grupo Controle negativo. Tal resultado já era esperado, pois segundo a literatura uma dieta rica em carboidratos acarreta vários efeitos metabólicos tanto em animais experimentais como em humanos, como por exemplo, hiperinsulinemia, hipertensão e hipertrigliceridemia (HSU *et al.*, 2006).

A elevação nas concentrações de triglicérides constatada no presente trabalho é quase unanimidade, nos mais diferentes estudos que utilizaram, através de diversos protocolos, a administração de frutose (KATAKAM *et al.*, 1998; BARBOSA *et al.*, 2007; SHARABI *et al.*, 2007; BEZERRA *et al.*, 2001; WANG *et al.* 2007; ORON-HERMAN *et al.*, 2005; HWANG *et al.*, 1987; MATHEWS *et al.*, 1990; NOGUEIRA *et al.*, 1990; THORBURN *et al.*, 1989 ).

Para explicar o fenômeno de hipertrigliceridemia induzida pela frutose, estudos sugerem que ocorre uma produção hepática exacerbada da lipoproteína de muito baixa densidade VLDL, bem como o aumento da síntese de ácidos graxos através de lipogênese. Outros autores demonstram que além do aumento da secreção de VLDL, a elevada ingestão de carboidratos reduz a atividade de enzimas importantes no metabolismo dos lipídios como a lipoproteína lipase e a triglicerídeo

lipase hepática, podendo ser utilizada em modelos experimentais de indução de hipertrigliceridemia (HSU *et al.*, 2006).

O uso de frutose pelos grupos em estudo não promoveu elevação nas concentrações de colesterol total (Gráfico 2), pois este açúcar tem efeito relatado especificamente nos níveis séricos de triglicerídeos, conforme fora discutido nos parágrafos acima. Contrariamente aos achados da presente investigação, alguns estudos evidenciaram também aumento no colesterol total (MATHEWS *et al.*, 1990; KELLEY; ALLAN; AZHAR, 2004).

Já na investigação do colesterol HDL a frutose promoveu uma redução significativa nos níveis plasmáticos desta lipoproteína (Gráfico 3). O HDL-c possui uma ação protetora, relativa ao transporte reverso do colesterol para o fígado, principal via de eliminação de colesterol do organismo. Uma redução sérica de HDL-c possui relação com as dislipidemias, pois o ideal é que seus níveis se encontrem elevados. No entanto, os efeitos da frutose no metabolismo do colesterol total e na fração HDL não estão bem claros (BEZERRA *et al.*, 2001; GIRARD *et al.*, 2006).

Quanto ao uso da SAPE, pôde-se verificar que tal suspensão reduziu de modo relevante os níveis séricos de triglicerídeos, inclusive com redução superior a encontrada no grupo tratado com Genfibrozil (Gráfico 1), que no caso foi a droga de referência utilizada no estudo.

Na investigação do efeito da SAPE sobre o colesterol sérico dos animais, a frutose não promoveu aumento no CT, mas mesmo assim o grupo tratado com SAPE 200 revelou redução nos níveis de colesterol em comparação com todos os outros grupos (Gráfico 2). Até mesmo em relação ao grupo que fez uso de Genfibrozil, que não apresentou diminuição no colesterol plasmático. Tal achado pode ser explicado pelo fato de que os fibratos são fármacos que agem estimulando os receptores nucleares. Esse estímulo leva ao aumento da produção e ação da lipase lipoprotéica (LPL) responsável pela hidrólise intravascular dos triglicerídeos, além de uma maior síntese de HDL-c. Desta forma é compreensível verificar que a concentração de CT não fora diminuída pelo uso de Genfibrozil, pois conforme o mecanismo de ação dos fibratos, os mesmos apresentam efeitos diretos sobre os triglicerídeos, bem como também no aumento de HDL-c (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007).

O uso da SAPE 200 foi capaz de reduzir显著mente tanto os triglicerídeos como colesterol séricos, esta capacidade que fora revelada pode ser

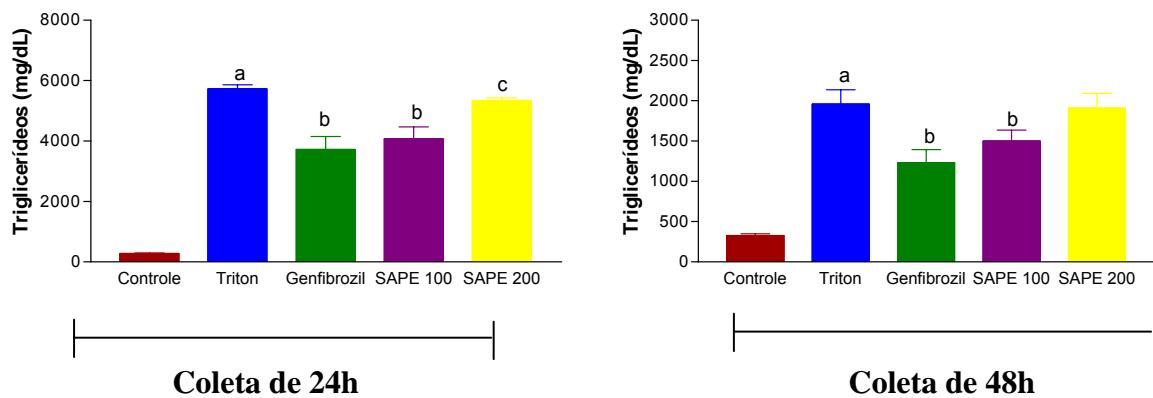
explicada pelo alto teor de fibras presente na casca de maracujá. Em especial as fibras solúveis, dentre elas a pectina, que possuem a capacidade de formar géis o que lhe confere efeitos fisiológicos peculiares. Elas promovem alteração no esvaziamento gástrico, aumento da sensação de saciedade, redução da absorção de lipídios e carboidratos, alteração no transito intestinal, dentre outras ações que podem justificar o seu efeito na redução dos lipídeos séricos como fora detectado no presente protocolo (SCHNEEMAN, 1986; TASMAN-JONES, *et al.*, 1982).

Quanto ao comportamento da SAPE 200 sobre o HDL-c, esta não exerceu influência sobre os níveis desta lipoproteína (Gráfico 3), pois como se sabe a fração HDL do colesterol é sintetizada endogenamente através do fígado e do intestino, e como a principal hipótese de ação das fibras está relacionada com o mecanismo de absorção no trato gastrintestinal é plausível entender que o HDL-c realmente não sofreria influencia da utilização de SAPE.

### **5.3 Dislipidemia induzida por Triton**

#### **5.3.1 Efeito da SAPE na dislipidemia induzida por Triton**

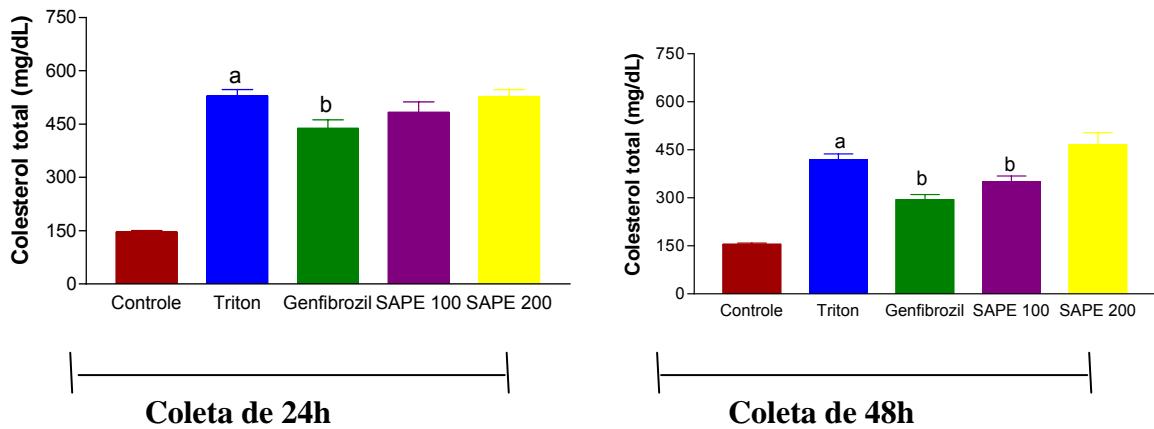
A injeção intraperitoneal de Triton na dose de 400 mg/kg induziu uma hiperlipidemia significativa nos camundongos. Durante o experimento, nas 24h, observou-se um aumento dos TG ( $5725,0 \pm 136,2\text{mg/dL}$ ) quando comparado com o grupo controle normal ( $279,3 \pm 14,4\text{mg/dL}$ ) havendo uma hipertrigliceridemia de 1949,8%, enquanto que nas 48h houve um aumento dos TG ( $2110,0 \pm 155,1\text{mg/dL}$ ), quando comparado com o grupo controle normal ( $326,0 \pm 21,8\text{ mg/dL}$ ), equivalente a 547,2% (Gráfico 4).



**Gráfico 4-** Níveis séricos de triglicerídeos após 24h e 48h da administração intraperitoneal de Triton e tratamento com SAPE 100mg/kg ou SAPE 200mg/kg. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle (ANOVA). b = p< 0,05 quando comparado ao grupo Triton (ANOVA). c = p< 0,05 quando comparado com o grupo Triton utilizando teste “t” de Student.

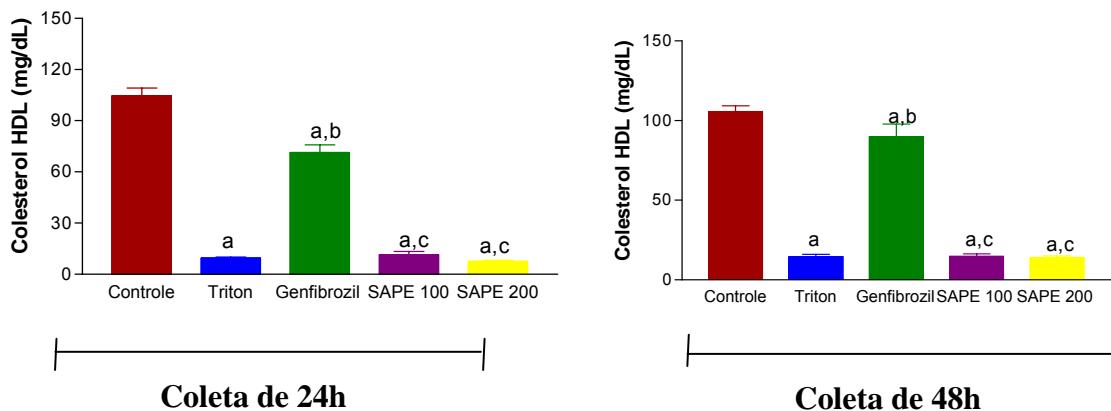
A administração de SAPE 100 reduziu significativamente o aumento induzido por Triton nos níveis séricos de triglicerídeos em 28,9% e 23,6% nas 24h e 48h, respectivamente, enquanto que a SAPE 200 promoveu uma redução em somente nas 24h que foi de 6,6%.

O tratamento com Triton induziu um aumento no CT ( $529,0 \pm 17,9\text{mg/dL}$ ) quando comparado com o grupo controle normal ( $146,2 \pm 4,4\text{mg/dL}$ ), nas 24h, o equivalente a uma hipercolesterolemia de 261,8%, enquanto que nas 48h houve uma elevação do CT ( $419,3 \pm 17,8\text{mg/dL}$ ) quando comparado com o grupo controle normal ( $154,5 \pm 3,8\text{mg/dL}$ ), o equivalente a uma elevação de 171,4 %. A SAPE 100 reduziu significativamente os níveis de CT em 16,3% nas 48h (Gráfico 5).



**Gráfico 5-** Níveis séricos de colesterol total após 24h e 48h da administração intraperitoneal de Triton e tratamento com SAPE 100mg/kg ou SAPE 200mg/kg. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle. b = p< 0,05 quando comparado ao grupo Triton.

A administração de Triton induziu também a uma redução no colesterol HDL ( $104,6 \pm 4,6\text{mg/dL}$ ) quando comparado com o grupo controle normal ( $9,4 \pm 0,7\text{mg/dL}$ ), nas 24h, enquanto que nas 48h houve uma redução do HDL de  $105,7 \pm 3,6\text{mg/dL}$  para  $14,53 \pm 1,5\text{mg/dL}$ . Entretanto a SAPE em nenhuma das concentrações estudadas foi capaz de reverter a redução de HDL causada pelo tratamento com Triton (Gráfico 6).



**Gráfico 6-** Níveis séricos de colesterol HDL após 24h e 48h da administração intraperitoneal de Triton e tratamento com SAPE 100mg/kg ou SAPE 200mg/kg. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle. b= p< 0,05 quando comparado ao grupo Triton. c = p< 0,05 quando comparado ao grupo Genfibrozil.

O Triton é um agente surfactante não-iônico, que tem sido utilizado como agente hiperlipemiante desde 1951 (MCPHERSON *et al.*, 1986). Seu uso permite que seja verificado se, a suposta ação dos compostos avaliados dá-se principalmente pela inibição da síntese do colesterol (MCPHERSON *et al.*, 1975) uma vez que a administração intra-peritoneal deste agente a ratos adultos, promove um aumento de todos os parâmetros mensurados no metabolismo lipídico, em um prazo mínimo de 8 horas, atingindo um pico máximo em 20 horas (GARATTINI *et al.*, 1961).

Os resultados obtidos quanto a indução de dislipidemia através do Triton estão de acordo com o trabalho de Oliveira e colaboradores (2002), onde foi utilizado Triton WR-1339 (*Sigma Aldrich*), aplicado nos animais por via intraperitoneal, que demonstrou resultados satisfatórios na indução hipercolesterolêmica nos ratos, com valores de 152,7% nos teores de colesterol total, 49,7% nos teores de HDL-C e 108,0% nos teores de TG.

As administrações de SAPE 100 e 200 mg/Kg obtiveram redução dos triglicerídeos e colesterol e desta forma apresentaram consonância com os estudos de Chau e Huang (2005), em que observaram uma diminuição dos níveis de triglicerídeos, colesterol sérico e hepático ao utilizar em hamsters a fibra da farinha das sementes de *Passiflora edulis*, sugerindo o uso da farinha como fonte de fibra. A ação da pectina como agente hipocolesterolêmico em animais também foi

evidenciado por vários autores (CHANDALIA *et al.*, 2000; PIEDADE; CANNIATTI-BRAZACA, 2003; BEHALL; SCHOFI; HALLFRISH, 2004; CHAU; HUANG, 2004; ARTISSL *et al.*, 2006; FERNANDES *et al.*, 2006; HSU *et al.*, 2006).

O efeito da SAPE sobre os níveis lipídicos foram mais bem evidenciados na verificação de 48 horas (Gráfico 4 e Gráfico 5), tendo a SAPE 100 apresentado melhores resultados do que a SAPE 200, sugerindo que este efeito pode depender do tempo de tratamento e que também pode ser dose dependente.

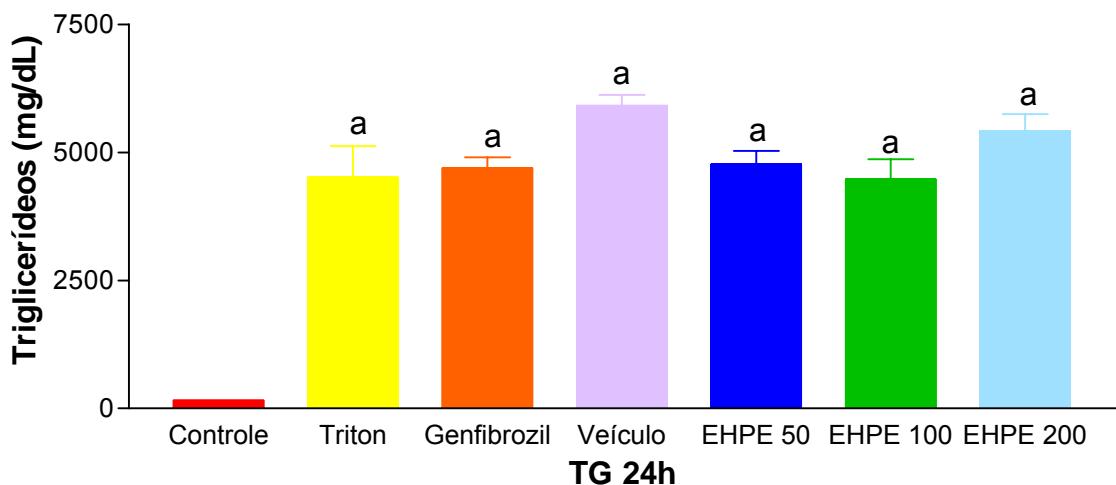
Com base nesses resultados pode-se sugerir que a farinha da casca de maracujá diminui o colesterol total e os triglicerídeos sem alterar a fração HDL-c, pois como já foi discutido as fibras atuam na redução dos lipídios séricos principalmente através do processo absortivo de tais substâncias durante o seu trânsito no trato gastrointestinal. A redução do colesterol sangüíneo também foi observada por Chandalia *et al.* (2000) que verificaram que o consumo de 50 g de fibras, sendo 25 g de fibras solúveis e 25 g de fibras insolúveis, diminuiu a concentração de lipídeos séricos em indivíduos diabéticos tipo 2. Resposta semelhante foi observada por Ballesteros *et al.* (2001) ao introduzir 48 g/dia e 27 g/dia de fibra solúvel, respectivamente, em dois grupos de 19 homens. Aller *et al.* (2004) mostraram que um modesto aumento de ingestão de fibra solúvel também diminui os teores de LDL - C sem diminuição dos níveis de HDL-C.

Os efeitos benéficos das fibras solúveis na atenuação da dislipidemia têm sido relatados em diversos estudos, tanto em animais (JUNQUEIRA-GUERTZENSTEIN; SRUR, 2002; BEHALL *et al.*, 2004; ARTISSL *et al.*, 2006) quanto em humanos (CHANDALIA *et al.*, 2000; JENKINS *et al.*, 2005 e RAMOS *et al.*, 2007). Todavia, em outros estudos esses efeitos não foram totalmente comprovados, portanto faz-se necessário um aprofundamento maior sobre seus benefícios.

### **5.3.2 Efeito do EHPE na dislipidemia induzida por Triton**

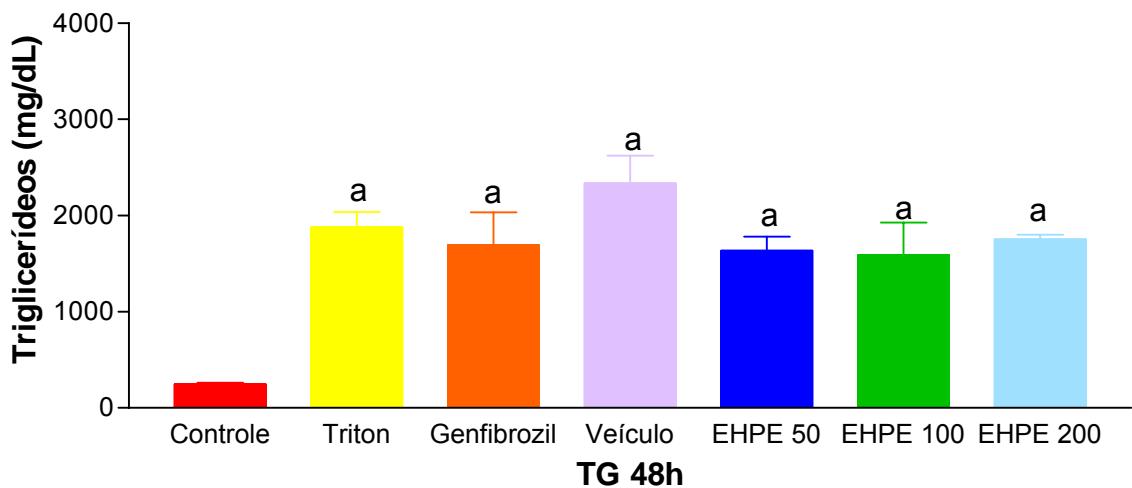
A administração de Triton na dose de 400 mg/kg induziu um aumento significativo do níveis séricos de colesterol total nos camundongos. Durante o experimento, nas 24h, observou-se um aumento dos triglicerídeos ( $4507 \pm 617,9$  mg/dL) comparando-se com o grupo controle normal ( $152,0 \pm 7,43$ mg/dL), desta forma ocorreu uma hipertrigliceridemia de 2765,13%. Nos demais grupos onde foram

tratados com EHPE de 100 e 200mg/Kg não se detectaram redução de relevância estatística nos níveis séricos de triglicerídeos (Gráfico 7).



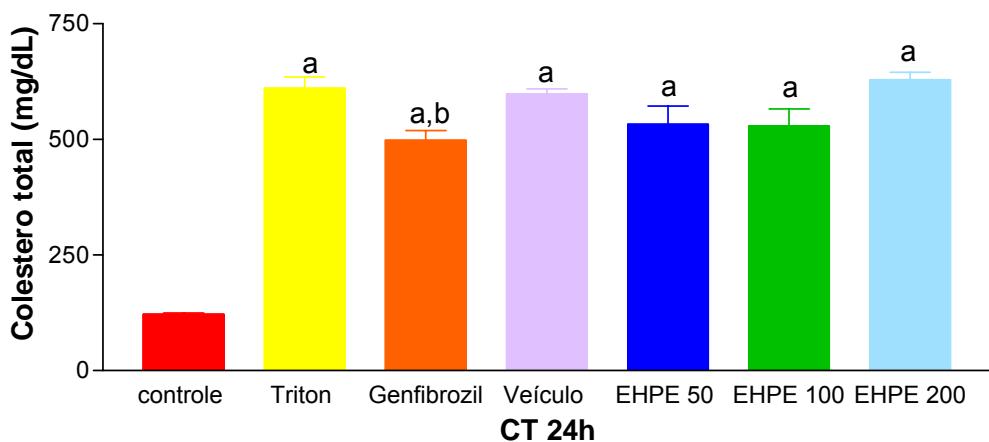
**Gráfico 7-** Níveis séricos de TG 24horas após administração de Triton, Genfibrozil 100mg/Kg, Veículo (carmelose 0,5% + TWEEN 80 1%). EHPE 50mg/Kg, EHPE 100mg/Kg ou EHPE 200mg/Kg. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle.

No experimento de 48h após a administração de Triton observou-se também uma elevação dos níveis de triglicerídeos ( $1876,0 \pm 161,9$  mg/dL) em comparação com o controle ( $245,2 \pm 15,23$  mg/dL) representando um aumento de 665,17% na concentração plasmática de triglicerídeos (Gráfico 8). Nos grupos em que foram administrados as diferentes concentrações de EHPE não se obteve redução significativa dos triglicerídeos, assim como fora observado no ensaio anterior.



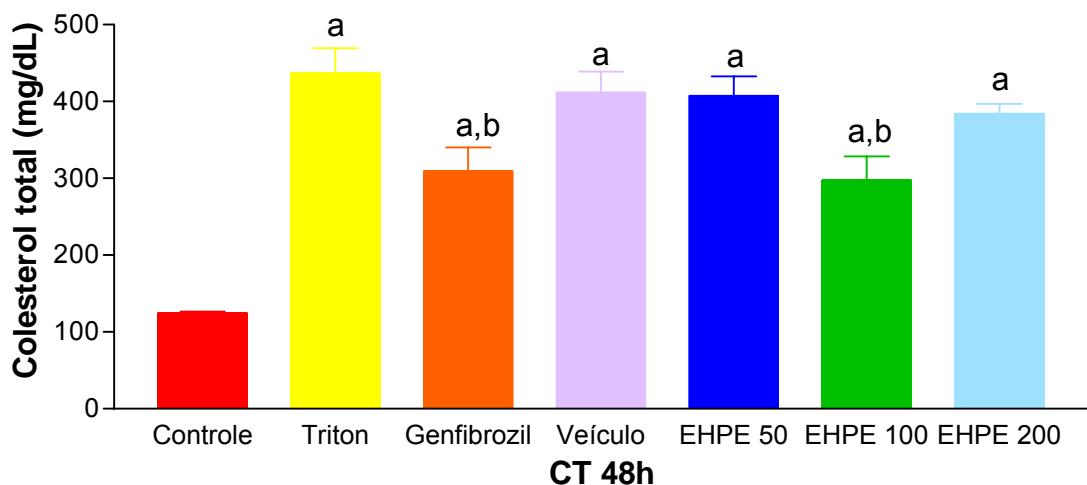
**Gráfico 8-** Níveis séricos de TG 48 horas após administração de Triton, Genfibrozil 100mg/Kg, Veículo (carmelose 0,5% + TWEEN 80 1%), EHPE 50mg/Kg, EHPE 100mg/Kg ou EHPE 200mg/Kg. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle.

Em outra análise, após a administração de Triton ocorreu uma elevação nos níveis de CT ( $610,2 \pm 25,2$  mg/dL) quando comparado com o grupo controle normal ( $121,8 \pm 2,9$  mg/dL) havendo portanto uma hipercolesterolemia de 400,9%. Nos grupos em que foram administrados EHPE nas diferentes concentrações, não foram observadas reduções nos níveis de colesterol dos animais, quando comparados com o grupo que fez uso de Genfibrozil 100mg/Kg onde houve uma redução dos níveis de colesterol em 18,4% em relação ao grupo em que foi administrado o Triton (Gráfico 9).



**Gráfico 9-** Níveis séricos de CT 24horas após administração de Triton 400mg/Kg, Genfibrozil 100mg/Kg, Veículo (carmelose 0,5% + TWEEN 80 1%), EHPE 50mg/Kg, EHPE 100mg/Kg ou EHPE 200mg/Kg. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle. b = p<0,05 quando comparado ao grupo Triton.

No entanto no experimento de 48h, houve um aumento do CT ( $236,7 \pm 32,65\text{mg/dL}$ ) quando comparado com o grupo controle normal ( $124,5 \pm 1,85\text{mg/dL}$ ), equivalente a 90,12%. O grupo de animais em que foi administrado Genfibrozil 100mg/dL, nas 48h, reduziu seus níveis de CT em 29,24% e assim como houve no ensaio de 24h, os grupos tratados com o EHPE nas concentrações de 50 e 200mg/Kg não apresentaram reduções em seus níveis de colesterol, enquanto que o grupo tratado com EPHH 100mg/Kg apresentou redução do CT na ordem de 31,89% quando comparados com grupo Triton (Gráfico 10).



**Gráfico 10-** Níveis séricos de CT 48 horas após administração de Triton, Genfibrozil 100mg/Kg, Veículo (carmelose 0,5% + TWEEN 80 1%), EHPE 50mg/Kg, EHPE 100mg/Kg ou EHPE 200mg/Kg. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle. b = p<0,05 quando comparado ao grupo Triton.

Nos experimentos realizados com EHPE não foram obtidos resultados satisfatórios quanto à redução dos níveis séricos de triglicerídeos e colesterol, com exceção do EHPE 100 que na dosagem de 48 horas após a administração de Triton apresentou redução no colesterol sérico dos animais. Tal resultado apresenta-se discordante de todos os demais realizados com EHPE. Portanto, de uma forma quase que geral, o uso de EHPE não mostrou resultados na redução dos lipídios plasmáticos, este achado pode ser explicado pelo fato de que o extrato hidroalcoólico não possui capacidade de extraír as pectinas, pois segundo Pagán *et al* (2001) e Levigne *et al* (2002) normalmente as pectinas são extraídas com água acidificada com ácidos fosfórico, acético, sulfúrico, nítrico ou clorídrico em pH variando de 1 a 3 em temperatura entre 80 e 100°C. Diversos trabalhos têm reportado que fatores como temperatura, pH, tempo e tipo de ácido podem influenciar não somente o rendimento de pectina, mas também a estrutura química do produto final.

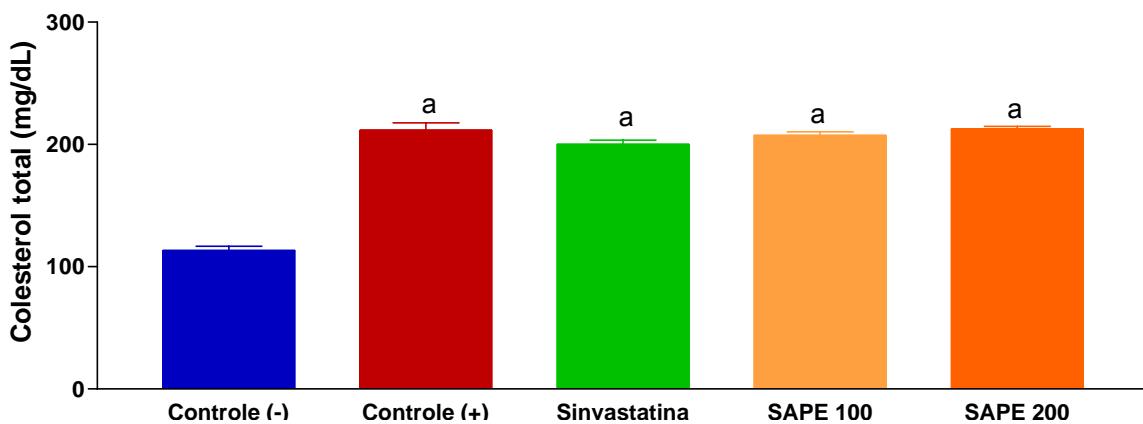
As ausências de resultados satisfatórios, obtidos com EHPE nas diferentes concentrações estudadas, especificamente na redução do colesterol total e triglicerídeos, sugerem e reforçam a hipótese de que tal redução ocorra em detrimento do teor de fibras e pectinas presentes na casca do maracujá.

Uma das possibilidades de explicação para o efeito obtido seria que as fibras e pectinas contidas neste alimento, principalmente a pectina, a qual forma misturas de

consistência viscosa (formação de géis) que podem alterar o tempo de esvaziamento gástrico, aumentar a saciedade e retardar o tempo de absorção dos carboidratos simples e lipídios. Desta forma, ajuda a normalizar os níveis de insulina, da glicose sanguínea e da lipidemia. Por outro lado este gel é ainda capaz de formar complexo com os sais biliares aumentando a excreção do colesterol, podendo ser usada para o tratamento ou prevenção de doenças cardiovasculares, obesidade, dislipidemias e DM2 (GALISTEO; DUARTE; ZARZUELO, 2008).

#### **5.4 Indução de hipercolesterolemia através de RH**

O Gráfico 11 retrata a indução de hipercolesterolemia nos grupos que foram alimentados com a ração hipercolesterolêmica, quando comparados com o grupo controle negativo que foi alimentado com ração normal, no entanto neste momento do ensaio os tratamentos não haviam sido iniciados. O grupo controle positivo apresentou um aumento do colesterol sérico ( $211,3 \pm 15,1\text{mg/dL}$ ) em relação ao colesterol do grupo controle negativo ( $113,2 \pm 9,0\text{mg/dL}$ ), representando uma elevação de 86,66% nos níveis de colesterol total. Quando se compara os demais grupos com o controle positivo, este aumento foi semelhante ao do referido controle, onde o grupo simvastatina obteve uma concentração de colesterol de  $199,8 \pm 8,84\text{mg/dL}$ , o grupo SAPE 100 apresentou um colesterol total de  $207,2 \pm 7,7\text{mg/dL}$  e o SAPE 200 uma concentração de  $212,3 \pm 5.84\text{ mg/dL}$ , representando assim aumentos de 76,5%, 83,0% e 87,54% respectivamente, quando comparados com o grupo controle negativo.

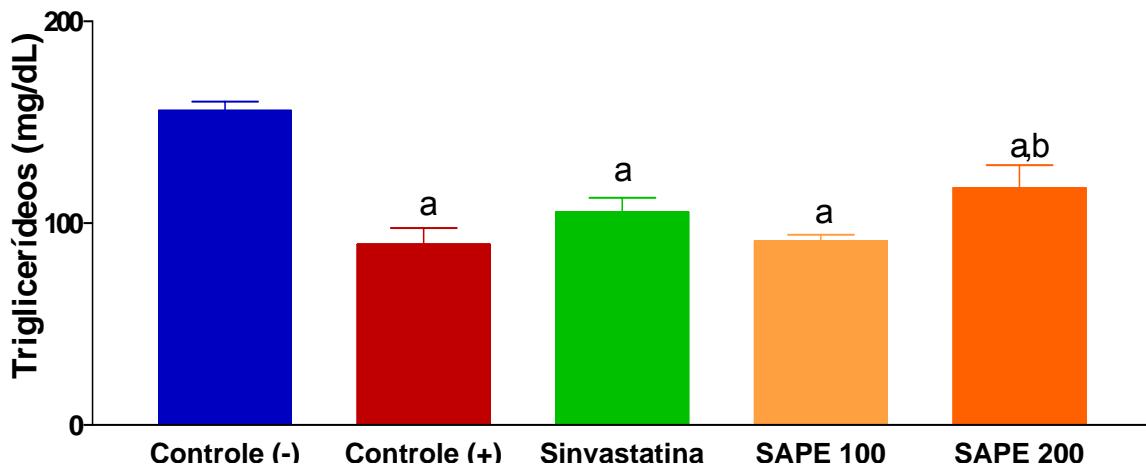


**Gráfico 11-** Níveis plasmáticos de colesterol total após 28 dias de alimentação com a ração hipercolesterolêmica. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle negativo.

A presença de camundongos hipercolesterolêmicos após dieta com uma ração rica em colesterol, foi também evidenciada por um estudo realizado por Felippi (2005), com duração de 3 meses, utilizando ração hipercolesterolêmica (1,25% de colesterol; 60,8% gordura saturada; 10,8% gordura monoinsaturada e 16,3% de poliinsaturada).

Além do colesterol, foram avaliados outros parâmetros dentre eles os triglicerídeos e a glicemia, com o intuito de verificar se a RH exerceia alguma influência sobre eles (Gráficos 12 e Tabela 2).

Através do Gráfico 12, que avaliou o comportamento dos níveis séricos de triglicerídeos após 28 dias de alimentação com a referida ração, foi possível constatar que houve uma redução da concentração de triglicerídeos do grupo controle positivo ( $89,33 \pm 20,35$  mg/dL) em relação ao grupo controle negativo ( $155,7 \pm 11,41$  mg/dL), representando uma diminuição de 42,62%. Esta diminuição também foi observada nos demais grupos onde o grupo Sinvastatina ( $105,3 \pm 17,58$  mg/dL), SAPE 100 ( $91,0 \pm 8,0$  mg/dL) e SAPE 200 ( $117,3 \pm 27,96$  mg/dL), mostraram-se com reduções respectivas de 32,36%, 41,55% e 24,66%, quando comparados com o grupo controle negativo.



**Gráfico 12-** Níveis plasmáticos de triglicerídeos após 28 dias de alimentação com a ração hipercolesterolêmica. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle negativo (ANOVA). b = p< 0,05 comparado com o grupo Triton utilizando teste “t” de Student.

A alimentação a base de RH, conforme visto acima, não aumentou significativamente o nível de triglicerídeos sérico quando comparado ao grupo controle negativo, contrariamente ocorreram diminuições nas triglyceridemias dos animais. Resultados semelhantes, em que não houve aumento de triglicerídeos sérico, foram encontrados também por Anderson e colaboradores (1994).

Foram verificados também os níveis de glicose plasmática após o uso da ração hipercolesterolêmica, tais parâmetros não apresentaram alterações com significância estatística (Tabela 1), desta forma é possível relatar que a ração hipercolesterolemica não exerce influências nos valores séricos de glicose.

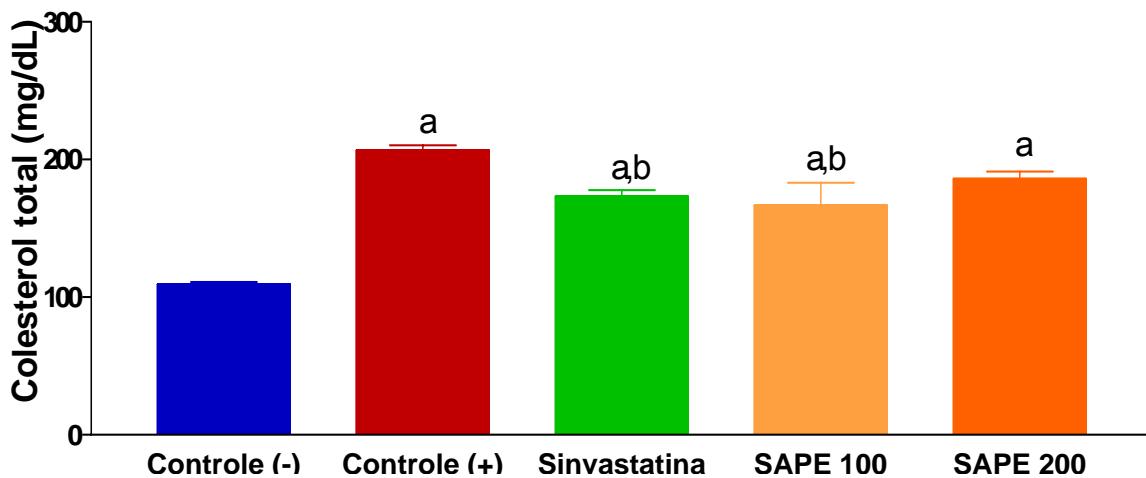
**Tabela 2-** Níveis de glicemia nos diferentes grupos em estudo, após 28 dias de dieta à base de ração hipercolesterolêmica.

Grupos	Glicose (mg/dL)
Controle (-)	127.7 ± 7.706
Controle (+)	115.3 ± 6.130
Sinvastatina	143.8 ± 4.542
SAPE 100	125.0 ± 6.870
SAPE 200	143.8 ± 8.784

Resultados expressos em média ± erro padrão médio.

#### 5.4.1 Efeito da SAPE na hipercolesterolemia induzida por RH

Após o término do período de tratamento foi feita mais uma coleta onde se avaliou basicamente o comportamento dos grupos tratados. No Gráfico 12 observa-se que a indução do aumento do colesterol se manteve, pois a concentração sérica de colesterol no grupo controle positivo foi de  $206,5 \pm 9,2$  mg/dL, representando uma elevação de 88,92% quando comparado com o controle negativo ( $109,3 \pm 4,63$  mg/dL). No entanto os grupos sinvastatina ( $173,2 \pm 11,62$  mg/dL), SAPE 100 ( $166,7 \pm 40,38$  mg/dL) e SAPE 200 ( $186,0 \pm 13,43$  mg/dL) apresentaram redução dos níveis séricos de colesterol, quando comparados com o controle positivo, sendo esta redução mais acentuada no grupo SAPE 100, onde foi possível detectar uma diminuição de 19,27% na concentração sanguínea de colesterol.



**Gráfico 13-** Níveis plasmáticos de colesterol total após mais 28 dias de alimentação com a ração hipercolesterolêmica e tratamentos com as suspensões e droga referência. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle negativo. b = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle positivo.

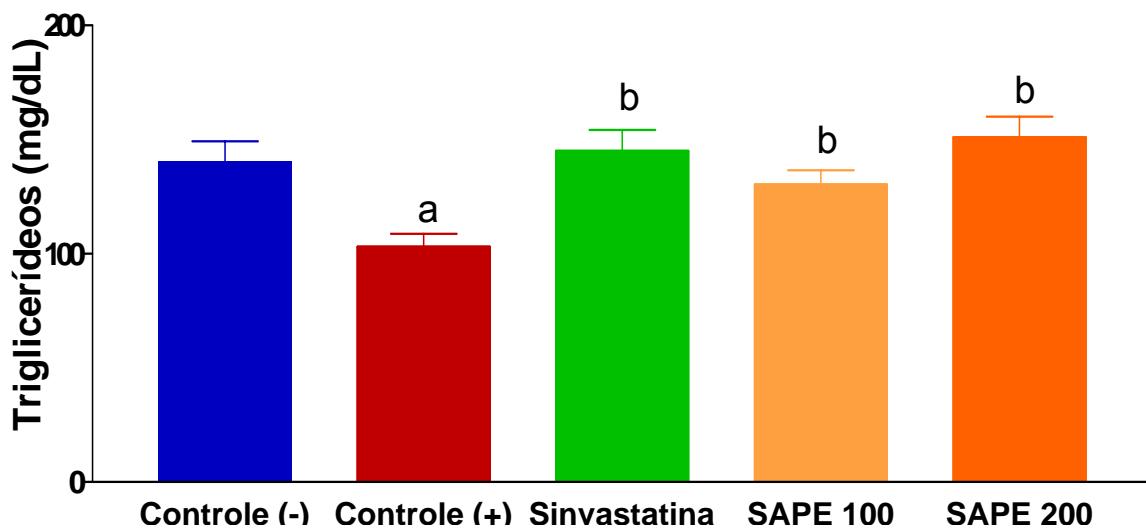
Em estudo realizado com hamsters alimentados com dieta com 1% de colesterol e 10% do farelo de aveia durante nove semanas, Jonnalagada *et al.* (1993) conseguiram verificar redução em torno de 8,5% do colesterol no soro dos animais, valor que se encontra bastante aquém do obtido neste trabalho, que foi de 19,27%. Lupton *et al.* (1991) demonstraram, em estudo com ratos alimentados com dietas contendo 4% de farelo de aveia, 0,18% de ácido cólico e 0,92% de colesterol, redução de colesterol do soro em torno de 10% em relação ao grupo padrão (celulose).

Ramos *et al.* (2007) em um estudo clínico piloto com dezenove mulheres normoglicêmicas e com dislipidemia, com idade entre 30 e 60 anos, observaram que 30 g diários da farinha da casca de maracujá por sessenta dias reduziu os níveis de colesterol total e LDL-C.

Durante o experimento com a RH, foram observadas influências das suspensões da casca do maracujá sobre os níveis de CT, assim como fora visto também nos protocolos da Frutose e do Triton. Neste último a SAPE 100 apresentou melhores resultados do que a SAPE 200 na redução do colesterol, fato este semelhante ao encontrado do ensaio da ração hipercolesterolêmica. A reincidência deste achado reforça a hipótese que fora levantada sobre a provável ação dose dependente.

É provável que essa diminuição observada do colesterol sérico ocorra pelo fato de fibras solúveis, principalmente a pectina presente em quantidade considerável nesta farinha, provocarem retardo no esvaziamento gástrico, o que pode levar a uma diminuição destes níveis. As fibras podem agir diminuindo a absorção intestinal de gordura, provocando pequeno aumento na quantidade de gordura fecal e contribuindo para reduzir os níveis de lipídeos séricos (COSTA; SILVA; MAGNONI, 1997).

Como fora observado na primeira coleta, onde se verificou a indução, a concentração sérica de triglicerídeos do grupo controle positivo ( $103,2 \pm 13,64\text{mg/dL}$ ) diminuiu em relação ao controle negativo ( $140,0 \pm 22,76\text{mg/dL}$ ), tal redução foi na ordem de 26,28%. Porém nos grupos em que fizeram uso de simvastatina e SAPE esta redução não foi detectada, conforme pode ser visualizado no Gráfico 14.



**Gráfico 14:** Níveis plasmáticos de triglicerídeos após mais 28 dias de alimentação com a ração hipercolesterolêmica e tratamentos com as suspensões e droga referência. a = p< 0,05 quando comparado ao grupo Controle negativo. b = p< 0,05 quando comparado com o grupo Controle positivo.

Como já amplamente conhecido, as alterações no perfil lipídico (CT e TG) podem resultar em diversas doenças, entre elas as doenças cardiovasculares, promovendo a formação da placa de ateroma (GUS; FISCHMANN; MEDINA, 2002; STEIN *et al.*, 2005). O principal achado desse protocolo é que o uso da dieta modificada resultou em um aumento nos níveis séricos de CT e numa redução plasmática de triglicerídeos, e que o uso da suspensão da farinha de *Passiflora edulis* promoveu uma diminuição significativa na concentração sérica de CT.

Os TGs são compostos de complexos agregados de lipoproteínas. A hipertrigliceridemia reflete os TGs contidos em lipoproteínas como VLDL, IDL e quilomícrons, lipoproteínas que também auxiliam no transporte de colesterol (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2006). No presente experimento com a ração hipercolesterolêmica foi observada a diminuição dos níveis de TGs somente no grupo que estava em dieta hiperlipidêmica sem o uso da droga referência ou SAPE. O exato mecanismo desta ação não pode ser indicado, entretanto pode-se sugerir que a diminuição observada seja uma consequência de algum componente da ração. Dentre os componentes, o que provavelmente poderia influenciar nos níveis de triglicerídeos seria o óleo de côco da praia (*Cocos nucifera*), pois se acredita que este óleo, rico em ácidos graxos poliinsaturados, promova uma

ação protetora no que diz respeito aos níveis lipídicos, ação esta, semelhante, por exemplo, ao efeito benéfico atribuído ao azeite de oliva, entretanto tal observação deve ser melhor investigada (ENING *et al.*, 2005).

Nos grupos que receberam SAPE, os TGs séricos não reduziram como no grupo controle positivo. Tendo como base as influências da pectina, contida na farinha de maracujá, sobre a absorção de gorduras e carboidratos, é plausível levantar a idéia de que tal farinha interferiu na absorção do óleo de coco e desta forma o efeito observado deste óleo sobre os triglicerídeos não foram evidenciados nos grupos que receberam as suspensões. Esta hipótese se reforça quando se verifica os efeitos observados no grupo controle positivo (Gráfico 14) e nos grupos que não receberam tratamentos (Gráfico 12), na primeira verificação dos triglicerídeos, que foi feita com o intuito de verificar apenas a indução da dislipidemia.

Todas estas ações, associadas ao efeito hipolipidêmico verificado nos resultados dos diferentes protocolos de dislipidemias realizados neste estudo, mostram a possibilidade desta farinha poder ser utilizada como fármaco.

#### **5.4.2 Efeito da SAPE sobre a glicemia**

No mesmo protocolo investigou-se também uma possível interferência do uso de SAPE nos níveis de glicose sanguínea, onde foi observado que o uso por um período de 28 dias destas suspensões não apresentou mudanças com relevância estatística nas glicemias (Tabela 3).

**Tabela 3-** Níveis glicêmicos nos grupos estudados, pós-tratamentos por 28 dias com droga referência e SAPE.

Grupos	Glicose (mg/dL)
<b>Controle (-)</b>	123.5 ± 4.87
<b>Controle (+)</b>	139.3 ± 7.288
<b>Sinvastatina</b>	127.0 ± 4.768
<b>SAPE 100</b>	133.3 ± 5.123
<b>SAPE 200</b>	142.3 ± 4.794

Resultados expressos em média ± erro padrão médio.

Em virtude do uso de SAPE por um período de 28 dias neste protocolo, resolveu-se verificar, além dos parâmetros acima, outras determinações com a finalidade de observar possíveis efeitos desta farinha no metabolismo hepático, renal e pancreático e desta forma foram dosadas AST, ALT, creatinina, amilase e lipase.

#### **5.4.3 Efeito da SAPE sobre o metabolismo hepático**

Segundo as determinações realizadas por 28 dias da suspensão de *Passiflora*, não desencadeou alterações com significância estatística nos parâmetros relacionados com as funções do fígado, conforme pode ser mais bem evidenciado através da Tabela 4.

**Tabela 4-** Avaliação dos parâmetros relacionados com a função hepática após 28 dias de tratamento com SAPE.

Grupos	AST (U/L)	ALT (U/L)
<b>Controle (-)</b>	126.3 ± 2.883	42.00 ± 0.8563
<b>Controle (+)</b>	121.8 ± 0.3073	45.50 ± 1.285
<b>Sinvastatina</b>	98.33 ± 4.080	39.50 ± 1.057
<b>SAPE 100</b>	125.7 ± 2.092	40.83 ± 2.301
<b>SAPE 200</b>	134.8 ± 6.306	50.33 ± 2.060

Resultados expressos em média ± erro padrão médio.

No presente estudo os níveis plasmáticos de AST e ALT não apresentaram alterações com significância estatística quando comparados os grupos com o controle negativo, inclusive o grupo controle positivo, que fez uso de tratamento com sinvastatina, onde estudos de vigilância iniciais depois do comércio das estatinas revelaram uma elevação dos níveis de transaminases hepáticas para valores acima de três vezes o limite superior da normalidade, com incidência de até 1%, que parece estar relacionada com a dose. Entretanto, em 2003, nos estudos clínicos de desfecho controlados por placebo, em que foram utilizadas doses de 10 mg a 40 mg de sinvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina ou pravastatina, a incidência de elevação de três vezes nos níveis de transaminases hepáticas foi de 1% a 3% nos grupos de tratamento com o fármaco ativo e de 1,1% nos pacientes que receberam placebo. Não se informou nenhum caso de insuficiência hepática nesses estudos clínicos. Apesar de a hepatotoxicidade grave ser rara foram notificados à Food and Drug Administration (FDA) 30 casos de insuficiência hepática associada ao uso de estatinas entre 1987 e 2000, ou seja, uma frequência de cerca de um caso por milhão de pessoas-ano de uso (MAHLEY; BERSOT, 2006).

O citoplasma do hepatócito é rico em Alanina aminotransferase (ALT) (MEYER, et al., 1992; KRAMER; HOFFMANN, 1997), portanto, uma injúria à membrana por toxina ou hipóxia, por exemplo, resulta num aumento da ALT sérica,

e nas doenças hepáticas crônicas, principalmente em estágio final (cirrose), o valor da ALT sérica pode estar normal ou somente um pouco aumentado (MEYER, 1992).

A aspartato aminotransferase (AST) é uma enzima citoplasmática e mitocondrial presente em vários tecidos como fígado, músculos esqueléticos e cardíaco, sendo que a sua atividade é alta no fígado, portanto, na injúria hepática aguda ou crônica, a atividade sérica de AST está elevada (TENNANT, 1997). Entretanto, Fudge (2000) explica que um fígado em estágio final, como na severa fibrose ou lipidose, pode produzir pouco extravasamento hepatocelular, resultando em níveis normais ou, em alguns casos, diminuídos de AST.

Um estudo realizado por He e Aoyama (2003), onde uma alimentação a base de cistina desenvolveu alterações na ALT de ratos Wistar enquanto que os animais que receberam, além de cistina, uma dieta a base de fibras tiveram uma elevação menos significativa quando comparados com os animais que receberam somente a cistina, sugerindo que as fibras estariam exercendo um papel preventivo nas elevações causadas pela cistina.

O peso total dos órgãos exerce efeito importante no metabolismo corporal, uma vez que uma diminuição ou um aumento no peso bruto de órgãos poderá afetar funções vitais no organismo. Quanto ao peso hepático, em um estudo realizado por Oliveira Silva (2004) foi observado que um grupo de camundongos alimentado com farinha de maracujá apresentou peso estatisticamente inferior aos grupos alimentados com a dieta controle e com a dieta a base de melancia, sugerindo que além das fibras presentes na casca do maracujá (principalmente a pectina) poderia haver outras substâncias que alteram o metabolismo e a morfologia hepática.

#### **5.4.4 Efeito da SAPE sobre o metabolismo renal**

Conforme as determinações analíticas de creatinina sérica realizadas após 28 dias de administração de SAPE, não foram detectados alterações com significância estatística neste parâmetro , conforme pode ser observado na Tabela 5.

**Tabela 5:** Avaliação dos níveis séricos de creatinina realizada após 28 dias de tratamento com SAPE.

Grupos	Creatinina (mg/dL)
<b>Controle (-)</b>	0.2167 ± 0.03073
<b>Controle (+)</b>	0.2000 ± 0.03651
<b>Sinvastatina</b>	0.2500 ± 0.04282
<b>SAPE 100</b>	0.2167 ± 0.03073
<b>SAPE 200</b>	0.2167 ± 0.03073

Resultados expressos em média ± erro padrão médio.

A creatinina do soro é predominantemente um produto endógeno do catabolismo de creatina do músculo. Ela é formada nos animais a partir da arginina, podendo acumular-se no músculo e é reservatório de grupos fosfatos. Seus níveis são alterados principalmente em insuficiência renal, obstrução urinária e injúria muscular severa. Suas concentrações podem ser aumentadas em insuficiência renal ou injúria muscular severa. Devido a estas características a creatinina servem para detectar modelos de danificações nos rins (PERALTA; AMANCIO, 2002). A ausência de alterações dos níveis séricos de creatinina no presente estudo sugerem que a farinha de maracujá não exerce influências sobre a função renal.

Uma pesquisa realizada por Oliveira e Silva (2004) encontra-se em discordante com os resultados do presente estudo, pois foram detectadas alterações no tamanho dos rins de camundongos alimentados com farinha de *Passiflora edulis*, sugerindo que esta farinha poderia induzir alterações no metabolismo destes animais.

#### 5.4.5 Efeito da SAPE sobre o metabolismo pancreático

Segundo as determinações de amilase e lipase realizadas após 28 dias de tratamento com a suspensão de *Passiflora edulis*, não foram alterações com

significância estatística nos parâmetros relacionados com a função pancreática, conforme pode ser mais bem evidenciado através da Tabela 6.

**Tabela 6-** Avaliação dos parâmetros relacionados com a função pancreática após 28 dias de tratamento com SAPE.

Grupos	Amilase (U/L)	Lipase (U/L)
<b>Controle (-)</b>	$114.4 \pm 10.58$	$19.33 \pm 3.471$
<b>Controle (+)</b>	$122.1 \pm 9.995$	$20.17 \pm 0.9098$
<b>Sinvastatina</b>	$141.4 \pm 4.681$	$26.00 \pm 2.129$
<b>SAPE 100</b>	$128.9 \pm 5.582$	$23.83 \pm 2.522$
<b>SAPE 200</b>	$120.1 \pm 4.045$	$21.33 \pm 2.290$

Resultados expressos em média  $\pm$  erro padrão médio.

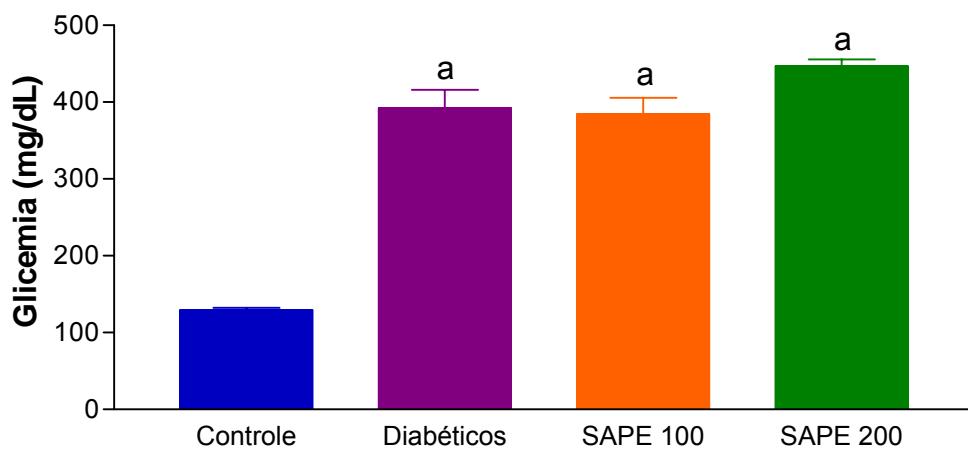
As determinações de amilase e lipase nos grupos estudados não apresentaram alterações significantes do ponto de vista estatístico que pudessem sugerir alguma influencia da SAPE sobre o metabolismo e função pancreática.

A amilase é uma enzima da classe das hidrolases que normalmente atua extracelularmente para clivar amido e glicogênio ingeridos na dieta. É secretada, fundamentalmente, pelas células salivares e acinares do pâncreas e desta forma é um importante marcador das desordens pancreáticas, dentre elas a pancreatite aguda (MOTTA, 2003).

Assim como a amilase, outra enzima importante na avaliação pancreática é a lipase, altamente específica que catalisa a hidrólise dos ésteres de glicerol de ácidos graxos de cadeia longa em presença de sais biliares e um cofator chamado colipase. Ambas lipase e colipase são sintetizadas pelas células acinares do pâncreas (MOTTA, 2003).

## 5.5 Efeito da SAPE na diabetes induzida por Aloxano

Os dados referentes ao estudo realizado pela indução do diabetes após 48h da administração de Aloxano 60mg/Kg, i.p, estão dispostos no Gráfico 15, onde através do mesmo pode-se observar a que houve indução do diabetes, pois foi detectada uma elevação da glicemia ( $392,2 \pm 3,94$  mg/dL) quando comparada com o grupo controle ( $129,5 \pm 2,77$  mg/dL), tal elevação glicêmica corresponde a 202,85%. No que diz respeito aos grupos tratados com SAPE 100 e 200 mg/Kg, o mesmo gráfico demonstra que não houve diminuição na glicemia nestes grupos, portanto a indução do diabetes foi obtida com sucesso, porém, os animais não responderam ao tratamento com a farinha da casca do maracujá.



**Gráfico 15-** Níveis séricos de glicose após a administração de aloxana 60mg/Kg, SAPE100mg/kg ou SAPE 200mg/kg por 3 dias. a =  $p < 0,05$  quando comparado ao grupo Controle.

Segundo Black, Rosemblum e Capen (1980), a toxicidade das drogas diabetogênicas, como o Aloxano, segue duas fases seqüenciais antes do estado diabético propriamente dito. A fase I ocorre logo após a administração das mesmas, onde observa-se uma hiperglicemia inicial por resposta adrenérgica, com diminuição dos níveis plasmáticos de insulina e aumento nos níveis plasmáticos de glucagon e cortisol. Atribuindo-se o decréscimo nos níveis plasmáticos de insulina a de um declínio intracelular dos níveis de Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo (NAD). A segunda fase caracteriza-se por uma hipoglicemia associada a aumento nos níveis

plasmáticos de insulina, atribuída à liberação de insulina por degeneração das células beta.

No presente estudo a indução de diabetes através do Aloxano foi obtida com sucesso em consonância com trabalhos de Kodama, Iwase e Nunoi (1993); Yegen *et al.* (1995) e Kaneko *et al.* (1978), mas em contrapartida os níveis séricos de glicose após o tratamento com a farinha da casca de *Passiflora edulis* não foram satisfatoriamente reduzidos como ocorreu no estudo pré-clínico de Junqueira-Guertzenstein (2002), onde foi utilizado farinha da casca de maracujá na alimentação de ratos normais e diabéticos e se evidenciou uma redução da glicemia após quatro semanas de estudo. Assim como na pesquisa de Janebro *et al.* (2008), onde houve uma redução estatisticamente significante da glicemia de jejum após 30 e 60 dias de tratamento com a farinha da casca do maracujá.

Os resultados deste estudo contrariam os achados de Sabaa e Junqueira (1998) que observaram na quarta semana de experimento uma glicemia significativamente inferior para os grupos que receberam dieta com farinha de maracujá, quando comparados aos que receberam dieta com celulose, considerada ração controle, tanto para animais normais como para diabéticos. No entanto, existe dependência da dose utilizada de farinha de maracujá, para que o efeito hipoglicemiante ocorra. Neste experimento usou-se concentrações de 1 e 2%, enquanto que Sabaa *et al.* utilizou aproximadamente 20% de pectina da casca do maracujá amarelo, encontrando efeito hipoglicemiante (SABAA; JUNQUEIRA, 1998).

Estudos realizados por Derivi *et al.* (2002), avaliaram o efeito hipoglicêmico com ratos Wistar machos adultos, normais e diabéticos, que receberam rações à base de caseína, berinjela com casca e sem casca, e de casca de berinjela por um período de 42 dias. Os resultados mostraram que as rações à base de farinha de berinjela com casca e de casca de berinjela mesmo que em presença de baixos teores de pectina solúvel, apresentaram redução nos níveis de glicose (DERIVI *et al.*, 2002).

Estudos descritos por Lerco (2003), relacionados com ratos diabéticos, descreveu que os sintomas como apatia, odor forte da urina, anorexia, além de comprometimento acentuado e progressivo do estado geral, polidipsia, polifagia e altos volumes de débito urinário apresentados em ratos, foram muito semelhantes aos resultados obtidos em humanos, evidenciando a importância dos resultados obtidos nesse trabalho (LERCO *et al.*, 2003).

A literatura evidencia resultados variáveis acerca dos níveis glicêmicos alcançados com a suplementação alimentar através de fibras. Vários trabalhos relatam o efeito desta farinha na redução da glicemia, entretanto isto não foi evidenciado neste experimento, da mesma forma que Ramos *et al.* (2007) em um estudo clínico piloto com dezenove mulheres normoglicêmicas e com dislipidemia, com idade entre 30 e 60 anos, observaram que 30 g diárias da farinha da casca de maracujá por sessenta dias reduziu os níveis de colesterol total e colesterol LDL, no entanto, não houve alteração nos níveis glicêmicos destas pacientes.

Apesar de vários resultados, encontrados na literatura, referentes aos níveis glicêmicos se apresentarem controversos, é importante frisar que tais estudos realizaram protocolos experimentais diferentes, o que pode justificar esta variedade nos resultados. No entanto estudos com diferentes concentrações de farinha de casca de maracujá e ministradas por um período maior de tempo são sugeridos a partir dos dados obtidos no presente trabalho.

# **CONCLUSÕES**

## 6 CONCLUSÕES

- A farinha da casca de maracujá reduziu os níveis de colesterol total e triglicerídeos, sugerindo uma ação da pectina, substância presente em quantidades relevantes na casca da *Passiflora edulis*, sobre o metabolismo lipídico.
- Os níveis de colesterol, triglicerídeos e glicose não sofreram alterações significativas durante o estudo com o EHPE, reforçando a hipótese da ação da pectina sobre os lipídios séricos, pois o extrato hidroalcoólico não apresenta pectina em sua constituição.
- A glicemia não foi reduzida significativamente pela farinha da casca do maracujá, desta forma pode-se sugerir que esta farinha não exerce influência no metabolismo glicídico.
- O uso da farinha de *Passiflora edulis* não apresentou influência sobre os metabolismos hepático, renal e pancreático, indicando que provavelmente a farinha do maracujá não possui efeito tóxico sobre o fígado, rins e pâncreas.
- O presente estudo apresenta boas perspectivas para utilização da farinha da casca de maracujá como um importante agente hipolipidêmico, revelando uma alternativa terapêutica viável e segura no combate as dislipidemias.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALABASTER, O. EASTWOOD, M.; ANDERSON, J.; TROCK, B. A fibra alimentar e a saúde. **Dieta e Saúde**, v. 2, n. 2, 1993.

ALBERTI, K. G. M. M.; ZIMMET, P.; SHAW, J. International diabetes federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. **Diabetic Med.**, V. 24, P. 451-463, 2007.

ALENEZI, M. Y.; *et al.* Is the decreased high-density lipoprotein cholesterol in the metabolic syndrome due to cellular lipid efflux defect? **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 89, n. 2, p. 761-764, 2004.

ALLER, R.; ANTONIO DE LUIS, D.; IZAOLA, O.; CALLE, F.; OLMO, L.; FERNANDEZ, L.; ARRANZ, T.; GONZALEZ HERNANDEZ, J. M. Effect of soluble fiber intake in lipid and glucose levels in healthy subjects: a randomized clinical trial. **Diabetes Res. Clin. Pr.**, v. 65, p. 7-11, 2004.

ALMEIDA, E. R. **Plantas medicinais brasileiras: conhecimentos populares e científicos**. São Paulo: Hemus, 1993. 341 p.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. **Diabetes Care**, v. 31(Suppl 1), p. 55-60, 2008.

ANDERSON, J. W.; JONES, A. M.; RIDDELMASON, S. Tem defferent dietary fibers have significantly different effect on serum na liver lipids of cholesterol- fed rats. **Journal of Nutrition**, Philadelphia, v. 124, p. 78-73, 1994.

ANDERSON, J. W. M. D. Fiber and Health: An Overview. **The Am. J. of Gastroenterology**, v.81, n.10, p. 892-896, 1986.

ANDERSON, J. W.; GUSTAFSON, N. J. Alternative lipid - Lowering diets. **Pract. Cardiol.**, v. 14, p.84, 1988.

ARTISS, J. D.; BROGAN, K.; BRUCAL, M.; MOGHADDAM, M. The effects of a new soluble dietary fiber on weight gain and selected blood parameters in rats. *Metab. Clin. Experiment*, v. 55, p. 195-202, 2006.

ASSMANN, G.; NOFER, J. R. Atheroprotective effects of highdensity lipoproteins. *Annu. Rev. Med.*, v. 54, p. 321-41, 2003.

BALLESTEROS. M. N.; CABRERA, R. M.; SAUCEDO, M. S.; YEPIZ-PLASCENCIA, M.; ORTEGA, M. J.; VALENCIA, M. E. Dietary fiber and lifestyle influence serum lipids in free living adult men. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 20, p. 649-655, 2001.

BARBOSA, C. R.; ALBUQUERQUE, E. M. V.; FARIA, E. C.; OLIVEIRA, H. C. F.; CASTILHO, L. N. Opposite lipemic response of Wistar rats and C57BL/6 mice to dietary glucose or fructose Supplementation. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, v. 40, p. 323-31, 2007.

BARBOSA-FILHO, J. M.; MARTINS, V. K. M.; RABELO L. A.; MOURA, M. D.; SILVA, M. S.; CUNHA, E. V. L.; SOUZA, M. F. V.; ALMEIDA, R. N.; MEDEIROS, I. A. Natural products inhibitors of the angiotensin converting enzyme (ACE). A review between 1980-2000. *Rev. Bras. Farmacogn.*, v.16, p.421-446, 2006.

BELITZ, K. M.; GROSCH, W. **Química de los alimentos**. 2. ed. Zaragoza: Acribia, 1997. 1134 p.

BEHALL, K. M.; SCHOFI, E. L. D. D.J.; HALLFRISH, J. Lipids significantly reduced by diets containing barley in moderately hipercholesterolemic men. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 23, p. 55-62, 2004.

BERTASSO, B. A. O consumo alimentar em regiões metropolitanas brasileiras análise da pesquisa de orçamentos familiares. Piracicaba, 2000. 109 f. Dissertação (Mestrado). Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Universidade de São Paulo. In: CURTI, F. **Efeito da maçã gala (*Malus Domestica Bork*) na lipidemia de ratos hipercolesterolêmicos**. Piracicaba, 2003, 90 f. Dissertação (Mestrado). Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz", Universidade de São Paulo.

BEUTNER, S.; BLOEDORN, B.; FRIXEL, S.; BLANCO, I. H.; HOFFMANN, T.; MARTIN, H. D.; MAYER, B.; NOACK, P.; RUCK, C.; SCHMIDT, M.; SCHULKE, I.; SELL, S.; ERNST, H.; HAREMZA, S.; SEYBOLD, G.; SEIS, H.; STAHL, W.; WALSH, R. Quantitative assessment of antioxidant properties of natural colorants and phytochemicals: carotenoids, flavonoids, phenols and indigoids. The role of  $\alpha$ -carotene in antioxidant functions. **J. Sci. Food Agric.**, v.81, p.559-568, 2001.

BEZERRA, R. M. N.; UENO, M.; SILVA, M. S.; TAVARES, D. Q.; CARVALHO, C. R. O.; SAAD, M. J. A.; *et al.* A high-fructose diet induces insulin resistance but not blood pressure changes in normotensive rats. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 34, p. 1155-60, p. 2001.

BHATTARAM, V. A.; GRAEFE, U.; KOHLERT, C.; VEIT, M.; DERENDORF, H. Pharmacokinetics and bioavailability of herbal medicinal products. **Phytomedicine**, v. 9, n. 3, p. 1-33, 2002.

BINA, M. **Dados nutricionais do maracujá.** Disponível em:<<http://www.saudelar.com>>. Acesso em: 07 jul. 2004.

BLACK, H.E., ROSEMBLUM, I.Y., CAPEN, C.C. Chemically induced (streptozotocin - alloxan) Diabetes mellitus in the dog. **Am. J. Pathol.**, v. 98, n. 2, p. 295-310, fev. 1980.

BOMBARDELLI, A.; BONATI, A.; GABETTA, B.; MARTINELLI, E. M.; G. MUSTICH, G. Passiflorine, um glycoside novo do *Passiflora edulis*. **Phytochem.**, v. 14, p. 2661 – 2665, 1975.

BRANDÃO, E. M.; ANDRADE, C. T. Influência de fatores estruturais no processo de extração de pectinas de alto grau de metoxilação. **Polímeros**, v. 9, n. 3, p. 38-44, 1999.

BRESOLIN, T. M. B.; CECHINEL FILHO (Org). **Ciências Farmacêuticas: uma contribuição ao estudo de novos fármacos e medicamentos.** Itajaí: Editora da Universidade do Vale do Itajaí, 2003. 1.239 p.

BRUNETON, J. **Pharmacognosy-phytochemistry, medicinal plants.** 2<sup>a</sup> edition. Lavoisier Publishing, 1999.

BURSILL, C. A.; ABBEY, M.; ROACH, P. D. A green tea extract lowers plasma cholesterol by inhibiting cholesterol synthesis and upregulating the LDL receptor in the cholesterol- fed rabbit. **Atherosclerosis**, v. 193, n. 1, p. 86-93, 2007.

CALLEGARO, M. G. K.; DUTRA, C. B.; HUBER, L. S.; BECKER, L. V.; ROSA, C. S.; KUBOTA, E. M.; HECKTHEUR, L. H. Determinação da fibra alimentar solúvel e insolúvel de produtos derivados do milho. **Cienc. Tecnol. Aliment.**, v. 25, p. 271-274, 2005.

CARUSO, L.; LAJOLO, M. F.; MENEZES, E. W. Modelos esquemáticos para avaliação da qualidade analítica dos dados nacionais de fibra alimentar. **Cienc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 19, n. 3, set/dez. 1999.

CHASSAGNE, D.; CROUZET, J. A.; BAYONOVE, C. L.; BAUMES, R. L. Identification and quantification of passion fruit cyanogenic glycosides. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 44, p. 3817-3820, 1996.

CHAU, C. F.; HUANG, Y. L. Effects of the insoluble fiber derived from Passiflora edulis seed on plasma and hepatic lipids and fecal output. **Mol. Nutr. Food Res.**, v. 49, p. 786-790, 2005.

CHAU, C. F.; HUANG, Y. L. Characterization of passion fruit seeds fiber – a potential fiber source. **Food Chem.**, v. 85, p. 189-194, 2004.

COOPER , A. D. Hepatic uptake of chylomicron remnants. **J. Lipid. Res.**, v. 38, p. 2173-92, 1997.

CÓRDOVA, K. V.; GAMA, T. M. T.; WINTER, C. M. G.; KASKANTZIS NETO, G.; FREITAS, R.J. S. Características físico-químicas da casca de maracujá amarelo (*Passiflora edulis flavicarpa* Deg) obtida por secagem. **Boletim CEPPA**, v. 23, p. 221-230, 2005.

CORONELLI, C. L. S.; MOURA, E. C. Hipercolesterolemia em crianças escolares e seus fatores de risco. **Rev Saúde Pública**, v. 37, p. 24-31, 2003.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. Lisboa: Fundação Gulbenkian, 1994.

COSTA, R. P.; SILVA, C. C.; MAGNONI, C. D. Importância das fibras na prevenção de doenças cardiovasculares. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, São Paulo, v. 12, p. 151-154, 1997.

CRUESS, W. V. **Produtos industriais de frutas e hortaliças**. São Paulo: Edgar Blucher, 1973.

CRUZ, J.; CRUZ, H. M. M.; CRUZERA, A. B. Tratamento das dislipidemias dos hipertensos idosos. In: **Atualidades em Nefrologia**. 3. ed. São Paulo: Sarvier, 1992. 59-70 p.

DE FRONZO. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Med. Clin. North Am.**, v. 88, p. 787-885, 2004.

DE ROOS, N.; SCHOUTEN, E.; KATAN, M. Consumption of a solid fat rich in lauric acid results in a more favorable serum lipid profile in healthy men and women than consumption of a solid fat rich in trans-fatty acids. **J. Nutr.**, v. 131, n. 2, p. 242-245, Feb. 2001.

DERIVI, S. C. N.; MENDEZ, M. H. M. Uma visão retrospectiva da fibra e doenças cardiovasculares. In: LAJOLO, F.M. et al. **Fibra dietética en iberoamérica: tecnología y salud**. São Paulo: Varela, 2001. 60 p.

DERIVI, S. C. N.; MENDEZ, M. H. M.; FRANCISCONI, A. D.; SILVA, C. S. D. A; CASTRO, A. F.; LUZ, D. P. Efeito hipoglicêmico de rações à base de berinjela (*Solanum melongena*, L.) em ratos. **Ciência e Tecnologia dos Alimentos**, Campinas, v. 22, n. 2, mai/ago. 2002.

DESMARCHELIER, C.; WITTING, F. **Setenta Plantas Medicinales de la Amazonía Peruana**. 1. ed. Lima: Gráfica Bellido, 2000. 187-90 p.

DEY, L.; ATTELE, A. S.; YUAN, C. S. Alternative therapies for type 2 diabetes. **Altern. Med. Rev.**, v. 7, n. 1, p. 45-58, fev. 2002.

DHAWAN, K.; KUMAR, S.; SHARAMA, A. Comparative biological activity study on *Passiflora incarnata* and *edulis*. **Fitoterapia**, v.72, n.8, p.922, 2001.

DIRLEWANGER, M.; SCHNEITER, P.; JÉQUIER, E.; TAPPY, L. Effects of fructose on hepatic glucose metabolism in humans. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 279, n. 4, p. 907-11, 2000.

DUARTE, A. C. G. O.; FONSECA, D. F.; MANZONI, M. S. J.; SOAVE, C. F.; SENE-FIORESE, M.; DÂMASO, A. R.; CHEIK, N. C. Dieta hiperlipídica e capacidade secretória de insulina em ratos. **Rev. Nutr. Campinas.**, v. 19, n. 3, p. 341-348, mai./jun. 2006.

ELLIOTT, S. S.; KEIM, N. L.; STERN, J. S.; TEFF, K.; HAVEL, P. J. Fructose, weight gain, and the insulin resistance syndrome. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 76, p. 911–922, 2002.

ENDO, A.; HASUMI, K. HMG-CoA reductase inhibitors. **Natural Product Report**, v. 10, p. 541-550, 1993.

ERNST, E. Harmless herbs? A review of the recent literature. **The American Journal of Medicine**, v.104, p.170-178, 1998.

ESTADELLA, D. **Efeitos da dieta de cafeteria e de ciclos alternados de dieta padrão com dieta de cafeteria sobre o metabolismo de ratos sedentários ou exercitados. Dissertação Mestrado em Nutrição.** São Paulo: Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2001.

EVANS, M.; ROBERTS, A.; DAVIERS, S.; REES, A. Medical lipid-regulating therapy: current evidence ongoing trials and future developments. **Drugs**, v. 64, n. 11, p. 1181- 1196, 2004.

Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III), JAMA, 2001, v. 285, p.2486-97.

FELIPPI, R. **Efeito do extrato aquoso de erva-mate (*Ilex paraguariensis*) na reatividade vascular:** enfoque na atherosclerose experimental. Florianópolis, 2005, 130 f. Dissertação (Mestrado em Farmácia), Programa de Pós-Graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina.

FERNANDES, L. R.; XISTO, M. D.; PENNA, M. G.; MATOSINHOS, J. M.; LEAL, M. C.; PRTUGAL, L. R.; LEITE, J. I. A. Efeito da goma guar parcialmente hidrolizadas no metabolismo dos lipídios e na aterogênese de camundongos. **Rer. Nutr.**, v. 10, p. 563-571, 2006.

FLATT, P. R.; BAILEY, C. J. Dietary components and plasma insulin responses to fasting and refeeding in genetically obese hyperglycaemic (ob/ob) mice. **British J. of Nutr.**, Bethesda, v. 51, p. 403-413, 1984.

Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organization. Carbohydrates in human nutrition. Food and nutrition. Rome: FAO, 1998. 140p. [Report, n.66].

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). Center for Food Safety & Applied Nutrition. **A good labelling guide: appendix C Health Claims.** Disponível em: <<http://www.cfsan.fda.gov>>. Acesso em: 07 jun. 2000.

FORNÉS, N. S.; et al. Escores de consumo alimentar e níveis lipêmicos em população de São Paulo, Brasil. **Rev. Saúde Públ.**, v. 36, n. 1, p. 12-18, fev. 2002.

FORTI, N.; DIAMENT, J. Lipoproteínas de Alta Densidade: Aspectos Metabólicos, Clínicos, Epidemiológicos e de Intervenção Terapêutica. Atualização para os Clínicos. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 87, p. 672-679, 2006.

FUDGE, A.M. Avian liver and gastrointestinal testing. In: FUDGE, A.M. **Laboratory medicine**. Philadelphia : W.B. Saunders Company, 2000. 35-55 p.

GALISTEO, M.; DUARTE, J.; ZARZUELO, A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. **J. Nutr. Biochem.**, v. 19, p. 71-84, 2008.

GALLAHER, D. D; SCHENEEMAN, B. O. Fibra alimentaria. In: ZIEGLER, E. E.; FILER J. L. J.(Eds). **Conocimientos actuales sobre nutrición**. 7. ed. Washington: International Life Sciences Institute Press, 1997. 95-105 p.

GIRARD, A.; MADANI, S.; BOUKORTT, F.; CHERKAOUI-MALKI, M.; BELLEVILLE, J.; PROST, J. Fructose-enriched diet modifies antioxidant status and lipid metabolism in spontaneously hypertensive rats. **Nutrition**, v. 22, p. 758-66, 2006.

GOLDBERG, I. J. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. **J. Lipid. Res.** v. 37, p. 693-707, 1996.

GONÇALVES, M. C. R.; DINIZ, M. F. F. M.; DANTAS, A. H. G.; BORBA, J. D. C. *Solanum melongena* L. em mulheres com dislipidemias, sob controle nutricional. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 16, p. 656-663, 2006.

GORDON, N. F. **Conceptual basic for coronary artery disease factor assessment.** In: ACSM Resource manual for guidelines for exercise testing and prescription. 3<sup>a</sup> ed.USA: Williams & Wilkinns, 1998. 3-12 p.

GUS, I.; FISCHMANN, A.; MEDINA, C. Prevalência dos Fatores de Risco da Doença Arterial Coronariana no Estado do Rio Grande do Sul (Instituto de Cardiologia do Rio Grande do Sul). **Arq. Bras. De Cardiologia**, v. 78, n. 5, p. 478-83, 2002.

GUTKOSKI, L. C.; TROMBETA, C. Avaliação dos teores de fibra alimentar e de betaglicanas em Cultivares de Aveia. **Cienc. Tecnol. Alimentr.**, Campinas, v. 19, n. 3, set/dez.1999.

HAFFNER, S. M.; LEHTO, S.; RONNEMMA, T.; PYORALA, K.; LAAKSO, M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. **N. Engl. J. Med.**, v. 339, p. 229-34, 1998.

HALLFRISCH, J. Metabolic effects of dietary fructose. **FASEB J.**, v. 4, n. 9, p. 2652-60, 1990.

HARRINGTON, M. E.; FLYNN, A.; CASHMAN, K. D. Effects of dietary fiber extracts on calcium absorption in the rat. **Food Chem.**, v. 73, p. 263-269, 2001.

HE, G.; AOYAMA, Y. Effets adding some dietary fibers to a cystine diet on the activities of liver antioxidant enzymes and serum enzymes in rats. **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, v. 63, n. 3, p. 617-621, 2003.

HENNESS, S. Pharmacological interventions in the prevention of type diabetes. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obesity**, v.14, p. 66-69, 2007.

HERMSDORFF, H. H. M. M.; PELUZIO, M. C. G.; FRANCESCHINI, S. C. C.; PRIOR, S. E. Evolução histórica dos valores de referência para perfil lipídico: o que mudou e por quê. **Ver. Bras. Nutr.**, v. 9, p. 86-93, 2004.

HICKEY, M.; KING, C. **100 Families of Flowering Plants**. Cambridge University Press, Cambridge, 1988. 130-133 p.

HSU, P. K.; CHEN, P. J.; CHEN, C. H.; CHAU, C. F. Carrot insoluble fiber-cich fraction lowers lipid and cholesterol absorption in hamsters. Disponível em: <http://www.abeso.org.br>, acessada em agosto de 2007.

HU, F. B.; MANSON, J. E.; WILLETT, W. C. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. **J. Am. Coll. Nutr.**, v. 20, n.1, p.5-19, Feb. 2001.

HWANG, I. S.; HO, H.; HOFAMAN, B. B.; REAVE, G. M. Fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. **Hypertension**, v. 10, p. 512-6, 1987.

IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia). Arq. Bras. de Cardiologia 2007; 88 (I): 2-19.

JAMIR, T.; SHARMA, H.; DOLUI, A. Folklore medicinal plants of Nagaland, Índia. **Fitoterapia**, v. 70, p.395-401, 1999.

JANEIRO, D. I.; QUEIROZ, M. S. R.; RAMOS, A. T.; SABAA-SRUR, A. U. O.; CUNHA, M. A. L.; DINIZ, M. F. F. M. Efeito da farinha da casca do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis f. flavicarpa* Deg.) nos níveis glicêmicos e lipídicos de pacientes diabéticos tipo 2. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 724-732, dez. 2008.

JARVIS, M. C. A survey of pectin content of lignified monocot cellwalls, **Plant Physiology**, v. 88, p. 309-324, 1988.

JENKINS, D. J.; KENDALL, C. W.; FAULKNER, D.; VIDGEN, E.; TRAUTWEIN, E. A.; PARKER, T. L.; et al. A dietary portfolio approach to cholesterol reduction: combined effects of plant sterols, vegetable proteins, and viscous fibers in hypercholesterolemia. **Metabolism**, v. 51, n. 12, p. 1596–604, 2002.

JENNISCHÉ, E.; HANSON, H. A. Relation between alloxan-induced plasma membrane dysfunction inhibition of insulin secretion in pancreatic B-cells in vivo. **Acta Pathol. Microbiol. Immunol.**, v. 94, p. 153-158, 1986.

JUNQUEIRA-GUERTZENSTEIN, S. M.; SRUR, A. U. O. S. Uso da casca de maracujá (*Passiflora edulis f. flavicarpa* Deg.) cv amarelo na alimentação de ratos normal e disbéticos. Revista Cadernos do Centro Universitário São Camilo, v. 10, p. 213-218, 2002.

KANEKO, J.J., MATTEEUWS, D., ROTTIERS, R.P. et al. A renal function, insulin secretion, and glucose tolerance in mild streptozotocin (a broad-spectrum antibiotic and anti-tumor agent derived from *Streptomyces achromogenes*) diabetes in dog. **Am. J. Vet. Res.**, v. 39, n. 5, p. 807-809, may. 1978.

KATAKAM, P. V.; UJHELYI, M. R.; HOENIG, M. E.; MILLER, A. W. Endothelial dysfunction precedes hypertension in diet-induced insulin resistance. **Am. J. Physiol.**, v. 275, p. 788-92, 1998.

KNOWLER, W. C.; BARRET-CONNOR, E.; FOWLER, S. E.; HAMMAN, R. F.; LACHIN, J. M.; WALKER, E. A.; NATHAN, D. M. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. **New Engl. J. Med.**, v. 346, p. 393-403, 2002.

KELLEY, G. L.; ALLAN, G.; AZHAR, S. High dietary fructose induces a hepatic stress response resulting in cholesterol and lipid dysregulation. **Endocrinol.**, v. 145, p. 548-55, 2004.

KELSAY, J. L. A review of research on effect of fiber intake on man. **Am. J. Clin. Nutri.**, v. 31, p. 142-59, 1978.

KING, H., AUBERT, R. E.; HERMAN, W. H. Global burden of diabetes, 1995- 2025: prevalence, numerical estimates, and projections. **Diabetes Care**, v. 21, n. 9, p. 1414-31, 1998.

KJONIKSEN, A. L.; HIORTH, M.; NYSTROM, B. Association under shear flow in aqueous solutions of pectin. **European Polymer Journal**, v. 41, p. 761-771, 2005.

KODAMA, T., IWASE, M., NUNOI, K. A new diabetes model induced by neonatal alloxan treatment in rats. **J. Diabetes Res. Clin. Pract.**, Ireland, v. 20, n. 3, p. 183-189, jun. 1993.

LAIRON, D.; ARNAULT, N.; BERTRAIS, S.; PLANELLS, R.; CLERO, E.; HERCBERG, S.; BOUTRON-RUAULT, M. C. Dietary fiber intake and risk factors for cardiovascular disease in French adult. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 82, p. 1185-1194, 2005.

LERCO, M. M.; SPADELLA, C. T.; MACHADO, J. L. M.; SCHELLINI, S. A.; PADOVANI, C. R. Caracterização de um modelo experimental de diabetes mellitus, induzido pela aloxana em ratos. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v. 18, n. 2, 2003.

LÉVIGNE, S.; THOMAS, M.; RALET, M. C.; QUEMENER, B.; THIBAULT, J. F. Determination of the degrees of methylation and acetylation of pectins using a C18 column and internal standards. **Food Hydrocolloids**, v. 16, p. 547-550, 2002.

LEWIS, B. Desirable plasmalipid and lipoprotein levels in adults. In: **The role of cholesterol in atherosclerosis: New therapeutic opportunities**. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1988. 163-171 p.

LIMA, A. A. **Por que plantar maracujá ?** Cruz das Almas: EMBRAPA / CNPMF, 1993. 2 p.

LIMA, L. R. P.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; PINTO, A. S.; STRINGHETA, P. C.; TINOCO, A. L. A.; SILVA, J. F. Bixin, Norbixin and Quercetin and lipid metabolism effects in rabbits. **Braz. J. vet. Res. anim. Sci.**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 196-200, 2001.

LORENZI, H. **Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas no Brasil**. Nova Odessa: Plantarum, 2002.

LUND-KATZ, S.; *et al.* High density lipoprotein structure. **Front Biosci**, v. 8, p. 1044-54, 2003.

LUTOMSKI, J.; MALEK, B. Pharmacological investigations on raw materials of the genus Passiflora. The comparision of contents of alkalooids in some harmanraw materials. **Planta Médica**, V. 27, P. 381-384, 1975.

MACHADO, D. F.; FERREIRA, C. L. L. F.; COSTA, N. M. B.; OLIVEIRA, T. T. Efeito de probiótico na modulação dos níveis de colesterol sérico e no peso do fígado de ratos alimentados com dieta rica em colesterol e ácido cólico. **Ciênc. Tecnol. Aliment.**, Campinas, v. 23, n. 2, p. 270-275, mai./ago. 2003.

MAHLEY, R.W.; BERSOT, T. P. Terapia Farmacológica para a Hipercolesterolemia e a dislipidemia. In: BRUNTON LL, LAZO JS, PARKER KL (Eds). Goodman e Gilman: **As bases farmacológicas da terapêutica**. 11. ed. Revisão de conteúdo de Almir Lourenço da Fonseca. Rio de Janeiro: McGraw-Hill; 2006. p. 837-868.

MARTINEZ, S.; ZEGERS, M.; STOCKINS, B.; BUSTOS, L.; SANHUEZA, A.; RIVERA, A.; SOTO, L.; MACKAY, A.; VEJA, D.; RAPIMÁN, P.; ATTON, R.; ALBERTI, G. Evaluación de una maniobra nutricional tendiente a reducir los niveles de colesterol em pacientes portadores de enfermedad coronaria em el sistema público de salud chileno. **Rev. Med. Chile**, v. 132, p. 1457-1465, 2004.

MARECK, U.; HERRMANN, K.; GALENSKA, R.; WRAY, V. The 6-C-chivoside and 6-C-fucoside of luteolin from *Passiflora edulis*. **Phytochemistry**, v. 30, p. 3486-3487, 1991.

MARTINS, E. R. *et al.* **Plantas medicinais**. Viçosa: Imprensa Universitária, UFV, 1995.

MASCIO, P. D.; MATOS, H. R.; MEDEIROS, M. H. Protective effect of lycopene on lipid peroxidation and oxidative DNA damage in cell culture. **Arch. Biochem. Biosyn**, v.383, p.56-59, 2000.

MATAFOME, P.; MONTEIRO, P.; NUNES, E.; LOURO, T.; AMARAL, C.; MOEDAS, A. R.; GONÇALVES, L.; PROVIDÊNCIA, L.; SEIÇA, R. Therapeutic association of atorvastatin and insulin in cardiac ischemia: Study in a model of type 2 diabetes with hyperlipidemia. **Pharmacol. Res.** 2008; "no prelo". doi:10.1016/j.phrs.2008.07.005.

MATHEWS, J. N. S.; ALTAMAN, D. G.; CAMPBELL, M. J.; ROYSTON, P. Analysis of serial measurements in medical research. **Br. Med. J.**, v. 27, p. 230-5, 1990.

MATHUR, K. S.; SINGHAL, S. S.; SHARMA, R. D. Effect of Bengal Gram on experimentally induced high levels of cholesterol in tissues and serum in Albino Rats. **Journal of Nutrition**, Bethesda, v. 84, n. 8, p. 201-204, 1964.

MAU, L. E.; DECAISNE, J. **A General System of Botany**. London: Longmans, Green and Company, 1876. 446-449 p.

MCGOWAN, S. M. **Am I at risk for developing heart disease? Heart fitness for life**. New York: Oxford, 1997. 10-25 p.

MCPHERSON Jr, J. C.; SCHUSTER, G. S.; DIRKSEN, T. R. The in vitro effects of Triton WR 1339 on lipid synthesis by bone cells. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 149, n. 1, p. 172-177, 1975.

MCPHERSON, J. C.; MCPHERSON Jr, J. C. Voluntary food consumption and gastric emptying in rats given intravenous Triton WR 1339. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 181, n. 3, p. 382-386, 1986.

MEDINA, J. C. **Alguns aspectos tecnológicos das frutas tropicais e seus produtos**. São Paulo: Secretaria de Agricultura e Abastecimento de São Paulo, 1980. 295 p. (Série de Frutas Tropicais).

MELETTI, L. M. M.; MAIA, M. L. **Maracujá: produção e comercialização**. Campinas: Instituto Agronômico, 1999. 64 p. (Boletim Técnico, 181).

MELETTI, L. M. **Propagação de frutíferas tropicais**. Guaíba: Agropecuária, 2000. 239 p.

MERCANLIGIL, S. M.; ARSLAN, P.; ALASALVAR, C.; OKUT, E.; AKGIL, E.; PINAR, A.; GEYIK, P. O.; TOKGOZOGLU, L.; SHAHIDI, F. Effect of hazelnut-enriched diet on plasma cholesterol and lipoprotein profiles in hypercholesterolemic adult men. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 61, p. 212-220, 2007.

MESHBAHI, G.; JAMALIAN, J.; FARAHNAKY, A. A comparative study on functional properties of beet and citrus pectins in food systems. **Food Hydrocolloids**, v. 19, p. 731-738, 2005.

MEYER, D. J. *et al.* **Veterinary laboratory medicine, interpretation & diagnosis**. Philadelphia: W. B. Saunders, 1992. 350p.

MINISTÉRIO DA INTEGRAÇÃO NACIONAL. **Fruticultura Irrigada**: sistema de informações. Disponível em : <<http://www.irrigar.org.br>>. Acesso em: 23 março 2004.

MOKDAD, A. H.; FORD, E. S.; BOWMAN, B. A.; NELSON, D. E.; ENGELGAU, M. M.; VINICOR, F.; *et al.* Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. **Diabetes Care**, v. 23, p. 1278-83, 2000.

MONTEIRO, C. A.; BENÍCIO, M. H.; CONDE, W.; POPKIN, B. Shifting obesity trends in Brazil. **Eur. J. Clin. Nutr.**, v. 54, p. 342-6, 2000.

MONTEIRO, C. A.; MONDINI, L.; COSTA, R. B. L. Mudanças na composição e adequação nutricional na dieta familiar nas áreas metropolitanas do Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 3, p.251-258, 2000.

MOORE, M. C.; CHERRINGTON, A. D.; MANN, S. L.; DAVIS, S. N. Acute fructose administration decreases the glycemic response to an oral glucose tolerance test in normal adults. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, v. 85, n. 12, p. 4515-9, 2001.

MULDER, H.; GEBRE-MEDHIN, S.; BETSHOLTZ, C.; SUNDLER, F.; AHREN, B. Islet amyloid polypeptide (amylin)-deficient mice develop a more severe form of alloxan-induced diabetes. **Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.**, v. 278, p. 684-691, 2000.

MULTON, J. L. **Aditivos y auxiliares de fabricación en las industrias agroalimentarias**. Zaragoza: Acribia, 2000.

MURRAY, R. K.; GRANNER, D. K.; MAYES, P. A. et al. **Harper's biochemistry**. 25. ed. New York: McGraw-Hill, 2000. 927 p.

NOGUEIRA, D. M.; STRUFALDI, B.; HIRATA, M. H.; ABDALLA, D. S. P.; HIRATA, R. D. C. Sangue-Parte I: Glicídios. In: NOGUEIRA, D. M.; STRUFALDI, B.; HIRATA, M. H.; ABDALLA, D. S. P.; HIRATA, R. D. C. **Métodos de Bioquímica Clínica**, São Paulo, 1990.

OLIVEIRA, L. F. et al. Aproveitamento alternativo da casca do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis f. flavicarpa*) para produção de doce em calda. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v.22, n.3, p.259-262, 2002.

OLIVEIRA, D. H. U.; SILVA, K. D. Alterações glicêmicas e do peso de órgãos em camundongos recebendo dietas a base de farinha de frutas. **Rev. Nutr.**, v. 15, n. 1, p. 83-93, 2004.

OLIVEIRA, T. T.; GOMES, S. M.; NAGEM, T. J.; COSTA, N. M. B.; SECOM, P. R. Efeito de diferentes doses de flavonóides em ratos hiperlipidêmicos. **Revista de Nutrição de Campinas**, v. 15, n. 1, p. 45-51, 2002.

ORON-HERMAN, M.; ROSENTHAL, T.; MIRELMAN, D.; MIRON, T.; RABINKOV, A.; WILCHEK, M.; et al. The effects of S-allylmercaptopaptopril, the synthetic product of allicin and captopril, on cardiovascular risk factors associated with the metabolic syndrome. **Atherosclerosis**, v. 183, p. 238-43, 2005.

OU, S.; KWOK, K. C.; LI, Y.; FU, L."In vitro" study of possible role of dietary fibre in lowering postprandial serum glucose. **Journal of Agricultural Food Chemistry**, v.49, p.1026-1029, 2001.

PAGÁN, J.; IBARZ, A.; LLORCA, M.; PAGÁN, A.; BARBOSA-CÁNOVAS, G. V. Extraction and characterization of pectin from stored peach pomace. **Food Research International**, v. 34, p. 58-64, 2002.

PENNA, A. L. B. Hidrocolóides: usos em alimentos. **Food ingredients**, v. 17, p. 58-64, 2002.

PEPATO, M. T.; MORI, D. M.; BAVIERA, A. M.; HARAMI, J. B.; VENDRAMINI, R. C.; BRUNETTI, I. L. Fruit of the Jambolan tree (*Eugenia jambolana Lam.*) and experimental diabetes. **J. Ethnopharmacol.**, v. 96, n. 2, p. 43-8, 2005.

PERALTA, J.; AMANCIO, O. M. S. A creatina como suplemento ergogênico para atletas. **Rev. Nutr.**, v. 15, n. 1, p. 83-93, 2002.

PETRY, R.; REGINATTO, F.; DE PARIS, F.; GOSMANN, G.; SALGUEIRO, J.; QUEVEDO, J. et al. Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. **Phytother. Res.**, v.15, n.2, p.162-164, 2001.

PIEADE, J.; CANNIATTI-BRAZACA, S. G. Comparação entre o efeito do resíduo do abacaxizeiro (caules e folhas) e da pectina cítrica de alta metoxilação do nível de colesterol sanguíneos em ratos. **Cienc. Tecnol. Aliment.**, v. 23, p. 302-304, 2003.

PURICELLI, L.; DELL'AICA, I.; SARTOR, L.; GARBISA, S.; CANIATO, R. Preliminary evaluation of inhibition of matrix-metalloprotease MMP-2 and MMP-9 by *Passiflora edulis* and *P. foetida* aqueous extracts. **Fitoterapia**, v.74, n.3, p.302-304, 2003.

RAMOS, A. T.; CUNHA, M. A. L.; SRUR, A. U. O. S.; PIRES, V. C. F.; CARDOSO, A. A.; DINIZ, M. F. F. M. Uso de *Passiflora edulis f. flavicarpa* na redução do colesterol. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 17, p. 592-97, 2007.

REAVEN, G. M. Role of insulin resistance in human disease. **Diabetes**, v. 37, p.1595-607, 1988.

REISER, S.; POWELL, A. S.; SCHOLFIELD, D. J.; PANDA, P. Daylong glucose, insulin, and fructose responses of hyperinsulinemic and nonhyperinsulinemic men adapted to diets containing either fructose or highamylose cornstarch. **Am J Clin Nutr.**, v. 50, n. 5, p. 1008-14, 1989.

REITZ, R. **Flora Ilustrada Catarinense: Passifloráceas**. Itajaí: HBR, 1980.

RENDLE, A. B. **Classification of Flowering Plants**. Cambridge: Cambridge University Press, 1959. 211- 213 p.

ROCCO, C. S. **Determinação de fibra alimentar total por método gravimétrico não enzimático**. Curitiba, 1993, 102 f. Dissertação (Mestrado), Departamento de Engenharia Química, Setor de Tecnologia, Universidade Federal do Paraná.

ROSENDÓ, A. B.; DAL-PIZZOL, F.; FIEGENBAUM, M.; ALMEIDA, S. Farmacogenética e Efeito Antiinflamatório dos Inibidores da HMG-CoA Redutase. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.**, v. 51, n. 4, p. 520-525, 2007.

SÁ, R. M.; SOARES, A. F.; FERNANDO, C. T. Concentração de b-glicanas na diferentes etapas do processamento da Aveia. **Cienc. Tecno. Aliment.**, Campinas, v. 18, n. 4, out/dez.1998.

SABAA, S.; JUNQUEIRA, M. S. Uso de casca de maracujá (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*, deg) cv amarelo na alimentação de ratos(*Rattus norvergicus*) normais e diabéticos, Rio de Janeiro, UFRJ, 1998.

SCHINEEMAN B. O. Dietary Fiber: Physical and Chemical Properties, Methods of Analysis, and Physiological Effects. **Food Technology**, v. 40, n. 2, p. 104-110, 1986.

SCRIBNER, K. A.; *et al.* Masoprolol Decreases Serum Triglyceride Concentrations in Rats With Fructose-Induced Hypertriglyceridemia. **Metabolism**, v. 49, n. 9, p. 1106-1110, 2000.

SCHWARTZ, S. E.; LEVINE, R. A.; WEINSTOCK, R. S.; PETOKAS, S.; MILLS, C. A.; THOMAS, F. D. Sustained pectin ingestion: effect on gastric emptying and glucose tolerance in non-insulin-dependent diabetic patients. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 48, n. 6, p. 1413-7, 1988.

SCWEIZER, T. F.; WURSCH, P. The physiological and nutritional importance of dietary fiber. **Experientia**, v. 47, p. 181-186, 1991.

SEIGLER, D.S.; PAULI, G.F.; NAHRSTEDT, A.; LEEN, R.. Cyanogenic allosides and glucosides from *Passiflora edulis* and *Carica papaya*. **Phytochemistry**, v. 60, p. 873-882, 2002.

SHARABI, Y.; ORON-HERMAN, M.; KAMARI, Y., AVNI, I.; PELEG, E.; SHABTAY, Z.; *et al.* Effect of PPAR- $\gamma$  agonist on adiponectin levels in the metabolic syndrome: lessons from the high fructose fed rat model. **Am J Hypertens**, v. 20, p. 206-10, 2007.

SHKODINA, O. G.; ZELTSER, O. A.; SELIVANOV, N. Y.; IGNATOV, V. V. Enzyme extraction of pectin preparations from pumpkin. **Food Hydrocolloids**, v. 12, p. 313-316, 1998.

SIGUEMOTO, A. T. Propriedades de pectina – Braspectina. Anais do Simposio sobre Hidrocoloides, 24 a 25 de abril de 1991 – Campinas: Instituto de Tecnologia de Alimentos, 1993.

SILVA, R. M.; SANTOS, F. A.; MACIEL, M. A.; PINTO, A. C.; RAO, V. S. Effect of trans-dehydrocrotonin, a 19-nor-clerodane diterpene from Croton cajucara on experimental hypertriglyceridaemia and hypercholesterolaemia induced by Triton WR 1339 (tyloxapol) in mice. **Planta Med.**, v. 67, p. 763–765, 2001.

SILVA, R. R.; OLIVEIRA, T. T.; NAGEM, T. J.; PINTO, A. S.; ALBINO, L. F. T.; ALMEIDA, M. R.; MORAES, G. H. K.; PINTO, J. G. Efeito hipolipidêmico dos flavonóides naringina e rutina. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v. 51, n. 3, p. 258-264, 2001.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: UFRGS, 2003.

SKYLER, J. S. Diabetes mellitus:pathogenesis and treatment strategies. **J. Med. Chem.**, v. 47, p. 4113-7, 2004.

SLAVIN, J. L. Dietary fiber and body weight. **Nutrition**, v. 21, p. 411-418, 2005.

SONAGLIO, D. CNS activities of liquid and spray-dried extracts from *Lippia alba* - Verbenaceae (Brazilian false Melissa). **Journal of ethnopharmacology**, v. 82, n. 2-3, p. 207-215, 2001.

STEIN, F. L. P.; SCHMIDT, B.; FURLONG, E. B.; SOUZA- SOARES, L. A.; SOARES, M. C.; VAZ, M. R.; BAISCH, A. L. M. Vascular responses to extractable fractions of *Ilex paraguariensis* in rats fed standard and high-cholesterol diets. **Biological Research For Nursing**, v. 7, n. 2, p. 146-56, 2005.

TASMAN-JONES, C.; FRACP, F.; OWEN, R. I.; JONES, A. J. Semipurified dietary fiber and small bowel morphology in rats. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 27, n. 6, p. 519-529, 1982.

TENNANT, B. C. Hepatic function. In: KANEKO, J.J.; HARVEY, J.W.; BRUSS, M.L. **Clinical biochemistry of domestic animals**. 5. ed. San Diego : Academic Press, 1997. 327-352 p.

TESKE, M.; TRENTINI, A. **Herbarium Compêndio de Fitoterapia**. Curitiba: Herbarium, 2001.

THORBURN, A. W.; STORLIEN, L. H.; JENKINS, A. B.; KHOURI, S.; KRAEGEN, E. W. Fructose-induced in vivo insulin resistance and elevated plasma triglyceride levels in rats. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 49, p. 155-63, 1989.

TIERNEY, J. R. L. M.; MCPHEE, S. J.; PAPADAKIS, M. A. **Diagnóstico e tratamento: um livro médico**. São Paulo: Atheneu, 2001. 1161-73 p.

VAHOUNY, G. V. Conclusions and recommendations of the symposium on Dietary fiber in health and disease. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 35, p. 152-156, 1982.

VASDEV, S.; LONGERICH, L.; GILL, V. Prevention of fructoseinduced hypertension by dietary vitamins. **Clin Biochem**, v. 37, p. 1-9, 2004.

VICKERY, M. L.; VICKERY, B. **Secondary Plant Metabolism**. Hong Kong: Macmillan, 1981.

WAJCHENBERG, B. L. **Tratado de Endocrinologia Clínica**. 1. ed. São Paulo: Roca, 1992. 683-684 p.

WANG, M.; BRIGGS, M. R. HDL: the metabolism, function, and therapeutic importance. **Chem. Rev.**, v. 104, n. 1, p. 119-37, 2004.

WANG, X.; HATTORI, Y.; SATOH, H.; IWATA, C.; BANBA, N.; MONDEN, T.; et al. Tetrahydrobiopterin prevents endothelial dysfunction and restores adiponectin levels in rats. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 555, p. 48-53, 2007.

WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus second report. Technical Report Series 646. Geneva:World Health Organization;1980. p.61.

WILLETT, W. C. **Eat. Drink and be healthy**. New York: Simon & Schuster, 2001. 299 p.

YEGEN, E., AKCAY, F., YIGITOGLU, M.R. *et al.* Plasma atrial natriuretic peptide levels in rabbits with alloxan monohydrate – induced Diabetes mellitus. **J. Japan Heart**, v. 36, n. 6, p. 789-795, nov. 1995.

YAPO, B. M.; KOFFI, K. L. Yellow passion fruit rind – a potential source of lowmethoxyl pectin. **Jounal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 2738-2744, 2006.

YAPO, B. M.; ROBERT, C.; ETIENNE, I.; WATHELET, B.; PAQUOT, M. Effect of extraction conditions on the yield, purity and surface properties of sugar beet pulp pectin extracts. **Jounal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 100, p. 1356-1364, 2007.

YOSHIKAWA, K. *et al.* New cycloartane triterpenoids from *Passiflora edulis*. **Journal of Natural Products**, v. 63, p. 1377-1380, 2000.

YOUNG, C. E.; *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease. **Cardiol. Rev.**, v. 12, n. 2, p. 107-19, 2004.