

PASSIFLORA FOETIDA
LINN.:



EFEITOS FARMACOLÓGICOS
E TOXICOLÓGICOS

ANTÔNIO BENITO CARNEIRO

1996

FC-00002559-B

TC	BIBLIOTECA CENTRAL
no.	483524
	02 1 05 186

2009/10
3. 11 - 1000 1000
3. 11 - 1000 1000
1000

Esta dissertação foi submetida como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Mestre em Farmacologia, outorgado pela Universidade Federal do Ceará e encontra-se à disposição dos interessados na Biblioteca de Pós-Graduação do Departamento de Fisiologia e Farmacologia desta Universidade

A citação de qualquer trecho desta Tese é permitida, desde que seja feita em conformidade com as normas da ética científica.

Antônio Benito Carneiro

Dissertação aprovada em / /1996

Dr. Manassés Claudino Fontetes

Orientador da Dissertação

Dr. Manoel Odorico de Moraes

Dr. Vietla Satyanarayana Rao

AGRADECIMENTOS

- Ao Professor *Manassés Claudino Fonteles*, pela orientação deste trabalho. Ao mestre cabe muito bem a frase de um sertanejo cearense.

“É o conhecimento, a maior dádiva que Deus doou ao ser humano, pois é a única coisa que poderá dar a quem não tem e que nunca lhe fará falta.”

- À Sr^a *Olivia de Sousa Carneiro*: Minha mãe e meu mito.

- À *Benilde de Sousa Carneiro*, “*in memorian*”, pela bondade, amizade e decência de vida.

- Aos *meus filhos e netos*: os meus agradecimentos.

- As professoras:

Helena de Serra Azul Monteiro

Maria Elisabeth Amaral de Moraes

- Aos Professores.

Manoel Odorico de Moraes

Aldo Ângelo Moreira Lima

Ronaldo de Albuquerque Ribeiro:

É grande a satisfação em ver meus discípulos, tornarem-se meus mestres. “Isto mostra que na vida, quem acha que já deve parar, sem saber, inicia sua própria descida”.

- Ao Prof. *Vietla Satyanarayana Rao*, pela orientação de parte destes trabalhos e sobretudo no que concerne aos efeitos teratogênicos e embriotóxicos da planta. Somando a tudo isto, uma amizade.

- Ao Prof. *Eduardo Tôrres*, o meu gurú de física. Obrigado pelos estímulos nos momentos difíceis.

- Ao Prof. *José Iran dos Santos*: “Um amigo certo das horas incertas”.

- Ao Prof. *Jorge Romcy*: Um amigo que acreditou em mim.

- Aos *meus irmãos*: pelos estímulos recebidos.

- À *FUNCAP* que me estimulou durante êstes trabalhos através de bolsa de estudo.

- Aos meus **amigos** do Departamento de Fisiologia e Farmacologia, que de todos, sempre procurei e conseguí bons conhecimentos. O bom pescador é aquêle que sabe aonde dormem os excelentes cardumes.

ÍNDICE

Resumo	1
Abstract.....	2
1 - Introdução.....	3
1.1.Generalidades	3
2 - Classificação botânica.....	6
2.1. - Família passifloracea.....	6
2.2. - Gênero Passiflora	6
2.3. - Espécies	7
2.4. - Ações farmacológicas	16
3 - Objetivos	18
4 - Material	18
4.1. - Extratos de Passiflora foetida Linn.....	18
4.2. - Animais utilizados.....	18
4.3. - Soluções fisiológicas	19
4.4. - Drogas	20
5 - Métodos	21
5.1. - Preparações de extratos	21
5.2. - Dosagens de sódio, potássio e determinação de pH	21
5.3. - Experimento “in vivo”.....	21
5.3.1. - Pressão arterial no cão	21
5.3.2. - Parâmetros cardio vasculares em rato	22
5.3.3. - Atividade duodenal em cães.....	23
5.3.4. - Efeitos comportamentais e toxicidade	
aguda em camundongo.....	23
5.3.5. - Ictiotoxidade	24
5.3.6. - Sleeping time	24
5.3.7. - Atividade abortiva e teratogênica.....	25
5.4. - Experimento “in vitro”	26
5.4.1. - Reto abdominal em sapo	26
5.4.2. - Ileo isolado de cobaio	26

5.4.3. - Útero isolado de rata	28
6 - Resultados	29
6.1. - Dosagens de sódio, potássio e determinação de pH	29
6.2. - Experimento in “vivo”	29
6.2.1. - Pressão arterial no cão	29
6.2.2. - Antagonismo aos efeitos hipotenso- res no cão	35
6.2.3. - Atividade duodenal em cães	35
6.2.4. - Efeitos comportamentais e toxicidade aguda em camundongos	38
6.2.5. - Ictiotoxidade.....	40
6.2.6. - Sleeping time	43
6.2.7. - Atividade abortiva e teratogênica	46
6.3. - Experimento “in vitro”.....	50
6.3.1. - Efeito em reto abdominal de sapo	50
6.3.2. - Efeito em íleo de cobaio.....	50
- flores -	50
- Atropina versus extratos florais	52
- Antagonismo entre extratos de folhas e extratos de flores	55
- Anti-serotoninérgicos versus extratos de flores	57
- Antagonismo entre acetilcolina e ex- tratos de folhas	60
- Antagonismo entre extrato de folhas e histamina	62
- Antagonismo entre extrato de folhas e serotonina	64
- Antagonismo entre extrato de folhas e cloreto de bário	66
- Efeito de extrato de flores em útero de rata	68
7 - Discussão	70
8 - Conclusões	74
Referências bibliográficas	77

TABELAS

- Tabela I - Efeitos do extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn. na pressão arterial de cães....30
- Tabela II - Efeitos comportamentais e toxicidade aguda do extrato de folhas de *Passiflora foetida* Linn. em camundongos.....39
- Tabela III - Efeitos ictiotóxicos do extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn. em peixes “lebistes”41
- Tabela IV - Efeitos do extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn. no “sleeping time”44
- Tabela V - Atividade teratogênica e abortiva do extrato de folhas de *Passiflora foetida* Linn., em ratas Wistar.....47
- Tabela VI - Ações do extrato hidro-alcoólico de flores de *Passiflora foetida* Linn. em íleo de cobaio.51
- Tabela VII - Antagonismo entre atropina e extrato hidro-alcoólico de flores de *Passiflora foetida* Linn., em íleo de cobaio..... ..53
- Tabela VIII - Antagonismo entre extratos de folhas e de flores de *Passiflora foetida* Linn. em íleo de cobaio... ..56
- Tabela IX - Antagonismo de anti-serotoninérgico ao extrato hidro-alcoólico de flores de *Passiflora foetida* Linn., em íleo de cobaio..... ..58
- Tabela X - Antag. entre extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn. à acetilcolina em íleo de cobaio.....60

- Tabela XI - Antagonismo entre extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn. à histamina, em íleo decobaio.62

- Tabela XII - Antagonismo entre extrato hidro-alcoólico de de folhas de *Passiflora foetida* Linn. à serotonina, em íleo de cobaio64

- Tabela XIII - Antagonismo entre extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn., ao cloreto de bário, em íleo de' cobaio66

- Tabela XIV - Ações do extrato hidro-alcoólico de flores de *Passiflora foetida* Linn. em útero de ratas Wistar..... .68

FIGURAS

- Figura 1 - Fotografia das partes aéreas da *Passiflora foetida* Linn.15
- Figura 2 - Efeitos do extrato hidro-alcoólico de folhas da *Passiflora foetida* Linn., em pressão arterial de cães.....31
- Figura 3 - Ações do extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn., em pressão arterial de cães..... 32
- Figura 4 - Ações do extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn., em eletrocardiografia de ratos.. 33
- Figura 5 - Efeitos do extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn., em eletrocardiografia de ratos. . 34
- Figura 6 - Efeitos do extrato hidro-alcoólico de folhas da *Passiflora foetida* Linn., em duodeno de cães..... 36
- Figura 7 - Efeitos do extrato hidro-alcoólico de flores da *Passiflora foetida* Linn., em duodeno de cães.....37
- Figura 8 - Efeitos icterotóxicos do extrato de folhas de *Passiflora foetida* Linn., em peixes “lebistes”..... 42
- Figura 9 - Efeitos do extrato hidro-alcoólico de folhas da *Passiflora foetida* Linn., no “sleeping time”..... 45
- Figura 10 - Pontos de nidação provocados por extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn., em útero de ratas Wistar..... 48
- Figura 11 - Fetos mortos provocados por extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn., em útero de ratas Wistar..... 49

- Figura 12 - Ações do extrato hidro-alcoólico de flores de <i>Passiflora foetida</i> Linn., em íleo de cobaio	52
- Figura 13 - Antagonismo entre atropina e extrato hidro-alcoólico de flores de <i>Passiflora foetida</i> Linn., em íleo de cobaio.....	54
- Figura 14 - Antagonismo entre os extratos de folhas e de flores de <i>Passiflora foetida</i> Linn., em íleo de cobaio.....	57
- Figura 15 - Antagonismo de anti-serotoninérgico ao extrato de flores de <i>Passiflora foetida</i> Linn., em íleo de cobaio.	59
- Figura 16 - Antagonismo entre o extrato hidro-alcoólico de folhas de <i>Passiflora foetida</i> Linn., à acetilcolina, em íleo de cobaio	61
- Figura 17 - Antagonismo entre o extrato hidro-alcoólico de folha sde <i>Passiflora foetida</i> Linn., à histamina, em íleo de cobaio.....	63
- Figura 18 - Antagonismo entre o extrato hidro-alcoólico de folhas da <i>Passiflora foetida</i> Linn., à serotonina , em íleo de cobaio	65
- Figura 19 - Antagonismo entre o extrato hidro-alcoólico de folhas de <i>Passiflora foetida</i> Linn., ao cloreto de bário, em íleo de cobaio.	67
- Figura 20 - Ações do extrato hidro-alcoólico de flores de <i>Passiflora foetida</i> Linn. em útero de ratas Wistar.....	69

Passiflora foetida Linn.: Efeitos farmacológicos e toxicológicos. Antônio Benito Carneiro. Dissertação de mestrado - curso de pós-graduação em Farmacologia - UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ, 1960.

RESUMO

Os efeitos toxicológicos e farmacológicos dos extratos hidro-alcoólicos das partes aéreas (folhas e flores), da *Passiflora foetida* Linn., popularmente conhecida como “maracujá de estalo”, e “maracujá de raposa”, foram investigados “in vivo” e “in vitro”.

Os extratos hidro-alcoólicos de folhas desta passifloracea nas concentrações de 400 a 1.600 p.p.m., apresentaram potentes ações icthiotóxicas com letalidade de 100% em $12 \pm 4,4$ minutos (concentrações maiores), nos espécimes “Lebistes”.

Porém êstes extratos não se mostraram letais em camundongos, nas altas doses (250 a 1.000 mg/Kg), por via intraperitoneal. Entretanto, com estas doses verificamos, sonolência, ataxia, incoordenação motora e nas doses maiores, os animais apresentaram uma prévia excitação para em seguida entrarem num profundo estado sedativo.

Em cães anestesiados pelo pentobarbital sódico (30 mg/kg); os extratos de folhas coletadas na estação seca (10 mg/Kg), foram capazes de promover profunda queda na pressão arterial média ($X=121,0\pm 3,3$ para $X=86,2\pm 4,9$ mmHg) e êstes efeitos hipotensores se prolongaram por um período de ($X = 4,9\pm 1,3$) minutos. Por outro lado, êstes efeitos hipotensores foram sensivelmente reduzidos com extratos de folhas colhidas na estação chuvosa. No estudo de antagonista desta hipotensão, foram utilizados sulfato de atropina (0,05 mg/Kg) e propranolol (0,002 mg/Kg), que não foram capazes de inibirem os efeitos hipotensores dêstes extratos.

O extrato de folhas foi capaz de inibir o tônus intestinal, enquanto que o extrato de flores desta passiflora, promoveu intensa atividade peristáltica, com efeitos taquifiláticos bem evidenciados. Estudos eletrocardiográficos feitos em ratos Wistar, êstes extratos na dose de (3,2 mg/Kg), apresentaram ações bradicardizantes reversíveis. Porém, com doses de (6,4 mg/Kg), foram verificados: parada cardíaca reversível, para em seguida instalar-se um bloqueio atrio ventricular acompanhado de supra desnivelamento no segmento ST, fenômenos êstes, que permaneceram entre 8 a 10 minutos, e bem evidentes na derivação aVR.

O efeito do extrato no íleo de cobaio “in vitro”, demonstrou efeitos relaxantes com extrato de folhas colhidas na estação seca, enquanto que o extrato de folhas colhidas na estação chuvosa, além da ausência dêstes efeitos, foi verificado contrações tônicas com doses maiores. Por outro lado, êste extrato revelou um antagonismo bem evidente as ações ileo tônicas provocados pela serotonina. Já o extrato de flores da *Passiflora foetida* L., mostrou-se capaz de contrair a musculatura ileal numa curva dose dependente, porém muito bem antagonizada pelos anti-serotoninérgicos como também pelos extrato de folhas da referida passiflora. Estudos sôbre o prolongamento de sono (sleeping time), em ratos Wistar, provocado pelo pentobarbital sódico. na dose (30 mg/Kg), o extrato de folhas na dose (5 a 20 mg/Kg) coletadas na estação seca, foi capaz de prolongar o sono dose dependente dêstes animais dos contrôles médios de ($29,0\pm 11,3$; $60,0\pm 7,2$; $28,0\pm 10$) para valores experimentais médios de ($102,0\pm 4,0$; $109,0\pm 11,4$; $126,0\pm 11,7$).

Já ações abortivas, teratogênicas e mortes fetais foram verificados em ratas grávidas Wistar. Quanto estas ações abortivas, os estudos revelaram tratar-se de ações diretas sôbre as estruturas fetais, já que foram verificados, mortes e reabsorções fetais. Podemos descartar ações luteolíticas de natureza prostagrandínicas nestes animais, pois os corpos lúteos estavam presentes em fêmeas que foram feito necropsia, após os acidentes abortivos.

Em estudos em útero de ratas virgens pré-estrogenizadas, o extrato das flores desta passiflora, promoveu respostas íleo tônicas bem evidenciadas nas doses de 300 a 1.200 μ g/ml.

A B S T R A C T

The pharmacological and toxicological effects of the hydro-alcoholic extracts of flowers and leaves of *Passiflora foetida*, popularly known as "maracuja de estalo" and maracuja fedorente" were investigated in vivo and in vitro.

The hydro-alcoholic extracts of the leaves of this plant in the concentrations of 200 and 1.600 ppm presented potent ictiotoxic effects with a lethality of 100% in 12 ± 4.4 min (higher concentrations), in the lebetes species. However these extracts did not show any lethal effects on mice, in high doses (250 to 1000 mg/kg), by I P route. Nevertheless, with these doses we verified, sleepness, ataxia, motor incoordination and in higher doses, the animals presented a previous excitation which was followed by a profound sedative state. In dogs anaesthetized by pentobarbital (30 mg/Kg), when the leafe extracts were collected during the dry season they were able to promote a fall in blood pressure (Control = 121.0 ± 3.3) to (drug = 86.2 ± 4.9 mm Hg and these hypotensive effects were prolonged for = 4.9 ± 1.3 min. On the other hand, these hypotensive effects were sensibly reduced with the leafe extracts collected during the rainy season. In the study of antagonists of this hypotensive effects we have used atropine and propranolol, drugs which were not able to inhibit these effects.

The extract inhibited also the intestinal tonus while the flower extracts presented an intense peristaltic activity, with tachyphylatic effects well demonstrated.

Electrokardiographic studies in rats demonstrated that the extracts in the dose of 3,2 mg/Kg presented reversivel bradycardia, followed by a ventricular blockade and deformations of the ST segment, an observation that lasted for 8-10 min. and was evident at aVR derivation.

The extract promoted relaxation with leafes collected during the dried season while the specimens obtained during the rainy season had no effects or some form of contractions. On the other hand the extract revealed an evident antagonism to the tonic actions of serotonin.

The flowers of *Passiflora foetida* L. demonstrated a capacity to contract the ileal muscle in a dose dependent fashion which was antagonized by anti-serotonergic components.

Studies demonstrated prolonged sleepines induced by pentobarbital in wistar rats induced by 5 to 20 mg/Kg of the dried season. This effect was dose dependent and was respectively 29, 60, 28 for experimental values of 102, 109 and 126.

As for the abortive, teratogenic and fetal death actions were verified in pregnant Wistar rats. When this abortive actions were studied they revealed to be a direct on the fetal structures since we demonstrated death and fetal resorption. We could not find any luteolytic action of thee effects in these females after a histopathological analyses of the uterine material.

In studies in isolated uterus of virgen female rats previounly treated by estrogens the flower extracts of this plant promoted contractions of this preparation in the doses of 300 to 1.200 μ g/ml.

PASSIFLORA FOETIDA LINN.

I - INTRODUÇÃO

1.1. - Generalidades:

Com as descobertas das drogas sintéticas pela medicina moderna, os medicamentos fitoterápicos foram postos em segundo plano, embora, os povos antigos já amenizassem seus males através de drogas originadas dos três reinos básicos da natureza.

Dentre êstes reinos, foi o vegetal o mais explorado, pois dados revelam que seus princípios medicinais já eram conhecidos por povos antigos como os babilônios, egípcios e outras culturas remotas, como os vedas da India e Tibet (Marcio, 1994).

Mesmo com o advento filosófico da medicina Galênica na qual alicerçou-se a medicina contemporânea, as drogas naturais sempre sobreviveram aos mais variados extratos socio-culturais do mundo, principalmente entre as populações mais pobres, e no caso brasileiro, devemos isso sobretudo, as populações interioranas e indígenas.

É bom lembrar, que muitos medicamentos modernos tiveram como base o estudo de drogas naturais, usadas por alguns povos indígenas da America Latina. O curare, por exemplo, droga extraída de plantas da família das Menispermaceas, principalmente do gênero Strychnos era usada pelos índios da amazônia em suas flexas e dardos, servindo para paralizar suas presas e inimigos. Estas drogas foram a base para que pesquisadores modernos, descobrissem os primeiros relaxantes musculares, como a d-tubo-curarina e outros (Jones, 1983).

Desde os tempos antigos, os indígenas bolivianos e peruanos mascavam folhas de *Erythroxylon coca*, sendo que desta planta modernamente foram isolados alcaloides como a cocaína, com excelentes propriedades anestésicas locais, cuja estrutura química modificada, deu origem a uma série de drogas de ações semelhantes, sem riscos da dependência física induzida por aquele alcaloide (Jones, 1983).

Nossos nativos já usavam, antes do descobrimento do Brasil, infusões da semente da *Paullinea cupana* (guaraná), devido as suas ações estimulantes promovida por uma metil xantina, um de seus constituintes químicos (Jones, 1983; Delta Larousse, 1980).

Por outro lado, nossas populações rurais, sempre procuravam infusões de plantas, não apenas em busca de drogas medicinais naturais, como também, a procura princípios tóxicos. É evidente que no primeiro caso, o objetivo era de amenizar seus problemas de saúde. Quanto aos princípios tóxicos visavam, eliminação de animais indesejáveis, como também, melhorarem suas condições de vida.

Podemos citar alguns exemplos: os povos que vivem as margens do rio São Francisco, costumam usar o cerumem de colmeias de *Triguna ruficus* (Latreille), vulgarmente, conhecida como arapuá, para captura de peixes em mananciais de água isoladas (Thering 1933). Sawaya e Aguiar (1960), isolaram da colmeia destas abelhas altas concentrações de “acetilcolina”, substância esta, talvez, responsável pela paralização e morte dos peixes.

Por volta de 1942 a Inspetoria Federal de Obras Contra as Sêcas (I.F.O.C.S.), mais tarde, Departamento Nacional de Obras Contra as Sêcas (D.N.O.C.S.), iniciava estudos para a erradicação da *Serrassalmus rhombens* (piranha) dos açudes do Nordeste brasileiro, iniciando os trabalhos pelo reservatório Lima Campos-Ce.

O motivo que levou o DNOCS a estas ações, foi baseado nos hábitos alimentares carnívoros destas espécies, que assim exerciam ações predatórias sobre outras espécies cultivadas nestes reservatórios.

O uso do cerumem do arapuá foi descartado, devido a possibilidade de extermínio de quase todas formas de vida aquática, ficando as águas imprestáveis para consumo humano e de animais (Menezes, 1952). Fontenele (1946) sugeriu o uso do pó de timbó, uma Sapindacea da espécie *Tephrosia toxicaria* Pers., oriunda da Serra da Ibiapaba-Ce., na concentração de “10 p.p.m.” pois estudos preliminares revelavam que nestas concentrações seu princípio ativo a “rotenona” tinha uma maior especificidade para as piranhas, e era menos letal para outras variedades de vida aquática, inclusive os crustáceos (Braga, 1975).

Já os tubérculos da *Schubertia multiflora* Mart., da família da Asclepiodaceas vulgarmente conhecida pela população rural como Maria da Costa (Braga, 1960), contém um potente princípio tóxico, usado no combate a animais (onças, lobos, raposas) indesejáveis as suas economias ou mesmo cães portadores de hidrofobia.

Também, estas populações usam infusões de folhas da *Passiflora foetida* Linn., “Maracujá de estalo” ou “Maracujá de raposa”, em tratamento contra brenorragias (Brag, 1960). O uso destas infusões é também direcionado em pescarias artesanais, devido possivelmente a um provável poder ictiotóxico observado nesta planta. Como o uso se limita a águas estagnadas (evitando assim o princípio de diluição), os animais gestantes que posteriormente procuram estas águas para saciarem sua sede, estão sujeitos a ações abortivas (informações coletadas pelo autor no campo).

Estas foram as causas que nos levaram a estudar as ações tóxicas e farmacológicas desta planta, cujos estudos preliminares tiveram início em 1989, em nossos laboratórios (Carneiro e Fonteles, 1989), na pressão arterial de cães.

2 - CLASSIFICAÇÃO BOTÂNICA

2.1. - Família - Passifloracea

A família das Passifloráceas é possuidora de uma grande variedade de espécies; é conhecida mundialmente pelo nome indígena de “maracujás” (Mboruku’ya, na língua Tupi). Seu nome passiflora ou flor da paixão , uma das mais belas de nossa flora, vem do latim “Passio - paixão e flos - flor”. É conhecida pelos franceses como “fleur de la passion” e pelos ingleses batizada “passion flower”. (Correia, 1984).

2.2. - Gênero - Passiflora

Dentre as espécies conhecidas, entre seus efeitos farmacológicos, e sua descrição etnobotânica e distribuição geográfica, anotamos o seguinte:

2.3. - Espécies

- Passiflora macrocarpa Mart Passiflora quadrangularis L

Sinônimos populares: maracujá do Pará, Maracujá Açú, e Maracujá melão.

Uso popular: polpa utilizada na fabricação de doces e refrigerantes.

Medicina popular: extratos da polpa indicado contra dores de cabeça de origem nervosa, diarreias, asma, neurastenia e insônia. (Braga, 1960; Correia, 1984; Marcio, 1994.).

Composição química: ácido ascórbico e beta caroteno. (Fonseca E cols., 1968).

Distribuição geográfica: América tropical.

- Passiflora tetrandia Vell:

Sinônimo popular: - não disponível

Uso popular: óleo das sementes indicado para feridas crônicas, rachaduras da pele e seios e em mistura com iguais proporções de extratos das raízes, é utilizada em flatulência.

Ações farmacológicas: atividade antibacteriana e ações citotóxicas para células leucêmicas P388.

Composição química: 4-hidroxi-2-ciclopentenona, Aglicona de beta-tetrafilina

Distribuição geográfica: Nova Zelândia (Perry e cols., 1989; Correia, 1984).

- Passiflora suberosa Linn..

Sinônimo: maracujá mirim.

Uso popular: a cocção de suas folhas é usada como diurético e externamente contra hemorroidas.

Ações farmacológicas : não estudadas

Composição química : não determinada.

Distribuição geográfica: América Central. (Correia , 1984)

- Passiflora alata.

Sinônimo: maracujá grande, maracujá gigante e maracujá mamão.

Uso popular: polpa comestível.

Distribuição geográfica: Pará e Amazonas. (Correia, 1984; Fonseca e cols, 1968).

- Passiflora capsularis L.:

Sinônimo: maracujazinho

Uso popular: não determinado.

Ações farmacológicas: folhas abortivas e raízes venenosas.

Composição química: cianogênicos-4-boivinosil (epi) beta tetrafilina -
Ciclopentenoides (Passicapsin) e Ginocardin.

Distribuição geográfica: das Guianas até São Paulo (Brasil).
(Fischer,E cols., 1982; Correia , 1984; Marcio, 1994).

- Passiflora perfoliata L.

Sinônimo: - não disponível

Uso popular: - não disponível

Ações farmacológicas: - não disponível

Composição química: - 4 hidroxiciclopentenona e alfa-hidroxinitrila

Distribuição geográfica: Jamaica (Fischer e cols., 1982; Correia, 1994).

- Passiflora toxicaria B. Roiz

Sinônimo popular: maracujá de raposa

Uso popular: não disponível

Ações farmacológicas e composição química: - não disponíveis
Distribuição geográfica: Estado do Pará - Brasil. (Correia, 1984).

- Passiflora serrata

Sinônimo popular: Maracujá do mato.

Uso popular: apenas o fruto é comestível.

Ações farmacológicas e composição química: - não disponível

Distribuição geográfica: Ceará, Piauí, Rio Grande do Norte e Maranhão.
(Correia, 1984; Delta Larouse, 1980).

- Passiflora cincinnata

Sinônimo popular: Maracujá de vaqueiro.

Uso popular: frutos ácidos e comestíveis.

Ações farmacológicas e composição química: - não disponíveis. (Correia, 1984; Delta Larouse, 1980).

- Passiflora incarnata L.

Sinônimo popular: - não disponível

Uso popular: sedativa, ansiolítica, espasmolítica intestinal. Composição química:

- Alcalóides (armina, armano e armolo).

- Flavonoides (vitexine, isovitexine, orientina e isorientina).

- Alcalóides (cianogênicos e glicosídeos).

Ações farmacológicas: sedativas e ansiolíticas. (Bennati, 1971)

- Aumenta o limiar nociceptivo dose dependente, prolonga o período de defesa de camundongos aos ataques convulsivos provocado pelo pentilenotetrazol, prolongando inclusive a sobrevivência destes animais

- Prolonga o “sleeping time” em camundongos provocado pelo pentobarbital sódico.

- Toxicidade em camundongos foi observada, porém com altas doses (900 mg/kg de peso vivo) (Esperoni e col., 1988). Apresenta efeitos sedativas no Sistema Nervoso Central (usada em feridos na 1ª grande guerra mundial). Espasmolíticas (fibras lisas intestinais e bronquiais); atividade anti-inflamatória, analgésica e ansiolítica, (Sopranzi, 1989). Hipotensores, sedativas e espasmolíticas. Pomadas dos extratos de flores usadas em sinovites, com reações adversas como prurido e vasculites cutâneas. (Smith, 1992).

Composição química: maltol e etil maltol.

- Usado na Europa contra neuroses e depressões (Aoyagi e col, 1974).

Distribuição geográfica: Brasil, Perú, México e Antilhas. (Correia, 1984)

- Passiflora coerulea L.

Sinônimo popular: maracujá de cobra no Ceará, Burucujá no Uruguai Murucujá no Paraguai.

Uso popular: efeitos sedativos e ansiolíticos.

Ações farmacológicas: ligantes dos receptores diazepínicos centrais e a receptores diazepínicos periféricos. Composição química: Crisin (5-7-di-OH-flavona)

Distribuição geográfica: Ceará, Minas Gerais, Paraná, Uruguai, Paraguai e Argentina. (Correia, 1984; Medina e cols., 1990)

- Passiflora rubra L.

Sinônimo popular: maracujá vermelho.

Uso popular: folhas incorporadas ao vinho devido suas propriedades narcóticas.

Ações farmacológicas: narcóticas e sedativas.

Distribuição geográfica: Perú, Venezuela e Jamaica (Correia, 1984).

- Passiflora mollissima.

Sinônimo popular: curuba.

Uso popular: sucos e cremes da polpa são comestíveis

Ações farmacológicas: desconhecidas

Composição química: hidrocarbonetos, aldeídos, cetonas e alcoois.

Distribuição geográfica: Colômbia e Equador. (Planta encontrada a 2.000 e 3.000 metros acima do nível do mar).

(Frohlich e col, 1989)

- Passiflora subrotunda Mast.

Sinônimo popular: maracujá de rato.

Uso popular: desconhecido.

Ações farmacológicas: desconhecidas.

Composição química: desconhecida.

Distribuição geográfica: Ceará, Maranhão e R. G. Norte (Correia, 1984).

- Passiflora campestris Barb.

Sinônimo popular: maracujá de sapo.

Uso popular: não revelado.

Ações farmacológicas: desconhecidas.

Distribuição geográfica: Mato Grosso. (Correia, 1984).

- Passiflora mucronata Lam.

Sinônimo popular: maracujá pintado e Sururú

Uso popular: sementes usadas como vermífugos e as raízes são alexifármacos (drogas de ações tônicas usadas como antídotos a determinados tipos de venenos).

Ações farmacológicas: desconhecidas.

Composição química: não encontrada.

Distribuição geográfica: Bahia e Rio de Janeiro. (Correia, 1984).

- Passiflora picroderma Barb.

Sinônimo popular: maracujá peroba.

Uso popular: polpa utilizada na confecções de sucos.

Ações farmacológicas: não estudadas.

Composição química: desconhecida.

Distribuição geográfica: Paraíba. (Correia, 1984).

- Passiflora foetida L. - var. hirsuta f. longifolia Kuntze.

Sinônimo popular. maracujá fedorento, maracujá de estrada.

Distribuição geográfica: Antilhas, Porto Rico, Jamaica, Uruguai e México.

Uso popular: não revelado.

Ações farmacológicas: desconhecidas.

Composição química: desconhecidas. (Correia, 1984).

- Passiflora foetida - var. ciliata.

Sinônimo popular: não revelado.

Uso popular: desconhecido.

Ações farmacológicas e composição química: desconhecidas.

Distribuição geográfica: México, Guatemala e Jamaica (Correia, 1984).

- Passiflora foetida - var.hibiscifolia (Lam.) e hispida

Sinônimo popular: maracujá de estalo

Uso popular: - infusões contra brenorragias.

Composição química:

Variedade hispida	Variedade hibiscifolia	
	250 g folhas	200 g. folhas
Crisoeriol	5 mg	-
Apegenin	5 mg	3 mg
Isovitexin	16 mg	25 mg
Vitexin	150 mg	110 mg
2''xilositexin	20 mg	50 mg
Luteolin 7 β -D-2	5 mg	15 mg
Glicose	10 mg	150 mg
Galactose	8 mg	10 mg
Sacarose	17 mg	110 mg
Vicenin	-	2 mg

Distribuição geográfica: A variedade hispida originária da Austrália, enquanto a variedade hibiscifolia é natural do México.

(Echeverri e Suarez., 1991; Correia, 1984).

- Passiflora foetida - sub gen. disosmia

Sinônimo popular - maracujá de estalo

Uso popular: desconhecido.

Composição química:

-Flavonoides: paquipodol, ermanin, naringenin-7.4-di-o-metil, apigenin 7.4.-di-o-metil.

Flavonona

-5,3 dihidroxi 7,4-di-o-metil

Ações farmacológicas: extratos das partes aéreas usadas como repelentes a insetos herbívoros da família Heliconidae

Características naturais: folhas e caules com tricomas, que exercem proteção mecânica contra os herbívoros.

Distribuição geográfica: Regiões áridas e sub tropicais.

(Echeverri e Suarez, 1989).

- Passiflora foétida Linn.

Sinônimo popular: Maracujá de estalo ,maracujá fedorento e maracujá de rapousa.

Características gerais: a *Passiflora foetida Linn.*, é uma planta pertencente a família das Passifloraceas de comportamento rasteiro ou trepadeira, caule e folhas pubescentes e com folhas trilobadas ou denteadas dependendo de seu estado de maturação, e flores axilares grandes, quase brancas com franja azulada (Braga, 1960), (fig.1).

Uso popular: mesmo com relatos de que as folhas de *Passiflora foetida Linn.*, tem sido utilizado em medicina popular, devido seus efeitos tônicos e anti-blenorrágicos (Braga, 1960), levantamentos feitos entre as populações dos sertões centrais do Ceará, indicam que o uso popular do referido vegetal se prende as ações de pescarias artesanais, devido suas ações ictiotóxicas.

Composição química: ermanin - 7,4-di-o-metil quercentina; flavone - 5,3,- dihidroxi 7,4 dimetoxi; 4-o-metilapigenina; 7,3,3,-tri-o-metil quercentina; 7,3,4 -o-metil kaempferol; orientina: luteolin 7-b-D-glicosidio; galactose; glicose.

Ações farmacológicas: extratos de folhas usadas em pulverizações, devido suas ações repelentes às larvas, fitófagas Dione Juno e Cycadae (Echeverry e Suarez, 1989)..



FIGURA 1. Mostra partes aéreas da *Passiflora foetida* Linn., mostrando suas folhas trilobadas ou denteadas e flores axilares, quase brancas com franja azulada.

Distribuição geográfica: América Central, Colômbia e Brasil (Ceará, R. Grande do Norte, Paraíba e Piauí).

(Braga, 1960; Correia, 1984; Echeverri e Suarez, 1990).

Esta variedade de passifloracea que é natural das regiões semi-áridas e sub tropicais do mundo (Echeverri e col, 1989), é conhecida pelas populações rurais do Nordeste brasileiro como “maracujá de estalo”, “maracujá fedorento” e maracujá de raposa”.

Além de informações de campo, e fato por nós presenciados, com a chegada do período de colheita das safras agrícolas pelos camponeses, que ocorre na estação de verão, são descritos pelos rurícolas a presença de urticárias com descamações epiteliais, quando há contatos constantes entre as partes aéreas de referido vegetal e a pele humana. Já na Nicarágua e Colômbia, os extratos etanólicos de folhas de *P. foetida*, são utilizadas em pulverizações para repelirem as pragas como as mariposas erbívoras da família Heliconidae (Echeverri e col, 1989) e também por inibirem o crescimento de larvas fitófagas do gênero *Dione juno*, pragas estas, que causam grandes prejuízos de ordem econômica aos povos daqueles países, devido êstes parasitos terem como hábito alimentar, outras passifloraceas como: *P. edulis*, *P. mollissima* e *P. quadrangularis* (Echeverri e col, 1991)

No interior do estado do Ceará - Brasil, observamos que os insetos sempre evitam contato com as partes aéreas (caules e folhas) desta planta, enquanto suas flores parecem oferecer excelente nectar, em face da intensa procura que as abelhas exercem sobre as mesmas. (fig. 1)

2.4. - Ações farmacológicas:

Como a *Passiflora foetida* Linn., é utilizada pelas populações rurais do Nordeste Brasileiro em mananciais de águas de

extensões limitadas, na captura de peixes e sendo comum acidentes abortivos em (fêmeas gestantes), quando ingerem as águas destes mananciais (descrições campestres).

Em 1989, foi feita a classificação botânica pelo Professor Afrânio Fernandes do Museu Prisco Bezerra, da Universidade Federal do Ceará.

Apesar de escassas, as publicações científicas sobre as ações farmacológicas e toxicológicas dos princípios ativos oriundo das folhas desta variedade de Passifloraceae, tanto a nível nacional como internacional, somente uma única referência encontramos que relatasse as ações de suas flores (Smith e cols., 1992).

Entretanto, Carneiro e Fonteles (1989), estudando os efeitos dos extratos de folhas desta passiflora na pressão arterial média de cães, observaram, efeitos hipotensores prolongados na dose de 5 - 11 mg/Kg de peso corporal por via venosa, e que algumas vezes estas quedas tensionais tornaram-se irreversíveis em doses maiores. Esses efeitos hipotensores não foram bloqueados com atropina e propranolol.

Em outros ensaios realizados em ratos hipertensos Wistar, também registramos efeitos hipotensores com queda de 82,4% para dose de 3,2 mg/Kg e estes valores chegaram a 96% com doses de 6,4 mg/Kg. Nestes animais também ocorreram parada cardíaca (reversível), ações bradicardizantes com elevação do seguimento S.T. e bloqueio A.V observado na derivação DII de eletrocardiografia (Carneiro e Fonteles, 1993).

Resultados preliminares efetuados em ileos de cobaias, os extratos hidro-alcoólicos das folhas, promoveram intensa queda no tônus ileal (Carneiro e Fonteles, observações não publicadas).

3 - OBJETIVOS

Os objetivos desta investigação foram avaliar os efeitos da *Passiflora foetida* Linn. sobre os seguintes itens.

- a) Estudos comportamentais e toxicidade aguda em camundongos.
- b) Potencial ictiotóxico
- c) Efeitos sobre parâmetros cardio vasculares de cães e ratos Wistar
- d) Verificar as ações dos extratos de folhas e flores em alças ileais de cobaias
- é) Testar atividade abortiva ou teratogênica em ratas grávidas
- f) Avaliar seus efeitos no “sleeping time” em ratos albinos Wistar.
- g) Ações dos extratos florais em musculatura uterina de ratas Wistar.
- h) Ações dos extratos de folhas na musculatura reto abdominal de sapo.

4 - MATERIAL

4.1. - Extratos de *Passiflora foetida* Linn.

Folhas e flores de *Passiflora foetida* Linn., foram colhidas na região de Sta. Quitéria, sertão central do Ceará, conduzidas para o laboratório e conservados a -10°C em Freezer.

4.2. - Animais utilizados

- Cães mestiços de ambos sexos, fornecidos pelo canil Municipal de Fortaleza, os quais permaneceram por 7 a 10 dias em observações no canil do Departamento de Fisiologia e Farmacologia do C.C.S. da Universidade Federal do Ceará.

- Ratos albinos Wistar, e camundongos provenientes do biotério do

Departamento de Fisiologia e Farmacologia do C.C.S. da U.F.C.

- Cobaias adultos de ambos sexos, cedidos pelo biotério de Pesquisas Clínicas do Hemoce.
- Bufo paracnemis colhidos no Município de Paracurú - Ceará
- Peixes adquiridos em barragens do interior do Estado.

4.3. - Soluções fisiológicas

Nas preparações das soluções fisiológicas, os sais utilizados foram de qualidade analítica MERCK.

Solução de Tyrode	Composição mM
Cloreto de sódio.....	136,00
Cloreto de Potássio.....	2,68
Cloreto de magnésio	0,98
Cloreto de cálcio	1,60
Bicarbonato de sódio	11,90
Fosfato de sódio monobásico	0,36
Glicose	5,50

Solução de Jalon	Composição mM
Cloreto de sódio	154,00
Cloreto de potássio	5,30
Cloreto de cálcio	0,60
Bicarbonato de sódio	5,90
Fosfato de sódio monobásico	0,30
Glicose	2,70

Solução de Ringer	Composição mM
Cloreto de sódio	111,10
Cloreto de potássio	1,80

Cloreto de cálcio	1,00
Bicarbonato de sódio	2,38
Fosfato de sódio monobásico	0,07
Glicose	11,10

Solução Salina	Composição mM
Cloreto de sódio	154,00

4.4 - Drogas:

Cloreto de acetil colina	Merck
Pentobarbital sódico	Abbott
Fenobarbital sódico	Abbott
Sulfato de atropina	Sigma
Ocitocina	Organon
Propranolol	Sigma
Heparina sódica	Sigma
Dietil etil estil bestrol	Sigma
Serotonina	Sigma
Dihidrocloroto de histamina	Sigma
Citrato de sódio	Merck
Hexametônio	Sigma
Alcool etílico	Merck

5 - MÉTODOS

5.1. - Preparação dos extratos

Folhas e flores de *Passiflora foetida* Linn., foram colhidas (30 coletas) nos sertões de Santa Quitéria - Ce., em épocas estacionais diferentes, a fim de estudarmos os efeitos de seus princípios ativos em estágios de maturações diferentes. Após sua coleta o material foi conduzido ao laboratório, o qual era conservado a -10°C. em Freezer. No preparo dos extratos quer de folhas ou de flores, 30g. do material era macerado e colocados em infusão em 70 ml de uma solução hidroalcoólica (20% de álcool e 80% de água destilada).

Após um repouso por 24 horas a temperatura ambiente, era feito uma filtração em papel. Após a retirada da parte líquida por aeração a 40°C., o material pronto era então conservado em Freezer a - 10°C.

Na realização dos testes farmacológicos amostras do material eram dissolvidos em água destilada ou soluções fisiológicas.

5.2 - Dosagens de sódio, potássio e determinação do pH

Prèviamente aos testes farmacológicos foram determinados os teores Sódio e Potássio por espectrofotometria de chama pelo método descrito por Moura (1982), bem como os valores do pH em um aparelho previamente calibrado.

5.3. - Experimentos in vivo

5.3.1. - Pressão arterial em cães

Cães de ambos sexos de pêso de médio de 8 a 10 kg. foram anestesiados com pentobarbital sódico na dose de 30 mg/kg de

pêso vivo, por via venosa, utilizando como via de administração a veia braquial. Logo que o animal atingisse o estado de anestesia cirúrgica, o mesmo era colocado em decúbito dorsal em uma goteira tipo Claude Bernard. Em seguida a artéria e veia femural eram expostos próximo a região inguinal. Uma cânula heparinizada era inserida na veia femural, servindo para administração de drogas. Já na artéria femural foi introduzida uma cânula de vidro também heparinizada (cânula de vidro François- Frank), conectada a um tubo de latex com solução anti-coagulante (citrato de sódio a 10%) e êste a um manômetro de Ludwig contendo mercúrio, cujos movimentos pressóricos eram inscritos em papel esfumado de um quimógrafo Palmer, através de pena inscritora frontal (Valle ,1955).

5.3.2. - Parâmetros cardío vasculares em ratos

Foram utilizados ratos (as) albinos hipertensos Wistar de peso médio em torno de 200g. Após anestesia por pentobarbital sódico (50 mg/kg) por via intraperitoneal, o animal era fixado em decúbito dorsal numa placa cortiça e em seguida foi feito uma incisão na linha mediana cervical com bisturi, a fim de expor a artéria carótida e veia jugular. Em seguida a veia jugular era canulada por um tubo de polietileno heparinizado, o qual era utilizado para aplicação de drogas. Já a artéria carótida, também canulada, era conectada a um transdutor que por sua vez conectava-se a um polígrafo *Narco-Biosystems* para registro da pressão arterial. Também foram conectados eletródios subcutâneos de um eletrocardiógrafo *FUM BEC* a fim de avaliar-se o eletrocardiograma.

Após os parâmetros colinérgicos, os extratos de passiflora foram utilizados nas concentrações crescentes de 3,2 a 6,4 mg/kg de rato.

5.3.3. - Atividade duodenal em cães

Para registro dos movimentos duodenais em cães, os mesmos foram anestesiados por pentobarbital sódico na dosagem de 30mg/kg de peso, laparatomizados na porção superior da cavidade abdominal com objetivo de localizar as alças duodenais. A uma distância de 15 cm distal da válvula pilórica, era feito uma incisão na qual era introduzido um balão d'água e em seguida suturado a incisão cirúrgica duodenal. Este balão d'água era conectado a um manômetro d'água em U, o qual era por sua vez ligado a um tambor de Marey, e deste uma pena inscritora efetuava as inscrições dos movimentos intestinais em um tambor esfumado de quimógrafo marca Palmer (Castro, Barbosa, 1966). Após os parâmetros de acetilcolina (1 µg/kg), eram seguidos pela aplicação dos extratos das partes aéreas da *Passiflora foetida* Linn. (5 a 20 mg/kg)

5.3.4. - Efeitos comportamentais e toxicidade aguda em camundongo

Para estudo dos efeitos comportamentais e toxicidade, foram utilizados camundongos pesando 25 a 30 gramas, escolhidos ao acaso, os quais foram separados em 5 lotes com 10 exemplares cada. Por via intraperitoneal foram administrados extratos de folhas de *Passiflora foetida* Linn. em dosagens crescente, de 250 a 1.000 mg/kg, porém em volumes constantes ou seja (0,4 ml/10g) de peso corporal.

Após a administração dos extratos os animais foram observados durante 120 minutos para estudo das alterações comportamentais e toxicidade aguda, e posteriormente por 72 horas, visando as observações de possíveis ações tóxicas crônicas. Sobre alterações comportamentais, foram avaliados os seguintes sintomas:

- Estado de alerta, analgesia, atividade motora, resposta ao tato, locomoção, sedação, reflexo de postura, pilo ereção, fechamento palpebral, dispneia, convulsões e morte.

5.3.5. - Ictiotoxicidade

Peixes “leibistes” pesando entre 0,5 - 1 grama, foram capturados em barragens do interior do Ceará (Sta. Quitéria) e transferidos para reservatórios com capacidade para 20 litros, com água das referidas barragens e temperatura semelhante, a fim de evitar choque térmico. Sob aeração constante os peixes foram conduzidos ao laboratório sendo divididos em seis grupos. de 5 (cinco) animais cada, mantidos em reservatórios com 2.000 ml de água sob constante aeração, dos quais 4 (quatro) grupos foram usados como testes e um grupo como testemunha ou controle.

Para os testes com extratos hidroalcoólicos de *Passiflora foetida* Linn.(coletada na estação seca), a água destes reservatórios foram mantida em concentrações de 200 a 1.600 p.p.m., ficando os peixes sob constante observação. Foi nosso objetivo o estudo do índice de mortalidade num período de 12 horas, com possíveis espécimes resistentes, bem como alterações nos padrões comportamentais, observando a atividade natatória.

5.3.6 - Sleeping time

Animais utilizados para testes de prolongamento ou não de sono provocado pelo pentobarbital sódico, foram ratos albinos Wistar de ambos sexos, pesando em média 180 a 200 gramas. Foram usados doses crescentes de 5 a 20 mg/kg de peso corpóreo de extratos hidroalcoólicos de folhas de *Passiflora foetida* Linn., coletadas em estações diferentes, ou seja, folhas da estação seca, e folhas da estação invernal.

Os animais foram divididos em 3 grupos, que receberam doses de 5, 10 e 20 mg/Kg.

Cada grupo era constituído por 3 sub-grupos, assim distribuídos:

- a) - Controle;
- b) - Extratos de folhas colhidas (estação seca)
- c) - Extratos de folhas colhidas (estação chuvosa)

Toda esta população receberia pentobarbital sódico da dose (30mg/kg). Já os sub grupos controles receberiam salina correspondente ao volume de extratos utilizados nos sub-grupos experimentais.

5.3.7.- Atividade abortiva e teratogênica

Ratas albinas Wistar de fertilidade comprovada, foram utilizadas seguindo o método de Khanna e Chaudhury (1960), que consiste no acasalamento destas ratas com machos férteis, na fase do pró-estro, fase esta determinada através de exames de lavagens vaginais em microscopia óptica.

O primeiro dia gestacional das fêmeas, é considerado, quando grumos de espermatozoides são vistos nos exames vaginais e no 8º dia as ratas foram separadas em 3 grupos de 10 exemplares.que receberam, por via intra-peritoneal, extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn.

1º grupo: do 8º ao 12º dia gestacional (dose diária de 10 mg)

2º grupo: no 8º e no 12º dia gestacional (doses de 10 mg)

3º grupo: uma única dose de 10 mg no 12º dia gestacional.

Após o 20º dia gestacional, as ratas dos grupos 1º e 2º, eram sacrificadas e após laparotomia eram retiradas as estruturas uterinas, e verificados os seguintes parâmetros:

- a) mortes com reabsorções fetais, demonstráveis pelos pontos de nidação nos cornos uterinos.
- b) Mortes sem reabsorções fetais (determinados pela presença dos fetos na cavidade uterina).
- c) observações de possíveis abortos neste período.
- d) presença de corpos luteínicos
- e) no 3º grupo era estudado possíveis ações teratogênicas macroscópicas, após partos normais.

5.4.- Experimentos in vitro

5.4.1 - Reto abdominal de sapo:

Para avaliações dos efeitos musculares utilizamos o bufus paracnemis sem distinção de sexo, que através do método de Jalon (1947), que consistia na destruição do S. Nervoso Central, incluindo o neuro eixo, através de um estilete de aço, conforme descrito por Leal Cardoso e Fonteles (1972). Após êste ato, o animal era fixado em placa de cortiça, e dissecada a pele da região abdominal, a fim de expor e retirar o músculo reto abdominal, o qual era transferido para uma placa de Petri com solução nutritiva de Ringer para batráquios. Após a retirada de aponeuroses tanto da face interna como externa, os músculos reto abdominais anteriores eram transferidas para uma cuba de capacidade para 10 ml, contendo solução de Ringer sob constante aeração e com temperatura ambiente.

Os registros das contrações isotônicas para acetilcolina na dose de ($1.93 \times 10^{-7} M$) e extratos hidroalcoólicos de folhas e flores de *Passiflora foetida* Linn., nas doses (0,2 mg/ml), eram feitos em cilindro de quimógrafo marca Palmer. Para tais inscrições usamos alavancas de inscrição frontal as quais eram calibradas com trações em torno de 1,0 grama e os registros amplificados 6 vezes.

Após a estabilização dos segmentos musculares, as drogas eram adicionadas a intervalos de 10 minutos. Já para estudo dos possíveis efeitos antagônicos dos extratos de folhas à acetilcolina, êsses extratos eram adicionados as câmaras e permaneciam incubados por 3 minutos, para posterior aplicação de acetilcolina. Entre os estágios experimentais, eram feitas sucessivas lavagens com solução nutritiva.

5.4.2. - Ileo isolado de cobaio

Cobaios(as) pesando em média 250 g eram submetidos a jejum por 12 horas e usados no presente estudo, tendo como métodos os

métodos descritos por Magnus (1904). Após o sacrifício dos animais por traumatismo na região cervical, os mesmos eram exanguinados por secção dos vasos carotídeos e jugulares, para em seguida, efetuar-se a abertura da cavidade abdominal, sendo o animal previamente fixado em placa de cortiça. Feito a laparotomia, a porção terminal do íleo era retirada, transferido para uma placa de Petri sob aeração constante, a fim de efetuar a lavagem do íleo com solução de Tyrode, obedecendo ao fluxo fisiológico, ou seja crânio caudal.

O passo seguinte consistia em fixar segmentos ileais de 1,5 a 2,0 cm. a pena inscritora frontal com amplificação de 6 vezes, e submetendo-se tensões de 1,0 g. às preparações. A fixação dos músculos era feita a cubas contendo 10 ml de solução nutritiva de um banho Maria marca Palmer, com temperatura em torno de 37°C, sob constante aeração. As inscrições eram feitas em cilindros de quimógrafos marca Palmer e tinham início após 30 minutos, tempo necessário para estabilização das preparações.

As drogas utilizadas foram sempre em doses crescentes, tanto para os extratos hidroalcoólicos de *Passiflora foetida* Linn., como para os fármacos padrões tais como:

- Acetilcolina $1.93 \times 10^{-7} \text{M}$ a $7.72 \times 10^{-6} \text{M}$
- Histamina $2.70 \times 10^{-9} \text{M}$ a $1.08 \times 10^{-8} \text{M}$
- Serotonina $2.60 \times 10^{-7} \text{M}$ a $8.40 \times 10^{-7} \text{M}$
- Cloreto de bário $2.00 \times 10^{-5} \text{M}$ a $8.00 \times 10^{-7} \text{M}$

Já os extratos de folhas eram incubadas previamente por 3 minutos, sendo em seguida adicionados os fármacos e estudarmos seus possíveis efeitos.

Quanto os extratos florais, após estabelecido a dose média de respostas, foram feitas avaliações de antagonismos frente aos fármacos como:

- Sulfato de atropina $1.50 \times 10^{-8} \text{M}$ a $6.00 \times 10^{-8} \text{M}$
- Anti-serotoninérgicos 0,2 mg a 0,8 mg
- Extratos de folhas de 0,6 mg a 2,4 mg

5.4.3. - Útero isolado de rata

Sendo utilizado o método de Holton (1948) que consiste em estrogenizar ratas virgens 15 horas antes com di-etil-estilbestrol na dose de (1 mg./kg), por via intraperitoneal. Após transcorrido o período horário, as ratas foram sacrificadas por traumatismo cervical superior e em seguida exanguinadas por seccão dos vasos cervicais, para em seguida serem fixadas em placa de cortiça na posição de decúbito dorsal.

A retirada dos cornos uterinos era executada após incisão da cavidade abdominal e em seguida, segmentos de 1,5 cm a 2,0 cm eram fixadas em cubas contendo 10 ml de solução nutritora de Jalon sob aeração constante, as quais estavam semi-mergulhadas em banho Maria marca Palmer à temperatura de 30°C.

Já os segmentos uterinos eram fixadas a alavancas inscitoras frontais com amplificação de 6 vezes e submetidos a tensões de 1 g. Após um período de estabilização por 30 minutos, eram feitos curvas de contrações isotônicas para:

- Ocitocina 10 a 40 μ de U. I./ml
- Extratos flores 0,3 a 1,2 mg/ml

Quanto aos extratos de flores, os mesmos foram adicionados em doses crescentes para avaliações de possíveis efeitos sobre a musculatura uterina.

6 - R E S U L T A D O S

6.1. - Dosagens de sódio, Potássio e determinação de pH

As avaliações das concentrações de sódio e potássio dos extratos de folhas e flores de *Passiflora foetida Linn.*, feitos em espectrofotometria de chama, apresentaram os seguintes resultados:

- Sódio.....0,9 mEq/l potássio..15 mEq/l para flores
- Sódio..... 0,12 mEq/l. potássio.... ..28 mEq/l para folhas

Após adição ao banho as análises iônicas revelaram a seguinte composição:

- Sódio..... 18,0 µEq/ml potássio..... 300 µEq/ml. para flores
- Sódio..... 2,4 µEq/ml potássio..... 560 µEq/ml para folhas

Esses níveis iônicos não interferiram nos resultados experimentais. .

Quanto ao valor do pH de ambos extratos, sempre foram usados a níveis fisiológicos, ou seja, pH 7.2 -7.3.

6.2. - Experimentos in vivo

6.2.1 - Pressão arterial em cães:

Cães anestesiados com pentobarbital sódico, na dose de 30 mg/kg peso , observamos queda da pressão arterial média, com extratos hidro-alcoólicos de folhas da *Passiflora foetida Linn.*, na dose de 10 mg/kg. Quanto aos padrões colinérgicos, usamos acetilcolina na dose de 1 µg/Kg.

Na tabela I, é demonstrado que a pressão arterial média destes animais, situou-se em torno de $121 \pm 3,3$ mmHg, caindo para $86,2 \pm 4,9$ mmHg, após a aplicação do extrato, enquanto os parâmetros colinérgicos, os valores tencionais chegaram $94,1 \pm 5,8$ mmHg, portanto, sem diferença estatística. Porém, o tempo de queda da pressão arterial média, apresentou valores

bastantes significativos como é visto na Tab. I e expresso nas figuras 2 e 3.

Estudos eletrocardiográficos em ratos Wistar revelaram nestes animais, ações bradicardizantes na dose de 3,2 mg/Kg de pêso, efeitos êstes, que em doses maiores (6,4 mg/Kg), acentuaram-se para uma parada cardíaca reversível, porém instalando-se um bloqueio atrio ventricular e supra desnivelamento do segmento ST. Êstes dados são demonstrados nas figuras 4 e 5.

T A B E L A I

PRESSÃO ARTERIAL EM CÃO

Salina	Acetilcolina 1 µg/Kg	Tempo de queda (min)	P. foetida 10 mg/Kg.	tempo de queda (min)
120	100	0,5	70	2,0
130	110	0,7	96	2,5
120	90	1,0	90	9,0
125	95	1,0	95	4,0
110	75	0,6	90	7,0
X= 121,0±3,3	94,0±5,8	0,8±0,4	86,2±4,9	4,8±1,3*

Efeitos do extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn., e de acetilcolina na pressão arterial média de cão, com seus respectivos tempos de queda.

- a) Resultados expressos em média. ± êrro padrão da média
 b) Significância de* p<0,01 (comparado ao tempo de queda pela acetilcolina).

Teste "t" de Studente (pareado).

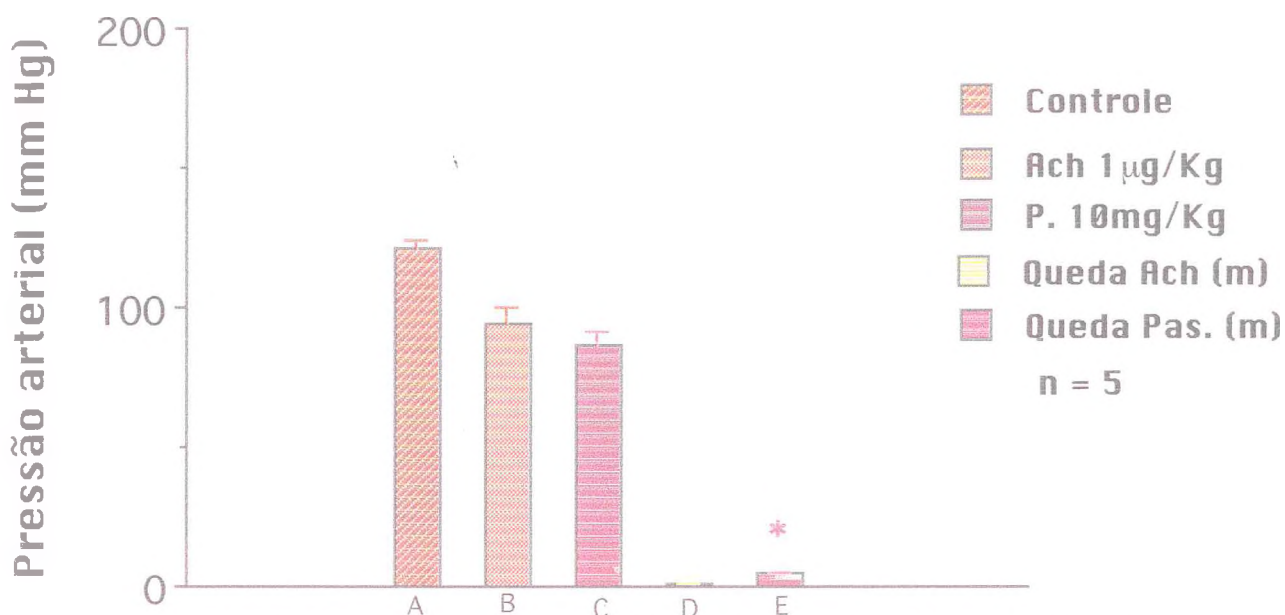


FIGURA 2. Efeitos do extrato hidro-alcoólico de folhas de Passiflora foetida Linn., em pressão arterial de cães.

A - Controle

B - Acetilcolina 1 µg/kg

C- Tempo (em minutos) da hipotensão

D - Extrato de passiflora 10 mg/Kg

E - Tempo (em minutos) da hipotensão

Significância: * p < 0,01 (comparado a D)

Teste "t" de Student (pareado)

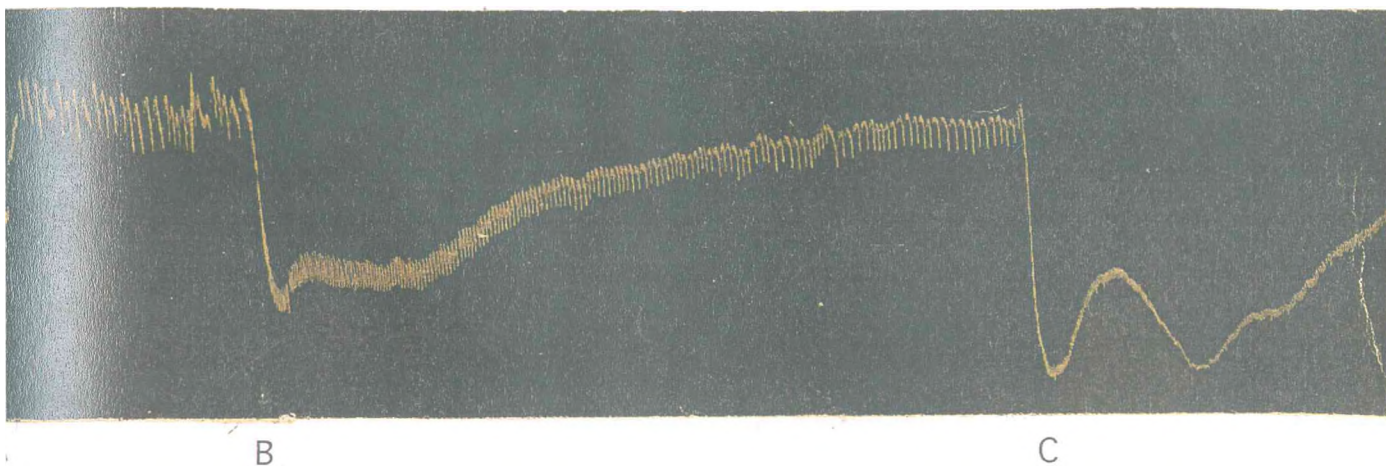


FIGURA 3. Mostra os efeitos do extrato hidro-alcoólico de folhas da *Passiflora foetida* Linn., coletadas na estação sêca, em pressão arterial média de cães.

A - Acetilcolina 1 μ g/Kg de pêso

B - *Passiflora foetida* Linn. 10 mg/Kg de pêso

C - *Passiflora foetida* Linn. 20 mg/Kg de pêso

Pressão arterial normal = 120 mm Hg

Queda da pressão arterial = 10 mm Hg

Período da hipotensão arterial = 9 minutos

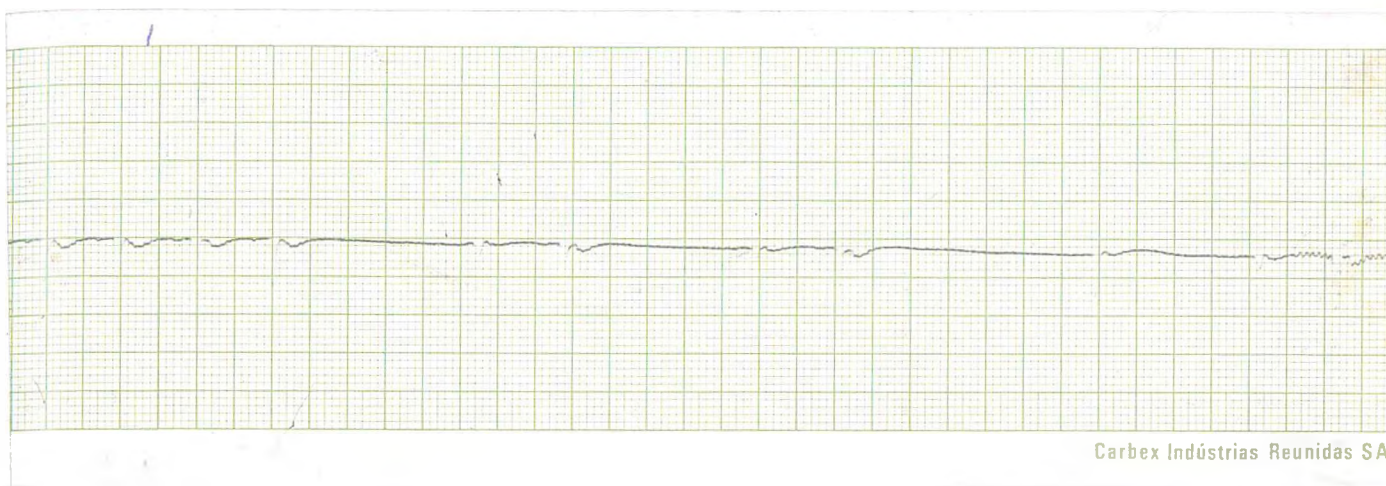


FIGURA 4. Mostra os efeitos do extrato hidro-alcoólico de folhas da *Passiflora foetida* Linn., coletadas na estação sêca, em eletrocardiografia de rato Wistar. (Derivação aVR).
Passiflora foetida Linn. 3,2 mg/Kg de pêso



FIGURA 5. Efeitos do extrato hidro-alcoólico de folhas *Passiflora foetida* Linn. (dose 6,4 mg/Kg), em eletrocardiografia de ratos Wistar. (Derivação aVR).

- A - Parada cardíaca reversível
- B - Bloqueio atrio ventricular
- C - Supra desnivelamento do seguimento ST

6.2.2. - Antagonismo aos efeitos hipotensores em cães

Estudos foram feitos em pressão arterial média de cães, sobre possíveis bloqueadores dos efeitos hipotensores dos extratos hidroalcoólicos folhas de *Passiflora foetida* Linn. (10 mg/Kg). Os primeiros ensaios feitos com atropina demonstraram, que êste agente anticolinérgico se mostrou ineficaz frente aos referidos efeitos. Testamos também as possíveis ações antagônicas beta adrenérgicas dêstes extratos, sendo usado propranolol na dose de 0,2 mg/kg cujos resultados, foram também negativos.

6.2.3. Atividade em duodeno de cães:

Em cães de ambos sexos, anestesiados pelo pentobarbital sódico na dose de (30 mg/kg), foram aplicados por via venosa extratos hidroalcoólicos tanto de folhas como de flores de *Passiflora foetida* Linn., em doses de 5, 10 e 20 mg/kg de pêso.

Enquanto os extratos de folhas, apresentaram efeitos antiperistálticos neste órgão (figura 6), os extratos de flores, se mostraram com potentes ações peristálticas, porém com certas ações de taquifilaxia. (figura 7).

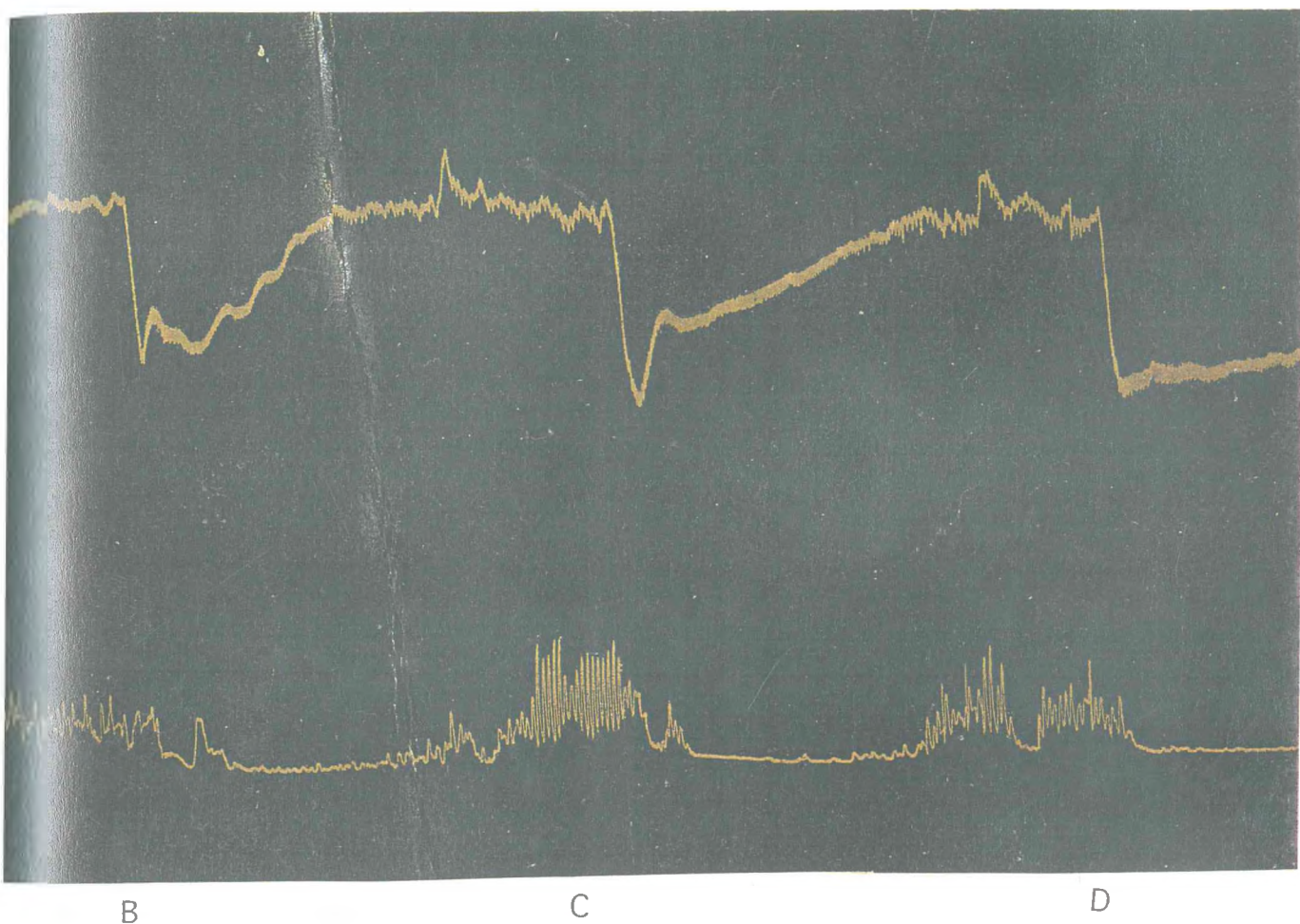


FIGURA 6. Efeitos do extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn. em duodeno de cães, pelo método do balão. No painel superior, vimos os efeitos na Pressão Arterial média. (Folhas colhidas na estação seca).

A - Acetilcolina 1 μ g/Kg de pêso

B, C e D - Extratos de folhas *Passiflora* 10 mg/Kg de pêso

Pressão arterial média = 125 mm Hg

Queda da pressão = 5 mm Hg e tempo de queda = 4 minutos

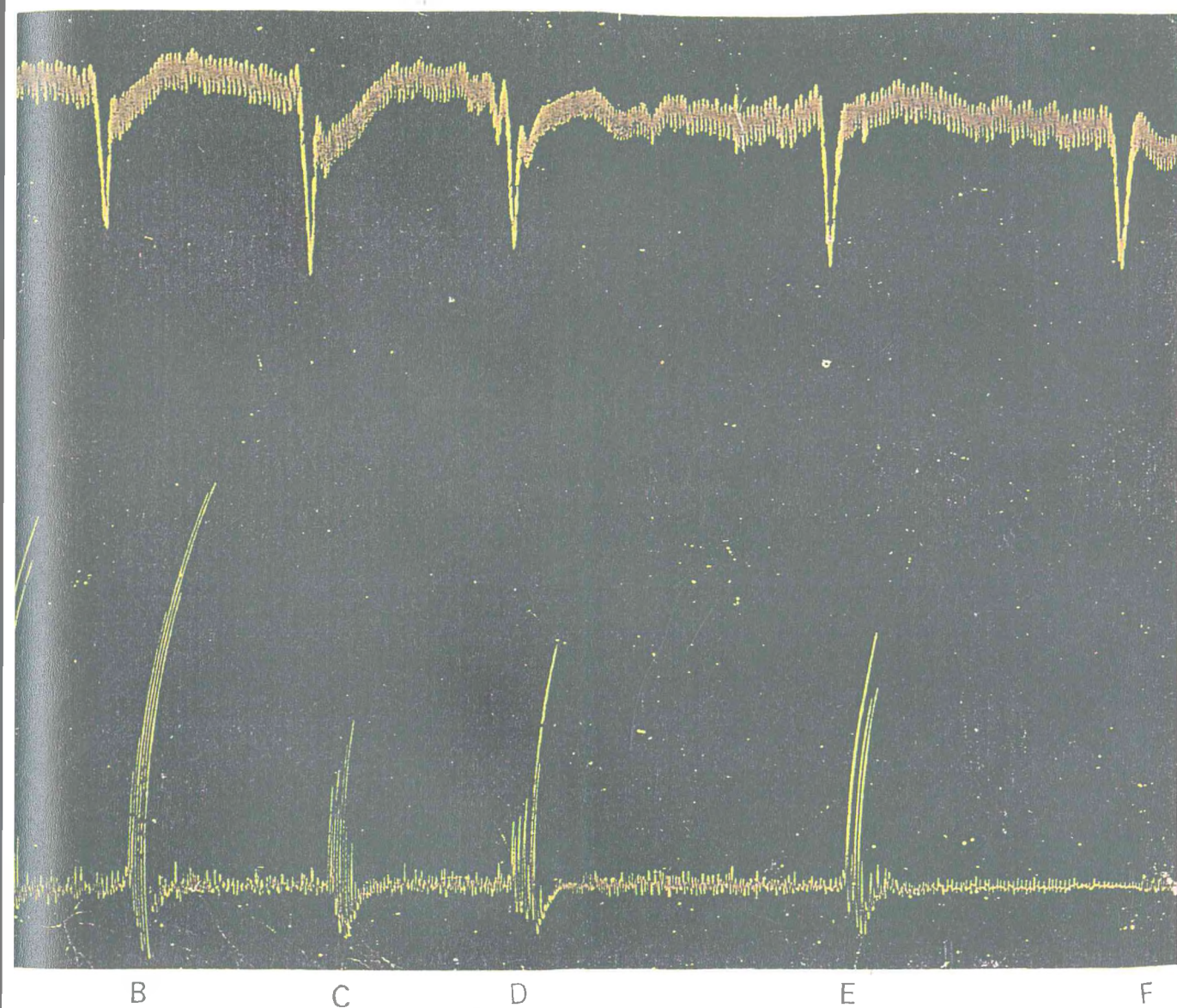


FIGURA 7. Movimentos duodenais de cães "in vivo" pela técnica do balão. Foi registrado também a P. A. média, conforme observado no painel superior.

A - Acetilcolina 1 μ g/Kg de peso

B - Extrato de flores de *Passiflora foetida* Linn. (5 mg/Kg de peso)

C - Extrato de flores de *Passiflora foetida* Linn. (10 mg/Kg de peso)

D a F - Extrato de flores de *Passiflora foetida* Linn. (20 mg/Kg de peso)

6.2.4 . - Efeitos comportamentais e toxicidade aguda em camundongos

Os principais efeitos comportamentais e tóxicos do extrato hidroalcoólico das folhas da *Passiflora foetida Linn.*, na dose de 250 a 1.000 mg/kg aplicado por via intra-peritoneal, foram observados em camundongos e são descritos na tabela II. Com doses de 250 a 500 mg/kg e após 10 minutos, os animais apresentaram sonolência, ataxia, pilo ereção, hiperflexão da coluna dorsal, diminuição da atividade espontânea. Porém, os camundongos que receberam doses de 1.000 mg/kg, inicialmente, apresentaram-se com excitação, saltos esporádicos e somente após 15 a 20 minutos entraram em estado de sonolência, ataxia e dispneia reversível. Entretanto, nenhum exemplar morreu dentro do prazo de 24 horas.

TABELA II

Efeitos comportamentais e toxicidade aguda e crônica em camundongos com extratos hidro-alcoólicos de folhas da *Passiflora foetida* Linn.

<u>Dose</u> mg/kg.	Via	<u>Animais</u> Tratados	mortos	<u>Efeitos</u> Comportamentais
250	I.P.	10	-	Sonolência, ataxia pilo ereção
500	I.P.	10	-	Idem, idem.
1.000	I.P.	10	-	Agitação com saltos esporádicos, seguida de sonolência e dispneia com ataxia

Obs.: O grupo de animais controle que recebeu os mesmos volumes de salina a 0,9%, comum a todos os animais, não apresentou nenhum destes sintomas.

6.2.5. - Ictiotoxidade

Para estudos dos efeitos ictiotóxicos, foram usados exemplares (lebetes), de peso médio de 800 mg. Os extratos hidroalcoólicos de *Passiflora foetida* Linn., obedeceram uma ordem crescente de diluição de 200 a 1.600 ppm. Nestes experimentos foram avaliados o tempo de sobrevivência (em minutos), e possíveis alterações comportamentais destes espécimes, como: ações sedativas e alterações em suas atividades motoras natatórias.

Na tabela III e figura 8, estão expressos os resultados do tempo de sobrevivência, os quais mostram que, nas concentrações de 200 ppm., foi necessário um tempo de exposição muito longo, ou seja $662 \pm 87,4$ minutos, para que a letalidade 100% fosse observada.

TABELA III

ICTIOTOXICIDADE

Letalidade 100% (em minutos)

200 p.p.m	400 p.p.m.	800 p.p.m.	1.600 p.p.m.
840	50	12	5
720	60	10	5
840	90	12	5
432	270	108	20
480	128	48	25

X = 662,4 ±87,4 119,6±40,0* 38,0±17,8* 12,0±4,4*

Efeitos ictiotóxicos do extrato hidro-alcoólico de folhas da *Passiflora foetida* Linn., em peixes da espécie "lebiste".

a) - Resultados expressos em média (minutos de sobrevivência). ± representa o erro padrão da média.

b) - p.p.m. - Partes por milhão

c) - Significância de * $p < 0,005$ (comparado aos parâmetros de 200 p.p.m.) - Teste "t" de Student (pareado).

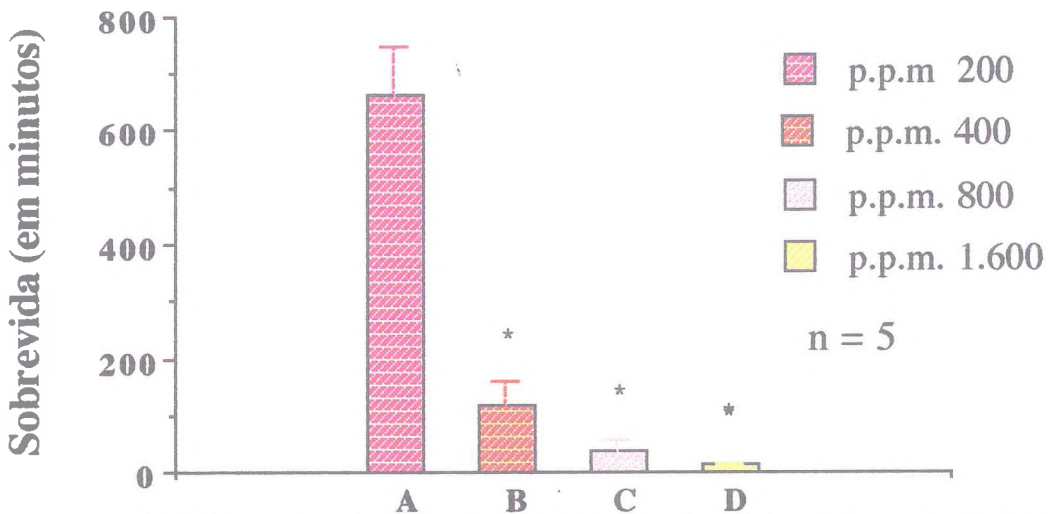


FIGURA 8. Efeitos ictiotóxicos do extrato de folha de *Passiflora foetida* Linn., sobre o tempo de sobrevivência de peixes da espécie "Ibiste".

A - 200 p.p.m.

B - 400 p.p.m.

C - 800 p.p.m.

D - 1.600 p.p.m.

p.p.m. - partes por milhão

Significância: * $p < 0,005$ (comparado a "A")

Teste "t" de Student - pareado.

6.2.6. - Sleeping time

Os resultados do “sleeping time” (prolongamento de sono) provocado pelo pentobarbital, em ratos (as) Wistar, estão expressos na Tabela IV. Os dados nela expostos, e representados na figura 9, nos mostram uma curva dose dependente no prolongamento de sono pelo extrato hidro-alcoólico de folhas coletadas na estação sêca de *Passiflora foetida* Linn., nas doses de 5 a 20 mg/Kg. Entretanto, dosagens idênticas de extratos de folhas, colhidas logo no início das estações chuvosas, não foram capazes de prolongar referido “sleeping time”. Na tabela IV, estão expressos três grupos que receberiam dosagens de extratos de folhas (5, 10 e 20 mg/Kg). Cada um destes grupos, foram divididos em três sub grupos, assim representados:

O primeiro sub grupo (contrôle) recebeu pentobarbital sódico (30 mg/Kg) mais um volume de salina correspondente ao volume de extrato de folhas recebidos pelos sub grupos experimentais.

O segundo sub grupo (E.S.), corresponde aos animais que receberam extratos de folhas colhidas na estação sêca e pentobarbital sódico (30 mg/Kg).

Já o terceiro sub grupo (E.C.) representa os ratos (as), que receberam extratos de folhas colhidas na estação chuvosa e doses de pentobarbital sódico idênticas.

T A B E L A I VS L E E P I N G T I M E

5 mg			10 mg			20 mg			
Cont.	E.S.	E.C.	Cont.	E.S.	E.C.	Cont.	E.S.	E.C.	
65	100	40	75	140	90	30	120	20	
45	115	38	80	120	55	40	160	05	
20	90	15	50	120	30	05	120	25	
05	95	17	45	85	35	60	140	45	
10	110	20	50	80	30	05	90	50	
X =	29,0	102,0*	26,0	60,0	109,0*	48,0	28,0	126,0*	29,0
± =	11,3	4,0	5,4	7,2	11,4	11,5	10,6	11,7	8,3

Efeitos do extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn. sobre o tempo de sono em ratos Wistar, provocado pelo pentobarbital sódico (30 mg/Kg).

a) Resultados expressos em média ± erro padrão da média

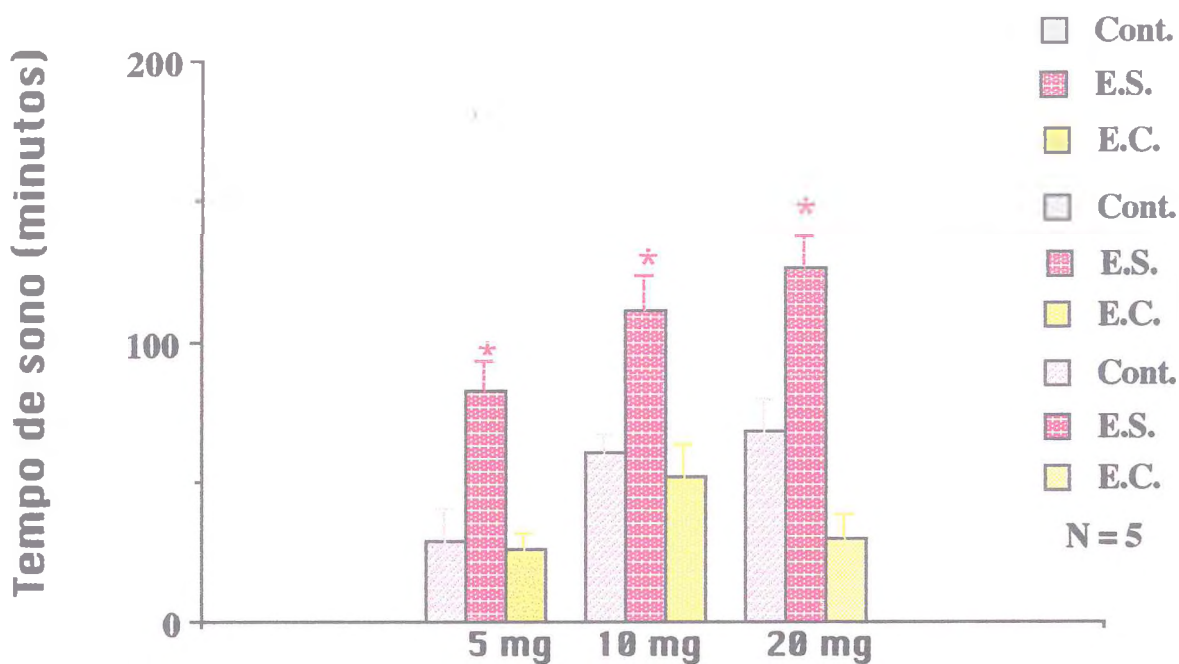
b) Cont. - Controle (30 mg de pentobarbital sódico via intraperitoneal mais volume de salina correspondente ao volume de extratos dos demais grupos)

c) E.S. - Extratos de folhas (colhidas na estação seca)

d) E.C. - Extratos de folhas (colhidas na estação chuvosa)

e) Significância de * $p < 0,005$ (comparado ao grupo controle)

Teste "t" de Student - não pareado



**FIGURA 9 - Ações dos extratos de *Passiflora foetida* Linn. no sono de ratos Wistar, provocado pelo pentobarbital (30 mg/Kg).
Cont. - Controle;
E.S. - Extrato de folhas colhidas na estação seca
E.C. - Extrato de folhas colhidas na estação chuvosa.
Significância: * $p < 0,005$ (comparado ao controle)
Teste "t" de Student (não pareado).**

6.2.7. - Atividade abortiva e teratogênica

As atividades abortivas e teratogênicas em ratas albinas Wistar estão expressas na tabela V. O grupo de ratas que recebeu por via intraperitoneal 10 mg/kg de extratos hidro-alcoólicos de folhas de *Passiflora foetida* Linn. do 8º ao 12º dia gestacional, observou-se após necropsia, morte com reabsorção fetal em todos exemplares, demonstrados pelos pontos de nidação nos cornos uterinas.(Figura 10).

Já o 2º grupo, as ratas que receberam duas aplicações (8º e 14º dia) de extratos hidro-alcoólicos de folhas desta passiflorácea, observou-se sangramento vaginal e abortos em 70% das gestantes, enquanto que nas 30% restantes, ocorreu mortes fetais, e que pelo tamanho dos fetos, nos indicava que o processo de reabsorção já tivera início. (Figura 11).

Em todos exemplares que foram feito necrópsias inclusive em ratas que sofreram ações abortivas, observamos a presença dos corpos lúteos, mostrando assim, que as causas abortivas não estavam relacionadas por ações luteolíticas provocados por substâncias prostagrandínicas que podessem existir nos componentes químicos desta passiflora.

TABELA V

Atividade teratogênica e abortiva

Animais Nº	Dose diária	Intervalo gesta- cional (dias)	Efeitos
10	10 mg/kg	8º ao 12º	- mortes e reabsorções fetais
10	10 mg/kg	10º e 14º	- mortes fetais, sem reabsorção e abortos em 7 gestantes
10	10 mg/kg	12º	- Fetos normais: (7 gestantes) Teratogenicidade (3 gestantes) no total de 24 fetos.

Efeitos dos extratos hidro-alcoólicos de folhas de *Passiflora foetida* Linn., em ratas Wistar prenhas.

O número de fetos por rata prenha, situa-se em média de 8 exemplares.

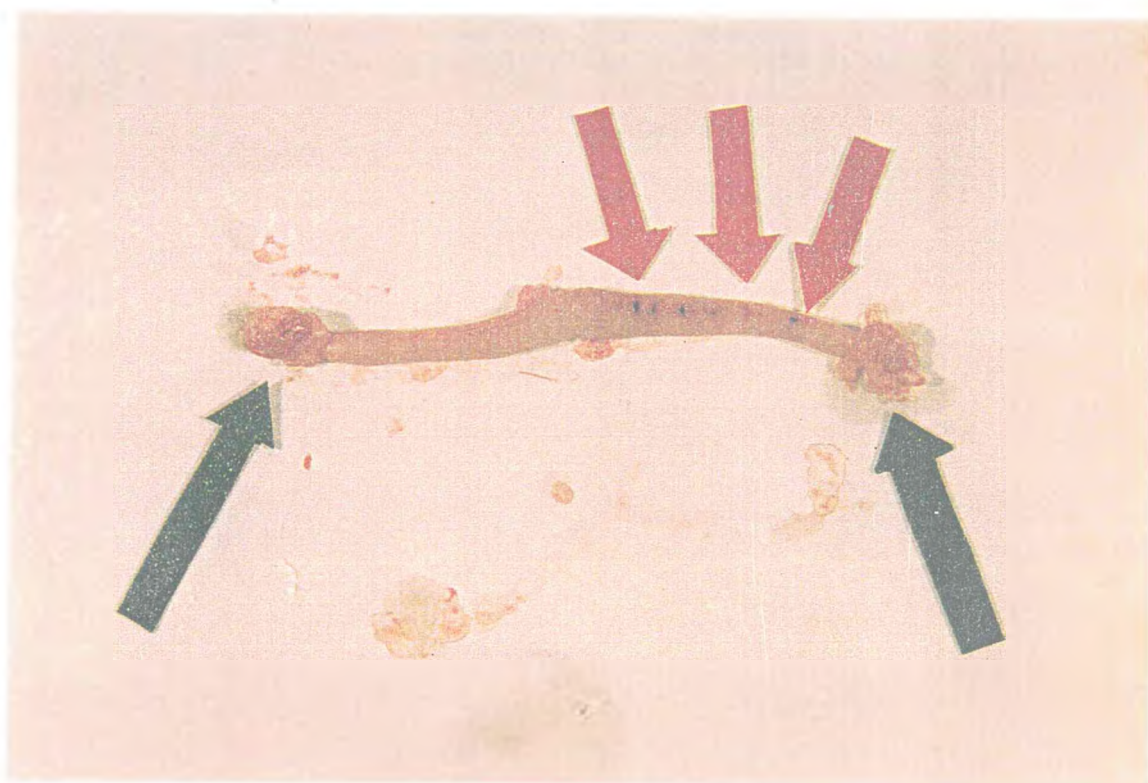


FIGURA 10. Exemplo de rata tratada em que os pontos de nidação nos cornos uterinos são vistos. Esta rata Wistar, recebeu 10 mg de extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn., do 8º ao 12º dia gestacional.

Flexas superiores - Pontos de nidação.

Flexas inferiores - Corpos lúteos

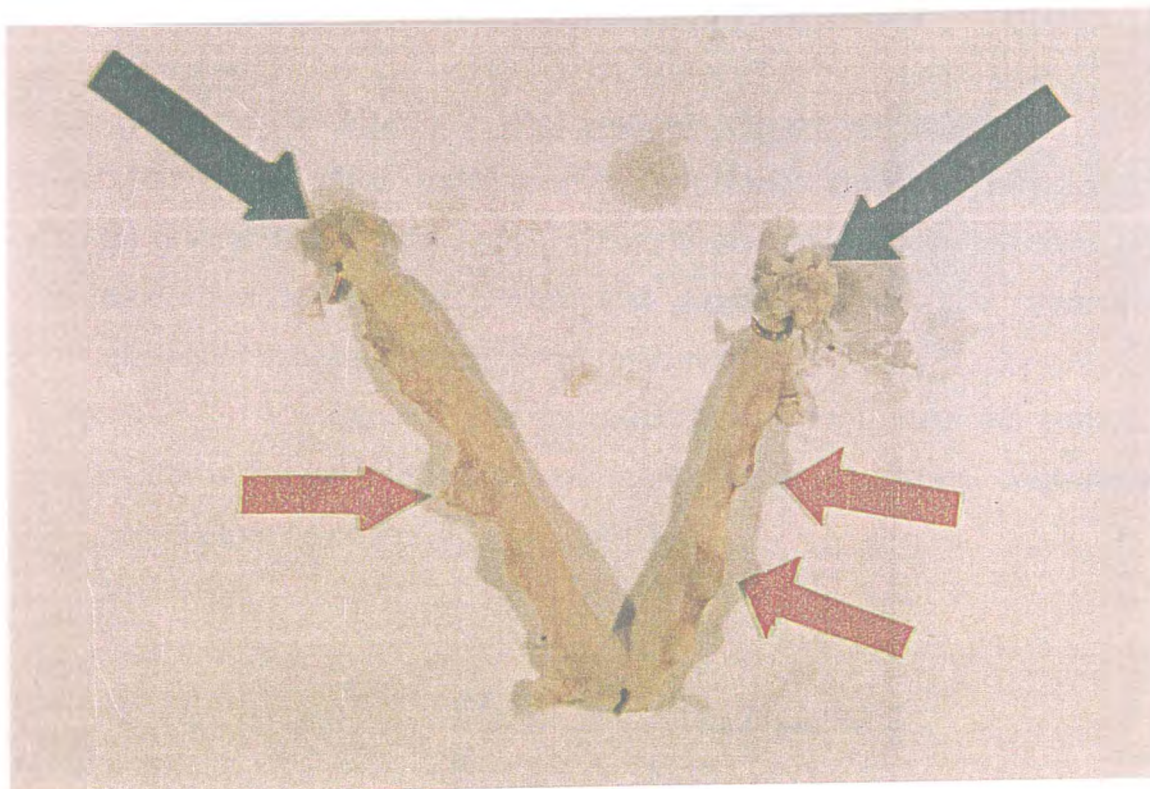


FIGURA 11. Demonstra os efeitos dos extratos de folhas da *Passiflora foetida* Linn. em útero de ratas Wistar prenhas, que receberam 10 mg de extratos no 10º e 14º dia gestacional. (Necropsia realizada ao 20º dia).
- Flexas inferiores revelam extruturas fetais
- Flexas superiores mostram a permanência de corpos lúteos.

6.3. - Experimentos in vitro

6.3.1. - Efeitos em retos abdominais de sapo

Nos experimentos realizados em musculatura estriada de reto abdominal de sapo, foram observados que os extratos hidro-alcoólicos de flores de *Passiflora foetida* Linn., não promoveram quaisquer ações contráteis nesta musculatura.

Quanto aos extratos hidro-alcoólicos de folhas, os mesmos foram ineficazes em antagonizar as ações contráteis da acetilcolina na contração deste músculo.

6.3.2. - Efeitos em íleo de cobaio

- Extratos de flores

Os extratos hidro-alcoólicos florais de *Passiflora foetida* Linn., se mostraram muito eficientes em elevar o tônus de íleo de cobaio, como é mostrado na figura 12. Na tabela VI, podemos observar, que referidos extratos foram capazes de elevar o tônus de íleo de cobaio, numa curva dose dependente, nas concentrações de 100 a 400 µg/ml.

TABELA VI

Ações das flores em óleo de cabaio

Acetilcolina	Passiflora (flores)		
1.94x10 ⁻⁷ M/ml	100 µg/ml	200 µg/ml	400 µg/ml
40,0	5,0	30,0	70,0
40,0	15,0	30,0	40,0
25,0	15,0	35,0	50,0
60,0	10,0	35,0	60,0
56,0	5,0	50,0	90,0
X= 44,2±6,2	10,0±2,2*	36,0±3,7	62,0±8,6

Efeitos contrateis do extrato de flores de *Passiflora foetida* Linn., em óleo de cabaio.

a) Resultados expressos em média ± erro padrão da média.

b) Significância: * p<0,01 (comparado a acetilcolina)

Teste "t" de Student (não pareado).

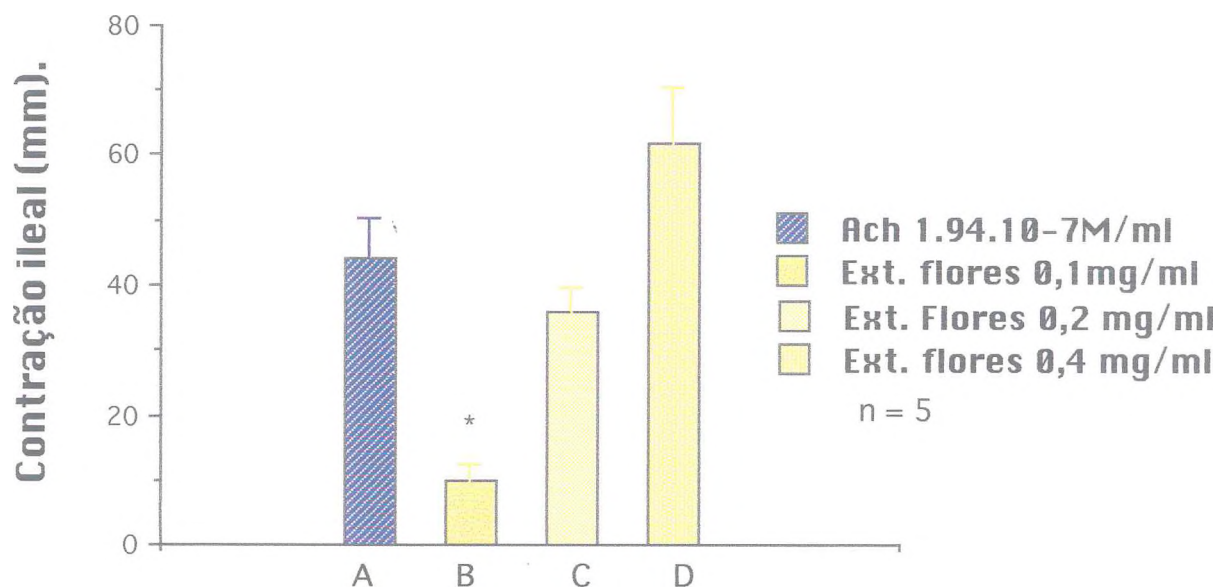


FIGURA 12. Efeitos do extrato hidro-alcoólico de flores de *Passiflora foetida* Linn., em íleo de cobaio.

a) A - Controle

b) B C D - Extratos florais

Significância: * $p < 0,001$ (comparado ao controle)

Teste "t" de Student (não pareado)

- Atropina versus extratos florais.

Para estas avaliações, o extrato de flores de *Passiflora foetida* Linn., foi usado na dose de 0,2 mg para todos parâmetros

experimentais expressos na tabela VII, enquanto que a atropina foi usada em doses crescentes de $1.5 \times 10^{-8} \text{M/ml}$ à $6.0 \times 10^{-8} \text{M/ml}$. A Figura 13 expressa gràficamente êstes resultados.

T A B E L A VII

ANTAGONISMO ENTRE ATROPINA E EXTRATO DE FLORES

CONTRÔLE	ATROPINA			CONTRÔLE
	B	C	D	
30	20	15	10	15
30	25	19	13	25
20	15	12	9	17
30	14	9	7	30
X = 27,5±2,5	18,5±2,5	13,8±2,1*	9,8±1,3*	21,8±3,5

Êstes dados demonstram os efeitos antagônicos entre atropina e o extrato hidro-alcoóico de flores de *Passiflora foetida* Linn. em fêeo de cobaio.

a) Resultados expressos na média ± êrro padrão da média.

b) Contrôles: Extratos florais 0,2 mg/ml

c) Atropina: A) $1.5 \times 10^{-8} \text{M/ml}$; B) $3.0 \times 10^{-8} \text{M/ml}$; C) $6.0 \times 10^{-8} \text{M/ml}$.

b) Significância * $p < 0,05$ (comparado ao controle)

Teste "t" (nãõ pareado).

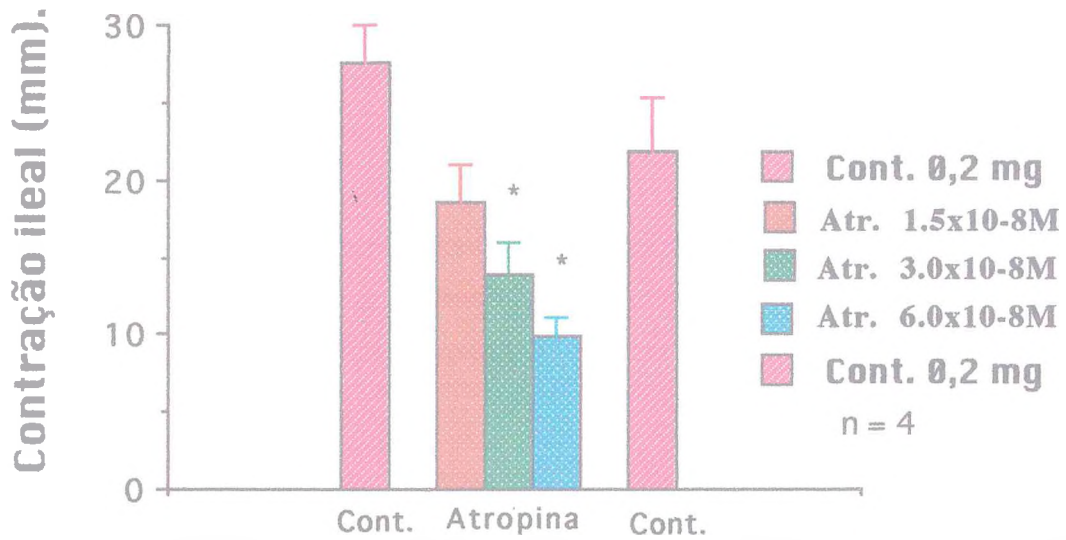


FIGURA 13. Efeitos antagônicos entre atropina e extrato florais de *Passiflora foetida* Linn. em íleo de cobaio.

a) Cont. - Contrôlo (Extratos florais 0,2 mg).

b) Atr. - Atropina

Significância: * $p < 0,05$ (Comparado ao controle)

Teste "t" de Student (não pareado)

- Antagonismo entre extratos de folhas e extratos de flores

Também foram avaliados possíveis efeitos antagônicos entre os extratos hidro-alcoólicos de folhas da *Passiflora foetida* Linn., e os extratos de flores desta passifloracea.

Os resultados obtidos são demonstrados na Tabela VIII e Figura 14, mostrando que, os extratos de folhas foram capazes de antagonizar reversivelmente na musculatura ileal com significância estatística bem evidenciada, as ações contráteis, provocados pelos extratos hidro-alcoólicos das flores desta mesma planta.

Os extratos de flores na dose de 0,4 mg/ml, estão presentes em todos parâmetros experimentais, enquanto os extratos de folhas foram usados em doses crescente de 0,6mg/ml a 2,4 mg/ml.

T A B E L A VIII

ANTAGONISMO ENTRE EXTRATOS DE FOLHAS E DE FLORES

Ext. flores mg/ml	<u>Ext. folhas mg/ml</u>			Ext. flores mg/ml	
0,4	0,6	1,2	2,4	0,4	
50	25	9	0	35	
40	27	12	5	46	
40	35	24	1	23	
20	15	12	4	35	
50	15	9	0	45	
<hr/>					
X =	40,0±5,5	23,4±3,8*	13,2±2,8**	2,0±1,0**	36,8±4,2

Antagonismo do extrato de folhas, ao extrato de flores de *Passiflora foetida* Linn., em óleo de cobaio.

a) Resultados expressos em média. ± erro padrão da média

b) Ext. - Extratos

c) Significância * $p < 0,01$ ** $p > 0,005$ (comparado ao controle).

Teste "t" de Student (não pareado).

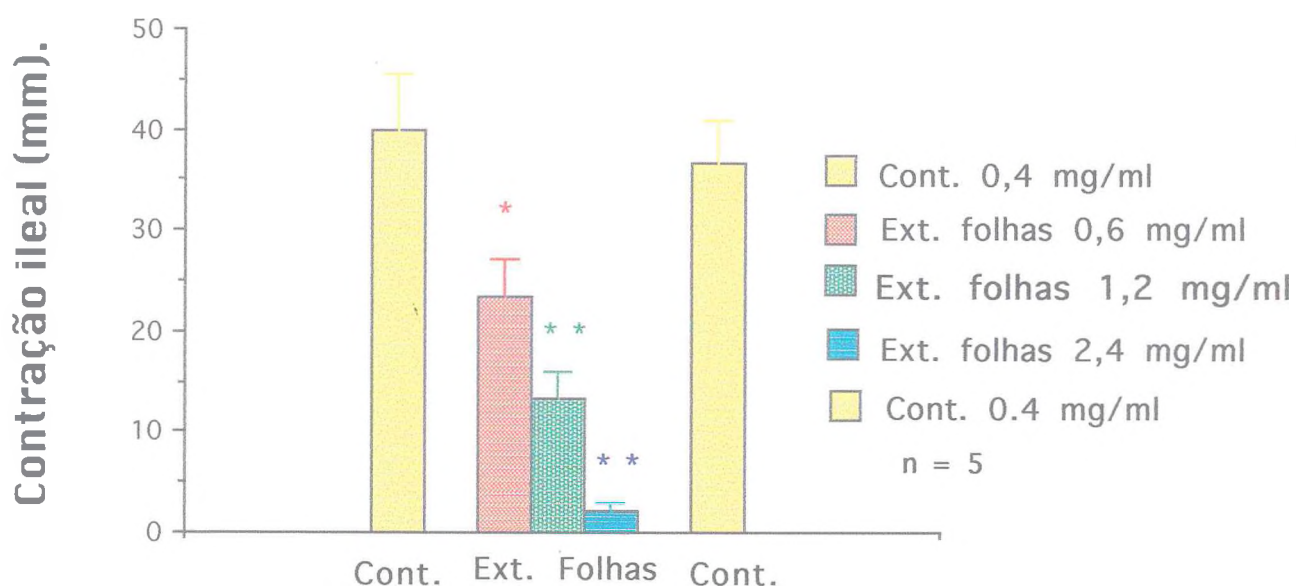


FIGURA 14. Antagonismo entre os extratos de folhas e de flores de *Passiflora foetida* Linn., em íleo de cobaio.
a) Cont. - Controle (Extratos de flores)
b) Ext. - Extratos
Significância * $p < 0,01$ ** $p < 0,005$ (comp. ao controle)
Teste "t" de Studente (não pareado)

- Anti-serotoninérgicos versus extratos de flores

Também foram feitas avaliações com substância anti-serotoninérgica (U.M.L.), sobre os efeitos contráteis dos extratos hidro-alcoólicos de flores de *Passiflora foetida* Linn. em íleo de cobaio. Na Tabela IX e Figura 15, podemos analisar, que êste anti-serotoninérgico, antagonizou os efeitos promovidos pelos extratos florais em íleo de cobaio, inclusive, na dose de 8 $\mu\text{g/ml}$, foi capaz de efetuar um bloqueio

com significância estatística, das contrações induzidos pelos extratos florais, na dose de 200 µg/ml, em caráter reversível.

T A B E L A I X

ANTAGONISMO ENTRE ANTI-SEROTONINÉRGICO E EXTRATOS DE FLORES

D R O G A S					
	Flores	Anti-serotoninérgico.			Flores
Doses	200 µg	2 µg	4 µg	8 µg	200 µg
	45,0	37,0	25,0	2,5	40,0
	50,0	46,0	28,0	6,0	40,0
	44,0	14,0	8,0	3,0	33,0
	41,0	10,0	10,0	3,0	30,0
X =	45,0±1,9	26,8±8,8	17,8±5,1*	3,6±0,8**	35,8±2,5

Efeitos antagônicos de agente anti-serotoninérgico (U.M.L.), aos extratos florais de *Passiflora foetida* Linn. em íleo de cobaio.

a) Resultados expressos em média. ± erro padrão da média

b) Significância * p<0,05; ** p<0,005 (comparado ao controle de flores). Teste de “t”

Teste “t” de Studente (não pareado).

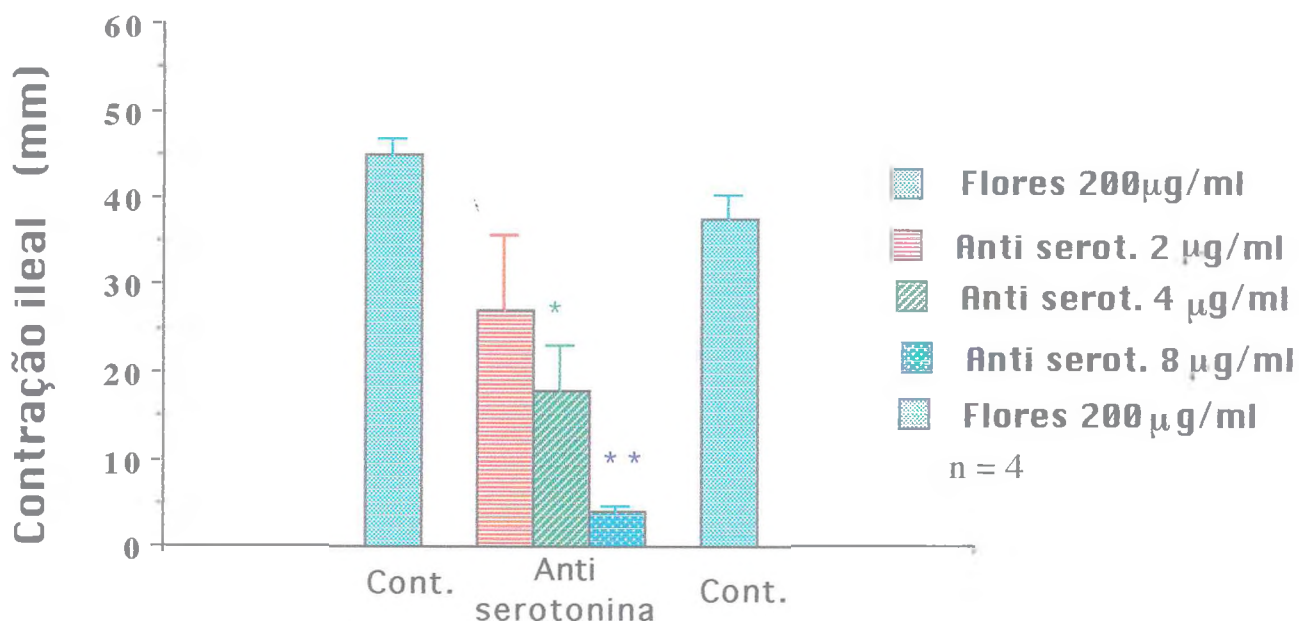


FIGURA 15. Antagonismo entre anti-serotoninérgico e o extrato de flores de *Passiflora foetida* Linn. em íleo de cobaio.

Cont. - Contrôles (Extratos de flores).

Significância: * $p < 0,05$; ** $p < 0,005$ (comp. ao controle)

Teste "t" de Student (não pareado)

- Antagonismo entre acetilcolina e extratos de folhas

No estudo de possíveis mecanismos antagônicos entre os extratos hidro-alcoólicos de folhas da *Passiflora foetida* Linn., às ações contráteis da acetilcolina em íleo de cobaio, não foram observados um antagonismo expressivo nos dois primeiros parâmetros. Na Tabela X e Figura 16, mostramos que o extrato hidro-alcoólico de folhas desta passifloracea, foram capazes de antagonizar as ações da acetilcolina, mas somente em doses maiores (0,8 mg/10 ml).

T A B E L A X

D R O G A S

Ach. 3.86x10 ⁻⁷ M	Extrato de folhas			Ach 3.86x10 ⁻⁷ M	
	0,2 mg	0,4 mg	0,8 mg		
50	25	24	2	35	
47	67	55	5	50	
39	28	20	1	70	
43	30	19	1	70	
50	35	30	3	95	
X =	45,8±2,1	37,0±7,7	29,6±6,6	2,4±0,7*	64,0±10,1

Antagonismo entre os extratos hidro-alcoólicos de folhas da *Passiflora foetida* Linn., as ações contráteis da acetilcolina em íleo de cobaio.

a) Valores expressos em média ± erro padrão da média

b) Ach. - Acetilcolina

c) Significância: * p<0,005 (comparado ao controle colinérgico)

Teste "t" de Student (não pareado).

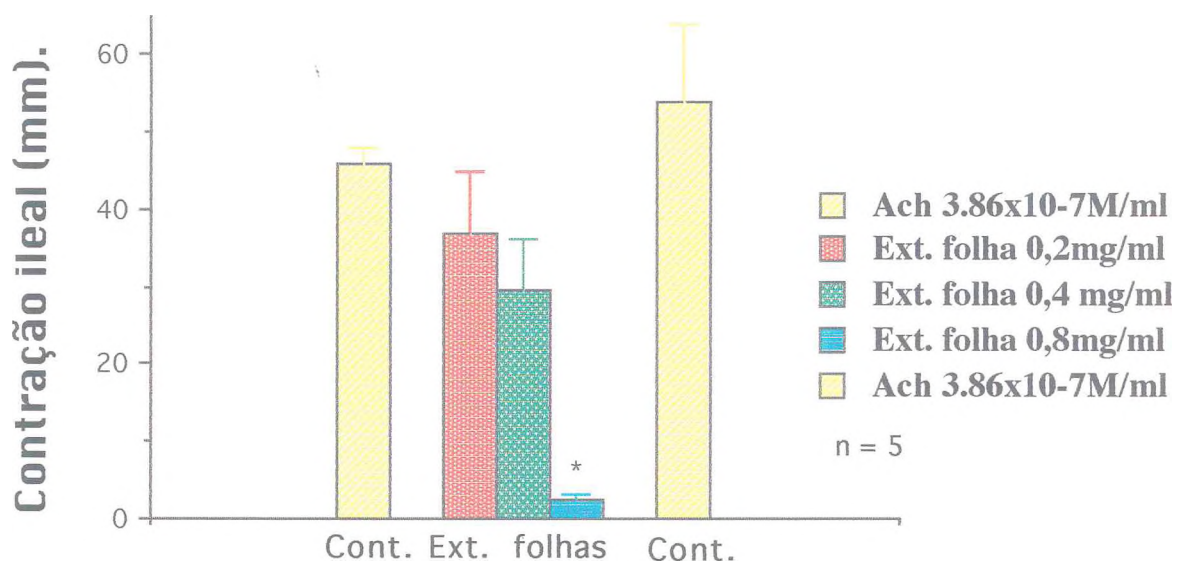


FIGURA 16. Antagonismo entre o extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn., e acetilcolina em íleo de cobaio.

Cont. - Controle

Ext. - Extratos

Significância: * $p < 0,005$ (comp. ao controle)

Teste "t" de Student (não pareado).

- Antagonismo entre extratos de folhas e histamina

As avaliações de efeitos antagônicos entre histamina e o extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn., estão expressos na tabela XI e ilustrados na figura 17. Os extratos desta passifloracea foram usados em doses crescentes de 0,3 a 1,2 mg/ml. É mister salientar, que não ocorreu o retorno aos padrões normais de controle, em sua plenitude, apesar de um grande número de lavagens à preparação.

T A B E L A X I**ANTAGONISMO ENTRE EXTRATOS DE FOLHAS E HISTAMINA**

Histamina 1.0x10 ⁻⁸ M	Extrato de folhas			Histamina 1.0x10 ⁻⁸ M
	0,3 mg	0,6 mg	1,2 mg	
29	25	25	2	25
50	40	47	6	50
55	40	41	2	45
75	75	75	2	7
X = 52,3±9,4	44,8±19,4	47,0±10,4	3,0±2,0*	31,8±9,8

Efeitos antagônicos entre o extrato de folhas de *Passiflora foetida* Linn. e histamina em íleo de cobaio.

a) Valores expressos em média ± erro padrão da média.

b) Significância * p<0,005 (comparado aos padrões de histamina)

Teste "t" de Student (não pareado)

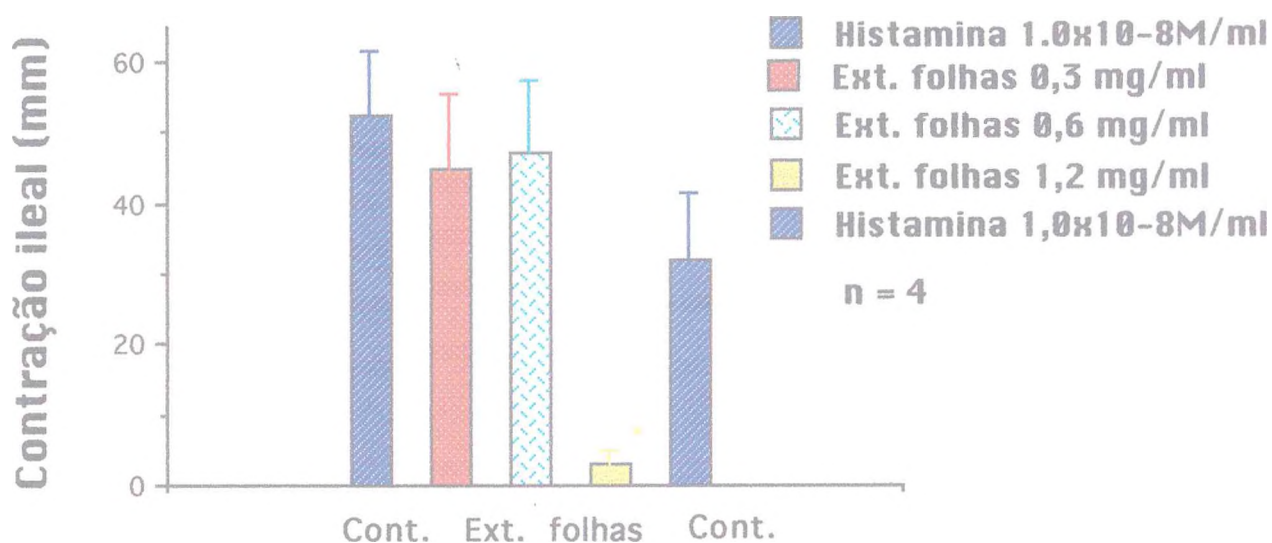


FIGURA 17. Antagonismo entre extrato de folha de *Passiflora foetida* Linn. e histamina em íleo de cobaio.

Cont. - Contrôlo

Ext. - Extratos

Significância: * $p < 0,005$ (comp. ao controle)

Teste "t" de Student (não pareado)

- Antagonismo entre extratos de folhas e serotonina

Os extratos hidro-alcoólicos de folhas de *Passiflora foetida* Linn., se mostraram capazes de antagonizar numa curva dose dependente bem evidenciada, os padrões serotoninérgicos, como ilustra a Figura 18. Êstes dados estão expressos na Tabela XII e demonstram uma especificidade dêstes extratos à serotonina, com dados estatísticos bem expressivos.

T A B E L A X I I

Serotonina 5.1x10 ⁻⁷ M	Extratos de folhas			Serotonina 5.1x10 ⁻⁷ M
	0,2 mg	0,4 mg	0,8 mg	
40	28	10	1	15
30	10	6	0	26
26	11	5	2	14
20	15	7	0	10
17	15	9	4	25

X = 26,6±4,0 16,0±3,0 7,4±2,0* 1,4±0,5** 18,0±3,3

Antagonismo entre extrato hidro-alcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn., as ações de serotonina em íleo de cobaio.

a) Valores expressos em média ± Êrro padrão da média

b) Os valores das drogas utilizadas foram p/ml.

c) Significância: * p<0,01 ** p<0,005 (comparado ao controle).

Teste "t" de Student (não pareado).

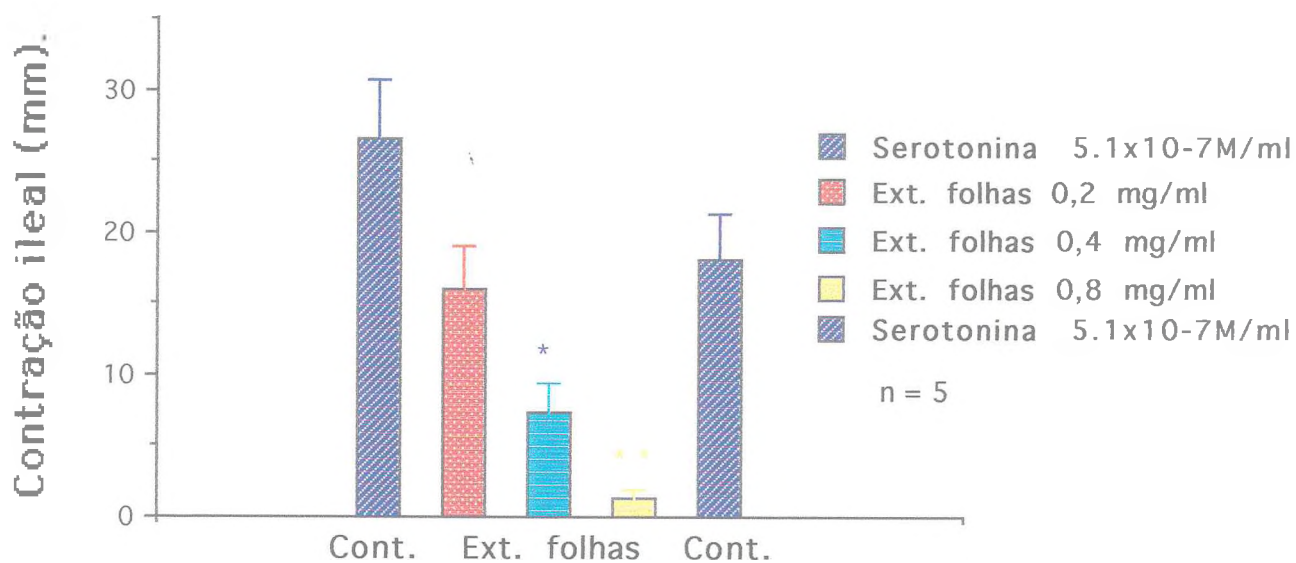


FIGURA 18. Antagonismo entre o extrato de folhas de *Passiflora foetida* Linn. e serotonina em íleo de cobaio.

Cont. - Contrôlo

Ext. - Extratos

Significância: * $p < 0,01$; ** $p < 0,005$ (comp. ao controle).

Teste "t" de Student (não pareado).

- Antagonismo entre extratos de folhas e cloreto de bário

Sobre possíveis mecanismos bloqueadores do extrato hidroalcoólico de folhas de *Passiflora foetida* Linn., sobre os canais de cálcio; este extrato foi utilizado em doses crescentes de 0,4 a 1,6 mg/ml sobre as ações despolarizantes de cloreto de bário ($4.0 \times 10^{-3} \text{M/ml.}$).

Na Tabela XIII e Figura 19, fica demonstrado, que não houve um bloqueio tão evidente nos dois primeiros parâmetros deste extrato aos mecanismos despolarizantes dos referidos sais.

TABELA XIII

ANTAGONISMO ENTRE EXTRATO DE FOLHAS E CLORETO DE BÁRIO

Ba Cl ₂ 4.0x10 ⁻³ M	Extratos de folhas			Ba Cl ₂ 4.0x10 ⁻³ M
	0,4mg	0,8 mg	1,6 mg	
65	58	55	3	53
55	40	40	25	52
25	20	18	3	30
45	43	42	8	45
50	46	45	10	50
38	33	10	5	34
X = 46,3±5,7	40,0±5,2	35,0±2,0	9,0±3,4*	44,3±4,2

Antagonismo entre o extrato de folhas de *Passiflora foetida* Linn., e Cloreto de Bário, em íleo de cobaio.

a) Valores expressos em média ± erro padrão da média

b) Significancia * $p < 0,005$ ^ (comparado ao controle).

Teste "t" de Student (não pareado).

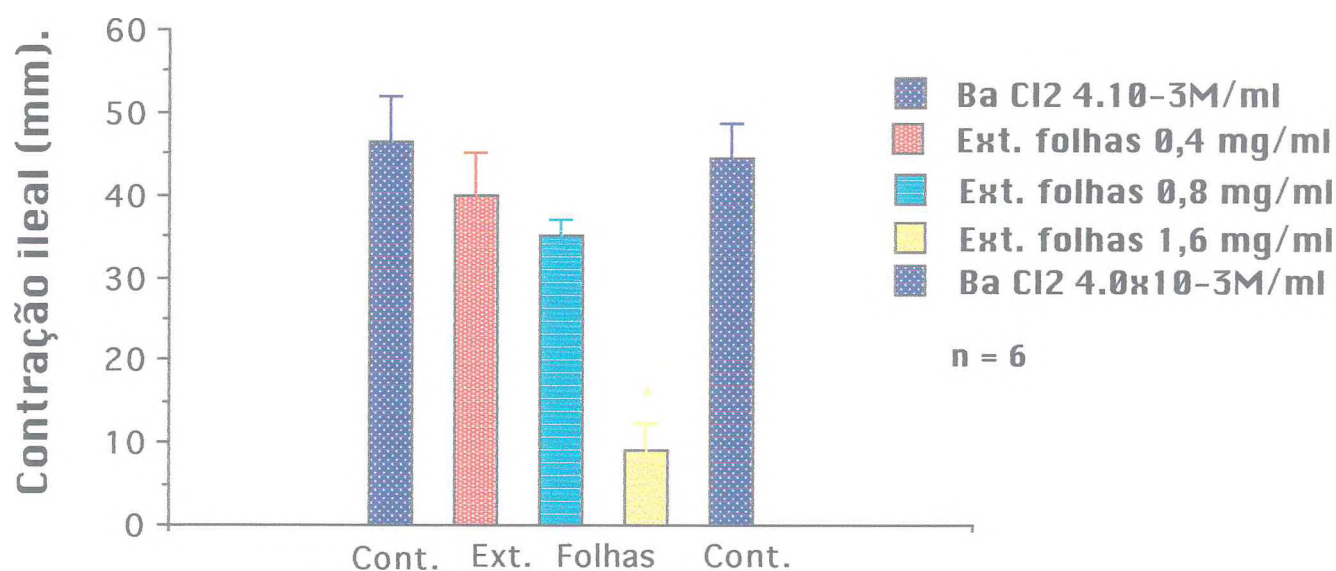


FIGURA 19. Ações do extrato hidro-alcoólico de folhas de Passiflora foetida Linn., aos efeitos do cloreto de bário em íleo de cobaio.

Cont. - Contrôlo

Ext. - Extratos

Significância: * p<0.005 (comp. ao controle)

Teste "t" de Studente (não pareado).

6.2.8 - Ações dos extratos florais em útero de rata.

O extrato hidro-alcoólico de flores de *Passiflora foetida* Linn., demonstrou potentes ações contráteis na musculatura uterina de ratas Wistar virgens, previamente estrogenizadas, nas doses de 300 µg a 1.200 µg/ml, cujos resultados acham-se expressos na Tabela XIV e figura 20.

T A B E L A X I V

AÇÕES DAS FLORES EM ÚTERO DE RATA

Contrações em cm

Ocitocina padrões	Extratos florais		
	300 µg	600 µg	1.200 µg
11,0	5,0	6,5	7,0
6,0	1,5	2,5	7,0
8,0	5,0	6,5	8,5
3,5	4,5	7,0	8,0
X = 7,1±1,4	4,0±0,8	5,6±0,9	7,7±0,3

Efeitos do extrato hidro-alcoólico de flores de *Passiflora foetida* Linn. em útero de rata. Padrões de ocitocina (20 µ U.I./ml)

Resultados expressos em média ± erro padrão da média

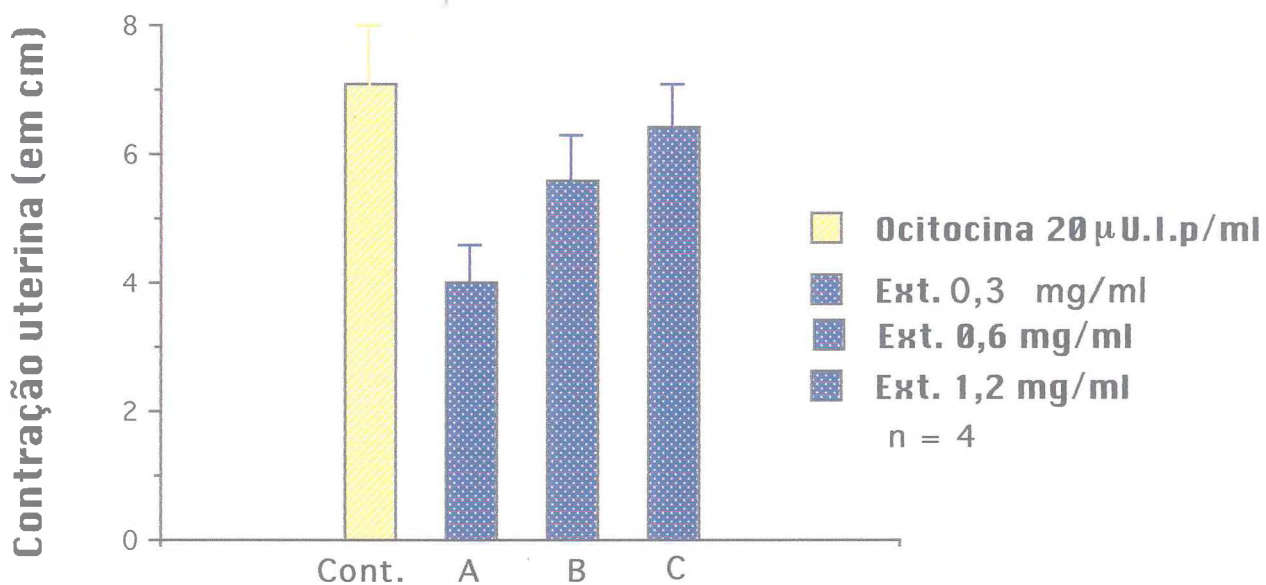


FIGURA 20. Efeitos do extrato de flores de *Passiflora foetida* Linn. em útero rata

Cont. Contrôles - Ocitocina 20 µU.I./ml

A- 0,3 mg/ml; B - 0,6 mg/ml; C - 1,2 mg/ml

7 - D I S C U S S Ã O

Em nossas investigações, dirigimos nossas atenções sôbre a toxicidade de extratos das partes aéreas desta planta, seus possíveis mecanismos farmacológicos, tanto de suas folhas como de suas flores, isoladamente.

Estudos preliminares em camundongos, demonstraram que extratos hidro-alcoólicos de *Passiflora foetida* Linn., são praticamente destituídos de efeitos toxicológicos para êstes mamíferos. Confirmando êstes fatos, doses de 1.000 mg/Kg, foram tolerados por êstes animais.

Durante os ensaios toxicológicos observamos efeitos sedativos que foram demonstrados nos experimentos de sleeping time como, o prolongamento de sono em ratos (as) Wistar, obedecendo a uma resposta dose depente de extratos de folhas colhidas no período sêco do semi árido cearense. É interessante notar que os extratos obtidos de plantas durante o período de chuvas, foram sempre destituídos desta atividade.

No que diz respeito ao uso popular dos extratos das partes aéreas desta Passifloracea em suas pescarias artesanais, nossos estudos confirmaram a veracidade desta prática ruralista, pois a letalidade de 100% dos peixes ocorreu no intervalo de 5 a 20 minutos na concentração 1.600 p.p.m., enquanto que a incoordenação motora natatória dêstes animais, verificou-se logo aos 10 minutos e com baixas

concentrações (400 p.p.m.).

Quanto aos trabalhos de Echeverri e Suarez (1989), em que é relatado as ações repelentes de flavonoides presentes nos extratos de folhas da *Passiflora foetida* Linn. contra larvas fitófagas “Dione juno” e “Cycadae sp.”, insetos, principalmente vespas, que buscam o nectar de suas flores, evitam contacto com as folhagens destes arbustos. (Observações impíricas do autor).

Em relação aos efeitos abortivos provocados pelos extratos desta planta, nosso trabalho reforça as informações dos rurículas, pois ratas Wistar prenhas que receberam por via intraperitoneal referidos extratos, foram vítimas de abortos, enquanto em outros, ocorreram morte fetais com reabsorção dos mesmos. Após necrópsias destes animais, verificamos a normalidade dos corpos lúteos ovarianos, descartando assim as possibilidades de ações luteolíticas, provocadas por prostaglandinas, que por ventura, venham a existir em sua composição química e portanto ainda não revelados.

Quanto as ações teratogênicas (ausência de cauda), em alguns grupos, podem ser devido a possíveis ações citotóxicas destes vegetais, possivelmente, semelhantes aos observados da *Passiflora tetandra* Linn., que levaram os pesquisadores Perry e colaboradores (1989), a relatar os efeitos anti-neoplásicos e citotóxicos desta planta.

Assim é possível que a *Passiflora foetida* Linn., seja também uma planta antineoplásica.

Em estudos feitos em pressão arterial de cães e ratos, verificou-se efeitos hipotensores prolongados e algumas vezes irreversíveis em doses maiores, com extratos de folhas colhidas na estação seca, efeitos estes, ausentes quando as folhas foram coletadas na estação de chuvas.

Em sequência aos estudos destes efeitos hipotensores, os mesmos não

foram antagonizados pelo sulfato de atropina e nem pelo propranolol, demonstrando assim ações não autonômicas, bem como ausentes efeitos beta adrenérgicos, destes extratos.

Já em eletrocardiografia, ficou demonstrado que estes extratos promovem bradicardia sinusal, bloqueio A.V. e supra-desnívelamento do segmento ST., melhor demonstrável na derivação aVR.

Quanto aos estudos feitos sobre os movimentos duodenais em cães "in vivo", o extrato hidro-alcoólico das partes aéreas (folhas e flores), da *Passiflora foetida* Linn., apresentaram efeitos opostos. Uma vez que, enquanto os extratos de folhas inibiam o tônus duodenal nestes animais, os extratos de flores potencializaram intensamente referido tônus.

Enquanto Pio Correia (1984), relata a presença de similares de morfina nas folhas e caules da maioria das espécies das Passifloraceas, Soprani (1990) demonstrou potentes ações sedativas da *Passiflora incarnata* L., inclusive cultivada na Europa para estes fins, e sendo muito utilizada em períodos de guerra. Por outro lado, Speroni (1988) relatava em suas publicações, que a *Passiflora incarnata* L., prolongava o sono em ratos anestesiados com barbitúricos.

Estes dados apontam a uma coincidência em relação aos nossos achados, pois além da incoordenação motora verificados em camundongos e peixes, os extratos de folhas da *Passiflora foetida* Linn., foram capazes de prolongar, o tempo de sono (sleeping time) de ratos Wistar, induzido pelo pentobarbital sódico.

Apenas os extratos de folhas colhidas na estação seca, como já mencionado foram efetivos.

Quanto os trabalhos efetuados em alças ileais de cobaias, merece destaque a dois parâmetros:

- Extrato hidro-alcoólico de flores, foi capaz de contrair a musculatura ileal, somente antagonizado, numa curva dose dependente, por agente antiserotoninérgico e por extrato de folhas da própria planta.

- Já o extrato hidro-alcoólico de folhas, mostrou-se eficiente em antagonizar os efeitos contráteis nesta musculatura pela serotonina e pelo extrato floral, sendo que agonistas como acetilcolina e histamina só foram antagonizados, com doses maiores deste extrato. Já os efeitos contráteis do cloreto de bário em íleo de cobaio, só foram revertidos, quando as doses deste extrato atingiram níveis e tempo de incubação, bem superiores àqueles utilizados para os agonistas acima citados. Estas experiências sugerem um outro mecanismo antagônico destes extratos.

Também nossos estudos com extrato de folhas colhidas na estação seca, demonstrou uma ação espasmolítica, confirmando os trabalhos de Soprani (1990), que encontrou ações semelhantes em outra espécie desta família, como por exemplo na *Passiflora incarnata* L..

8 - CONCLUSÕES

Após os estudos sôbre os efeitos toxicológicos e farmacológicos dos extratos hidro-alcoólicos das partes aéreas da *Passiflora foetida* Linn., concluímos que:

1º) Pela significativa alterações nos padrões de respostas, a seguir descritos, entre os extratos hidro-alcoólicos das folhas desta planta, quando coletadas em estações diferentes, fica evidenciada um processo de sazonalização desta Passiflorácea., pois:

- Extratos de folhas colhidas na estação sêca, promoveram profundos e duradores efeitos hipotensores na pressão arterial média de cães, efeitos êstes praticamente ausentes com extratos de folhas oriundas da estação invernosa.

- Os mesmos extratos de folhas da estação sêca, apresentaram efeitos relaxantes na musculatura lisa de íleo de cobaio, enquanto os extratos de folhas da estação invernosa, estas respostas, além de ausentes, tornaram-se íleo tônicas positivas em doses maiores.

- As ações sedativas desta planta foram bem evidentes com extratos de folhas da estação sêca, ao aumentar o tempo de sono "Sleeping time" em ratos Wistar, porém, os extratos de folhas coletadas na estação invernosa, êstes efeitos sedativos estavam ausentes.

2º) Que fica evidenciado existência de mecanismos metabólicos diferentes na síntese de princípios ativos das partes aéreas desta planta, pois enquanto extratos de folhas apresentaram efeitos inibitórios no

tônus duodenal de cães, anestesiados pelo pentobarbital sódico, os extratos florais potencializavam êste tônus, a níveis superiores aos padrões colinérgicos.

Êstes dados são reforçados com experimentos em íleo de cobaio, pois , enquanto os extratos de folhas relaxavam os segmentos ileais, os extratos de flores foram capazes de contrai-los numa curva dose dependente.

É míster salientar, que os extratos de folhas foram capazes de antagonizar as ações despormalizantes da serotonina nesta extrutura ileal, enquanto, os anti-serotonérgicos foram muitos eficases em antagonizar as ações íleo tónicas positivas dos extratos de flores.

4º) Que os extratos de folhas foram capazes de bloquear os canais de cálcio em íleo de cobaio, somente em doses bem superiores e em tempo mais prolongado, que usualmente antagonizaram os efeitos serotoninérgicos.

5º) Também foram observados, que o antagonismo dêstes extratos a acetilcolina e histamina não foram tão eficientes aos efeitos observados frente à serotonina.

6º) Que, as ações toxicológicas dos extratos das partes aéreas desta Passifloracea, foram bem evidentes para certos tipos de peixes, e que referidos extratos, tiveram atividades toxicológicas nulas em mamíferos.

7ª) Que mecanismos de ações abortivas não luteolíticos, também estão presentes nos extratos das partes aéreas da *Passiflora foetida* Linn., já que êstes fatos foram comprovadas em ratas prenhas Wistar em

nossos experimentos.

Teratogenicidade, também foram observados por estes extratos em ratas prenhas.

8º) Também ficou demonstrado que os extratos desta planta, não apresentaram ações farmacológicas sobre a musculatura estriada.

- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -

- 1º) Adhemar. R. B. - Ecologia e Etologia de Piranhas no Nordeste do Brasil (Pisces - Serrasalmus Lacépède, 1803). Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Biociências da Univ. de São Paulo. 2ª. ed. Banco do Nordeste do Brasil S.A. 1975.
- 2º) Aoyagi, N.; Kimura, R.; Murata, T. - Studis on Passiflora incarnata dry extrat. I. Isolation of maltol and pharmacological action of maltol and ethyl maltol. Chem. Pharm. Bull., 22: p. 1.008-1.013, 1974.
- 3º) Autherholff, H.; Petri, H.R. - Umtersuchungen Zur Flavonoidfuhrung einiger Passiflora - Artem. Dentsch., 116: n. 16: p. 557-560, 1976.
- 4º) Balbach, A. - A flora nacional na medicina doméstica. A edificação do lar. 12ª ed.. São Paulo Vol. II. p. 711-715.
- 5º) Bennati, E. - Riconoscimento per cromatografia su strato sottile dell' estratto fluido di Passiflora incarnata. Boll. Chim. Farm., 106, p. 757-761, 1967.
- 6º) Bennati, E. - Determinazione quantitativa dell' armano e dell' armina nel' estratto di Passiflora incarnata. Boll. Chim. Farm., 110, p. 664-669, 1971.
- 7º) Braga, R. - Plantas do Nordeste especialmente do Ceará. 3a. ed.. Fortaleza, Imprensa Oficial, p. 358, 1960.

- 8º) Carneiro, A. B.; Fonteles, M. C. - The Pharmacological effects of Passiflora foetida L., on dog blood pressure. Brazilian - Sino Symposium on Chemistry and Pharmacology of Natural Products. P.221. Rio de Janeiro, p. 288, 1989.
- 9º) Carneiro, A. B.; Fonteles, M. C. - Novas observações sobre os efeitos farmacológicos da Passiflora foetida L. VIII Reunião de Federação de Sociedades de Biologia experimental, 6.54. p. 182, 1993
- 10º) Carneiro, A. B.; Fonteles, M. C. - Efeitos autonômicos da Passiflora foetida L. XIII Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, 373, 1994.
- 11º) Castro Barbosa, J. C. - “Subsídios para a farmacodinâmica da 10 metoxide-serpidina”, 1966. Tese: Juiz de Fora, Minas Gerais, Editôra Univ. Fec. Rio de Janeiro.
- 12º) Correia, M. P. - Dicionário das plantas uteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Rio de Janeiro. Imprensa Nacional. Vol. III. p.108-129, 1984.
- 13º) Correia, M. P. - Dicionário das plantas uteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Rio de Janeiro. Imprensa Nacional. Vol. VIII, p. 238-239, 1984.
- 14º) Costa Neto, P. L. O. - Estatística. São Paulo, E. Blucher, p. 108-115, 1989.
- 15º) Decânio, M. V. - Métodos para identificação dos elementos histológicos e pesquisas de fungos em sucos e néctares de frutas. Rev. Inst. Adolfo Lutz. 34. p. 18-11, 1974.

- 16°) De Jalon, P.D.G. - A Simple biological assay of curare preparations. *Quart. J. Pharm. Pharmac.*, 20: p. 28-33, 1947.
- 17°) Echeverry, F.; Suárez, G. E. - Flavonoides libres de Passiflora foetida y actividad deterrent.: *Rev. Latinoamer. Quimica* 20.1. p. 6-7, 1989.
- 18°) Echeverry, F.; Cordona, G.; Torres, F.; Pelaez, C.; Quinones, W.; Renteria, H. - Ermanin: an insect deterrent flavonoid from Passiflora foetida Resin. *Phytochemistr*: v. 30: n.1.p. 153-155, 1991.
- 19°) Fischer, S. C.; Fung, S. Y.; Lankhorst, P. P. - Cyanogenesis in Passifloracea. *Journal of Medicinal plant. Research*: 45. p.42-45, 1982.
- 20°) Fonseca, H, M Nogueira, J. N.; Marcondes, A. M. S, - Archivos Latino-americanos de nutricion. XIX. n. 1. p. 9-16, 1969.
- 21°) Fonteles, M. C. Carneiro, A. B. - Efeitos hipotensores prolongados da M. cartacea. SBPC, 22, Salvador, 1970. Resumos - Secção P, p. 403, p 207.
- 22°) Fonteles, M. C.; Leal Cardoso, J. H. - Efeitos de bloqueadores neuro musculares no músculo reto abdominal e em injeções intra-arteriais no bufo paracnemis - Lutz. *Rev. Fac. Med. U. F. C.* 12 (1/2): 45-50, 1972.
- 23°) Fontenele, O. - Relatório de viagens ao açude Soledade (Ibiapinopolis, Paraíba). Lima Campos 1946.
- 24°) Frohlich, O.; Duque, C.; Schreier, P. - Volatile constituents of Curuba (Passiflora mullissima) fruit. *J. Agric. Food Chem.* 37. p. 421-425, 1989.

- 25°) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Teylor, P. - As Bases Farmacológicas e Terapêuticas. 8° ed.. Edit. Guanabara Koogan S.A., Rio de Janeiro, 1990. p. 100-190 e 389-392.
- 26°) Glotzbach, B. Rimpher, H. - Die Flavonoide von Passiflora incarnata L., P. quadrangularis L., and P. pulchella H. B. K.. Planta Médica, 121. p. 01-07, 1968.
- 27°) Haase, P. - Potential Plant Genetc Resources of the New Zealand flora: Economic Botany 44, p. 510-511, 1990.
- 28°) Holton, P. W. - A modification of the method of Dale and Laidlaw for standartizations of posterior Pituitary. Brit. O. Pharmacol. Chemather, 3: 328, 1948.
- 29°) Jones, L. M.; Nicholas H. B.; MacDonald, L. E. - Farmacologia e Terapêutica em Veterinária, 4° ed.. Editôra Guanabara Koogan, p. 307-322 e 287 - 292, 1977.
- 30°) Khanna, V. & Chaudhury, R. R. - Antifertilitty screening of plants I. Investigations on Butea Monosperma Lamm (Kuntze). Advances in Researchin Indian Medicine. Varanasi, India, K. N. Udupa B. H. V. Press. p. 213-214, 1970.
- 31°) Krebs, H. A.; Henseleit. K. - Untersuchugen uber dil harnstoffbildung in trierkorper. Physiol. Chem. 1932, 210, 33 - 36.
- 32°) Marcio, B. - Medicina Natural. - Editora Nova Cultural, p. 5 -15 e 402 1994. †
- 33°) Magnus, R. - Versuche am uberleben am dundoem von sangetieren. I. Mitterliung Arc, F. D. G. Physiol. 102. p. 123-151, 1904.

- 34º) Maracujá, s. m. - Planta brasileira da família das Passifloraceas. Grande Enciclopedia Delta Larouse. Editora Delta S. A. Rio de Janeiro, 9. p. 4262, 1980.
- 35º) Medina, J. H.; Paladino, A.C.; Wolfman, C; Stein, M. L.; Calvo, D.; Diaz, L. E.; Peña, C. - Chrysin (5-7-di-o-Flavone), a naturally occurring ligand for Benzodiazepine receptores, with anticulsivant properties: Biochemical Pharmacology, 40. n. 10. p. 227-231, 1990.
- 36º) Menezes, R.S. - Desenv.da Pesca e Piscicultura do Nordeste. Bol. I.F.O.C.S., Rio de Janeiro 17 (1): p. 3 - 7, 1982.
- 37º) Menghini, A.; Mancini, L.A. - TLC Determination of flavonoid accumulation in clonal populations of Passiflora incarnata L. Pharmacological Research communications. 20: sup. V, p. 113-116, 1988.
- 38º) Moura, A.A. - Técnicas de Laboratório 2ª ed., Rio de Janeiro, Atheneu, p. 94-96, 1982.
- 39º) Munro, M. H. G.; Walher, J. R. L. - 4-hidroxi-2-ciclopentenone: Anti-Pseudomonas and Cytotoxic componente from Passiflora tetradra. Planta Médica 57, p. 129.131, 1991
- 40º) Perry, N.B. et cols. - 4-Hydroxy-2-Cyclopentenone: an Anti-Pseudomonas and cytotoxic component from Passiflora tetandra. Planta med. 57, 129-130, 1989.
- 41º) Ringer, S.A. - Third contribution regarding the influence of of the blood on the ventricular contraction. J. Physiol, 1881; 4: 222.
- 42º) Sawaya, P. e Aguiar, M.L. - Tinguí de arapuá, tóxico para peixes. Cienc. e Cultura, 12 (2): p. 93-94, 1960.

- 43°) Smith, A. G.; Chalmers, T. M.; Nuki, G. - Vasculitis Associated with herbal preparation containing Passiflora extract. British Journal of Rheumatology, 32, n. 1, p. 87-88, 1993.
- 44°) Sopranzi, N.; Feo, G.; Mazzanti, G.; Tolu, L. - Parametri biologici ed elettroencefalografici nel ratto correlati a Passiflora incarnata L. Clin. Ter. 132, p. 329-333, 1990.
- 45°) Speroni, F.; Minghetti, A. - Neuropharmacological activity os extracts. Planta Médica, 17, p. 488-491, 1988.
- 46°) Ulubelen, A.; Toopcu, G; Mabry, T. J.; Dellamonica, G.; Chopin, J. - Glycosiflavonoids from Passiflora foetida, Var. hispida and Passiflora Var. hibiscifolia. Journal of Natural Production 45, n.1, p. 103-104, 1982.
- 47°) Valle, J. R. - Farmacologia Teórico-Prática - íleo de cobaio, p. 191-197, 1955.