

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA - UFPB**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**LABORATÓRIO DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA**

**PROF. DELBY FERNANDES DE MEDEIROS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS**

**NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS**

**Josimar dos Santos Medeiros**

**ENSAIOS TOXICOLÓGICOS CLÍNICOS DA FARINHA DA CASCA DO  
MARACUJÁ-AMARELO (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* Degener)**

João Pessoa

2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**Josimar dos Santos Medeiros**

**ENSAIOS TOXICOLÓGICOS CLÍNICOS DA FARINHA DA CASCA DO  
MARACUJÁ-AMARELO (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* Degener)**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para obtenção do título de doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, na área de concentração farmacologia.

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz**

João Pessoa

2008

Josimar dos Santos Medeiros

## ENSAIOS TOXICOLÓGICOS CLÍNICOS DA FARINHA DA CASCA DO MARACUJÁ-AMARELO (*Passiflora edulis*, f. *flavicarpa* Degener)

Teste de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba, como requisito para obtenção do título de Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, na área de concentração farmacologia.

Tese aprovada em 30 de maio de 2008.

### BANCA EXAMINADORA



Profª Drª Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz  
Orientadora – DF/CCS/UFPB



Profª Drª Lindomar de Farias Belém  
Examinadora externa – DF/CCBS/UEPB



Profª Drª Raíssa Mayer Ramalho Catão  
Examinadora externa – DF/CCBS/UEPB



Profª Drª Maria Amélia Amado Rivera  
Examinadora externa – NUTRIÇÃO/FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS



Profª Drª Maria Auxiliadora Lins da Cunha  
Examinadora externa – DF/CCBS/UEPB

## Agradecimentos

- ❖ Desejo registrar minha gratidão a todos que contribuíram com seu estímulo, amizade, compreensão, ajuda e crítica construtiva para a realização deste trabalho.
- ❖ Aos voluntários que, de forma anônima, participaram do estudo, proporcionando a realização desta pesquisa.
- ❖ À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz, pela orientação, dedicação e apoio constantes demonstrados na elaboração deste trabalho.
- ❖ Ao Prof. Dr. Armando Ubirajara Oliveira Sabaa Srur, pioneiro nas pesquisas com a farinha da casca de *Passiflora edulis*, do Laboratório de Nutrição do Departamento de Nutrição Básica Experimental – Instituto de Nutrição – Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- ❖ Ao Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho e ao Prof. Dr. Reinaldo Nóbrega de Almeida, coordenadores do Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Centro de Ciências da Saúde/Laboratório de Tecnologia Farmacêutica.
- ❖ Aos amigos e colegas de turma do Doutorado e Mestrado, em especial aqueles que estiveram comigo desde o início do curso: Túlio, Rossana, Alessandra e Vanda. Em especial à Raïssa, responsável pelo planejamento e execução do Projeto do PQI, e amiga em todas as horas.
- ❖ À direção do Centro de Endocrinologia e Metabologia Ltda, por ter tornado viável a realização da pesquisa.
- ❖ Aos funcionários do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, em especial à Tânia, pelo apoio e cooperação.
- ❖ E aos demais que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.



*"Junto à torrente, em sua margem, de um lado e do outro, encontrar-se-á toda sorte de árvores de frutos comestíveis... E os seus frutos servirão de alimento e as suas folhas de remédio" EZEQUIEL 47:12*

## RESUMO

MEDEIROS, Josimar dos Santos. **Ensaio toxicológicos clínicos da farinha da casca do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis f. flavicarpa Degener*)**. João Pessoa, 2008. 89 p. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – CCS/LTF/Universidade Federal da Paraíba.

Com o aumento acentuado de enfermidades crônicas durante o século XX, tais como o diabetes *mellitus*, as doenças cardiovasculares e outras, houve interesse em estudar as populações onde a prevalência destas enfermidades é baixa. Diversos estudos epidemiológicos indicaram que hábitos de vida, especialmente os alimentares, eram fatores de proteção. A partir daí, diversos estudos apontaram para a ação benéfica de componentes alimentares. A utilização da farinha da casca de maracujá tem se mostrado eficiente na redução da hiperglicemia; entretanto, a segurança do uso em humanos ainda não foi estabelecida. Desta forma, este trabalho se propõe a avaliar a segurança do uso do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis*, f. *flavicarpa* Degener), utilizado na forma de farinha como complemento alimentar, através de ensaios toxicológicos clínicos, fase I. O estudo toxicológico clínico do uso da farinha da casca de *Passiflora edulis*, na quantidade preconizada de 30g diárias, durante sete dias, para avaliação da toxicidade aguda, e oito semanas, para avaliação da toxicidade sub-crônica, não revelou alterações estatisticamente significantes nas dosagens bioquímicas e hematológicas realizadas. O uso do produto foi bem tolerado pelos voluntários, não sendo relatadas reações adversas que pudessem comprometer seu uso contínuo como suplemento dietético, na quantidade administrada. Este estudo servirá de subsídio para a realização de outros ensaios, uma vez que demonstrou não haver toxicidade aguda nem sub-crônica na utilização da farinha da casca de *Passiflora edulis*, nas quantidades utilizadas para uso humano.

Palavras-chave: *Passiflora edulis*. Maracujá. Toxicologia. Alimento funcional.

## ABSTRACT

MEDEIROS, Josimar dos Santos. **Essays toxicological clinical of the flour shell of yellow passion fruit (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* Degener)**. João Pessoa, 2008. 89 p. Thesis (Ph.D. in Natural Products and Synthetic Bioactive) - CCS/LTF/Federal University of Paraíba.

With the sharp increase of chronic diseases during the twentieth century, such as diabetes *mellitus*, cardiovascular diseases and others, there was interest in studying the populations where the prevalence of these diseases is low. Several epidemiological studies have indicated that living habits, especially food, were factors of protection. Since then, several studies pointed to the beneficial action of food components. The use of flour shell of the fruit has proven effective in reducing hyperglycemia, but the security of use in humans has not been established. Thus, this study aims to assess the safety of the use of yellow passion fruit (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* Degener), used in the form of flour as food supplement, through clinical toxicological tests, stage I. The toxicological study of the clinical use of flour of the shell of *Passiflora edulis*, the recommended amount of 30 daily for seven days to assess the acute toxicity and eight weeks to evaluate the sub-chronic toxicity, showed no statistically significant changes in dosages biochemical and hematologic counts. The use of the product was well tolerated by volunteers and is not reported adverse reactions that could jeopardize its continued use as a dietary supplement, the amount given. This study could serve as a subsidy for the conduct of clinical pharmacology studies, as shown no toxicity acute or chronic under-use of flour in the shell of *Passiflora edulis*, in the quantities used for human use.

Keywords: *Passiflora edulis*. Passion Fruit. Toxicology. Food functional.



## Lista de ilustrações

<b>Figura 1.</b>	Maracujazeiro.....	18
<b>Figura 2.</b>	Flor do maracujá ( <i>Passiflora</i> spp.).....	19
<b>Figura 3.</b>	Maracujá ( <i>Passiflora</i> spp.), “a comida que já vem na cuia”.....	20
<b>Figura 4.</b>	Maracujá-amarelo ( <i>Passiflora</i> spp.) .....	21
<b>Quadro 1.</b>	Valores de referência para parâmetros gerais do hemograma.....	45
<b>Quadro 2.</b>	Valores de referência para a contagem diferencial dos leucócitos	45
<b>Quadro 3.</b>	Relação geral de parâmetros bioquímicos analisados .....	46
<b>Quadro 4.</b>	Testes específicos para avaliação da função hepática .....	46
<b>Quadro 5.</b>	Relação de parâmetros analisados para avaliação da função renal .....	47
<b>Gráfico 1.</b>	Principais reações adversas relatadas pelos indivíduos, durante o uso da farinha de maracujá .....	66
<b>Gráfico 2.</b>	Reações adversas relatadas pelos voluntários antes, durante e após o uso da farinha da casca de maracujá .....	67
<b>Gráfico 3.</b>	Relato de reações adversas pelos indivíduos, durante o uso do suplemento alimentar.....	68

## Lista de tabelas

<b>TABELA 1.</b>	Avaliação do peso, índice de massa corpórea, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica dos indivíduos, após o uso da farinha de maracujá .....	50
<b>TABELA 2.</b>	Apresentação dos parâmetros gerais analisados no hemograma antes, durante e após o uso da farinha da casca de maracujá pelos pacientes .....	52
<b>TABELA 3.</b>	Distribuição da contagem diferencial dos leucócitos (hemograma) nos pacientes avaliados antes, durante e após o uso da farinha da casca de maracujá .....	53
<b>TABELA 4.</b>	Apresentação dos parâmetros laboratoriais relacionadas à avaliação da função cardíaca e pancreática dos pacientes, após o uso da farinha da casca de maracujá .....	55
<b>TABELA 5.</b>	Distribuição dos resultados relacionados ao perfil lipídico dos indivíduos avaliados antes e após o uso da farinha da casca de maracujá .....	58
<b>TABELA 6.</b>	Parâmetros relacionados à avaliação da função renal dos pacientes antes, durante e após o uso da farinha da casca de maracujá .....	59
<b>TABELA 7.</b>	Avaliação dos parâmetros laboratoriais relacionados com a função hepática dos pacientes antes e após o uso da farinha da casca de maracujá .....	60
<b>TABELA 8.</b>	Apresentação das variáveis densidade e reação pH, avaliados no sumário de urina dos pacientes, após o uso da farinha da casca de maracujá .....	62
<b>TABELA 9.</b>	Frequência das variáveis relacionadas às características gerais do sumário de urina dos pacientes, após o uso da farinha da casca de maracujá .....	63
<b>TABELA 10.</b>	Apresentação dos resultados da sedimentoscopia urinária por meio de microscopia, dos pacientes avaliados antes e após o uso da farinha da casca de maracujá .....	64

## **Lista de abreviaturas, siglas e símbolos**

ALT – Alanina aminotransferase

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AST – Aspartato aminotransferase

CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

CNS – Conselho Nacional da Saúde

CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CPK – Creatina fosfoquinase

DP – Desvio-padrão

EDTA – Ácido etilenodiamino tetracético

GAMA GT – Gama glutamil transferase

HDL-c – Colesterol HDL

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IMC – índice de massa corpórea

Kg – Quilograma

LDH – Lactato desidrogenase

LDL-c – Colesterol LDL

OMS – Organização Mundial da Saúde

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAD – Pressão Arterial Diastólica

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

SISNEP – Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>14</b>
<b>2.1</b>	<b>Geral</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2</b>	<b>Específicos</b> .....	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Alimentos funcionais</b> .....	<b>15</b>
<b>3.2</b>	<b>Maracujá (<i>Passiflora edulis</i>)</b> .....	<b>17</b>
<b>3.3</b>	<b>Propriedades funcionais da casca do maracujá</b> .....	<b>21</b>
<b>3.4</b>	<b>Constituintes químicos e atividades farmacológicas do maracujá</b> .....	<b>23</b>
<b>3.5</b>	<b>Glicosídeos cianogênicos</b> .....	<b>26</b>
<b>3.6</b>	<b>Ensaio de toxicidade clínica</b> .....	<b>28</b>
<b>3.7</b>	<b>Fibras alimentares</b> .....	<b>34</b>
<b>3.8</b>	<b>Dislipidemias</b> .....	<b>37</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>40</b>
<b>4.1</b>	<b>Desenho do estudo</b> .....	<b>40</b>
<b>4.2</b>	<b>Material utilizado</b> .....	<b>40</b>
4.2.1	Material botânico utilizado .....	40
4.2.2	Equipamentos e materiais utilizados para os exames clínicos laboratoriais e complementares.....	41
<b>4.3</b>	<b>Descrição do estudo</b> .....	<b>41</b>
4.3.1	Ensaio clínico .....	41
4.3.1.1	Protocolo experimental e considerações éticas.....	41

4.3.1.2	Exames clínicos, complementares e laboratoriais realizados nos voluntários .....	43
4.3.2	Análise estatística .....	47
<b>5</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>48</b>
<b>5.1</b>	<b>Características gerais dos voluntários</b> .....	<b>48</b>
<b>5.2</b>	<b>Avaliação dos parâmetros laboratoriais</b> .....	<b>51</b>
<b>5.2.1</b>	<b>Parâmetros hematológicos</b> .....	<b>51</b>
<b>5.2.2</b>	<b>Parâmetros bioquímicos</b> .....	<b>54</b>
<b>5.2.3</b>	<b>Sumário de urina</b> .....	<b>62</b>
<b>5.3</b>	<b>Reações adversas</b> .....	<b>65</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>70</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>71</b>
	<b>Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido</b> .....	<b>82</b>
	<b>Apêndice B – Questionário sobre reações adversas</b> .....	<b>83</b>
	<b>Anexo A – Folha de rosto para pesquisa envolvendo seres humanos – CONEP</b> .....	<b>86</b>
	<b>Anexo B – Folha de aprovação do projeto junto ao Comitê de Ética em Pesquisa da UEPB</b> .....	<b>87</b>
	<b>Anexo C – Declaração de aceite do artigo enviado para a Revista Brasileira de Farmacognosia</b> .....	<b>88</b>
	<b>Anexo D – Declaração de submissão do artigo enviado para a Revista Brasileira de Análises Clínicas – RBAC</b> .....	<b>89</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O homem sempre esteve em busca da saúde e da longevidade. A história nos aponta sua tendência em transformar alimentos e plantas em medicamentos. As mais primitivas civilizações praticavam o uso de ervas e os mais diversos alimentos na cura de doenças. Hipócrates, há cerca de 2.500 anos, já conclamava seus compatriotas a permitirem que o alimento fosse seu medicamento e que o medicamento fosse seu alimento. Porém, o ceticismo e o poder econômico da era moderna levaram a sociedade a menosprezar estas práticas em favor do uso de medicamentos convencionais, especialmente após o surgimento das grandes indústrias farmacêuticas (FERRARI; TORRES, 2003; VIGGIANO, 2005).

Entretanto, a história da humanidade registra há milênios a utilização de produtos naturais com o objetivo de se obter cura para diversos males. Nas últimas décadas este saber popular vem sendo corroborado pela ciência. Medeiros et al. (2007) avaliaram recentemente a eficácia de um medicamento fitoterápico utilizado pela população da Paraíba há mais de cem anos – o medicamento fitoterápico brasileiro – composto por corantes das plantas *Eucalyptus globulus Labill*, *Peltodon radicans Pohl* and *Schinus terebinthifolius*, e demonstraram que o produto realmente apresenta as alegadas propriedades antiinflamatórias.

Diversos outros estudos estão sendo realizados com o intuito de descobrir novas propriedades medicinais que os produtos naturais possam possuir, e não só para tratar enfermidades crônicas relacionadas ao estilo de vida moderno. Alguns aspectos de pesquisas com produtos naturais direcionados à produção de drogas contra a hanseníase foram discutidos por Barbosa Filho et al. (2007), em uma revisão recente sobre produtos naturais com atividade antileprotica.

Com o aumento acentuado de enfermidades crônicas durante o século XX, tais como o diabetes *mellitus*, as doenças cardiovasculares e outras, houve interesse em estudar as populações onde a prevalência destas enfermidades é baixa. Diversos estudos epidemiológicos indicaram que hábitos de vida, especialmente os alimentares, eram fatores de proteção para estas doenças. A partir daí, diversos

estudos apontaram para a ação benéfica dos alimentos (FERRARI; TORRES, 2002; LOTTENBERG et al., 2002).

Um fator relevante na utilização de produtos de origem natural é a sua crescente aceitação pela população em geral, em parte devido à insatisfação popular quanto ao custo e segurança da medicina convencional, o que contribui, por exemplo, para o crescente consumo de fitoterápicos nos últimos tempos (NICOLETTI, 2003).

Em relação ao uso de fitoterápicos, há muito tempo já são conhecidas as propriedades sedativas do maracujazeiro, especialmente quando se utiliza a infusão ou tintura das folhas. Recentemente, porém, foi descrita uma nova propriedade relacionada ao fruto: a atividade hipoglicemiante da farinha produzida a partir de sua casca (CONTROLE, 2003; PETRY et al., 2001).

A casca de maracujá é rica em pectina, uma fração de fibra solúvel que diminui a absorção de carboidratos pelo nosso organismo, mecanismo que explica sua ação hipoglicemiante. Pesquisadores do Instituto de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro testaram a farinha obtida da casca do maracujá em ratos wistar e obtiveram 22% de redução da taxa de glicemia. Como não foram observados efeitos adversos nos animais, os pesquisadores sugeriram que a farinha poderia ser utilizada também em seres humanos. Os resultados desta pesquisa foram amplamente divulgados nos meios de comunicação em massa, a partir de maio de 2003, levando milhares de pessoas a utilizarem a farinha para reduzir os níveis glicêmicos. Após esta divulgação, inúmeras empresas não tardaram a produzir a farinha da casca do maracujá em escala industrial e a iniciar sua venda (MARTINS, 2003).

Entretanto, ainda não existem evidências científicas de que a farinha da casca do maracujá possa realmente ter uma ação hipoglicêmica em humanos e, especialmente, se seu uso é isento de efeitos tóxicos para o organismo.

Desta forma, este trabalho se propõe a avaliar a segurança do uso do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* Degener), utilizado na forma de farinha como complemento alimentar, através de ensaios toxicológicos clínicos, de modo a permitir futuros estudos de eficácia em pessoas portadoras de diabetes.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 Geral

Realizar ensaios toxicológicos clínicos do uso da farinha da casca do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* Degener).

### 2.2 Específicos

Avaliar a segurança do uso da farinha da casca de *Passiflora edulis*, por meio de ensaios toxicológicos clínicos, agudos e sub-crônicos.

Determinar eventuais alterações tóxicas decorrentes do uso da farinha da casca de maracujá, por meio de exames clínicos e ensaios laboratoriais.

Descrever a possível ocorrência de efeitos adversos e/ou reações, decorrentes do uso da farinha da casca de maracujá, representados por sinais e sintomas relatados pelos voluntários.



## 3 REVISÃO DA LITERATURA

### 3.1 Alimentos funcionais

Os alimentos utilizados para manter ou promover a saúde têm recebido denominações diversas, tais como alimentos funcionais, nutracêuticos, alimentos planejados, protetores, entre outros. Apesar das diferentes denominações, qualquer alimento que adicionado à dieta natural cause efeito positivo à saúde, pode ser considerado alimento funcional. Nos últimos anos têm crescido o interesse por alimentos ou componentes alimentares ativos fisiologicamente, que promovam a saúde (CHAUDAHARI, 1999; KWAK; JUKES, 2001).

Para que um alimento seja considerado como funcional, é preciso que os benefícios sobre uma ou mais funções orgânicas sejam satisfatoriamente demonstradas, tanto para a promoção de saúde e bem-estar quanto para a redução de riscos de doenças. Os alimentos funcionais devem permanecer como alimentos, e seus efeitos devem ser demonstrados em quantidades que possam ser normalmente ingeridos em uma dieta normal (MILNER, 2000; DUFFY et al., 2001).

O termo alimento funcional foi introduzido inicialmente no Japão, em meados dos anos de 1980, referindo-se aos alimentos processados, contendo ingredientes que auxiliam as funções específicas do organismo, além de serem nutritivos (BELISLE et al., 1998; HASLER, 1998; SGARBIERI; PACHECO, 1999).

O Japão também foi o primeiro país a formular um processo de regulação específico para os alimentos funcionais, conhecidos como Alimentos para Uso Específico de Saúde – FOSHU (*Foods for Specified Health Use*). Estes alimentos passaram a ser qualificados com um selo do Ministério da Saúde e Previdência Social Japonês (COSTA; BORÉM, 2003).

Um conceito mais amplo para alimentos funcionais foi dado por Roberfroid (1998): componentes bioativos, nutrientes ou não nutrientes, contidos dentro dos alimentos, que exercem efeito benéfico para a saúde, e esse efeito é um efeito funcional.

Posteriormente, Lajolo (2001) definiu alimento funcional como alimento semelhante em aparência ao alimento convencional, consumido como parte da dieta usual, capaz de produzir demonstrados efeitos metabólicos e fisiológicos úteis na manutenção de uma boa saúde física e mental, podendo auxiliar na redução do risco de doenças crônico-Degenerativas, além das suas funções nutricionais básicas.

Em relação à legislação brasileira, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BRASIL, 1999) publicou em 30 de abril de 1999 as resoluções 18 e 19 que estabelecem critérios para os procedimentos necessários para o registro de alimento com alegação de propriedades funcionais e/ou de saúde. A resolução 19 define que a alegação de propriedade funcional é aquela relativa ao papel metabólico ou fisiológico que o nutriente ou não nutriente tem no crescimento, desenvolvimento, manutenção e outras funções normais do organismo humano. Já a alegação de propriedade de saúde é aquela que afirma, sugere ou implica a existência da relação entre o alimento ou ingrediente com doença ou condição relacionada à saúde.

Para o registro destes alimentos, deve haver evidências científicas aplicáveis, conforme o caso, à comprovação da alegação de propriedade funcional e ou de saúde, através de ensaios bioquímicos, estudos epidemiológicos, ensaios clínicos farmacológicos ou comprovação de uso tradicional, observado na população, sem danos à saúde.

Cascas de maracujá-amarelo (*Passiflora edulis*), após desidratadas foram transformadas em farinha e empregadas como fonte de fibra na formulação de rações para grupos de ratos adultos, sadios e diabéticos. A análise do comportamento da glicemia ao longo do experimento que durou 28 dias demonstrou redução significativa, frente à glicemia dos animais no início do experimento. Os resultados desse estudo sugerem, com eficácia, a utilização da farinha da casca de maracujá amarelo no controle do diabetes *meliitus*, assim como de determinadas patologias, diante da confirmação de tratar-se de um subproduto rico em uma fibra solúvel denominada pectina (GUERTZENSTEIN; SABAA-SRUR, 2002).

Segundo Frias e Sgarbieri (1998), houve uma significativa redução na concentração sangüínea de glicose quando avaliou-se ratos wistar durante 28 dias fazendo dieta contendo fibras insolúveis. Esse fato também foi constatado por

Chandalia et al. (2000), que comprovaram, em estudos randomizados, que o alto consumo de fibras, em geral melhora o controle glicêmico e reduz a hiperinsulinemia em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2.

Uma extensa revisão realizada por Barbosa-Filho et al. (2005) sobre plantas e seus constituintes com atividade hipoglicemiante das Américas do Sul, Central e do Norte não relaciona a espécie *Passiflora edulis* como um produto vegetal com esta propriedade. Por outro lado, um estudo recente sobre as plantas conhecidas como medicinais e venenosas do Nordeste do Brasil, citou que a farinha da casca de *Passiflora edulis* está sendo utilizada na forma de suplemento dietético para combater o diabetes, além do uso tradicional de seu suco como sedativo (AGRA; FREITAS; BARBOSA-FILHO, 2007).

A utilização da farinha de maracujá tem se mostrado eficiente no tratamento da hiperglicemia; entretanto, a segurança do uso em humanos ainda não foi estabelecida, de modo que esta pesquisa tem como objetivo principal estabelecer a segurança do seu uso em indivíduos saudáveis, através de ensaios toxicológicos.

Ainda não existem evidências científicas de que a farinha da casca do maracujá possa realmente ter uma ação hipoglicêmica em humanos e, especialmente, se seu uso é isento de efeitos tóxicos para o organismo. Vários estudos afirmam que suas folhas, assim como o fruto imaturo, possuem glicosídeos cianogênicos em sua composição, capazes de provocar toxicidade (DINIZ et al., 1998). Desta forma, este trabalho se propõe a avaliar a eficácia do uso do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis*), utilizado na forma de farinha, através de ensaios clínicos.

### **3.2 Maracujá (*Passiflora edulis*)**

O maracujazeiro é uma planta trepadeira lenhosa da região tropical, com ampla distribuição geográfica, muito difundida e cultivada no Brasil (Fig. 1). Tem flores de cor branca com franja roxa (Fig. 2). O fruto é uma baga globóide rígida, avermelhada ou amarela com muitas sementes pretas em seu interior. As sementes são recobertas por um arilo amarelo, ligeiramente ácido e aromático que forma a parte alimentícia da semente (Fig. 3). Sua cultura está em franca expansão tanto

para a produção de frutas para consumo “*in natura*” como para a produção de suco. O Brasil é o principal produtor mundial de maracujá. Este fruto pertence à família Passifloraceae, que tem aproximadamente 16 gêneros e 650 espécies, sendo o gênero *Passiflora* considerado o mais importante, com cerca de 400 espécies (CORRÊA, 1984).



Figura 1. Maracujazeiro

É uma planta provavelmente originada no Brasil, onde os indígenas nomearam seu fruto de maracujá, expressão que significa: a comida que já vem na cuia (fig. 3). Também é conhecido como maracujá-mirim, maracujá-suspiro, maracujá-peroba, maracujá-pequeno e fruto-da-paixão (em inglês: “*passion fruit*”) (OLIVEIRA et al., 2002).



Figura 2. Flor do maracujá (*Passiflora* spp.)

O maracujá-amarelo apresenta uma série de características que o tornam superior ao maracujá-roxo, tais como: maior tamanho do fruto, maior peso, seus híbridos apresentam maior rendimento, melhor teor de caroteno, maior acidez total, maior resistência às pragas e melhor produtividade por hectare. A produção de maracujá no Brasil concentra-se no Estado de Minas Gerais, São Paulo, Bahia, Pernambuco e Alagoas (OLIVEIRA et al., 2002).

O maracujá é constituído por 30% de polpa, 60% de casca e 10% de sementes. Esses 60% de casca (fig. 3), que geralmente são desperdiçados, possuem 22% de fibras solúveis. Normalmente a casca não é aproveitada nem pela indústria de sucos nem no consumo doméstico. O Brasil destaca-se na atualidade como o maior produtor mundial. O Nordeste brasileiro contribuiu, em 2003, com 34% para a produção nacional (OLIVEIRA et al., 2006).

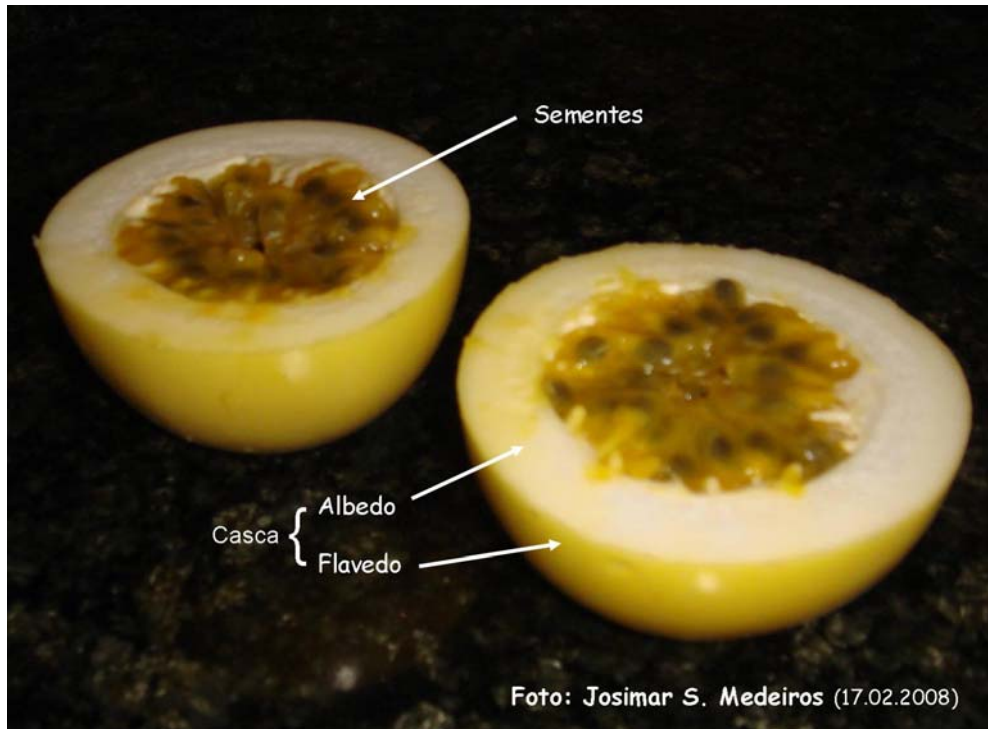


Figura 3. Maracujá (*Passiflora* spp.), “a comida que já vem na cuia”.

O maracujá amarelo (*Passiflora edulis*), também conhecido como “maracujá azedo”, é originário do Brasil (ANDERSEN; ANDERSEN, 1989). Trata-se de uma das poucas frutas nacionais que apresentou aumento no consumo domiciliar. Segundo dados do IBGE (1999), o consumo *per capita* de maracujá passou de 0,284 kg em 1987 para 0,96 kg em 1996, representando um aumento de 238% em nove anos.

A produção brasileira de maracujá alcançou 298.255 toneladas em 1998; vinte e seis Estados do Brasil produzem maracujá e dez desses detêm mais de 40% do volume da produção (CHABARIBERY; ALVES, 2001). O maracujá amarelo (fig. 4) apresenta resistência às moléstias e grande produtividade em vários países de clima tropical. Adapta-se facilmente ao meio ambiente, produzindo fruta com maior tamanho e, conseqüentemente, maior rendimento de polpa para fabricação de sucos, além de elevada acidez que permite flexibilidade na adição de açúcar (ROCCO, 1993).





Figura 4. Maracujá-amarelo (*Passiflora* spp.).

Cerca de 150 espécies de *Passiflora* são nativas do Brasil, das quais 60 produzem frutos que podem ser aproveitados direta ou indiretamente como alimento. O maracujá amarelo (*Passiflora edulis*) é o mais cultivado no Brasil e destina-se predominantemente à produção de sucos. A produção brasileira de maracujá supera a de manga, goiaba e mamão papaia, sendo o Brasil o maior exportador mundial de suco de maracujá (SILVA; MERCADANTE, 2002).

### 3.3 Propriedades funcionais da casca do maracujá

Muitas propriedades funcionais da casca do maracujá têm sido estudadas nos últimos anos, principalmente, àquelas relacionadas com o teor e tipo de fibras presentes. A casca de maracujá, que representa aproximadamente 60% da composição mássica da fruta, não pode mais ser considerada como resíduo industrial, uma vez que suas características e propriedades funcionais podem ser utilizadas para o desenvolvimento de novos produtos que podem ser utilizados com suplemento alimentar (MEDINA, 1981).

A casca do maracujá (parte branca) é rica em pectina, niacina (vitamina B3), ferro, cálcio, e fósforo. Em humanos, a niacina atua no crescimento e na produção de hormônios, assim como previne problemas gastrointestinais. Os minerais atuam na prevenção da anemia (ferro), no crescimento e fortalecimento dos ossos (cálcio) e na formação celular (fósforo) (SCWEIZER; WÜRSCH, 1991).

A pectina é uma fibra solúvel, presente nos citrinos, maçãs, na casca do maracujá, farelos de cereais e nos legumes. Tem grande capacidade de absorção de água, formando-se um gel que retarda o esvaziamento gástrico, promovendo assim o controle do apetite. Outra função das pectinas é aumentar a excreção dos ácidos biliares e, conseqüentemente, a eliminação do colesterol. As pectinas melhoram ainda a tolerância dos diabéticos à glicose (CHAU; HUANG, 2004).

Quanto à composição de fibras, a casca do maracujá constitui produto vegetal rico em fibra do tipo solúvel (pectinas e mucilagens), benéfica ao homem. Ao contrário da fibra insolúvel (contida no farelo dos cereais) que pode interferir na absorção do ferro, a fibra solúvel pode auxiliar na prevenção de doenças (CHAN, 1993). Vários estudos relatam que o consumo de fibra alimentar pode reduzir riscos de doenças nas populações, destacando-se a prevenção de doenças cardiovasculares e gastrointestinais, câncer de colón, hiperlipidemias, diabetes e obesidade, entre outras (SILVA, MENDES; DERIVI, 1988; SALGADO, GUERRA; MELO FILHO, 1999).

As fibras solúveis atuam na redução da absorção de glicose sérica pós-prandial nas dietas ricas em carboidratos. Assim, os produtos ricos em fibras têm merecido destaque e encorajado pesquisadores da área de alimentos a estudar novas fontes de fibras e a desenvolver produtos funcionais (CHAU; HUANG, 2004).

A composição e as propriedades físico-químicas da fibra alimentar podem explicar a sua função nos alimentos. Essas informações podem ser aplicadas para a compreensão dos efeitos fisiológicos das fibras. Portanto, o estudo dos teores de fibras (solúvel, insolúvel, bruta e alimentar) e das propriedades físico-químicas do maracujá amarelo é importante para se explorar a potencialidade do uso da casca da fruta como ingrediente de novos produtos (TURANO, 2002).



### 3.4 Constituintes químicos e atividades farmacológicas do maracujá

Em relação a seus constituintes químicos e atividades farmacológicas, foi confirmada uma ação psicofarmacológica evidente no extrato aquoso das folhas secas do maracujá. Nos grupos tratados os efeitos observados foram: maior tempo de catatonía (nas doses de 20 e 40 mg/Kg, i.p.), aumento do tempo de sono (20 mg/Kg, i.p.) e ausência de efeito anticonvulsivante, uma característica dos hipnóticos tipo barbitúricos ou tranquilizantes menores (DINIZ et al., 1998).

O extrato obtido das folhas de *Passiflora edulis* causou depressão do sistema nervoso central em camundongos, potencializando o sono induzido pelo pentobarbital e reduzindo significativamente a movimentação espontânea (DINIZ et al., 1992 ; SOUSA et al., 1991).

Testes com a infusão de folhas através de gavagem dessa planta em suínos e ratos v.o. nas doses de 900 mg/kg, 3,3 g/Kg, e 9,9 g/Kg, diariamente durante 30 dias, provocaram aumento significativo de fosfatase alcalina, pericolangite e distrofia hepática, além de hemorragia e hiperemia generalizada nos rins dos ratos que receberam as doses especificadas. Nos suínos, produziram quadro de pericolangite e distrofia hepática ao final do experimento. As doses usadas no experimento foram bem superiores às usadas pela população (MELITO; QUEIROZ NETO; BECHARA, 1988).

Uma pesquisa feita com o extrato de folhas de *Passiflora edulis* em ratos mostrou que alguns destes animais apresentaram efeito depressor específico do sistema nervoso central. Além disso, detectaram-se alterações nos parâmetros bioquímicos avaliados, que poderiam indicar possíveis efeitos tóxicos nos sistemas hepático e pancreático (MALUF et al., 1988). Devido a estas constatações, DINIZ et al. (1998) recomendam que o decocto ou o chá das folhas de maracujá sejam contra-indicados em gestantes e pessoas com problemas hepáticos. Além disso, deve-se ter cautela na preparação e na dosagem, pois foram isolados das folhas glicosídeos cianogênicos (grupo de fármacos que, por hidrólise, liberam o ácido cianídrico–HCN, simultaneamente com outros constituintes). Todas as plantas que contém este tipo de substância são consideradas tóxicas. Deve-se ainda evitar a

ingestão de frutos imaturos, pois nesta fase, apresentam glicosídeos e aglicona cianogênico, que provocam distúrbios respiratórios.

Por suas características, *Passiflora edulis* não deve ser administrado concomitantemente com depressores do sistema nervoso central, e o tratamento deve ser efetuado durante poucos dias (TVIATOS, 1994).

Desde a década de 1970 tem-se estudado no Brasil o aproveitamento de resíduos, principalmente cascas, de certas frutas como matéria-prima para produção de alguns alimentos perfeitamente passíveis de serem incluídos na alimentação humana. Trata-se sem sombra de dúvidas de uma proposta plausível, concreta, visto que esses resíduos representam extraordinária fonte de materiais considerados estratégicos por algumas indústrias brasileiras, como é o caso da pectina, que até o presente momento vem sendo isolada, com propósitos comerciais, a partir de cascas de laranja, limão e maçã (OLIVEIRA et al., 2002).

Os resíduos do processamento de certas frutas, tais como o maracujá, cultivado em larga escala por todo o Brasil, representam 65-70% do peso total dos frutos, com algumas variações de acordo com a espécie (MEDINA, 1980).

Desta forma, tornou-se viável o seu aproveitamento na forma de farinha. Várias apresentações comerciais estão disponíveis ao público, e o consumo torna-se cada vez mais freqüente, especialmente entre portadores de diabetes *mellitus* tipo 2, que hoje é considerado um dos agravos à saúde mais preocupantes na atualidade. Esta síndrome inclui um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, resultante de defeitos na secreção de insulina e/ou sua ação (GROSS et al., 2002).

Chandalia et al. (2000) mostraram, em estudos randomizados, que o consumo de fibras em geral melhora o controle glicêmico e reduz a hiperinsulinemia em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2.

Deste modo, fica mais evidente a necessidade de avaliar se o uso da farinha da casca do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis*) é isento de efeitos tóxicos para o organismo, pois o seu uso poderá auxiliar no controle da glicemia em portadores de diabetes *mellitus* tipo 2.

O diabetes *mellitus* é uma doença sistêmica, metabólica, crônica, causada por deficiência absoluta ou relativa da insulina. É uma doença muito grave e bastante difundida, com morbidade e mortalidade significativas. Suas complicações agudas são: hiperglicemia, cetose e cetoacidose diabéticas. As complicações crônicas ocorrem como resultado da lesão progressiva de vários órgãos, e incluem a retinopatia, nefropatia, neuropatia, artropatia, doença arterial coronariana, doença cardiovascular e acidente vascular cerebral (CARDOSO, 1999; ZACHRISSON et al., 1997).

Dados do Censo Nacional de Diabetes, realizado pelo Ministério da Saúde em 1988, mostraram que a prevalência global de diabetes situava-se ao redor de 7,6% da população urbana entre 30 e 69 anos, atingindo mais de 5 milhões de brasileiros. Deste total, 90% eram do tipo 2 e cerca de 10% do tipo 1. Em João Pessoa a prevalência na faixa etária citada foi estimada em 7,9% (ARAÚJO, 1999).

O diabetes *mellitus* tipo 2 é responsável por cerca de 90% de todos os casos de diabetes; geralmente aparece após os 40 anos e boa parte dos atingidos são obesos. O pâncreas não produz insulina suficiente ou as células do organismo são resistentes à insulina produzida. Estimava-se que 135 milhões de adultos tenham diabetes, e existe a previsão de que este número aumente para 300 milhões por volta do ano de 2025. Esta doença representa um importante desafio à saúde pública, sendo considerado uma epidemia de proporções mundiais (HEDGE et al., 1997).

Apesar de atingir pelo menos 10 milhões de brasileiros, metade dessa população não sabe ser portadora da doença. Existe ainda a previsão que mais 5 milhões de pessoas já estejam na condição de pré-diabético (ALMEIDA; ALMEIDA, 2003).

Em linhas gerais, os objetivos deste tratamento podem ser resumidos em: normalizar o metabolismo da glicose; evitar os sintomas da doença; evitar a hipoglicemia; normalizar a dieta e atingir um peso ideal; alcançar crescimento e desenvolvimento normais; minimizar ou prevenir complicações e promover o bem estar físico e emocional (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2007).

### 3.5 Glicosídeos cianogênicos

O meio ambiente proporciona ao homem grande diversidade de substâncias alimentares, a fim de compor sua alimentação diária. Os nutrientes importantes representam apenas parte dos compostos químicos presentes nos alimentos, outras substâncias não exercem sequer efeito negativo ou positivo no organismo. No entanto, há ainda substâncias que produzem efeitos indesejáveis, que podem ocasionar desde moléstias simples até a morte.

De acordo com o conhecimento popular, alimentos naturais de origem vegetal ou animal são considerados saudáveis e de nenhum risco a saúde humana. Entretanto, a literatura tem apresentado vários surtos de intoxicação e morte devido à ingestão de alguns alimentos que apresentam em sua constituição agentes com caráter tóxico.

Glicosídeos cianogênicos são compostos orgânicos formados por uma porção açúcar e outra não-açúcar. Ao ser hidrolisado, este composto libera as moléculas de açúcar e cianidrina (ácido cianídrico – HCN) que confere toxicidade ao produto. Diversas espécies vegetais são cianogênicas. Se a concentração do cianeto nesses vegetais for superior a 20mg por 100g do produto, o risco de intoxicação é alto. Um dos exemplos mais conhecidos é a linamarina, presente na mandioca brava (*Manihot utilissima* Pohl.) (LING et al., 2005).

A capacidade de produzir ácido cianídrico é um fenômeno encontrado em aproximadamente 3000 diferentes espécies de plantas. Várias delas produzem quantidade suficiente de compostos cianogênicos que podem funcionar como forma de transporte de nitrogênio reduzido ou de moléculas químicas na defesa contra insetos. Os glicosídeos cianogênicos estão presentes em várias famílias de vegetais, que produzem mais de 60 glicosídeos cianogênicos diferentes, sendo que alguns são comestíveis, assim como a já citada mandioca-brava; por exemplo: ameixa, damasco, bambu, seringueira, pêra, cereja, maçã e pêssego. Contudo, esses vegetais apresentam o princípio tóxico em maiores concentrações apenas em determinadas partes, que normalmente não são ingeridas, tais como caroços e sementes (BUI, 2005).

O ácido cianídrico atua sobre os sistemas enzimáticos determinando anóxia celular. As principais manifestações são de náuseas, vômitos e cólicas intestinais, que podem ou não estar associadas às manifestações neurológicas como vertigem, crises convulsivas, coma e até óbito (LIMA, 2000).

No caso agudo, o início dos sintomas pode ser rápido e profundo. Os sintomas do sistema nervoso central incluem cefaléia, confusão, agitação, coma e convulsões. Os sintomas respiratórios variam de dispnéia e edema pulmonar a parada respiratória. Os efeitos cardiovasculares podem apresentar-se inicialmente como hipotensão com taquicardia reflexa, seguida por bradicardia. Se ingerido, o cianeto pode causar dor abdominal severa, com náuseas e vômitos. Na exposição a altas doses, a morte pode ocorrer em poucos minutos (BUI, 2005).

O cianeto é um inibidor de muitas enzimas. A mais bem estudada é a citocromo oxidase. Nas mitocôndrias, o cianeto liga-se reversivelmente à citocromo oxidase na porção aa3 do citocromo, inibindo a fosforilação oxidativa. Esta inibição resulta em uma produção de energia inefetiva. As células reverterem para o metabolismo anaeróbico e o ácido láctico se acumula, resultando em acidose metabólica. A arteriolização do sangue venoso (saturação de oxigênio aumentada no sangue venoso) ocorre pela incapacidade dos tecidos em extrair e usar o oxigênio (LING et al., 2005).

Sob condições fisiológicas normais, quantidades mínimas de cianeto são detoxificadas pela ligação a pequenas quantidades de metemoglobina normalmente existentes, impedindo o cianeto de se ligar à enzimas citocromo oxidases. A cianometemoglobina é removida pela formação de um complexo tiocianato, através da ação da enzima rodanese, uma transferase de enxofre. O tiocianato é eliminado por excreção renal. Quando este sistema é suplantado pela introdução de cianeto exógeno, ocorre toxicidade. Os antídotos para o cianeto tentam ampliar as vias endógenas fornecendo os agentes necessários, metemoglobina e doadores de sulfato (BUI, 2005).

Um trabalho realizado por Matsuura et al. (2005) sobre o efeito da trituração e imersão em água na redução dos compostos cianogênicos da casca do maracujá amarelo, utilizou frutos de maracujá amarelo maduros, obtidos de produtor

comercial, com pelo menos 85% da casca com cor amarela. O efeito da trituração foi estudado utilizando-se três tamanhos de partícula e o efeito da imersão da casca em água (proporção 1:3) foi avaliado por seis dias em condição ambiente (temperatura média de 28,5°C). Foram analisados os teores de compostos cianogênicos totais (CCT), glicosídeos cianogênicos (GC) e compostos cianogênicos não glicosídeos (CCNG). O processo de imersão das cascas em água provocou a perda de parte dos glicosídeos cianogênicos, entretanto, apesar do efeito significativo do tempo de imersão, os teores remanescentes de compostos cianogênicos totais e glicosídeos cianogênicos mantiveram-se elevados.

### **3.6 Ensaios de toxicidade clínica**

De acordo com o Ministério da Saúde (BRASIL, 1996), o estudo da toxicidade de produtos fitoterápicos, bem como seus protocolos deverá atender aos princípios éticos, científicos e técnicos consoantes com os padrões de aceitação internacional para ensaios de farmacologia clínica humana (normas de boas práticas clínicas). Os ensaios toxicológicos devem ser realizados em seres humanos saudáveis; o protocolo experimental de cada estudo deverá ser elaborado de forma a permitir a demonstração da ausência ou da eventual toxicidade do produto fitoterápico. Os ensaios em seres humanos serão realizados empregando-se cada produto fitoterápico na forma farmacêutica em que será comercializado.

Os estudos de toxicidade clínica devem ser desenvolvidos em condições médicas controladas e seguir as seguintes normas: utilizar voluntários sadios de ambos os sexos, num número mínimo de quatorze por grupo, que deverão ser submetidos a exames clínicos, complementares e exames laboratoriais.

O período de administração do produto para toxicidade aguda é de sete dias, e toxicidade crônica de oito a doze semanas. A definição de toxicidade crônica se aplica aos produtos fitoterápicos cuja utilização clínica usual ou recomendada pelo fabricante seja por período de três ou mais dias por semana, independentemente da posologia diária.

Os períodos de avaliação dos pacientes devem ser: antes de primeira dose (basal) e após três dias de administração no caso de testes de toxicidade aguda, antes da primeira dose (basal), após três e sete dias da administração diária, após três e seis semanas de administração diária e 24 horas após a última dose (isto é, ao final de oito ou doze semanas de administração) nos testes de toxicologia crônica.

Exames clínicos, complementares e laboratoriais a serem realizados nos voluntários normais: exame clínico completo, eletrocardiograma de doze derivações, hemograma completo e contagem de plaquetas, exame de urina tipo I. Além disso, realizar os seguintes testes bioquímicos no sangue: geral: glicemia, creatinina, fosfoquinase (CPK), triglicerídeos, colesterol total. Área hepática: transaminase glutâmico-oxalacética (TGO), transaminase glutâmico-pirúvica (TPG), bilirrubina total e frações e gama GT. Área renal: creatinina, ácido úrico, sódio e potássio.

Além disso, podem ser realizados outros exames complementares, tais como a dosagem de amilase, que é uma enzima excretada pelo pâncreas, sensível no diagnóstico de pancreatite aguda, que é uma patologia grave e com considerável morbidade e mortalidade, sendo que o uso de alguns medicamentos está associado à doença. A amilase eleva-se doze horas após o início da pancreatite e persiste por três a quatro dias. Valores três a cinco vezes acima do nível normal são considerados significativos (MALBERGIERA; OLIVEIRA JÚNIOR, 2004).

Na pancreatite também são observados níveis baixos de cálcio, assim como a hipocalcemia é encontrada nas síndromes de má-absorção, hipoalbuminemia e hepatopatias; já a hipercalcemia pode ser encontrada na insuficiência renal e durante o uso de medicamentos como diuréticos e estrógenos, estando associada a ocorrência de poliúria e vômitos, que tendem a aumentar a concentração de cálcio circulante, levando o paciente a uma piora progressiva de seu estado geral (PAULA; FOSS, 2003).

A creatinofosfoquinase é uma enzima encontrada na musculatura estriada, cérebro e coração. É um marcador sensível, porém inespecífico de lesão muscular, inclusive miocárdica. Níveis elevados são encontrados no infarto agudo do

miocárdio, miocardite, hipertermia maligna, distrofia muscular, rabdomiólise, entre outros (CAVALCANTI et al., 1998).

A dosagem de glicose também está relacionada com pancreatite, pois o uso de alguns medicamentos pode levar a esta ocorrência e, em alguns casos, levar a uma interferência na produção de insulina, com o desenvolvimento de Diabetes Mellitus. É o caso da pentamidina, utilizada para o tratamento de leishmanioses cutâneas e viscerais (AMATO, 1997).

Em condições fisiológicas, o teor de glicose no sangue mantém-se dentro de limites bastante estreitos. Isso se deve à intervenção de um mecanismo regulador hormonal extremamente sensível e delicado, cujos principais integrantes são representados, de um lado, pela insulina (agente hipoglicemiante) e, de outro, pelos hormônios adrenocorticais, pré-hipofisários, adrenalina e glucagon (agentes hiperglicemiantes) (MILLER; GONÇALVES, 1999).

A lactato desidrogenase é uma enzima que catalisa a conversão de lactato a piruvato, sendo liberada quando ocorre dano celular. Elevação dos níveis de LDH ocorre em neoplasias, hipóxia, cardiopatias, anemia hemolítica, anemia megaloblástica, mononucleose, inflamações, hipotireoidismo, pneumopatias, hepatites, etilismo, pancreatite, colagenoses, trauma e obstrução intestinal. Devido à sua distribuição diversificada pelos tecidos, a dosagem de LDH total não é um indicador específico nem de doenças hepáticas nem de doenças cardíacas. Porém, quando determinada conjuntamente com outras enzimas, torna-se bastante útil para o diagnóstico dessas patologias (LIMA et al., 2002).

O sódio constitui o principal cátion do líquido extracelular. Os sais de sódio são os principais determinantes da osmolalidade celular. Alguns fatores regulam a homeostasia do sódio, tais como a aldosterona e o hormônio antidiurético. Sua dosagem é útil na avaliação dos distúrbios hidroeletrólíticos. Já o potássio é o principal cátion intracelular, com concentração em torno de 150 mEq/L, enquanto os níveis séricos estão em torno de 4 mEq/L. Esta diferença é importante na manutenção do potencial elétrico da membrana celular e na excitação do tecido neuromuscular (MILLER; GONÇALVES, 1999).



O colesterol é o principal lipídeo associado à doença vascular aterosclerótica. Também é utilizado na produção de hormônios esteróides, vitamina D e ácidos biliares. Além disso, como constituinte das membranas celulares, o colesterol atua na fluidez destas e na ativação de enzimas aí situadas. Seu metabolismo ocorre no fígado e é transportado no sangue por lipoproteínas. Os triglicerídeos são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e constituem uma das formas de armazenamento energético mais importante no organismo, depositados nos tecidos adiposo e muscular (SPOSITO et al., 2007).

O perfil lipídico é definido pelas determinações bioquímicas do colesterol total (CT), colesterol ligado à HDL ou HDL-colesterol (HDL-C), do triglicerídeo (TG) e do colesterol ligado à LDL ou LDL-colesterol (LDL-C), após jejum de 12 a 14 horas. O LDL-C pode ser calculado pela equação de Friedewald ( $LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$ ), onde  $TG/5$  representa o colesterol ligado à VLDL ou VLDL colesterol (VLDL-C), ou diretamente mensurado no plasma (MOREIRA, 2006).

A avaliação da função renal é um dos mais antigos desafios da medicina laboratorial. Muitos avanços foram feitos nesse campo desde a primeira dosagem de creatinina feita por Jaffe, em 1886. Porém, ainda há espaço para o desenvolvimento de marcadores laboratoriais da função renal (SODRÉ; COSTALL; LIMA, 2007).

A importância da dosagem do ácido úrico reside no fato de que ele representa no homem o produto final do metabolismo das purinas. O ácido úrico do plasma é filtrado pelos glomérulos e reabsorvido, em seguida, pelos túbulos em proporção aproximada de 9%. Seu teor no plasma é muito influenciado por fatores extra-renais, além dos renais. Sua dosagem é muito útil no diagnóstico da gota, na qual os níveis no soro se situam frequentemente entre 6,5 e 10 mg/100 mL (MILLER; GONÇALVES, 1999).

A dosagem da creatinina é o teste mais utilizado para avaliação da taxa de filtração glomerular. É o produto de degradação da creatina, sendo sua concentração sérica não só dependente da taxa de filtração renal, mas também da massa muscular, idade, sexo (seus níveis são maiores nos homens), alimentação, concentração de glicose, piruvato, ácido úrico, proteína, bilirrubina e do uso de

medicamentos. Níveis baixos podem ser encontrados em condições em que haja diminuição da massa muscular (LIMA et al., 2002).

A creatinina é um importante sinalizador clínico, já que a queda da filtração glomerular com conseqüente elevação da taxa de creatinina plasmática implica na perda da função renal (BERNE; LEVY, 2006). Além disso, o valor plasmático da creatinina sofre influências da massa muscular, nutrição e ocorrência de edema (SOARES et al., 2002).

A uréia é a principal forma excretora do nitrogênio proveniente do catabolismo protéico. Forma-se no fígado a partir dos grupos  $\text{NH}_2$  (amônio) liberados pela desaminação dos aminoácidos (ciclo da ornitina). Desta forma, a uréia é diretamente relacionada à função metabólica hepática e excretória renal. Sua dosagem constitui o recurso mais utilizado para uma avaliação grosseira do estado de funcionamento dos rins. Sua concentração pode variar com a dieta, hidratação e a própria função renal (SODRÉ; COSTALL; LIMA, 2007).

As transaminases são enzimas que catalisam a transferência de um grupo amino de um aminoácido a um hidrocarboneto para formar um aminoácido diferente. A ALT e a AST têm sido usadas como indicadores de danos hepatocelulares desde 1955. A AST está presente em muitos órgãos além do fígado, e a ALT é restrita a este órgão. Oitenta por cento da AST nos hepatócitos está na mitocôndria, enquanto que a ALT está localizada em outras partes do citoplasma. Teoricamente, no dano hepatocelular leve, quando a membrana do hepatócito está danificada, mais AST e ALT citoplasmáticos são liberados no soro. Com o dano hepatocelular mais grave os danos mitocondriais causam liberação de AST. A ALT está usualmente elevada a um grau maior que a AST nos pacientes com hepatite aguda ou crônica. O coeficiente AST:ALT está freqüentemente inferior a 1 nos pacientes com dano hepatocelular agudo (HENRY, 1995).

A gama glutamil transferase (GGT) está presente em quantidades decrescentes no túbulo proximal do néfron, fígado, pâncreas (dúctulos e células acinares) e intestinos. No entanto, a GGT sérica ativa é originária primariamente do fígado. Consideram-se causas mais importantes da elevação da GGT a estimulação crônica do sistema microsomal (ocasionado pela indução e liberação da GGT da

fração microsomal do hepatócito) e a presença de colestase (ALVES JUNIOR et al., 2003).

A dosagem das proteínas séricas também está indicada na avaliação do estado nutricional e na investigação de edemas. Contudo, é na doença hepática de várias etiologias que seus valores encontram-se muito elevados. Também pode ser utilizada para avaliação da função renal quando dosada na urina, pois em condições fisiológicas o glomérulo impede a passagem das moléculas de proteína para a urina. A albumina é a proteína mais abundante no sangue (LIMA et al., 2002).

Apesar da complexidade de fatores que interferem em seu nível sanguíneo, tais como aporte de aminoácidos para sua síntese, perda, degradação, meia-vida longa e distribuição entre intra e extra-vascular, a dosagem de proteínas continua sendo importante um parâmetro bioquímico para avaliação de estado nutricional e de índice prognóstico em várias doenças, principalmente as hepáticas por sua forma de detecção ser de baixo custo e de fácil acesso (CABRAL; CARVALHO; MISZPUTEN, 2001).

A albumina é sintetizada pelas células do parênquima hepático e tem meia-vida de 15 a 19 dias. Sua função primária é manter a pressão coloidosmótica do plasma. Resultados baixos de albumina ocorrem na cirrose, glomerulopatias, doenças granulomatosas, colagenoses, infecções agudas, caquexia, queimaduras e doenças inflamatórias intestinais. Níveis elevados podem ocorrer na desidratação aguda sem significado clínico. Normalmente espera-se uma relação albumina/globulina maior ou igual a 1 (MATOS; ROZENFELD, 2005).

A bilirrubina é um produto de quebra da hemoglobina no sistema retículo-endotelial. É conjugada no fígado para ser excretada na bile. Sua dosagem no sangue é útil para o diagnóstico diferencial de doenças hepatobiliares e outras causas de icterícia. A icterícia torna-se clinicamente manifesta quando a bilirrubina total é maior do que 2,5 mg/dL (MILHEIRO et al., 2004).

A fosfatase alcalina total encontra-se elevada na colestase, hepatites virais, Doença de Paget, tumores ósseos, hiperparatiroidismo e raquitismo. Medicamentos tais como anticoncepcionais orais, hipoglicemiantes, anticoagulantes e antiepiléticos podem reduzir os níveis da fosfatase alcalina total. As fosfatases

alcalinas estão presentes nas membranas celulares dos seguintes tecidos: ossos, fígado, intestino, placenta, rins e também nos leucócitos. As isoenzimas hepáticas e ósseas representam 90% da fosfatase alcalina circulante (LIMA et al., 2002; SILVA et al., 2005).

### **3.7 Fibras Alimentares**

Definir o que são fibras alimentares é um tanto complexo, visto que abrangem uma gama de compostos com efeitos diferentes tanto no alimento como para quem as consome. Uma definição bastante aceita atualmente é: fibra alimentar consiste em remanescentes de plantas comestíveis e substâncias associadas, polissacarídeos e análogos de carboidratos e lignina, resistentes à digestão e à absorção no intestino delgado humano.

Apesar destes compostos de origem vegetal não serem completamente digeridos e absorvidos no sistema digestivo humano, desempenham papel muito importante na digestão e absorção de outros nutrientes presentes nos alimentos, tais como gorduras e açúcares. São classificadas em fibras solúveis (pectinas, gomas e mucilagens) e insolúveis (celulose, hemicelulose e lignina) de acordo com a solubilidade de seus componentes em água (MATTOS; MARTINS, 2000; RAMOS et al., 2007).

As fibras insolúveis aumentam o volume do bolo fecal. Ao fazer isso, aumentam o movimento do sistema digestivo sendo, portanto, benéficas para as pessoas que lutam contra a constipação. Farinha de trigo integral, farelo de trigo, nozes e muitos vegetais são boas fontes de fibras insolúveis. A fibra solúvel dissolve em água formando um material tipo gel. Esse gel absorve gorduras e açúcares, dificultando sua absorção, desse modo ajudando a controlar níveis de glicose e de colesterol por reduzir sua absorção no intestino. São encontradas em quantidades generosas em aveias, ervilhas, feijões, maçãs, frutas cítricas, cenouras, cevada e no milho (CALLEGARO et al., 2005).

Uma dieta rica em fibra pode reduzir o risco de desordens específicas, como hemorróidas, síndrome do intestino irritável e de doença diverticular do cólon. Fibras, particularmente as solúveis, também podem ajudar a abaixar o colesterol sanguíneo e reduzir a velocidade da absorção de açúcar o que, nas pessoas com diabetes, pode ajudar a melhorar o nível sanguíneo, auxiliando no controle da doença (LAIRON et al., 2005).

Uma dieta com alto conteúdo de fibras alimentares também pode ajudar na perda de peso. Alimentos com alto teor de fibra geralmente requerem mais tempo de mastigação, o que dá tempo a seu de corpo registrar a saciedade mais precocemente, impedindo assim que você coma além do necessário. Também tende a fazer com que você sinta que comeu mais e que a sensação de saciedade seja mais prolongada (MATTOS; MARTINS, 2000).

Com a exceção da lignina, as fibras alimentares pertencem ao grupo dos carboidratos. São polissacarídeos não amiláceos compostos por moléculas de açúcares: pentoses (arabinose, xilose), hexoses (manose, glicose, galactose, frutose), 6-Deoxyhexoses (L-manopirranose/fucopirranose) ou ácidos urônicos (D-glicônico; 4-O Metil-D-glicurônico, D-galacturônico). Por definição, são polímeros com mais de onze unidades destes açúcares, unidas por ligações glicosídicas (CALLEGARO et al., 2005).

As cadeias laterais ou ramificações da estrutura básica são responsáveis pela solubilidade das Fibras Alimentares Totais (FAT) que podem ser divididas em: Fibras Alimentares Solúveis (FAS) e Fibras Alimentares Insolúveis (FAI). Esta classificação é muito útil para o entendimento das propriedades fisiológicas das fibras alimentares, permitindo uma divisão simples entre aquelas que têm efeitos principalmente sobre a absorção de glicose e lipídios no intestino delgado, que são facilmente fermentadas por bactérias no cólon (solúveis) e aquelas que são fermentadas lenta e incompletamente, tendo efeitos mais pronunciados nos hábitos intestinais (MATTOS; MARTINS, 2000).

Aproximadamente um terço das fibras alimentares totais ingeridas com a dieta típica são solúveis. Estas tendem a formar géis em contato com água, aumentando a viscosidade dos alimentos parcialmente digeridos no estômago. Dentro deste grupo estão as pectinas, algumas hemiceluloses ou pentosanas, gomas e mucilagens. As

pectinas, ou substâncias pécticas, dão firmeza às plantas, colando juntas as paredes celulares. São usadas como espessantes, emulsificantes e conservantes em alimentos, assim como para formação de géis (MATTOS; MARTINS, 2000; HARRINGTON; FLYNN; CASHMAN, 2001).

As hemiceluloses ou pentosanas são polissacarídeos complexos não amiláceos e não celulósicos associados à lignina. Nos vegetais, formam as paredes celulares e o material que liga as células. Podem ser quimicamente muito variadas e apresentarem frações insolúveis. Entre as hemiceluloses mais importantes estão as beta-glucanas da aveia e cevada. A maioria das gomas e mucilagens também pertencem ao grupo das hemiceluloses. Estas fibras estão associadas com modificações no metabolismo de carboidratos e lipídios. A absorção de compostos orgânicos tem sido relacionada com a excreção de ácidos biliares, alguns carcinogênicos e com a redução do índice glicêmico dos alimentos (CASTRO; TIRAPEGUI; BENEDICTO, 2003).

As fibras solúveis são quase completamente fermentadas pelas bactérias presentes no cólon, produzindo ácidos graxos de cadeia curta que podem ser absorvidos pelo organismo, podendo inibir a síntese de colesterol no fígado. Efeitos hipocolesterolêmicos são atribuídos particularmente às beta-glucanas. Os alimentos com alto teor de fibras solúveis são os cereais (aveia, cevada, milho, centeio e psilium), as frutas (banana, maçã), as leguminosas (feijões, ervilhas), além de couve-flor e cenoura, entre outros (MATTOS; MARTINS, 2000).

Dentro do grupo das fibras insolúveis estão a lignina, a celulose e algumas hemiceluloses. A lignina é um composto fenólico tridimensional e complexo, associado aos carboidratos das paredes celulares das plantas. Já a celulose é o polímero mais abundante da natureza e polissacarídeo estrutural mais importante das plantas. Quimicamente muito simples, formada por mais de 10.000 unidades de glicose unidas por ligações  $\beta$ -1-4. Como não é ramificada e a sua configuração é essencialmente linear, se associa consigo mesma formando pontes de hidrogênio e como resultado, tem baixa solubilidade em água. Pode ser utilizada para aumentar o volume em alimentos devido a sua capacidade de absorção de água e retenção de líquidos (HSUA et al., 2008).

### 3.8 Dislipidemias

O colesterol é o principal lipídeo associado à doença vascular aterosclerótica e doenças cardiovasculares. O perfil lipídico é definido pelas determinações bioquímicas do colesterol total, colesterol ligado à HDL, do triglicerídeo (TG) e do colesterol ligado à LDL ou LDL-colesterol. Durante os últimos trinta anos houve um declínio razoável da mortalidade por causas cardiovasculares em países desenvolvidos, enquanto elevações relativamente rápidas e substanciais têm ocorrido em países em desenvolvimento, dentre os quais o Brasil. De acordo com as projeções da Organização Mundial de Saúde, esta tendência de elevação na doença cardiovascular tende a persistir, agravando ainda mais o quadro de morbidade e mortalidade elevadas nestes países. Além das dislipidemias, os fatores que mais contribuem para agravar este quadro são o tabagismo, a hipertensão arterial sistêmica, o diabetes *mellitus* e a obesidade (NOBLAT et al., 2004).

Para avaliação da obesidade, a Organização Mundial da Saúde recomenda uma avaliação corporal baseada na relação entre peso e altura ao quadrado, conhecida como Índice de Massa Corpórea (IMC). São consideradas normais aquelas pessoas com  $IMC < 25$ . Já aquelas cujo IMC está compreendido entre 25 e 29,9 são classificadas como portadoras de sobrepeso e quando o IMC é igual ou maior do que 30 são portadoras de obesidade. A obesidade é sem dúvida um problema de alta prevalência no Brasil. A prevalência da obesidade em nosso país é de 13% entre mulheres e 6,5% entre homens, sendo a média para ambos os sexos de 11,5%. Existem no Brasil 27 milhões de pessoas com sobrepeso ou obesidade, dos quais 16 milhões são mulheres e 11 milhões, homens (SANTOS; SILVA; BECKER, 2003).

Na avaliação das dislipidemias, dos pontos de vista fisiológico e clínico, os lípides biologicamente mais relevantes são os fosfolípides, o colesterol, os triglicérides (TG) e os ácidos graxos. Os fosfolípides formam a estrutura básica das membranas celulares. O colesterol é precursor dos hormônios esteróides, dos ácidos biliares e da vitamina D. Além disso, como constituinte das membranas

celulares, o colesterol atua na fluidez destas e na ativação de enzimas aí situadas. Os triglicérides são formados a partir de três ácidos graxos ligados a uma molécula de glicerol e constituem uma das formas de armazenamento energético mais importante no organismo, depositados nos tecidos adiposo e muscular (BATISTA; RODRIGUES, 2004; SPOSITO et al., 2007).

Os ácidos graxos podem ser classificados como saturados (sem duplas ligações entre seus átomos de carbono), mono ou polinsaturados de acordo com o número de ligações duplas na sua cadeia. Os ácidos graxos saturados mais freqüentemente presentes em nossa alimentação são: láurico, mirístico, palmítico e esteárico (que variam de 12 a 18 átomos de carbono). Entre os monoinsaturados, o mais freqüente é o ácido oléico que contém 18 átomos de carbono. Quanto aos polinsaturados, podem ser classificados como ômega-3 (eicosapentaenóico, docosahexaenóico e linolênico), ou ômega-6 (linolêico) de acordo com presença da primeira dupla ligação entre os carbonos, a partir do grupo hidroxila (SPOSITO et al., 2007).

As lipoproteínas permitem a solubilização e transporte dos lípidos, que são substâncias geralmente hidrofóbicas, no meio aquoso plasmático. São compostas por lípidos e proteínas denominadas apolipoproteínas (apos). As apos têm diversas funções no metabolismo das lipoproteínas como a formação intracelular das partículas lipoprotéicas, caso das apos B100 e B48, ligantes a receptores de membrana como as apos B100 e E, ou co-fatores enzimáticos, como as apos CII, CIII e AI (BATISTA; RODRIGUES, 2004)

Os quilomícrons são responsáveis pelo transporte dos lípidos absorvidos pelo intestino, originários da dieta e da circulação entero-hepática. No fígado, o conteúdo de colesterol é regulado por três mecanismos principais: a) síntese intracelular do colesterol; b) armazenamento após esterificação; c) excreção pela bile. Na luz intestinal, o colesterol é excretado na forma de metabólitos ou como ácidos biliares. Metade do colesterol biliar e aproximadamente 95% dos ácidos biliares são reabsorvidos e retornam ao fígado pelo sistema porta (SPOSITO et al., 2007).

O transporte de lípidos de origem hepática ocorre por meio das VLDL, IDL e LDL. Os triglicérides das VLDL, assim como os dos quilomícrons, são hidrolisados



pela lipase lipoprotéica. Esta enzima é estimulada pela apo CII e inibida pela apo CIII. Os ácidos graxos são liberados para os tecidos e metabolizados. Por ação da lipase lipoprotéica, os quilomícrons e as VLDL, progressivamente depletados de TG, se transformam em remanescentes, também removidos pelo fígado por receptores específicos. Uma parte das VLDL dá origem às IDL, que são removidas rapidamente do plasma. O processo de catabolismo continua, envolvendo a ação da lipase hepática e resultando nas LDL, que permanecem por longo tempo no plasma. Esta lipoproteína tem um conteúdo apenas residual de triglicérides e é composta principalmente de colesterol e uma única apolipoproteína, a apo B100. As LDL são removidas pelo fígado através dos receptores B/E. A expressão desses receptores é a principal responsável pelo nível de colesterol no sangue e depende da atividade da enzima hidróxi-metil-glutaril (HMG) CoA redutase que é a enzima-chave intracelular para síntese do colesterol hepático. No interior das células, o colesterol livre é esterificado para depósito por ação da enzima acilcolesterol-acil transferase (DUFFY et al., 2001; LOTTENBERG et al., 2002).

As VLDL trocam TG por ésteres de colesterol com as HDL e LDL por intermédio da ação da proteína de transferência de colesterol esterificado ou *cholesterol ester transfer protein* (CETP). As partículas de HDL são formadas no fígado, no intestino e na circulação e seu principal conteúdo protéico é representado pelas após A-I e A-II. O colesterol livre da HDL, recebido das membranas celulares, é esterificado por ação da lecitina-colesterolaciltransferase (LCAT). A apo A1, principal proteína da HDL, é co-fator dessa enzima. O processo de esterificação do colesterol, que ocorre principalmente nas HDL, é fundamental para sua estabilização e transporte no plasma, no centro desta partícula. A HDL transporta o colesterol até o fígado onde este é captado pelos receptores SR-B1. O circuito de transporte do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado é denominado transporte reverso do colesterol. Neste transporte, é importante a ação do complexo *ATP Binding Cassete A1* (ABC-A1) que facilita a extração do colesterol da célula pelas HDL. A HDL também tem outras ações que contribuem para a proteção do leito vascular contra a aterogênese, tais como a remoção de lípidos oxidados da LDL, inibição da fixação de moléculas de adesão e monócitos ao endotélio e estimulação da liberação de óxido nítrico. Quando este mecanismo é alterado, pode surgir a dislipidemia (SPOSITO et al., 2007).

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Desenho do estudo

O estudo foi desenvolvido no período de março/2006 a agosto/2007 e consistiu de um ensaio toxicológico clínico, envolvendo quarenta e sete (47) indivíduos, com idades entre 20 a 59 anos, sem distinção de cor, sendo vinte e dois (22) homens e vinte e cinco (25) mulheres. Os voluntários foram convidados entre clientes do Centro de Endocrinologia e Metabologia Ltda, em Campina Grande, Paraíba. Dos quarenta e dois (42) que continuaram na pesquisa, seis (6) abandonaram a pesquisa porque por descontinuidade do uso do produto durante um ou mais dias. Deste modo, trinta e seis (36) voluntários chegaram ao término do experimento, sendo dezesseis (16) homens e vinte (20) mulheres.

Foram avaliados os efeitos da administração da farinha da casca de *Passiflora edulis* no terceiro e no sétimo dia da administração diária, para verificação de toxicidade aguda. Os indivíduos foram avaliados ainda na terceira e na sexta semanas da administração diária e 24 horas após a última dose (oitava semana), para avaliação da toxicidade sub-crônica. Cada voluntário serviu como seu próprio controle, pois os dados obtidos na avaliação basal foram comparados com aqueles obtidos após o uso da casca de *Passiflora edulis*.

### 4.2 Material utilizado

#### 4.2.1 Material botânico utilizado

- Como produto alimentício foi utilizado o maracujá-amarelo (*Passiflora edulis*), obtido na forma de farinha do albedo e do flavedo (casca) produzida pelo Laboratório de Nutrição do Departamento de Nutrição Básica Experimental – Instituto de Nutrição – Universidade Federal do Rio de Janeiro, sob a orientação do Prof. Dr. Armando Ubirajara Oliveira Sabaa Srur.

#### 4.2.2 Equipamentos e materiais utilizados para os exames clínicos e laboratoriais

- Analisador automatizado para dosagens bioquímicas COBAS MIRA®
- Kits comerciais para dosagens bioquímicas da LABTEST®
- Tiras reativas para urina Combur10Test® UX da Roche Diagnostics
- Analisador automatizado para exames hematológicos Roche KX-21®
- Microscópio óptico Coleman®
- Analisador de íons AVL 9180 Electrolyte Analyzer®
- Aparelho para eletrocardiograma Ecafix®
- Centrífuga Labor Line Centurion®
- Balança digital de precisão C&F®

### 4.3 Descrição do estudo

#### 4.3.1 Ensaio Clínicos

##### 4.3.1.1 Protocolo Experimental e considerações éticas

As atividades foram desenvolvidas no Laboratório Pró-Sangue, do Centro de Endocrinologia e Metabologia Ltda, na cidade de Campina Grande-PB. O projeto que deu origem a esta pesquisa foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Estadual da Paraíba. A aprovação do projeto pode ser confirmada por meio do SISNEP – identificador CAAE 0081.0.133.000-05, (Anexos A e B).

Foram seguidas nesta pesquisa as recomendações da resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), que normatiza pesquisas em seres humanos, e as Resoluções nº 18/99 e 19/99 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que estabelecem as diretrizes básicas para análise e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas aos alimentos.

O protocolo experimental do estudo foi elaborado de forma a permitir a demonstração da segurança do produto alimentício de origem vegetal. Os ensaios em seres humanos foram realizados empregando-se o produto como suplementação

alimentar, na forma de farinha. A metodologia do experimento foi explicada aos voluntários, que assinaram o termo de consentimento de participação livre e esclarecido (Apêndice A).

- a- **Probandos** – Os voluntários foram submetidos a uma avaliação clínica e laboratorial para serem considerados aptos a participar da pesquisa. Apenas 36 (trinta e seis) voluntários permaneceram até o término do experimento, sendo 16 (dezesesseis) homens e 20 (vinte) mulheres.
  
- b- **Crítérios de Exclusão** – Foram excluídos os voluntários considerados inaptos durante a anamnese e/ou ao exame físico, como também os que apresentaram alterações laboratoriais nos exames de análises clínicas que demonstrassem disfunção hepática ou renal, intolerância à glicose ou diabetes *mellitus*. Também foram excluídos voluntários com hipertensão arterial sistêmica, portadores de alterações cardíacas, gestantes, alcoólatras ou que estavam em uso de medicamento de uso contínuo ou ainda que estivessem realizando dietas especiais.
  
- c- **Avaliação inicial** – cada voluntário foi submetido a uma avaliação clínica e cardiológica. Foram então convidados a comparecer pela manhã ao laboratório, em jejum de 10 (dez) a 14 (quatorze) horas, trazendo uma amostra do jato médio da primeira urina da manhã acondicionada em coletor adequado, fornecido pelo laboratório, para realização do sumário de urina. Foi realizada a coleta de sangue, além da pesagem e verificação da pressão arterial. As amostras sangüíneas foram coletadas em tubos com anticoagulante (EDTA) para determinação de parâmetros hematológicos e em tubos a vácuo, para separação do soro e determinação de parâmetros bioquímicos. Após a avaliação, os pacientes começaram a ingestão da farinha da casca de maracujá, de acordo com a quantidade padronizada. A cada avaliação parcial os voluntários responderam a um questionário sobre a possível ocorrência de reações adversas (Apêndice B).

- d- **Período de administração** – Os voluntários foram orientados a ingerir 10 g do produto alimentício de origem vegetal em estudo, três vezes ao dia, diariamente durante 8 semanas. Para ingestão desse produto, os voluntários deveriam adicioná-lo a um suco, refresco, sopa ou outro alimento. Esta quantidade é a mesma recomendada pelo Laboratório de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro. As quantidades individuais de 10g foram pesadas e distribuídas para todos os participantes.
- e- **Período de avaliação dos pacientes** – Foram avaliados os efeitos da administração da farinha da casca de *Passiflora edulis* antes da primeira dose (basal), após o terceiro e no sétimo dia do uso da farinha, para verificação de toxicidade aguda. Não sendo constatada esta ocorrência, a administração do produto continuou sendo feita diariamente e os indivíduos foram reavaliados na terceira e na sexta semanas. A última avaliação foi realizada 24 horas após a última dose (oitava semana), para avaliação da toxicidade sub-crônica.
- f- **Reações adversas** - Durante todo o curso dos experimentos, os voluntários foram instruídos a registrar e comunicar ao pesquisador quaisquer sinais ou sintomas adversos que porventura ocorressem, de acordo com a portaria nº 116 da ANVISA, de 08/08/96. Para tanto, deveriam utilizar o questionário sobre reações adversas (Apêndice B).

#### 4.3.1.2 Exames clínicos e laboratoriais realizados nos voluntários.

- Os voluntários foram submetidos a uma avaliação clínica para realização de eletrocardiograma, aferição de dados antropométricos, medida da pressão arterial e da temperatura.
- Os exames laboratoriais consistiram da realização de hemograma, dosagens bioquímicas séricas e sumário de urina. Os parâmetros bioquímicos analisados foram: glicemia, creatina fosfoquinase (CPK), triglicerídeos, colesterol total, lactato desidrogenase (LDH), amilase pancreática, sódio,

potássio, cálcio, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), bilirrubina total e frações, gama GT, fosfatase alcalina, proteína total, albumina, creatinina, ácido úrico e uréia.

- As análises bioquímicas foram realizadas no analisador bioquímico automatizado COBAS MIRA®, com exceção do sódio e potássio, cujas análises foram determinadas pelo analisador de íons seletivo AVL 9180 Electrolyte Analyzer®.
- O hemograma foi realizado por meio do analisador automatizado para exames hematológicos Roche KX-21® e a contagem diferencial dos leucócitos foi realizada por meio de microscopia, utilizando-se o microscópio óptico Coleman®.
- Para o exame de urina, foram descritos os caracteres gerais (cor, aspecto, presença de depósito, cheiro, reação pH e densidade), além da pesquisa química de elementos anormais, utilizando tiras reativas para urina Combur10Test® UX da Roche Diagnostics, que proporciona uma determinação semi-quantitativa de dez parâmetros: densidade, pH, leucócitos, nitritos, proteínas, glicose, corpos cetônicos, urobilinogênio, bilirrubina e sangue na urina.
- Além disso, foi realizado o estudo microscópico do sedimento, por meio do microscópio óptico Coleman®; a microscopia foi realizada com a utilização de lamínula sobre lâmina, com um aumento final de 400 vezes. Os valores de referência pra o sumário de urina foram baseados na literatura especializada (VALLADA, 1999).
- No quadro 1 estão apresentados os parâmetros gerais avaliados no hemograma, que foi realizado com sangue total colhido com EDTA. Também estão expressos os respectivos valores de referência (FAILACE, 2003).

Parâmetros	Método	Valores de referência
Hemácias	Citometria de fluxo e	Mulher...: 4,0 a 5,2 milhões/mm <sup>3</sup>
	Impedância	Homem: 4,5 a 5,9 milhões/mm <sup>3</sup>
Hemoglobina	Impedância	Mulher...: 12,0 a 16,0 g%
		Homem: 13,5 a 17,5 g%
Hematócrito	Citometria de fluxo	Mulher...: 35,0 a 46,0%
		Homem: 41,0 a 53,0%
Leucócitos totais	Citometria de fluxo e	4.000 a 10.000/mm <sup>3</sup> ou
	Impedância	4,0 a 10,0 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
Plaquetas	Citometria de fluxo e	150.000 a 450.000/mm <sup>3</sup> ou
	Impedância	150 a 450 x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>

Quadro 1. Valores de referência para parâmetros gerais do hemograma

- Os valores de referência para a contagem diferencial dos leucócitos estão demonstrados no quadro 2 (FAILACE, 2003).

Parâmetros	Valores de referência	
	Valor percentual	Valor absoluto
Neutrófilos mielócitos	0	0
Neutrófilos metamielócitos	0 a 1	0 a 100
Neutrófilos bastonetes	0 a 5	0 a 500
Neutrófilos segmentados	43 a 67	1.935 a 6.700
Eosinófilos	1 a 4	50 a 500
Basófilos	0 a 1	0 a 100
Linfócitos	20 a 35	900 a 3500
Monócitos	2 a 8	90 a 800

Quadro 2. Valores de referência para a contagem diferencial dos leucócitos

- No quadro 3 estão listados os parâmetros relativos à bioquímica geral, juntamente com seus métodos, material para o diagnóstico laboratorial e os respectivos valores de referência.

Parâmetros	Método	Tipo de amostra	Valores de referência
Amilase	Cinético PNP	Soro	20 a 104 U/L
Cálcio	Colorimétrico	Soro	8,5 a 10,5 mg/dL
Colesterol HDL	Colorimétrico enzimático	Soro	Mulheres: > 49 mg/dL Homens.: > 39 mg/dL
Colesterol LDL	Equação de Friedewald	Soro	Até 159 mg/dL
Colesterol total	Colorimétrico enzimático	Soro	Até 239 mg/dL
Creatina fosfoquinase	Enzimático	Soro	Mulheres: até 165 U/L Homens.: até 190 U/L
Glicose	Colorimétrico enzimático	Plasma	70 a 99 mg/dL
Lactato desidrogenase	Cinético UV	Soro	100 a 190 U/L
Potássio	Eletrodo seletivo	Soro	3,7 a 5,6 mEq/L
Sódio	Eletrodo seletivo	Soro	135 a 145 mEq/L
Triglicerídeos	Colorimétrico enzimático	Soro	Até 149 mg/dL

Quadro 3. Relação geral de parâmetros bioquímicos analisados

- No quadro 4 estão descritos os exames específicos para avaliação da função hepática.

Parâmetros	Método	Tipo de amostra	Valores de referência
Albumina	Biureto	Soro	3,5 as 5,5 g/dL
Alanina aminotransferase	Cinético UV	Soro	3 a 50 U/L
Aspartato aminotransferase	Cinético UV	Soro	12 a 46 U/L
Bilirrubina direta	Colorimétrico	Soro	Até 0,4 mg/dL
Bilirrubina indireta	Colorimétrico	Soro	Até 0,8 mg/dL
Bilirrubina total	Colorimétrico	Soro	Até 1,2 mg/dL
Fosfatase alcalina	Cinético otimizado	Soro	50 a 250 U/L
Gama GT	Cinético colorimétrico	Soro	Mulheres: 7 a 32 U/L Homens.: 10 a 50 U/L
Proteína total	Biureto	Soro	6,4 a 8,3 g/dL

Quadro 4. Testes específicos para avaliação da função hepática



- Os analitos dosados para avaliação da função renal estão descritos no quadro 5. Todos os valores de referência das dosagens bioquímicas foram retirados dos protocolos técnicos (bulas) dos kits da LABTEST®.

<b>Parâmetros</b>	<b>Método</b>	<b>Tipo de amostra</b>	<b>Valores de referência</b>
Ácido úrico	Colorimétrico enzimático	Soro	Mulher.: 2,4 a 6,0 mg/dL Homem.: 3,4 a 7,0 mg/dL
Creatinina	Colorimétrico (Jaffé mod.)	Soro	0,7 a 1,2 mg/dL
Uréia	Colorimétrico enzimático	Soro	10 a 50 mg/dL

Quadro 5. Relação de parâmetros analisados para avaliação da função renal

#### 4.3.2 Análise Estatística

Os resultados dos experimentos foram submetidos à análise estatística descritiva e inferencial. As técnicas de estatística descritiva compreenderam a obtenção de distribuições absolutas das variáveis nominais e a média do desvio padrão das variáveis numéricas. Como técnica de estatística inferencial foi utilizada a análise de variância (ANOVA). As medidas foram obtidas por meio do software EPI-INFO versão 6.04b. Os dados foram agrupados e apresentados em tabelas e gráficos. O limiar significativo (nível de significância) foi fixado em 95% em todos os casos ( $p \leq 0,05$ ).

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados encontrados no presente estudo estão apresentados em tabelas e gráficos e serão descritos e discutidos à luz dos trabalhos referenciados na literatura.

### 5.1 Características gerais dos voluntários

Os dados relativos ao peso corpóreo dos indivíduos estão apresentados na Tabela 1. Constata-se que os valores médios foram mais elevados entre os pacientes do gênero masculino do que entre os do gênero feminino. O valor basal da avaliações masculina foi de  $77,01 \pm 9,40$  kg, enquanto que nas mulheres o valor basal encontrado foi de  $69,35 \pm 10,93$  kg. Verificou-se uma redução média de 2% entre a avaliação basal e a avaliação final, após oito semanas do uso da farinha da casca de maracujá. O valor médio final para os homens foi de  $75,18 \pm 8,27$  kg e para as mulheres foi de  $68,20 \pm 10,21$  kg. No entanto, estas variações não foram estatisticamente significantes.

A diferença de peso encontrada entre os gêneros na nossa avaliação encontra respaldo na literatura, pois em média, as mulheres são 10 a 15 kg mais leves que os homens e necessitam de um consumo menor de calorias, apresentando um metabolismo basal cerca de 10% menor. A mulher possui uma parcela de gordura cerca de 10% maior que a do homem, e dispõe de menor massa muscular (FETT et al., 2006).

Na avaliação clínica foi verificada ainda a relação entre peso e altura ao quadrado, conhecida como Índice de Massa Corpórea (IMC). A discreta redução do peso corporal resultou em uma diminuição proporcional do IMC, tanto nos homens quanto nas mulheres (Tabela 1).

Durante a avaliação basal, observou-se uma discreta prevalência de sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9) entre as mulheres (IMC  $25,59 \pm 4,73$ ), enquanto

que os homens apresentaram o IMC ( $23,47 \pm 2,28$ ) dentro dos valores considerados normais ( $\text{IMC} < 25$ ). Ao final do experimento, mesmo com a discreta perda de peso observada, o IMC médio das mulheres adequou-se aos valores de referência, ficando em  $24,89 \pm 4,39$ . Já o dos homens também diminuiu discretamente, finalizando em  $22,89 \pm 2,31$ .

Esta diferença entre os valores de IMC, mais elevados entre as mulheres do que entre os homens, está de acordo com a literatura, a qual mostra que quando se avaliam índices antropométricos relacionados à composição corporal, em geral os homens apresentam o IMC discretamente menor do que as mulheres (FILARDO; PIRES NETO, 2001).

A importância de se avaliar a composição corporal reside no fato de a obesidade representar um problema de alta prevalência no Brasil, e em geral é encontrada mais entre as mulheres do que entre os homens (SANTOS; SILVA; BECKER, 2003).

Os participantes desta pesquisa apresentaram valores normais em relação ao parâmetro pressão arterial. São considerados hipertensos aqueles pacientes com pressão arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg e/ou pressão arterial diastólica  $\geq 90$  mmHg. Quantitativamente, a hipertensão arterial é o maior fator de risco para doença cardiovascular, contribuindo expressivamente tanto para a morbidade quanto para a mortalidade globais. Considerando-se a população geral, os homens têm níveis de pressão arterial diastólica mais elevados do que as mulheres, como têm também maior prevalência de hipertensão arterial. As razões para as diferenças relativas nos valores pressóricos e na incidência de hipertensão arterial entre os dois sexos ainda são especulativas. Tem sido sugerido, embora não comprovado, que os estrógenos naturais são responsáveis pelos níveis pressóricos mais baixos observados em mulheres jovens, assim como sua diminuição contribuiria para a maior incidência de hipertensão após a menopausa (NOBLAT et al., 2004).

Os resultados encontrados na avaliação basal da Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD), embora dentro da normalidade, mostraram-se mais elevados entre os voluntários do gênero masculino (PAS:  $118,25 \pm 8,16$ ;

PAD:  $74,66 \pm 9,10$ ) do que entre os do gênero feminino (PAS:  $107,46 \pm 9,32$ ; PAD:  $68,24 \pm 8,24$ ). Este achado está de acordo com informações encontradas na literatura especializada. Entre os tempos de avaliação verificaram-se oscilações, mas sem caracterizar um comportamento padrão. Os testes estatísticos mostraram diferenças significativas entre os gêneros e não mostraram diferenças significantes entre os tempos de avaliação (Tabela 1).

**TABELA 1** – Avaliação do peso, índice de massa corpórea, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica dos indivíduos, após o uso da farinha da casca de maracujá

Variável	Gênero	Tempo de avaliação					
		Basal	3 dias	7 dias	3 semanas	6 semanas	8 semanas
Peso Kg	<b>Feminino</b> Média ± DP	69,35 ±10,93	69,15 ±10,97	68,81 ±10,73	68,71 ±10,75	68,69 ±10,64	68,20 ±10,21
	<b>Masculino</b> Média ± DP	77,01 ±9,40	76,56 ±9,48	76,24 ±9,44	76,18 ±9,17	75,75 ±9,96	75,18 ±8,27
IMC Kg/m <sup>2</sup>	<b>Feminino</b> Média ± DP	25,59 ±4,73	25,44 ±4,71	25,22 ±4,89	25,16 ±4,42	24,97 ±4,28	24,89 ±4,39
	<b>Masculino</b> Média ± DP	23,47 ±2,28	23,43 ±2,34	23,40 ±2,25	23,31 ±2,33	23,15 ±2,29	22,89 ±2,31
PAS	<b>Feminino</b> Média ± DP	107,46 ±9,32	106,68 ±8,57	106,32 ±9,24	105,89 ±8,69	106,41 ±9,49	105,97 ±8,55
	<b>Masculino</b> Média ± DP	118,25 ±8,16	119,37 ±9,07	120,31 ±7,22	118,78 ±8,74	119,33 ±7,59	118,36 ±9,14
PAD	<b>Feminino</b> Média ± DP	68,24 ±8,24	67,19 ±6,56	69,04 ±7,35	67,33 ±6,94	66,88 ±7,47	69,22 ±8,15
	<b>Masculino</b> Média ± DP	74,66 ±9,10	75,32 ±8,32	74,89 ±7,78	75,03 ±8,46	74,94 ±8,44	75,29 ±7,96

Legenda: IMC: Índice de Massa Corpórea; PAS: Pressão Arterial Sistólica; PAD: Pressão Arterial Diastólica.

## 5.2 Avaliação dos parâmetros laboratoriais

### 5.2.1 Parâmetros hematológicos

O hemograma é um importante aliado dos estudos de toxicidade, pois o sistema hematopoiético é extremamente sensível a atividades de agentes tóxicos, principalmente aqueles com potencial mutagênico ou citotóxico, resultando em alterações qualitativas ou quantitativas, transitórias ou permanentes e que podem limitar a utilização de fármacos e medicamentos; alterações hematológicas podem refletir, também, na atividade imunológica. Além disso, constitui importante exame de auxílio diagnóstico para doenças hematológicas e sistêmicas (LIMA et al., 2002).

A quantidade média de hemácias por milímetro cúbico é de 5 milhões para o homem e 4,5 milhões para a mulher. Sua vida média no sangue atinge cerca de 120 dias. A hemoglobina é o pigmento responsável pelas trocas gasosas no sangue. Está contida nas hemácias e está encarregada do transporte de oxigênio do pulmão aos tecidos e de dióxido de carbono em sentido inverso. Cada hemácia contém em torno de 29 pg (picogramas) de hemoglobina, representando 32% do peso total da hemácia. As hemácias normais encontram-se saturadas de hemoglobina. A concentração normal de hemoglobina no sangue varia em torno de 15 g/dL, sendo mais elevada no homem do que na mulher (MILLER; GONÇALVES, 1999).

As variáveis referentes aos parâmetros hematológicos gerais estão descritas na Tabela 2. Apesar de ocorrerem discretas variações entre os tempos estudados e entre gêneros, todas elas mantiveram-se dentro dos limites da normalidade e não houve alterações estatisticamente significativas na análise destes resultados. Este achado está de acordo com Vasconcelos (2004), que ao realizar um ensaio toxicológico clínico não encontrou variações significativas durante a análise dos parâmetros hematológicos.

**TABELA 2** – Apresentação dos parâmetros gerais analisados no hemograma antes, durante e após o uso da farinha da casca de maracujá pelos pacientes.

Variável	Gênero	Tempo de avaliação					
		Basal	3 dias	7 dias	3 semanas	6 semanas	8 semanas
<b>Hemácias</b> ( $\times 10^6/\text{mm}^3$ )	<b>Feminino</b> Média $\pm$ DP	4,48 $\pm 0,34$	4,50 $\pm 0,29$	4,44 $\pm 0,26$	4,43 $\pm 0,32$	4,51 $\pm 0,28$	4,49 $\pm 0,31$
	<b>Masculino</b> Média $\pm$ DP	5,00 $\pm 0,42$	4,91 $\pm 0,38$	4,95 $\pm 0,47$	4,97 $\pm 0,45$	4,95 $\pm 0,41$	5,03 $\pm 0,39$
<b>Hemoglobina</b> (g/dL)	<b>Feminino</b> Média $\pm$ DP	13,07 $\pm 0,91$	12,95 $\pm 0,53$	12,91 $\pm 0,71$	12,85 $\pm$ 0,56	13,01 $\pm$ 0,61	13,03 $\pm$ 0,64
	<b>Masculino</b> Média $\pm$ DP	14,58 $\pm 0,88$	14,70 $\pm 0,87$	14,63 $\pm 0,97$	14,37 $\pm$ 1,27	14,37 $\pm$ 1,05	14,52 $\pm$ 0,90
<b>Hematócrito</b> (%)	<b>Feminino</b> Média $\pm$ DP	40,06 $\pm 1,91$	39,30 $\pm 1,85$	39,53 $\pm 1,53$	40,02 $\pm$ 1,53	39,85 $\pm$ 1,54	39,93 $\pm$ 1,63
	<b>Masculino</b> Média $\pm$ DP	43,68 $\pm 3,05$	43,92 $\pm 2,99$	43,77 $\pm 3,08$	43,40 $\pm$ 3,25	43,60 $\pm$ 2,52	43,75 $\pm$ 2,10
<b>Leucócitos</b> ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	<b>Feminino</b> Média $\pm$ DP	6,94 $\pm$ 1,12	6,96 $\pm$ 1,29	6,91 $\pm$ 1,16	6,83 $\pm$ 0,81	6,85 $\pm$ 0,74	6,92 $\pm$ 1,09
	<b>Masculino</b> Média $\pm$ DP	6,81 $\pm$ 0,76	6,89 $\pm$ 0,82	6,78 $\pm$ 0,85	6,86 $\pm$ 1,21	6,79 $\pm$ 1,19	6,87 $\pm$ 0,85
<b>Plaquetas</b> ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	<b>Feminino</b> Média $\pm$ DP	263,75 $\pm 80,15$	250,70 $\pm 73,03$	267,00 $\pm 92,74$	261,80 $\pm 87,61$	252,20 $\pm 69,25$	268,85 $\pm 81,75$
	<b>Masculino</b> Média $\pm$ DP	249,37 $\pm 76,22$	265,93 $\pm 92,14$	251,75 $\pm 69,05$	252,43 $\pm 76,17$	244,06 $\pm 76,91$	248,06 $\pm 81,41$

Em relação à contagem diferencial dos leucócitos, não foram encontrados os neutrófilos mielócitos e metamielócitos em nenhuma das avaliações. Em raras ocasiões a presença do leucócito do tipo basófilo foi assinalada. A distribuição das demais células está apresentada na Tabela 3. Não houve nenhuma variação estatisticamente significativa entre os tempos de avaliação, nem entre gêneros. Estes achados estão de acordo com Rocha et al. (2007), que ao realizarem um

estudo com fibras solúveis em pacientes portadores de doença hepática gordurosa não-alcoólica, não encontraram sinais de toxicidade na avaliação dos parâmetros hematológicos.

**TABELA 3** – Distribuição da contagem diferencial dos leucócitos (hemograma) nos pacientes avaliados antes, durante e após o uso da farinha da casca de maracujá.

Variável	Gênero	Tempo de avaliação					
		Basal	3 dias	7 dias	3 semana s	6 semana s	8 semanas
<b>Neutrófilos bastonetes</b> mm <sup>3</sup>	<b>Feminino</b> Média ± DP	14,73 ±9,45	12,50 ±8,39	8,44 ±6,37	5,64 ±4,35	13,50 ±7,41	13,42 ±5,47
	<b>Masculino</b> Média ± DP	8,01 ±5,47	7,91 ±6,68	12,56 ±7,23	14,11 ±6,47	9,57 ±3,59	11,08 ±6,56
<b>Neutrófilos segmentados</b> mm <sup>3</sup>	<b>Feminino</b> Média ± DP	3620,07 ±965,91	3587,95 ±875,53	3785,91 ±954,62	3390,85 ±754,56	3713,01 ±845,68	3845,03 ±874,64
	<b>Masculino</b> Média ± DP	3784,58 ±997,57	3876,70 ±945,87	3777,53 ±968,51	3556,37 ±991,21	3869,23 ±642,05	3729,14 ±817,90
<b>Eosinófilos</b> mm <sup>3</sup>	<b>Feminino</b> Média ± DP	184,46 ±97,41	174,73 ±85,86	166,49 ± 54,53	212,02 ±110,53	201,85 ±97,15	198,67 ±82,76
	<b>Masculino</b> Média ± DP	215,68 ±106,05	221,72 ± 99,47	192,37 ± 82,08	201,40 ±107,25	183,60 ±89,52	243,75 ±102,08
<b>Linfócitos</b> mm <sup>3</sup>	<b>Feminino</b> Média ± DP	1948,94 ±449,12	2015,78 ±547,49	1847,91 ±478,16	2032,83 ±529,18	1978,85 ±498,74	2071,36 ±528,91
	<b>Masculino</b> Média ± DP	2145,51 ±745,76	1879,89 ±622,44	1945,78 ±591,85	2047,18 ±701,11	1922,39 ± 533,14	2027,47 ±520,83
<b>Monócitos</b> mm <sup>3</sup>	<b>Feminino</b> Média ± DP	363,75 ±90,73	350,30 ±53,77	362,00 ±72,32	364,71 ±107,12	372,98 ±101,17	355,68 ±91,25
	<b>Masculino</b> Média ± DP	343,38 ±82,43	323,19 ±85,24	382,71 ±74,12	352,98 ±92,19	384,19 ±89,75	346,33 ±91,36

### 5.2.2 Parâmetros bioquímicos

Dentre os critérios para realização dos estudos de toxicidade clínica, a realização de dosagens bioquímicas é grande relevância, pois tem a capacidade de monitorar o funcionamento de diversos órgãos e sistemas.

A amilase, por exemplo, eleva-se doze horas após o início da pancreatite e persiste por três a quatro dias. Valores três a cinco vezes acima do nível normal são considerados significativos (MALBERGIERA; OLIVEIRA JÚNIOR, 2004). Na pancreatite também são observados níveis baixos de cálcio, assim como a hipocalcemia é encontrada nas hepatopatias; já a hipercalcemia pode ser encontrada na insuficiência renal e durante o uso de diversos medicamentos (PAULA; FOSS, 2003).

A dosagem de glicose também está relacionada com pancreatite, pois o uso de alguns medicamentos pode levar a esta ocorrência e, em alguns casos, levar a uma interferência na produção de insulina, com o desenvolvimento de Diabetes Mellitus. É o caso da pentamidina, utilizada para o tratamento de leishmanioses cutâneas e viscerais (AMATO, 1997).

Por outro lado, a literatura indica uma atividade hipoglicemiante da farinha produzida a partir da casca do maracujá (SABBA-SRUR; GUERTZENSTEIN, 1999; PETRY et al., 2001). Entretanto, não foi possível observar a ocorrência de hipoglicemia ou mesmo diminuição estatisticamente significativa da glicemia nos voluntários estudados nesta pesquisa. É possível que a ação hipoglicemiante da farinha de maracujá só seja observada em pacientes diabéticos, por um mecanismo ainda não esclarecido.

Uma outra pesquisa, realizada com ratos durante 28 dias avaliou os efeitos da goma guar sobre as concentrações séricas de lipídeos e glicose em ratos diabéticos. A goma foi derivada de *Cyamopsis tetragonoloba* e continha 75% de fibra solúvel, 7,6% de fibra insolúvel, além de outros componentes. O resultado mais significativo deste ensaio foi a drástica redução (de até 60%) da glicose sangüínea nos ratos diabéticos (FRIAS; SGABIERI, 1998).



A creatinofosfoquinase é um marcador sensível, porém inespecífico de lesão muscular, inclusive miocárdica, quando são encontrados níveis elevados desta enzima (CAVALCANTI et al., 1998). A lactato desidrogenase é uma enzima liberada quando ocorre dano celular. Quando determinada conjuntamente com outras enzimas, torna-se bastante útil para o diagnóstico de doenças hepáticas e cardíacas (LIMA et al., 2002).

Os dados referentes à avaliação dos parâmetros bioquímicos gerais estão apresentados na Tabela 4. Observou-se que em todos os analitos estudados (amilase, cálcio, creatinofosfoquinase-CPK, glicose, lactato desidrogenase-LDH, potássio e sódio), não foi encontrada nenhuma alteração estatisticamente significativa. Estes dados estão em concordância com outro estudo citado na literatura, que analisou estes parâmetros em estudo com a farinha da casca de *Passiflora edulis* (RAMOS et al., 2007).

**TABELA 4** – Apresentação dos parâmetros laboratoriais relacionados à avaliação da função cardíaca e pancreática dos pacientes, após o uso da farinha da casca de maracujá

Variável	Gênero	Tempo de avaliação					
		Basal	3 dias	7 dias	3 semanas	6 semanas	8 semanas
Amilase mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	80,85 ±22,54	77,25 ±18,81	82,55 ±21,98	78,00 ±18,94	78,65 ±22,10	75,60 ±19,66
	<b>Masculino</b> Média ± DP	75,06 ±17,29	81,18 ±20,28	74,12 ±18,52	80,18 ±17,74	82,75 ±17,14	83,37 ±20,35
Cálcio mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	10,24 ±0,38	10,38 ±0,56	10,21 ±0,71	10,29 ±0,44	10,10 ±0,68	10,00 ±0,53
	<b>Masculino</b> Média ± DP	10,18 ±0,42	9,80 ±0,64	10,16 ±0,64	10,22 ±0,54	10,18 ±0,73	10,15 ±0,34
CPK U/L	<b>Feminino</b> Média ± DP	106,00 ±23,53	103,65 ±26,00	105,00 ±18,86	104,85 ±25,97	103,10 ±25,83	106,10 ±28,78
	<b>Masculino</b> Média ± DP	107,43 ±24,16	108,00 ±23,36	99,56 ±28,66	110,18 ±32,14	107,00 ±25,70	107,68 ±17,14

**TABELA 4** – Apresentação dos parâmetros laboratoriais relacionados à avaliação da função cardíaca e pancreática dos pacientes, após o uso da farinha da casca de maracujá (continuação)

Variável	Gênero	Tempo de avaliação					
		Basal	3 dias	7 dias	3 semanas	6 semanas	8 semanas
<b>Glicose</b> mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	83,95 ± 6,25	81,55 ± 6,53	82,10 ± 5,99	80,25 ± 8,36	81,90 ± 6,83	82,00 ± 6,92
	<b>Masculino</b> Média ± DP	85,43 ± 6,03	84,75 ± 6,46	83,25 ± 8,27	82,87 ± 6,94	83,81 ± 9,01	84,37 ± 6,70
<b>LDH</b> mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	319,95 ±67,59	314,35 ±60,07	312,55 ±66,58	329,00 ±58,67	313,15 ±66,71	307,20 ±71,46
	<b>Masculino</b> Média ± DP	319,68 ± 60,72	323,25 ± 42,09	310,93 ± 50,68	318,43 ± 62,18	327,43 ± 48,89	337,25 ± 50,94
<b>Potássio</b> mEq/L	<b>Feminino</b> Média ± DP	4,45 ±0,59	4,36 ±0,37	4,61 ±0,31	4,64 ±0,34	4,49 ±0,48	4,47 ±0,57
	<b>Masculino</b> Média ± DP	4,58 ±0,31	4,51 ±0,57	4,35 ±0,61	4,60 ±0,27	4,52 ±0,62	4,58 ±0,30
<b>Sódio</b> mEq/L	<b>Feminino</b> Média ± DP	143,60 ± 3,06	143,70 ± 3,21	144,10 ± 3,27	143,50 ± 2,37	144,25 ± 2,17	144,55 ± 2,50
	<b>Masculino</b> Média ± DP	143,56 ± 3,57	142,87 ± 3,38	144,00 ± 2,73	143,56 ± 3,54	142,31 ± 3,53	143,25 ± 2,35

Legenda: CPK: creatinofosfoquinase; LDH: lactato desidrogenase.

Na tabela 5 estão apresentados os dados referentes à avaliação do perfil lipídico dos pacientes. Foi analisado o colesterol total, o colesterol HDL e LDL, além dos triglicerídeos. O perfil lipídico é definido pelas determinações bioquímicas do colesterol total (CT), colesterol ligado à HDL ou HDL-colesterol (HDL-C), do triglicerídeo (TG) e do colesterol ligado à LDL ou LDL-colesterol (LDL-C), após jejum de 12 a 14 horas. O LDL-C foi calculado pela equação de Friedewald ( $LDL-C = CT - HDL-C - TG/5$ ), onde  $TG/5$  representou o colesterol ligado à VLDL ou VLDL colesterol (VLDL-C), ou diretamente mensurado no plasma (MOREIRA, 2006).

Foi observado nas avaliações deste estudo que a concentração de colesterol HDL foi mais elevada entre as mulheres do que entre os homens (Tabela 5). Este achado está de acordo com Sposito et al. (2007): considera-se como valor de referência para o HDL-C em homens >39 mg/dL e em mulheres >49 mg/dL.

Para as variáveis colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL e triglicerídeos, verifica-se que os valores oscilaram entre os tempos de avaliação, com tendência para diminuição de seus níveis. Porém, para nenhuma delas comprovou-se diferenças significantes entre tempo ou entre gêneros. É possível que em pacientes portadores de dislipidemias possa ser observada uma diminuição mais significativa, uma vez que todos os pacientes deste estudo apresentaram níveis normais de lipídeos. Aller et al. (2004) mostraram que um aumento de ingestão de fibra solúvel diminuiu os teores de LDL-C sem alteração dos níveis de HDL-C, fato também observado neste estudo.

É preciso considerar também que a concentração de triglicerídeos, na qual se verificou a maior oscilação, é influenciada por hábitos dietéticos recentes, variações do peso corporal e exercício físico, entre outros. Mesmo nos estados de jejum, ocorre considerável variação biológica no mesmo indivíduo. Este dado está de acordo com Miller e Gonçalves (1999), que realizaram um estudo com 7055 indivíduos em jejum, e observaram uma variação média de 25% nas dosagens dos triglicerídeos, quando realizadas em intervalos médios de 2 meses e meio.

O mecanismo de ação das fibras solúveis não foi completamente elucidado. Entretanto, tem sido atribuída às fibras, interferência no metabolismo dos lipídeos, que impedem a re-esterificação de ácidos graxos no tecido hepático e induzem a uma menor síntese e secreção de triacilgliceróis. Alguns trabalhos em ratos têm mostrado efeito protetor das fibras solúveis no desenvolvimento da esteatose hepática sem qualquer efeito sobre a hipertrigliceridemia (ROCHA et al., 2007).

Ramos et al. (2007) estudaram o efeito da farinha da casca de *Passiflora edulis* em pacientes portadores de dislipidemia e ao comparar os valores médios antes e depois do estudo, observaram uma redução dos níveis de LDL-C em torno de 20%, sem diminuição do HDL-C. Em nosso estudo este achado não foi repetido, possivelmente porque todos os indivíduos eram saudáveis.

**TABELA 5** – Distribuição dos resultados relacionados ao perfil lipídico dos indivíduos avaliados antes e após o uso da farinha da casca de maracujá

Variável	Gênero	Tempo de avaliação					
		Basal	3 dias	7 dias	3 semanas	6 semanas	8 semanas
<b>Colesterol total</b> mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	165,80 ± 33,98	165,25 ± 32,58	164,25 ± 27,26	153,55 ± 32,97	143,60 ± 27,52	137,95 ± 33,53
	<b>Masculino</b> Média ± DP	173,06 ±26,95	174,50 ±30,04	163,25 ±29,56	148,18 ±28,75	144,62 ±23,65	139,31 ±32,99
<b>Colesterol HDL</b> Mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	55,20 ±11,28	54,95 ±10,96	54,65 ±9,08	58,42 ±8,25	56,63 ±8,45	54,58 ±9,01
	<b>Masculino</b> Média ± DP	47,56 ±8,95	48,00 ±10,09	44,31 ±9,84	49,27 ±7,56	46,29 ±8,89	48,61 ±8,47
<b>Colesterol LDL</b> Mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	86,95 ±20,94	88,95 ±22,54	86,05 ±18,60	80,75 ±24,83	75,25 ±20,12	71,55 ±25,52
	<b>Masculino</b> Média ± DP	93,87 ±18,89	94,62 ±18,71	88,00 ±20,12	79,68 ±18,39	76,50 ±16,84	74,93 ±20,83
<b>Triglicerídeos</b> mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	117,55 ±22,29	106,40 ±27,45	116,45 ±26,18	108,65 ±25,53	102,10 ±20,06	102,15 ±28,57
	<b>Masculino</b> Média ± DP	108,18 ±17,57	108,68 ±30,11	104,06 ±27,74	95,62 ±10,65	99,06 ±24,46	89,31 ±22,42

Legenda: HDL: High-density lipoproteins; LDL: Low-density lipoproteins.

A avaliação da função renal é um dos mais antigos desafios da medicina laboratorial. A dosagem da creatinina é o teste mais utilizado para avaliação da taxa de filtração glomerular. É um importante sinalizador clínico, já que a queda da filtração glomerular com conseqüente elevação da taxa de creatinina plasmática implica na perda da função renal (BERNE; LEVY, 2006). Além disso, o valor plasmático da creatinina sofre influências da massa muscular, nutrição e ocorrência de edema (SOARES et al., 2002).

A dosagem de uréia constitui o recurso mais utilizado para uma avaliação grosseira do estado de funcionamento dos rins. Sua concentração pode variar com a dieta, hidratação e a própria função renal (SODRÉ; COSTALL; LIMA, 2007).

Os parâmetros relacionados à avaliação da função renal estão apresentados na Tabela 6. As análises de uréia, creatinina e ácido úrico não mostraram variações estatisticamente significantes.

**TABELA 6** – Parâmetros relacionados à avaliação da função renal dos pacientes antes e após o uso da farinha da casca de maracujá

Variável	Gênero	Tempo de avaliação					
		Basal	3 dias	7 dias	3 semanas	6 semanas	8 semanas
Uréia Mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	28,10 ±8,02	28,10 ±8,02	27,10 ±8,26	29,10 ±6,87	28,75 ±7,50	28,65 ±7,42
	<b>Masculino</b> Média ± DP	29,62 ±7,86	29,81 ±8,09	31,56 ±6,56	29,93 ±7,97	29,43 ±7,53	29,87 ±7,76
Creatinina Mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	0,82 ±0,01	0,84 ±0,15	0,84 ±0,15	0,85 ±0,14	0,80 ±0,16	0,86 ±0,16
	<b>Masculino</b> Média ± DP	0,81 ±0,02	0,80 ±0,12	0,81 ±0,16	0,85 ±0,19	0,85 ±0,15	0,81 ±0,17
Ácido Úrico Mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	4,80 ±1,01	4,80 ±0,98	4,68 ±0,93	4,56 ±0,97	4,57 ±0,83	4,52 ±0,81
	<b>Masculino</b> Média ± DP	4,48 ±1,03	4,18 ±1,04	4,86 ±0,92	4,59 ±0,99	4,68 ±1,14	4,31 ±0,99

Dentre os parâmetros bioquímicos utilizados, as provas de função hepática desempenham importante interesse, pois diversas substâncias são extensamente biotransformadas pelo fígado (MENDES, 1988).

As bilirrubinas são resultantes do catabolismo da hemoglobina, após a destruição normal ou patológica das hemácias. As transaminases (ALT e AST) e a gama GT são bons marcadores, pois ocorre seu aumento em 90% dos casos de doença hepática (LIMA et al., 2002).

Na Tabela 7 estão apresentados os resultados referentes à avaliação da função hepática. Não foram observadas variações estatisticamente significantes na avaliação destes analitos.

Além dos analitos já citados, fizeram parte da avaliação da função hepática as dosagens de albumina, proteína total, bilirrubinas e fosfatase alcalina. Os resultados destes exames estão apresentados na Tabela 7. Assim como os demais marcadores hepáticos, estes parâmetros não mostraram variações significantes.

**TABELA 7** – Avaliação dos parâmetros laboratoriais relacionados com a função hepática dos pacientes antes, durante e após o uso da farinha da casca de maracujá

Variável	Gênero	Tempo de avaliação					
		Basal	3 dias	7 dias	3 semanas	6 semanas	8 semanas
<b>ALT</b> U/L	<b>Feminino</b> Média ± DP	26,60 ±6,66	27,60 ±5,84	25,00 ±5,26	27,40 ±5,45	25,70 ±6,42	25,10 ±4,86
	<b>Masculino</b> Média ± DP	27,06 ±5,54	28,43 ±5,60	26,93 ±5,83	26,31 ±5,42	25,75 ±5,10	26,87 ±5,72
<b>AST</b> U/L	<b>Feminino</b> Média ± DP	27,80 ±6,30	26,50 ±5,84	28,00 ±6,18	27,55 ±5,89	27,05 ±6,59	28,00 ±5,66
	<b>Masculino</b> Média ± DP	28,12 ±5,31	28,00 ±5,24	29,81 ±4,16	29,25 ±5,32	28,50 ±6,52	27,56 ±6,04
<b>Gama GT</b> U/L	<b>Feminino</b> Média ± DP	26,70 ±7,68	29,75 ±8,08	27,15 ±7,78	27,80 ±8,21	29,25 ±8,35	28,65 ±7,26
	<b>Masculino</b> Média ± DP	28,25 ±8,56	29,62 ±9,98	28,62 ±8,43	27,25 ±6,99	27,56 ±7,55	26,43 ±8,05
<b>Albumina</b> mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	4,73 ±0,43	4,79 ±0,40	4,72 ±0,36	4,67 ±0,45	4,56 ±0,39	4,55 ±0,40
	<b>Masculino</b> Média ± DP	4,78 ±0,42	4,81 ±0,47	4,60 ±0,38	4,68 ±0,46	4,67 ±0,45	4,80 ±0,44
<b>Proteína Total</b> Mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	6,42 ± 1,04	6,68 ± 0,75	6,64 ± 0,90	6,88 ± 0,85	6,38 ± 0,62	6,69 ± 0,95
	<b>Masculino</b> Média ± DP	6,63 ± 0,85	6,61 ± 0,64	6,30 ± 0,87	6,56 ± 1,22	6,97 ± 0,67	6,46 ± 0,98

**TABELA 7** – Avaliação dos parâmetros laboratoriais relacionados com a função hepática dos pacientes antes, durante e após o uso da farinha da casca de maracujá (continuação)

Variável	Gênero	Tempo de avaliação					
		Basal	3 dias	7 dias	3 semanas	6 semanas	8 semanas
<b>Bilirrubina direta</b> mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	0,26 ±0,15	0,26 ±0,14	0,23 ±0,12	0,25 ±0,12	0,27 ±0,12	0,27 ±0,11
	<b>Masculino</b> Média ± DP	0,60 ±0,18	0,39 ±0,21	0,28 ±0,10	0,25 ±0,11	0,23 ±0,10	0,26 ±0,14
<b>Bilirrubina indireta</b> mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	0,38 ±0,14	0,39 ±0,14	0,40 ±0,14	0,40 ±0,15	0,42 ±0,12	0,39 ±0,15
	<b>Masculino</b> Média ± DP	0,40 ±0,10	0,38 ±0,13	0,33 ±0,13	0,36 ±0,13	0,33 ±0,14	0,34 ±0,13
<b>Bilirrubina total</b> mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	0,50 ±0,23	0,57 ±0,17	0,43 ±0,23	0,65 ±0,19	0,72 ±0,19	0,64 ±0,20
	<b>Masculino</b> Média ± DP	0,69 ±0,21	0,41 ±0,25	0,63 ±0,19	0,60 ±0,19	0,56 ±0,15	0,67 ±0,19
<b>Fosfatase alcalina</b> mg/dL	<b>Feminino</b> Média ± DP	79,35 ±25,60	68,75 ±22,72	81,90 ±28,55	80,65 ±31,43	75,55 ±27,14	75,65 ±24,43
	<b>Masculino</b> Média ± DP	80,93 ±30,33	81,06 ±28,41	86,50 ±32,23	79,25 ±28,07	76,75 ±27,10	84,43 ±33,68

Legenda: ALT: Alanina aminotransferase; AST: Aspartato aminotransferase.

### 5.2.3 Sumário de urina

O sumário de urina é muito importante para avaliações da função renal e afecções do trato urinário, podendo auxiliar no diagnóstico e avaliação da eficácia de tratamentos destas patologias. O exame compreende três etapas: avaliação dos caracteres gerais (propriedades físicas); pesquisa de elementos anormais (pesquisa química) e sedimentoscopia (exame microscópico). A tabela 8 apresenta as variáveis numéricas referentes à avaliação geral do sumário de urina

Os resultados das variáveis numéricas relativas às características gerais da urina, reação e densidade não apresentam diferenças significantes entre tempos, entre gêneros ou interação. As outras variáveis relativas ao sumário de urina também se encontravam dentro dos limites da normalidade, sem apresentar variações patológicas (Tabelas 9 e 10).

**TABELA 8** – Apresentação das variáveis densidade e reação pH, avaliados no sumário de urina dos pacientes, após o uso da farinha da casca de maracujá

Variável	Gênero	Tempo de avaliação					
		Basal	3 dias	7 dias	3 semanas	6 semanas	8 semanas
Densidade urinária	<b>Feminino</b> Média ± DP	1014,79 ±6,63	1013,55 ±5,47	1014,01 ±5,27	1013,98 ±7,51	1014,44 ±8,26	1013,79 ±6,53
	<b>Masculino</b> Média ± DP	1015,12 ±6,65	1018,25 ±5,48	1017,12 ±7,89	1016,32 ±5,79	1014,29 ±7,01	1016,66 ±4,85
Reação (pH)	<b>Feminino</b> Média ± DP	6,01 ±0,69	5,92 ±0,53	5,88 ±0,47	6,05 ±0,58	5,99 ±0,70	5,93 ±0,46
	<b>Masculino</b> Média ± DP	5,67 ±0,38	5,52 ±0,45	5,64 ±0,56	5,78 ±0,59	5,47 ±0,72	5,71 ±0,56



**TABELA 9** – Frequência das variáveis relacionadas às características gerais do sumário de urina dos pacientes, após o uso da farinha da casca de maracujá

Gênero	Variável	Tempo					
		Basal	3 dias	7 dias	3 semanas	6 semanas	8 semanas
	<b>Cor</b>						
Masculino	Amarela	16	16	16	16	16	16
Feminino	Amarela	20	20	20	20	20	20
<b>Grupo total</b>	<b>Amarela</b>	<b>36</b>	<b>36</b>	<b>36</b>	<b>36</b>	<b>36</b>	<b>36</b>
	<b>Aspecto</b>						
Masculino	Límpido	12	11	13	10	8	11
	Turvo	4	5	3	6	8	5
Feminino	Límpido	11	15	9	16	12	13
	Turvo	9	5	11	4	8	7
<b>Grupo total</b>	<b>Límpido</b>	<b>23</b>	<b>26</b>	<b>22</b>	<b>26</b>	<b>20</b>	<b>24</b>
	<b>Turvo</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>14</b>	<b>10</b>	<b>16</b>	<b>12</b>
	<b>Cheiro</b>						
Masculino	Característico	16	16	16	16	16	16
Feminino	Característico	20	20	20	20	20	20
<b>Grupo total</b>	<b>Característico</b>	<b>36</b>	<b>36</b>	<b>36</b>	<b>36</b>	<b>36</b>	<b>36</b>
	<b>Depósito</b>						
Masculino	Presente	3	7	3	9	2	4
	Ausente	13	9	13	7	14	12
Feminino	Presente	6	5	10	6	7	9
	Ausente	14	15	10	14	13	11
<b>Grupo total</b>	<b>Presente</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>13</b>
	<b>Ausente</b>	<b>27</b>	<b>24</b>	<b>23</b>	<b>21</b>	<b>27</b>	<b>23</b>

**TABELA 10** – Apresentação dos resultados da sedimentoscopia urinária por meio de microscopia, dos pacientes avaliados antes e após o uso da farinha da casca de maracujá

Gênero	Variável	Tempo					
		Basal	3 dias	7 dias	3 semanas	6 semanas	8 semanas
<b>Células epiteliais de descamação</b>							
Masculino	Até 10/campo	14	15	16	13	16	15
	+ 10/campo	2	1	0	3	0	1
Feminino	Até 10/campo	15	16	14	15	17	18
	+ 10/campo	5	4	6	5	3	2
<b>Grupo total</b>	<b>Até 10/campo</b>	<b>29</b>	<b>31</b>	<b>30</b>	<b>28</b>	<b>33</b>	<b>33</b>
	<b>+ 10/campo</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>3</b>
<b>Leucócitos</b>							
Masculino	Até 5/campo	16	15	14	16	13	15
	+ 5/campo	0	1	2	0	3	1
Feminino	Até 5/campo	18	20	19	16	20	19
	+ 5/campo	2	0	1	4	0	1
<b>Grupo total</b>	<b>Até 5/campo</b>	<b>34</b>	<b>35</b>	<b>33</b>	<b>32</b>	<b>33</b>	<b>34</b>
	<b>+ 5/campo</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>Hemácias</b>							
Masculino	Até 5/campo	16	15	16	16	14	16
	+ 5/campo	0	1	0	0	2	0
Feminino	Até 5/campo	18	20	19	17	20	18
	+ 5/campo	2	0	1	3	0	2
<b>Grupo total</b>	<b>Até 5/campo</b>	<b>34</b>	<b>35</b>	<b>35</b>	<b>33</b>	<b>34</b>	<b>34</b>
	<b>+ 5/campo</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Muco</b>							
Masculino	Presente	4	6	8	10	5	4
	Ausente	12	10	8	6	11	12
Feminino	Presente	5	5	9	5	7	6
	Ausente	15	15	11	15	13	14
<b>Grupo total</b>	<b>Presente</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>17</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>10</b>
	<b>Ausente</b>	<b>27</b>	<b>25</b>	<b>19</b>	<b>21</b>	<b>24</b>	<b>26</b>

### 5.3 Reações adversas

Produtos de origem vegetal podem apresentar diversos efeitos adversos, por isso vários estudos de toxicologia clínica têm sido realizados, com o objetivo de demonstrar a segurança do uso destes produtos (SOARES et al., 2006; TAVARES et al., 2006).

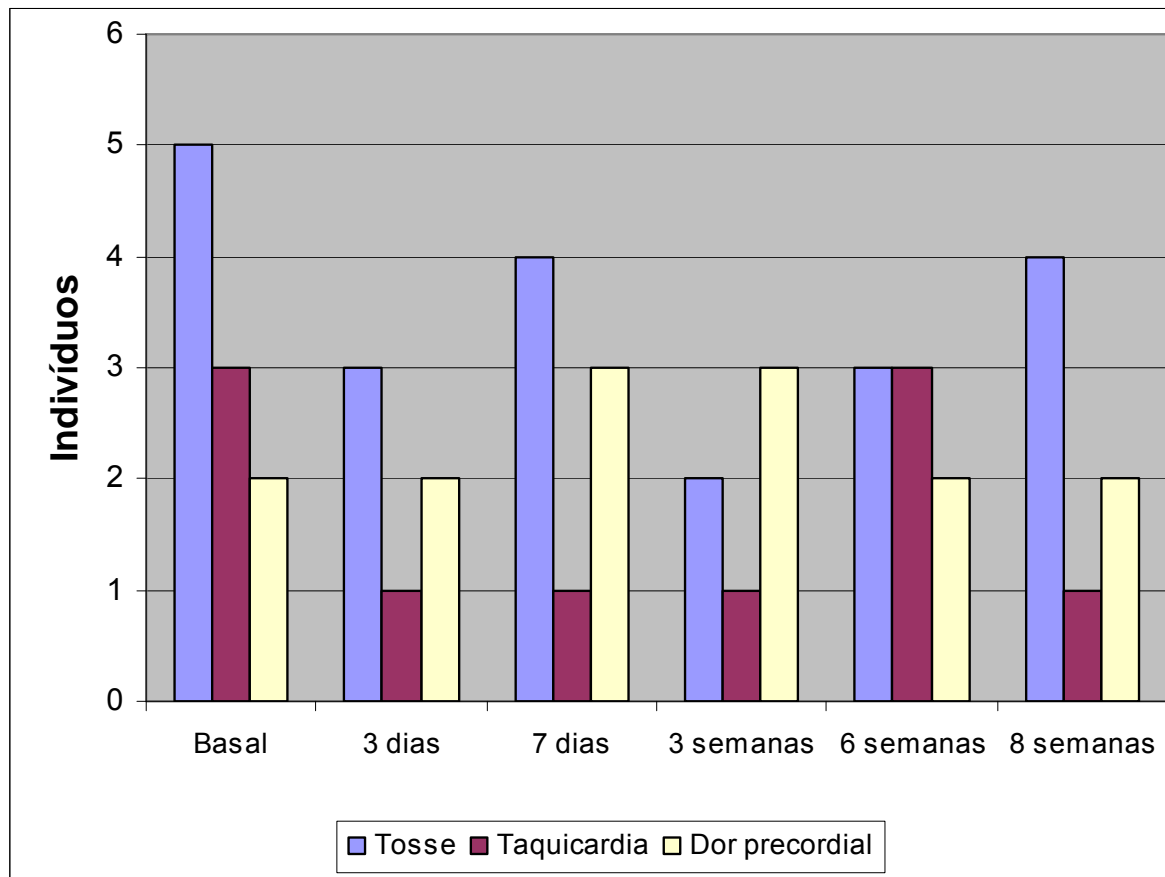
Ensaio toxicológico clínico são importantes para avaliar a segurança de futuros fármacos. São realizados com uma pequena amostra de voluntários adultos saudáveis, podendo seu número variar de 20 a 80, de ambos os sexos (MORAES et al., 2004). Neste estudo, a quantidade e a frequência da administração da farinha da casca de maracujá foram baseadas na recomendação do Laboratório de Nutrição da Universidade Federal do Rio de Janeiro, que é três ingestas diárias de 10g cada.

Os pacientes foram orientados a relatar quaisquer reações adversas que pudessem surgir durante o uso da farinha da casca de *Passiflora edulis*. A descrição das reações foi anotada num formulário próprio (Apêndice B). As reações mais relevantes foram agrupadas em gráficos e serão apresentadas a seguir.

No início do experimento, cinco voluntários apresentavam acessos esporádicos de tosse. Durante a pesquisa, alguns deles continuaram assinalando esta ocorrência e ao término da pesquisa apenas quatro continuaram relatando a tosse. Este efeito não se mostrou associado ao uso do suplemento alimentar.

Na avaliação basal também foi relatada a presença ocasional de taquicardia por três pessoas, sendo que elas mesmas a associaram ao *stress* diário. Nas avaliações seguintes apenas 1 pessoa relatou esta ocorrência, com exceção da sexta semana, quando os mesmos três voluntários queixaram-se de taquicardia.

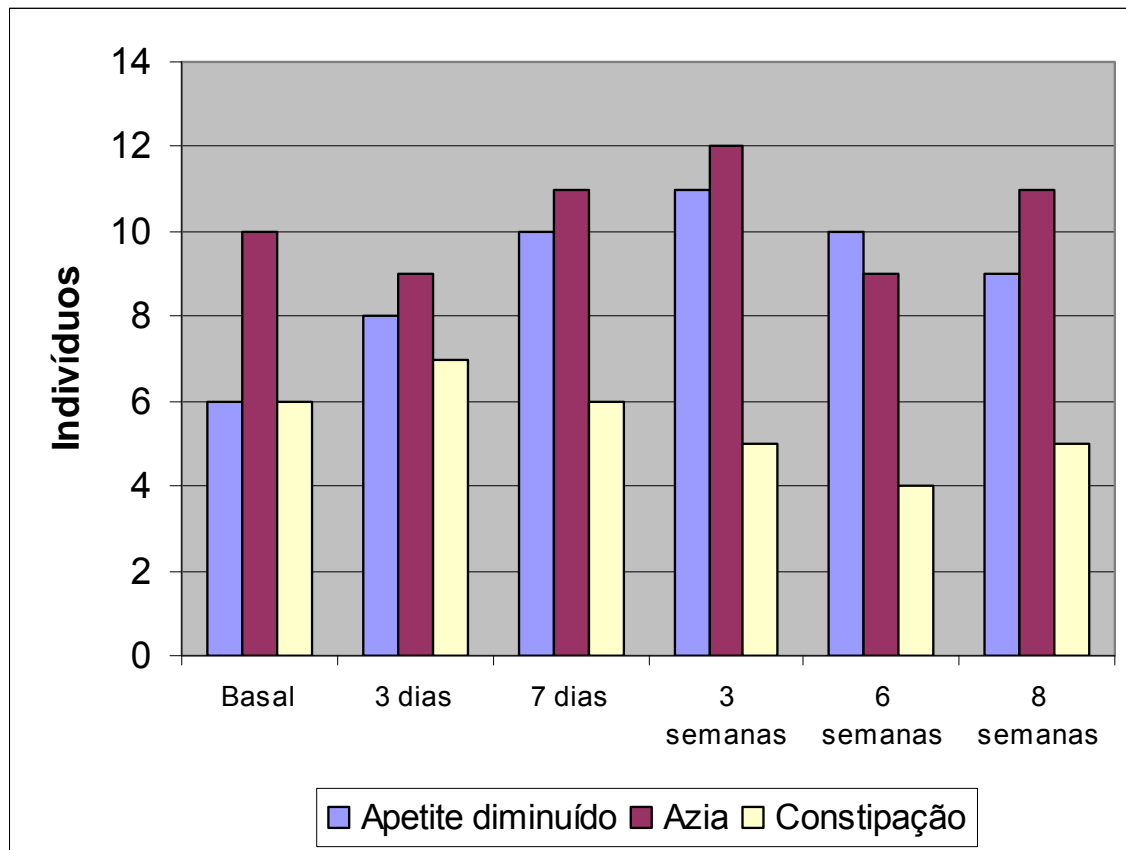
Estes mesmos pacientes assinalaram também a presença de dor pré-cordial, desde o início do experimento. Estas alterações também não foram relacionadas ao uso da farinha. As reações adversas tosse, taquicardia e dor pré-cordial estão apresentadas no Gráfico 1.



**GRÁFICO 1.** Principais reações adversas relatadas pelos indivíduos, durante o uso da farinha da casca de maracujá

Ao início do experimento, seis (25%) pessoas relataram que estavam com uma diminuição do apetite. Os resultados desta e de outras ocorrências podem ser visualizados no gráfico 2. Entretanto, ao longo da experiência aproximadamente um terço dos voluntários relatou diminuição do apetite. Este fato possivelmente está ligado ao uso da farinha da casca de maracujá, pois o alto teor de fibras produz uma sensação de saciedade pós-prandial.

Alguns pacientes queixavam-se de azia na avaliação basal, e os mesmos continuaram assinalando esta ocorrência durante a pesquisa. Da mesma forma, houve o registro em média de seis (25%) pessoas queixando-se de constipação, desde a admissão até o final do experimento.



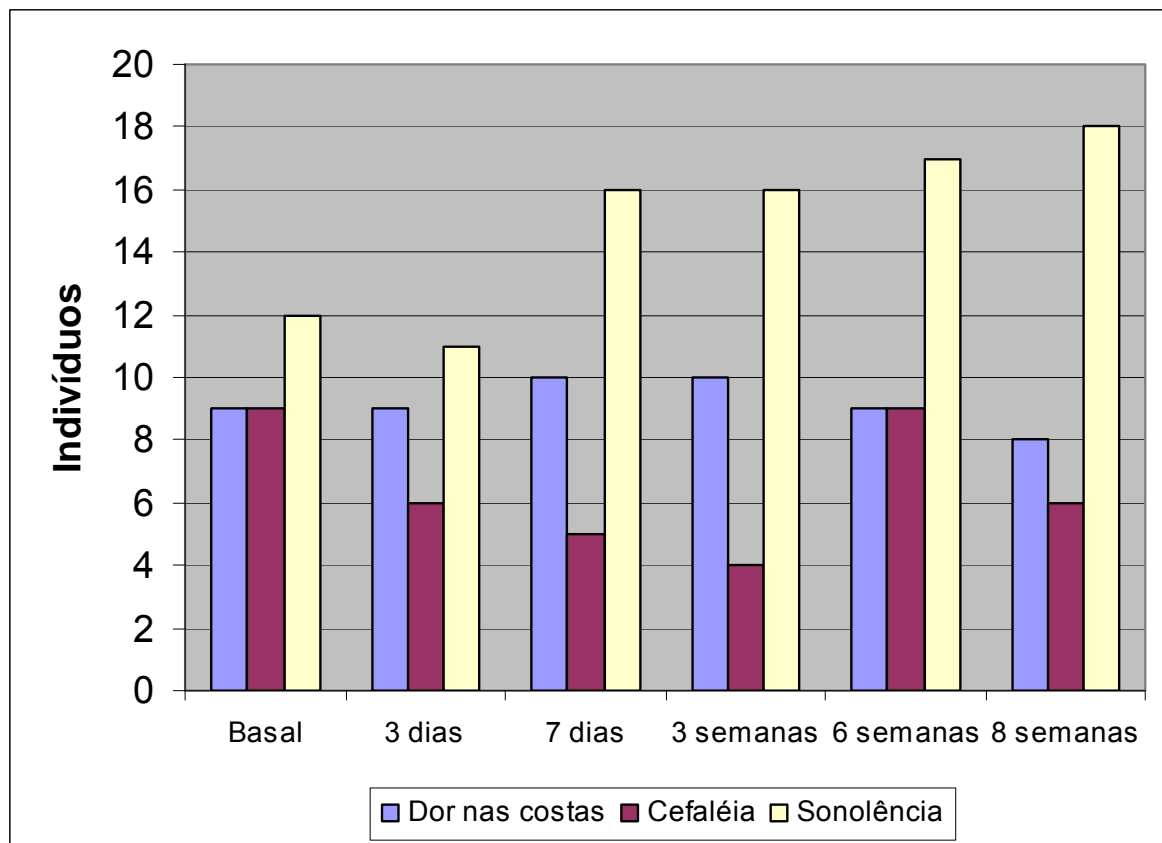
**GRÁFICO 2.** Reações adversas relatadas pelos voluntários antes, durante e após o uso da farinha da casca de maracujá

O gráfico 3 apresenta os resultados da avaliação de dor nas costas, cefaléia e sonolência. Dor nas costas é uma queixa freqüente entre adultos, em geral relacionadas à má postura desde a infância e adolescência, e à falta de exercícios físicos adequados. Aproximadamente 25% dos voluntários queixaram-se de dor nas costas, porém todos estes assinalaram este item desde a avaliação basal, de modo que o uso da farinha de maracujá não pode ser associado a esta queixa dos pacientes.

Outra queixa assinalada com freqüência pelos pesquisados foi a presença de cefaléia, especialmente pelas mulheres. Na avaliação basal nove pessoas queixaram-se de dor de cabeça, mas ao longo do experimento estas queixas diminuíram para seis ocorrências. Esta reação não se mostrou associada ao uso do suplemento alimentar, pois todas as pessoas que a assinalaram o fizeram desde o

início, antes do início do experimento com a administração da farinha da casca de maracujá.

Por outro lado, uma queixa assinalada inicialmente por um terço dos voluntários (12 pessoas), teve um considerável aumento durante a experiência: trata-se do aumento da sonolência relatado pelos participantes da pesquisa. Ao final do experimento, metade (50%) das pessoas relatou um aumento da sonolência. Este fato está ligado ao uso da farinha da casca de maracujá, pois as propriedades sedativas da planta já são conhecidas há muito tempo, especialmente quando se utiliza a infusão ou tintura das folhas (OLIVEIRA et al., 2002).



**GRÁFICO 3.** Relato de reações adversas pelos indivíduos, durante o uso do suplemento alimentar

A casca de maracujá é rica em pectina, uma fração de fibra solúvel capaz de ligar-se à água e formar compostos de alta viscosidade, conferindo-lhe efeitos fisiológicos peculiares (SANDERSON, 1981). A hidratação da fibra ocorre pela adsorção de água à sua superfície ou pela incorporação ao interstício macromolecular (SCHWEIZER; WURSCH, 1991). Na mucosa intestinal há formação de uma camada gelatinosa, que altera a difusão e absorção de nutrientes. Em função dessa maior viscosidade do conteúdo entérico, efeitos críticos regulam a resposta metabólica à carga de nutrientes (BROWN; KELLEHER; LOSOWSKY, 1979; SCHNEEMAN, 1986), como por exemplo, o decréscimo na absorção de carboidratos pelo organismo, mecanismo que pode explicar sua ação hipoglicemiante (TROWELL, 1978).

Este ensaio clínico demonstrou que o uso da farinha da casca de *P. edulis* em pacientes sadios não apresentou efeitos toxicológicos que inviabilizem seu uso, embora não garantam a ausência de reações adversas.

Durante as avaliações intermediárias, realizadas no terceiro e no sétimo dias, assim como na terceira e sexta semanas de administração do produto, não foram observadas variações estatisticamente significantes nos parâmetros bioquímicos e hematológicos avaliados. Esse ensaio clínico demonstrou que o uso da farinha da casca de *Passiflora edulis* pode ser testado com segurança para avaliação de sua eficácia para avaliação de suas propriedades farmacológicas. Entretanto, esses resultados não garantem ausência de reações adversas, especialmente aquelas de baixa ocorrência, que somente seriam observadas após utilização por centenas ou milhares de pacientes. Desse modo, é importante manter um programa de farmacovigilância durante a fase de comercialização do produto (FERREIRA, 2006).

O uso do produto foi bem tolerado, e os exames efetuados não evidenciaram sinais de toxicidade nos diversos órgãos e sistemas avaliados, pois não foram observadas variações estatisticamente significantes ( $p < 0,05$ ) quando se comparou a avaliação do período basal com a avaliação realizada após o término da administração, o que sugere que o produto poderá ser utilizado em futuros estudos farmacológicos.

## 6 CONCLUSÕES

- ✓ O estudo toxicológico clínico do uso da farinha da casca de *Passiflora edulis*, utilizando uma ingesta diária de 30g, durante sete (7) dias, para avaliação da toxicidade aguda, e oito (8) semanas, para avaliação da toxicidade sub-crônica, não apresentou alterações estatisticamente significantes para os parâmetros avaliados.
  
- ✓ O uso do produto foi bem tolerado pelos voluntários, não sendo relatadas reações adversas durante o período avaliado que pudessem comprometer sua utilização, na quantidade ingerida, podendo sugerir seu consumo como suplemento dietético.
  
- ✓ Este estudo servirá de subsídio para a realização de estudos futuros, uma vez que demonstrou não haver toxicidade aguda ou sub-crônica na utilização da farinha da casca de *Passiflora edulis*, na quantidade utilizada neste estudo.



## REFERÊNCIAS

AGRA, M. F.; FREITAS, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p.114-140. 2007.

ALLER, R.; ANTONIO, L. D.; IZAOLA, O.; CALLE, F.; OLMO, L.; FERNANDEZ, L.; ARRANZ, T.; GONZALEZ, H. J. M. Effect of soluble fiber intake in lipid and glucose levels in healthy subjects: a randomized clinical trial. **Diabetes Reserch Clinical**, v. 65, n. 1, p. 7-11, 2004.

ALMEIDA, J.V.; ALMEIDA, I. M. G. Como viabilizar a prática da atenção farmacêutica ao diabético. **Racine**, ano XIII Janeiro/fevereiro, 2003.

ALVES JUNIOR, A.; FONTES, D. A.; MELO, V. A. ; MACHADO, M. C. C.; CRUZ, J. F.; SANTOS, E. A. S. HIPERTENSÃO PORTAL ESQUISTOSSOMÓTICA: influência do fluxo sangüíneo portal nos níveis séricos das enzimas hepáticas. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 40, n. 4, out./dez. 2003.

AMATO, V. S. Utilização do isotionato de pentamidina para o tratamento da leishmaniose mucosa. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 30, n. 1, p. 529-530, 1997.

ANDERSEN, O.; ANDERSEN, V. U. **As frutas silvestres brasileiras**. 3. ed. São Paulo: Globo, 1989. 203 p.

ARAÚJO, I. M. L. **Avaliação do efeito hipoglicemiante da *Citrullus vulgaris* scharad (Melancia) em indivíduos diabéticos tipo 2 e normais**. João Pessoa, 1999. 140p. Dissertação (Mestrado em Ciências da Nutrição) – Universidade Federal da Paraíba.

BARBOSA-FILHO J.M.; VASCONCELOS, T. H. C.; ALENCAR, A. A.; BATISTA, L. M.; OLIVEIRA, R. A. G.; GUEDES, D.N.; FALCÃO, H. S.; MOURA, M. D., DINIZ, M. F. F. M.; MODESTO-FILHO, J. Plants and their active constituents from South, Central, and North America with hypoglycemic activity. **Revista brasileira de farmacognosia**, n. 15, v. 1, p. 392-413, 2005.

BARBOSA-FILHO, J. M.; NASCIMENTO-JÚNIOR, .F.A.; TOMAZ, A.C.A.; ATHAYDE-FILHO, P. F.; SILVA, M. S.; CUNHA, E. V. L.; SOUZA, M. F. V.;

BATISTA, L. M., DINIZ, M. F. F. M. Natural products with antileprotic activity. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 141-148, 2007.

BATISTA, M.; RODRIGUES, C. J. O. Alterações Metabólicas. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 3, Supl. 1, Agosto de 2004.

BELISLE, J. et al. Scientific concepts of functional foods in European consensus document. **British Journal of Nutrition**, v. 23, n. 1, p. 23-32, 1998.

BERNE, R. M., LEVY, M.N. **Fisiologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 253. 2006.

BRASIL. SECRETARIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 116/96. Normas para estudos da toxicidade e da eficácia de produtos fitoterápicos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, publicada em 12/08/1996.

BRASIL. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução nº 18/99. Diretrizes básicas para análises e comprovação de propriedades funcionais e ou de saúde alegadas em rotulagem de alimentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, republicada em 03/12/1999.

BROWN, R. C.; KELLEHER, J.; LOSOWSKY, M. S. The effect of pectin on the structure and function of the rat small intestine. **British Journal of Nutrition**, London, v. 42, n. 3, p. 357-65, 1979.

BUI, L. Cianeto e Sulfeto de Hidrogênio. In: LING, L. J.; CLARK, R. F.; ERICKSON, T. B.; TRESTAIL III, J. H. **Segredos em Toxicologia**. Tradução por Célia B. Fischman e Ane R. Bolner. Porto Alegre: Artmed, 2005. 372p. Tradução de: Toxicology secrets, Hanley&Belfus, Inc., 2001.

CABRAL, V. L. R.; CARVALHO, L.; MISZPUTEN, S. J. Importância da albumina sérica na avaliação nutricional e de atividade inflamatória em pacientes com doença de Crohn+. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 38, n. 2, abr./jun. 2001.

CALLEGARO, M. G. K.; DUTRA, C. B.; HUBER, L. S.; BECKER, L. V.; ROSA, C. S.; KUBOTA, E. M.; HECKTHEUR, L. H. Determinação da fibra alimentar insolúvel, solúvel e total de produtos derivados do milho. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 25, n.1, p. 271-274, 2005.

CASTRO, J. A.; TIRAPEGUI, J.; BENEDICTO, M. L. Effects of diet supplementation with three soluble polysaccharides on serum lipids levels of hypercholesterolemic rats. **Food Chemistry**, v. 73, n. 1, p. 263-269, 2003.

CAVALCANTI, A. B.; HEINISCH, R. H.; ALBINO, E. C.; ZUNINO, J. N. Diagnóstico do Infarto Agudo do Miocárdio – Valor da Dosagem de Mioglobina Sérica Comparada com a Creatinofosfoquinase e sua Fração MB. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 70, n. 2, 1998.

CARDOSO, M. A. A. Epidemiologia das doenças crônico-Degenerativas: hipertensão arterial e diabetes *mellitus*. In: GUIMARÃES, A. F.; MEDEIROS, J. L. A.; BRASILEIRO, M. C. E. **Olhar multifacetado na saúde**. Campina Grande: EDUEP, 1999. 308 p., p. 270.

CHABARIBERY, D.; ALVES, H. S. Produção e comercialização de limão, mamão, maracujá e melancia em São Paulo. **Informações Econômicas**, v.31, n.8, p. 43-51, 2001.

CHAN, H. T. Passion fruit, papaya and guava juices. In: NAGY, S.; CHEN, C. S.; SHAW, P. E. (Eds). **Fruit juice processing technology**. Auburndale (Flórida): Agscience, 1993. p. 334-348.

CHANDALIA, M; GARG, A; LUTJOHANN, D; BERGAMAN, K. V; GRUNDY, S. M; BRINKLEY, L.J. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes *mellitus*. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 19, p. 1392–8, 2000.

CHAU, C.F.; HUANG, Y.L. Characterization of passion fruit seed fibres: a potential fibre source. **Food Chemistry**, China, v. 85, n. 1, p.189-194, 2004.

CHAUDAHARI, R. F. Foods of the future: the impact of functional foods in the cereal industry, **Cereal Foods World**, v. 44, n. 2, p. 93-5, 1999.

CONTROLE do diabetes através da casca de maracujá. Disponível em: <<http://www.diabetenet.com.br>>. Acesso em 26 de outubro de 2003.

CORRÊA, M. P. **Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1984. v. 5.

COSTA, N. M. B.; BORÉM, A. **Biotecnologia em nutrição – saiba como o DNA pode enriquecer os alimentos**. São Paulo: Nobel, 2003.

DINIZ, M.F.F. M et al. Maracujá (*Passiflora edulis e Passiflora alata*): Enfoque popular x enfoque científico. In: **ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE/UFPB**, 1, 1. João Pessoa. 1992. Anais... p. 76.

DINIZ, M. F. F. M.; OLIVEIRA, R. A. G.; MEDEIROS, A. C. D.; MALTA JÚNIOR, A. **Memento fitoterápico – As plantas como alternativa terapêutica: aspectos populares e científicos**. João Pessoa: ed. Universitária/UFPB. P.119-122. 1998.

DUFFY, S. J.; KEANEY JUNIOR, J. F.; HOLBROOK, M.; GOKCE, N; SWERDLOFF, P. L.; FREI, B.; VITA, J. A. Short and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. **Circulation**, v.104, n. 1, p.151-156, 2001.

FAILACE, R. **Hemograma: manual de interpretação**. 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003. 298 p.

FETT, C. A.; FETT, W. C. R.; OYAMA, S. R.; MARCHINI, J. S. Composição corporal e somatótipo de mulheres com sobrepeso e obesas pré e pós-treinamento em circuito ou caminhada. **Revista Brasileira de Medicina e Esporte**, v. 12, n. 1, 2006.

FERRARI, C. K. B.; TORRES, E. A. F.S. Novos compostos dietéticos com propriedades anticarcinogênicas. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 48, n. 1, p. 375-382, 2002.

FERRARI, C. K. B.; TORRES, E. A. F.S. Biochemical pharmacology of functional foods and prevention of chronic disease of aging. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 57, n. 1, p. 251-260, 2003.

FERREIRA, E. I. Como nascem e se desenvolvem os novos medicamentos. In: Silva P. **Farmacologia**. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p.213-221. 2006.

FILARDO, R. D.; PIRES NETO, C. S. Indicadores antropométricos e da composição corporal de homens e mulheres entre 20 e 39,9 anos de idade. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 3,n. 1, p. 55-62. 2001.

FRIAS, A. D.; SGARBIERI, V. C. Guar gum effects on blood serum lipids and glucose concentrations of wistar diabetic rats. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 18, n. 2, p. 60-62, 1998.

GROSS, J. L.; SILVEIRO, S. P.; CAMARGO, J. L.; REICHELT, A. J.; AZEVEDO, M. J. Diabetes Melito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. São Paulo, **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 46, n. 1, fevereiro 2002.

GUERTZENSTEIN, S. M. J.; SABBA-SRUR, A. U. O. Uso da casca de maracujá (*Passiflora edulis*, f. flavicarpa, DEG) cv amarelo na alimentação de ratos (*rattus norvergicus*) normais e diabéticos. **Revista Cadernos do Centro Universitário São Camilo**, v. 10, n. 2, p. 213-218, 2002.

HARRINGTON, M. E.; FLYNN, A.; CASHMAN, K. D. Effects of dietary fiber extracts on calcium absorption in the rat. **Food Chemistry**, v. 65, n. 1, p. 221-227, 2001.

HASLER, C. M. Functional Foods: their role in disease prevention and health promotion. **Food Technology**, v. 52, n. 11, p. 63-70, 1998.

HEDGE, G. A.; COLBY, H. D.; GOODMAN, R. L.; CHAVES, R. T. **Fisiologia Endócrina Clínica**. Tradução por Carlos Henrique Cosendey et al. Rio de Janeiro: Interlivros, 1997. 380 p., p. 250-252. Tradução de Clinical Endocrine Physiology.

HENRY, J. B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 18 ed. São Paulo: Manole, 1995.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estudo nacional da despesa familiar: tabela de composição de alimentos**. 5. ed. Rio de Janeiro, 1999. 137 p.

KWAK, N. S.; JUKES, D. J. Functional Foods. Part I: The development of a regulatory concept. **Food Control**, v. 12, n.1, p.99-107, 2001.

HSUA, P. K.; CHIENB, P. J.; CHENA, C. H.; CHAUA, C. F. Carrot insoluble fiber-rich fraction lowers lipid and cholesterol absorption in hamsters. **LWT - Food Science and Technology**, v. 39, n.1, p. 37-342, 2006. disponível em: <http://www.abeso.org.br>, acessada em 25 de março de 2008.

LAIKON, D.; ARNAULT, N.; BERTRAI, S.; PLANELL, R.; CLERO, E.; HERCBERG, S.; BOUTRON-ROUULT, M.C. Dietary fiber intake and risk factors for

cardiovascular disease in French adults. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 82, n. 1, p. 1185-1194, 2005.

LAJOLO, F. M. Alimentos funcionais: uma visão geral. In: DE ANGELIS, R. C. **Importância de alimentos vegetais na proteção da saúde: fisiologia de nutrição protetora e preventiva de enfermidades Degenerativas**. São Paulo: Atheneu, 2001.

LIMA, M.S.S. **Intoxicações agudas em pronto-atendimento em pediatria**. São Paulo: Medsi, 2000. p. 707.

LIMA, A.O.; SOARES, J.B.; GRECO, J. et al. **Métodos de Laboratório Aplicados à Clínica**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 126–129, 2002.

LING, L. J.; CLARK, R. F.; ERICKSON, T. B.; TRESTAIL III, J. H. **Segredos em Toxicologia**. Tradução por Célia B. Fischman e Ane R. Bolner. Porto Alegre: Artmed, 2005. 372p. Tradução de: *Toxicology secrets*, Hanley&Belfus, Inc., 2001.

LOTTENBERG, A. M. P.; NUNES, V. S.; NAKANDAKARE, E. R.; NEVES, M.; BERNIK, M.; SANTOS, J. E.; QUINTÃO, E. C. R. Eficiência dos ésteres de fitoesteróis alimentares na redução dos lipídes plasmáticos em hipercolesterolêmicos moderados. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 79, n. 1, p. 1-4, 2002.

MALBERGIERA, A.; OLIVEIRA JÚNIOR, H. P. Sertralina e pancreatite aguda: relato de caso. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 26, n.1, p. 39-40, 2004.

MALUF, E. et al. Avaliação do efeito hipnótico-sedativo e da toxicidade de *Passiflora edulis* Sims em ratos e em humanos. In: **Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**, 10, São Paulo. 1988. Anais... 03. Resumo.

MARTINS, E. Maracujá para diabéticos. **Ciência Hoje**, Rio de Janeiro, n. 198, outubro de 2003.

MATOS, L. L.; MARTINS, I. S. Consumo de fibras alimentares em população adulta. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 34, n. 1, p. 50-55, 2000.

MATOS, G. C.; ROZENFELD, S. Avaliação do uso de albumina humana em hospital do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.21, n.4, jul./ago. 2005

MATSUURA, F. C. A. U.; FOLEGATTI, M. I. S.; MIRANDA, M. S.; MENEZES, H. C. Efeito da trituração e imersão em água na redução dos compostos cianogênicos do albedo de maracujá amarelo. **Revista brasileira de toxicologia**, v.18, n. 1, p. 63-69, jul. 2005.

MEDEIROS, K. C. P.; MONTEIRO, J.C.; DINIZ, M. F. F. M.; MEDEIROS, I. A.; SILVA, B. A.; PIUVEZAM, M.R. Effect of the activity of the Brazilian polyherbal formulation: *Eucalyptus globulus Labill*, *Peltodon radicans Pohl* and *Schinus terebinthifolius Radd* in inflammatory models. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 23-28, 2007.

MEDINA, J. C. Subprodutos. In: MEDINA, J. C. et al. **Maracujá: produção e comercialização**. Campinas: Instituto de Tecnologia de alimentos, 1980. p. 145-148.

MEDINA, J. C. **Alguns aspectos tecnológicos das frutas tropicais e seus produtos**. São Paulo: Secretaria de Agricultura e Abastecimento de São Paulo, 1981. 295 p. (Série Frutas Tropicais).

MELITO, I.; QUEIROZ NETO, A.; BECHARA, G.H. Avaliação toxicológica do infuso de maracujá (*Passiflora edulis Sims*) administrado de forma aguda e subaguda, por v.o. em ratos e suínos. In: **SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL**, 10, São Paulo. 1988. Anais... 09. Resumo.

MENDES, F. T. Fígado e drogas. In: DANI, R.; CASTRO, L. P. **Gastroenterologia clínica**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.1035-1042, 1988.

MILHEIRO, A.; DIOGO, C.; LAPA, P.; CUNHA, M. J.; MANSO, E.; MARTINS, L.; MARTIRES, E.; LIMA, J. P.; SOUSA, F. C. Alterações precoces das enzimas hepáticas após colecistectomia. **Jornal Português de Gastroenterologia**, v. 11, n.1, p. 19-24, 2004.

MILLER, O.; GONÇALVES, R. R. **Laboratório para o clínico**. 8 ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1999. 607 p.

MILNER, J. A. Functional foods: the US perspective. **American Journal of Clinical Nutrition**. v. 71 (suppl), p. 1654S-1659S, 2000.

MORAES, M.O.; BEZERRA, F. A. F.; LOTUFO, L.C.; PESSOA, C.; MORAES, M. E. A. Avaliação clínica da eficácia e segurança de fitoterápicos no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Fitomedicina Científica**. p:30-39. 2004.

MOREIRA, R. O.; SANTOS, R. D.; MARTINEZ, L.; SALDANHA, F. C.; PIMENTA, J. L. A. C.; FEIJÓ, J.; JAHNKE, N.; MANGILE, O. C., KUPFER, R. Perfil Lipídico de Pacientes Com Alto Risco para Eventos Cardiovasculares na Prática Clínica Diária. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, v. 50, n. 3, junho 2006.

NICOLETTI, M. A. Fitoterapia: *Curcuma zedoaria (christm) Roscoe*, uma possibilidade terapêutica como antifúngico de uso tópico. **Pharmacia Brasileira**, v. 38, n. 2, p. 89-91, 2003.

NOBLAT, A. C. B.; LOPES, M. B.; LOPES, G. B.; LOPES, A. A. Complicações da Hipertensão Arterial em Homens e Mulheres Atendidos em um Ambulatório de Referência. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 83, n. 4, 2004.

OLIVEIRA, L. F.; NASCIMENTO, M. R. F.; BORGES, S. V.; RIBEIRO, P.C.N.; RUBACK, V. R. Aproveitamento alternativo da casca do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*) para produção de doce em calda. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 22, n. 3, p. 259-262, 2002.

OLIVEIRA, M. M.; CAMPOS, A. R. N.; DANTAS, J. P.; GOMES, J. P.; SILVA, F. L. H. Isotermas de dessorção da casca do maracujá (*Passiflora edulis* Sims): determinação experimental e avaliação de modelos matemáticos. **Ciência Rural**, Santa Maria, v.36, n.5, p.1624-1629, set-out, 2006.

PAULA, F. J. A.; FOSS, M. C. Tratamento da hipercalcemia e hipocalcemia. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 36, n. 1, p. 370-374, 2003.

PETRY, R. D.; REGINATO, F.; DE PARIS, F.; GOSMANN, G.; SALGUEIRO, J. B.; QUEVEDO, J.; KAPCZINSKI, F.; OSTEGA, G. G.; SCHENKEL, E. P. Comparative pharmacological study of hidroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. **Phytoterapy Reaearch**, v. 15, n. 3, p. 162–167, 2001.

RAMOS, A. T.; CUNHA, M. A. L.; SABBA-SRUR, A. U. O.; PIRES, V. C. F.; CARDOSO, M. A. A.; DINIZ, M. F. F. M.; MEDEIROS, C. C. M. Uso de *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* na redução do colesterol. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 4, p. 592-597, out./dez. 2007.

ROBERFROID, M. D. The bifidogenics nature of chicory inulin and its hydrolysis products. **Journal of Nutrition**, v. 128, n. 1, p. 1-9, 1998.



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

ROCHA, R.; COTRIM.; H. P.; SIQUEIRA, A. C.; FLORIANO, S. Fibras solúveis no tratamento da doença hepática gordurosa não-alcoólica: estudo piloto. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 44, n. 4, out/dez 2007.

SABBA-SRUR, A. U. O.; GUERTZENSTEIN, S. M. J. Uso da farinha da casca do maracujá (*Passiflora edulis*, f.flavicarpa, DEG) na alimentação de ratos adultos da linhagem Wistar (*Rattus norvegicus* var. Albinus, Rodentis mammalia) diabéticos e normais. **Anais do I Congresso Latino Americano de Nutrição Humana**, Gramado-RS, v. 1, n. 1, p. 95. 1999.

SALGADO, S. M.; GUERRA, N.B.; MELO FILHO, A.B. Polpa de fruta congelada: efeito do processamento sobre o conteúdo de fibra alimentar. **Revista de Nutrição**, v.12, n.3, p. 303-308, 1999.

SANDERSON, G. R. Polysaccharides in Foods. **Food Technology**. V. 35, n.7, p. 50-57, 83. 1981.

SANTOS, Z. M. S.; SILVA, R. M.; BECKER, S. L. M. Avaliação do Índice de Massa Corporal (IMC) em mulheres hipertensas. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 16, n. 2, p. 34-38, 2003.

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

SCHWEIZER, T. F.; WURSCH, P. The physiological and nutritional importance of dietary fibre. **Experientia**, v. 47, n. 1, p. 181-186, 1991.

SGARBIERI, V. C.; PACHECO, M. T. B. Revisão: Alimentos Funcionais Fisiológicos. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 27, n. 2, p. 7-19, 1999.

SILVA, E. J. R.; AGUIAR, F. J. S.; GONÇALVES, E. S.; SOUSA, I. M. V.; DIMECH, G. S.; FRAGA, M. C. C. A.; COELHO, M. C. O. C.; WANDERLEY, A. G. Avaliação do tratamento subcrônico com o extrato hidroalcoólico de *Calendula officinalis* L. sobre os parâmetros bioquímicos e hematológicos em ratos Wistar. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 2, p. 88-93, abr/jun. 2005.

SILVA, M. B.; MENDEZ, M.H.M.; DERIVI, S.C.N. Efeito hipoglicêmico de alimentos ricos em fibra solúvel. Estudo com jiló (*Solanum gilo*, Raddi). **Alimentos e Nutrição**, São Paulo, v. 9, n. 3, p. 53-64, 1988.

SILVA, S. R.; MERCADANTE, A. Z. Composição de carotenóides de maracujá-amarelo (*Passiflora edulis* flavicarpa) in natura. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v. 22, n. 3, p. 254-258, 2002.

SOARES, J. L.M. F.; PASQUALOTTO, A. C.; ROSA, D. D.; LEITE, V. R. S. **Métodos diagnósticos – consulta rápida**. Porto Alegre: Artmed Editora. 2002.

SOARES, A. K. A.; CARMO, G.C.; QUENTAL, D.P.; NASCIMENTO, D. F.; BEZERRA, F. A .F.; MORAES, M. O.; MORAES, M. E. A. Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo *Mikania glomerata*, *Grindelia robusta*, *Copaifera Officinalis*, *Myroxylon toluifera*, *Nasturtium officinale*, própolis e mel em voluntários sadios. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 4, p. 447-454, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diagnósticos e Classificação do diabetes *mellitus* e Tratamento do Diabetes Tipo 2. Recomendações da Sociedade Brasileira de Diabetes. Disponível em: <<http://www.Diabetes.org.br/Diabetes/consenso/consensos.html>>. acesso em 25 de jun 2007.

SODRÉ, F. L.; COSTALL, J. C. B.; LIMA, J. C. C. Avaliação da função e da lesão renal: um desafio laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 43, n.5, set./out. 2007.

SOUSA, M.P. et al. **Constituintes Químicos Ativos de Plantas Medicinais Brasileiras**. Fortaleza: Edições UFC/Laboratório de Produtos Naturais, 1991. p. 355-361.

SPOSITO, A. C.; CARAMELLI, B.; FONSECA, F. A. H.; BERTOLAMI, M. C. IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, Supl. I, 2007.

TAVARES, J. P.; MARTINS, I.L.; VIEIRA, A. S.; LIMA, F. A. V.; BEZERRA, F. A. F.; MORAES, M. O.; MORAES, M. E. A. Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico a base de associações de plantas, mel e própolis. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 3, p. 350-356, 2006.

TROWELL, H. C. Diabetes *mellitus* and dietary fiber of starch foods. **The American Journal of Clinical Nutrition**. V. 31, n. 2, p. 53-62, 1978.

TURANO, W. Estimativa de consumo diário de fibra alimentar na população adulta, em regiões metropolitanas do Brasil. **Nutrição Brasil**, n.3, p. 130-135, set/out. 2002.

TVIATOS, F.J. A. **Farmácias vivas; sistema de utilização de plantas medicinais projeto para pequenas comunidades**. 2 ed. rev. atual. Fortaleza: EUFC 1994. p. 124-132.

VALLADA, E. P. **Manual de exame de urina**. 4 ed. São Paulo: Atheneu, 1999. 245p.

VASCONCELOS, T. H. C. **Ensaio toxicológico pré-clínicos e clínicos com as folhas de *Cissus sicyoides* L. (VITACEAE)**. João Pessoa, 140 p. Tese (Doutorado). Universidade Federal da Paraíba. Centro de Ciências da Saúde. 2004.

VIGGIANO, C. E. A segunda era de ouro da nutrição: alimentos funcionais. **Nutrição profissional**, n. 1, p. 12-20, 2005.

ZACHRISSON, I. et al. Determinants of growth in diabetic pubertal subjects. **Diabetes Care**, New York, vol. 20, n. 8, p. 1261-65, August 1997.

**APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**

**TERMO DE CONSENTIMENTO**

**TÍTULO DA PESQUISA:** “ENSAIOS TOXICOLÓGICOS CLÍNICOS DA CASCA DO MARACUJÁ-AMARELO (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* Degener)”

Eu, ....., fui procurado pelo pesquisador Josimar dos Santos Medeiros, aluno do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba, para participar da pesquisa acima citada.

Durante um período de 8 semanas, deverei ingerir, diariamente, três vezes por dia, 10g de farinha de casca de maracujá. Em seis oportunidades serão realizados exames de sangue e urina, além de eletrocardiograma. Fui informado(a) que os exames a que serei submetida(o) serão gratuitos. Os resultados da pesquisa serão publicados em revistas científicas, mas o pesquisador garantiu-me que jamais meu endereço ou meu nome será identificado como participante desta pesquisa. Também estou ciente que caso tenha alguma reclamação a fazer, poderei procurar a coordenação do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, através do telefone 0\*\*83 3216 7502.

Assim, me considero satisfeito com as explicações deste documento e as explicações do pesquisador Josimar Medeiros, inclusive durante a leitura deste documento, realizada pelo mesmo, lendo devagar e claramente para meu completo conhecimento. Pude fazer perguntas durante a leitura que tiraram minhas dúvidas. Portanto, no momento concordo em participar desta pesquisa, nos termos acima descritos.

Campina Grande,

.....

Assinatura do(a) voluntário(a)

**APÊNDICE B – Questionário sobre reações adversas.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA - UFPB**

**LABORATÓRIO DE TECNOLOGIA FARMACÊUTICA - LTF**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS NATURAIS E SINTÉTICOS  
BIOATIVOS**

**PESQUISA:** “ENSAIOS TOXICOLÓGICOS CLÍNICOS, DA CASCA DO MARACUJÁ-AMARELO (*Passiflora edulis*, f. *flavicarpa* Degener)

Voluntário: \_\_\_\_\_ Início da pesquisa: \_\_\_\_\_

<b>Efeitos (Aparelho cardio-respiratório)</b>	<b>Assinalar</b>	<b>Data</b>	<b>Hora</b>	<b>Última dose (hora)</b>
Tosse				
Falta de ar				
Expectoração				
Narinas secas				
Taquicardia (aumento dos batimentos cardíacos)				
Dor precordial (dor no tórax)				
Dor no braço				
Outros (descrever)				

<b>Efeitos (Aparelho genito-urinário)</b>	<b>Assinalar</b>	<b>Data</b>	<b>Hora</b>	<b>Última dose (hora)</b>
Disúria (dor ao urinar)				
Poliúria (aumento do número de micções)				
Dor nas costas				
Dor nos testículos				
Cólica uterina anormal				
Corrimentos				
Outros (descrever)				

<b>Efeitos (gastro-intestinais)</b>	<b>Assinalar</b>	<b>Data</b>	<b>Hora</b>	<b>Última dose (hora)</b>
Apetite alterado (+,-)				
Náusea (mal-estar)				
Erução (arrotar)				
Azia (queimação no estômago)				
Vômitos				
Diarréia				
Constipação (prisão-de-ventre)				
Cólicas na barriga				
Outros (descrever)				





MINISTÉRIO DA SAÚDE  
Conselho Nacional de Saúde  
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

Anexo A

FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS				FR-069585	
Projeto de Pesquisa Ensaio toxicológicos clínicos, fase 1, da casca do maracujá-amarelo ( <i>Passiflora edulis f. flavicarpa</i> ), como alimento com propriedade de saúde					
Área de Conhecimento 4.01 - Medicina			Grupo Grupo III	Nível Não se Aplica	
Área(s) Temática(s) Especial(s)				Fase Fase I	
Unitermos toxicologia clínica, alimento funcional, maracujá					
Sujeitos na Pesquisa					
Nº de Sujeitos no Centro 28	Total Brasil 28	Nº de Sujeitos Total 28	Grupos Especiais		
Placebo NÃO	HIV / AIDS NÃO	Wash-out NÃO	Sem Tratamento Específico NÃO	Banco de Materiais Biológicos NÃO	
Pesquisador Responsável					
Pesquisador Responsável JOSIMAR DOS SANTOS MEDEIROS		CPF 015.567.907-40	Identidade 1547531 SSPPB		
Área de Especialização FARMACIA/BIOQUIMICA		Maior Titulação MESTRADO	Nacionalidade BRASILEIRA		
Endereço RUA EDSON DO Ó, 86		Bairro CENTENÁRIO	Cidade CAMPINA GRANDE - PB		
Código Postal 58107-733	Telefone 83 - 3341 2293 /	Fax 83 - 3341 7101	Email jsm907@yahoo.com.br		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não.					
Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima.					
Data: ____/____/____			Assinatura _____		
Instituição Onde Será Realizado					
Nome Universidade Estadual da Paraíba - UEPB		CNPJ 12.671.814/0001-37	Nacional/Internacional Nacional		
Unidade/Órgão Depto de Farmácia		Participação Estrangeira NÃO	Projeto Multicêntrico NÃO		
Endereço Av. das Baraunas 351		Bairro Campus Universitário	Cidade Campina Grande - PB		
Código Postal 58109-75	Telefone 83 3153373	Fax	Email cep@uepb.edu.br		
Termo de Compromisso					
Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.					
Nome: _____			Assinatura _____		
Data: ____/____/____					
Patrocinador					
Nome NÃO SE APLICA			CNPJ		
Endereço		Bairro	Cidade		
Código Postal	Telefone	Fax	Email		
Responsável		Cargo / Função			

O Projeto deverá ser entregue no CEP em até 30 dias a partir de 24/08/2005. Não ocorrendo a entrega nesse prazo esta Folha de Rosto será INVALIDADA.

⏪ Voltar

IMPRIMIR



## Anexo B

**Andamento do projeto - CAAE - 0081.0.133.000-05**

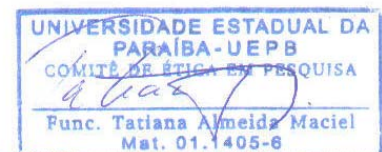
**Título do Projeto de Pesquisa**  
Ensaio toxicológicos clínicos, fase 1, da casca do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis f. flavicarpa*), como alimento com propriedade de

Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na
Aprovado no CEP	31/08/2005 00:00:00	21/09/2005 13:35:44	31/08/2005 00:00:00	

Descrição	Data	Documento	Nº do Doc
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	24/08/2005 17:22:59	Folha de Rosto	FR-69585
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	31/08/2005 09:43:07	Folha de Rosto	0081.0.133.000-05
3 - Protocolo Aprovado no CEP	21/09/2005 13:35:44	Folha de Rosto	0081.0.133.000-05

**Voltar**

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAIBA - UEPB





**30 ANOS**  
(1976-2006)

**Sociedade Brasileira de Farmacognosia**  
Revista Brasileira de Farmacognosia  
www.sbfgnosia.org.br

88  
Anexo C

### DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins que o artigo intitulado “**Ensaio toxicológico clínico da casca do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis*, f. *flavicarpa*), como alimento com propriedade de saúde**” de autoria de Josimar dos Santos Medeiros, Margareth de Fátima F. Melo Diniz, Armando Ubirajara Oliveira Sabaa Srur, Marcelo Barbosa Pessoa foi aceito e será publicado na Revista Brasileira de Farmacognosia.

João Pessoa, 07 de abril de 2008

Prof. Dr. Emídio V. Leitão da Cunha

Editor Associado



## Anexo D


[Imprimir - Fechar janela](#)

<b>De:</b>	"TEAC - Título de Especialista" <teac@sbac.org.br>
<b>Para:</b>	"Josimar dos Santos Medeiros" <jsm907@yahoo.com.br>
<b>Assunto:</b>	Recebimento de Trabalho p/ RBAC
<b>Data:</b>	Fri, 14 Mar 2008 09:54:23 -0300

<b>Sociedade Brasileira de Análises Clínicas</b>	
<b>Protocolo de e-mail enviado</b>	
<b>Protocolo Nº:</b>	141/2008
<b>Enviado por:</b>	Ronaldo Rodrigue
<b>Aos cuidados de:</b>	Josimar dos Santos Medeiros
<b>Enviado em:</b>	14/03/2008
<b>Possui anexos?</b>	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não
<b>Nomes dos arquivos anexados:</b>	

**Rio de Janeiro, 14 de março de 2008**

**Ilmo.Sr.  
Dr. JOSIMAR DOS SANTOS MEDEIROS**

Prezado Doutor,

Recebemos seu trabalho intitulado "**Avaliação das atividades hipoglicemiantes e hipolipemiantes da casca do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis*, f. *flavicarpa*)**", em 26/12/2007, que foi encaminhado ao Conselho Editorial da RBAC, o mesmo até a presente data encontra-se em avaliação com um Consultor Científico.

Sem mais para o momento, firmamo-nos.

Atenciosamente,  
Dr. Mateus Mandu de Souza  
Diretor da RBAC



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)