

ESTUDO DE CASO SOBRE O EFEITO PROTETOR DO EXTRATO DE FLOR DE PASSIFLORA INCARNATA L NAS DOENÇAS DE PARKINSON E ALZHEIMER

Lucas Guilherme Ribeiro

Bacharel em Química, graduado pela UNIFACP- Faculdade de Paulínia.

Maria do Carmo Santos Guedes

Doutora, Professora do Centro Universitario de Paulínia (UNIFACP)

RESUMO

Passiflora é o gênero da planta pertencente à família Passifloraceae; tal espécie que é comumente conhecida no Brasil como “Maracujá”. Uma poderosa espécie de tal gênero é a *Passiflora Incarnata* L, ou “maracujá-vermelho”. Seu uso mais tradicional é o uso de suas folhas em forma de chá, para ser bebido como um calmante indutor do sono. O vigente trabalho visa fazer um estudo de caso sobre a *Passiflora Incarnata* L, desde suas considerações químicas, botânicas, usos medicinais e sua relevância no tratamento do Alzheimer e Parkinson.

Palavras-chave: *Passiflora Incarnata* L, doenças de Parkinson, doenças de Alzheimer, doenças neurodegenerativas.

1. INTRODUÇÃO

As doenças neurodegenerativas são um grupo diversificado de doenças do sistema nervoso. Distúrbios como Alzheimer e Parkinson são responsáveis por uma quantidade significativa e crescente de morbidade e mortalidade no mundo desenvolvido. A doença de Alzheimer (DA) é um distúrbio neurodegenerativo progressivo caracterizado por degeneração neuronal e deterioração cognitiva, especialmente em idosos. A doença de Parkinson (DP) é o distúrbio do movimento neurodegenerativo mais comum com manifestações clínicas clássicas de tremores, acinesia, rigidez e instabilidade postural.

Passiflora incarnata L (Passifloraceae) comumente conhecida como maracujá tem sido usada para o tratamento de ansiedade, insônia, epilepsia, espasmos musculares e muitas outras doenças relacionadas. As flores da paixão contêm flavonóides (0,25%) como quercetina, vitexina, isovitexina e compostos

fenólicos, alcalóides indólicos (0,1%) como harmana, harmina, harmalina, harmol, harmalol e também glicosídeos cianogênicos.

Os alcalóides harmina e harmalina são relatados como compostos antiparkinsoniano eficazes. Portanto, o presente estudo foi projetado para investigar a atividade antioxidante, antiparkinsoniana e de melhoria da memória do extrato de n-butanol rico em flavonóides de flores de *Passiflora incarnata* L. A atividade antioxidante foi avaliada usando DPPH e ensaio de eliminação de peróxido de hidrogênio.

1. CONSIDERAÇÕES BOTÂNICAS

A *Passiflora incarnata* L, conhecida como Maracujá-vermelho ou flor-dapaixão, é nativa do sudoeste da América do Norte, O vegetal é do tipo herbáceo trepadeira, e suas folhas podem atingir até 15cm, incluindo o pecíolo de até 5cm de comprimento; suas flores são largas esbranquiçadas e perfumadas. (NORTE et al., 2016; SILVA, 2017).

Suas pétalas são de coloração azul, lavanda, branca e roxa. Os frutos são de coloração marrom-avermelhado ou verde-claro, com polpa branca e sementes em abundância revestidas por arilo amarelo. As folhas apresentam cor verde, podendo ter também um aspecto verde-acastanhado (Figura 1) (NORTE et al., 2016; SILVA, 2017).



Figura 1: Flor, folha e fruto da *Passiflora Incarnata* L. Adaptado de SILVA, 2017

2. CONSIDERAÇÕES QUÍMICAS

A *Passiflora incarnata* L possui uma grande variedade de substâncias químicas de importância farmacológica, denominados de compostos bioativos, como ácidos graxos poli-insaturados, fibras, peptídeos e proteínas, vitaminas

antioxidantes, carotenoides, alcaloides e compostos fenólicos, principalmente flavonoides, identificados em diversas partes da planta, inclusive nos frutos (PEREIRA et al., 2017).

Os estudos pré-clínicos têm indicado que a *Passiflora incarnata* L, possui atividades vermífuga, antitumoral, analgésica, diurética, cicatrizante, antibacteriana, anti-inflamatória, anti-hipertensiva, antitussígena, antioxidante e ansiolítica (FONSECA et al., 2020).

2.1. FLAVONÓIDES

Flavonoides são metabólitos secundários, sintetizados por plantas e alguns fungos e nos vegetais são responsáveis pela pigmentação (vermelho, azul, roxo), pela atração de polinizadores, pela proteção contra a radiação ultravioleta, patógenos, herbívoros, entre outras funções (SOUSA, 2019). Flavonoides são os compostos fenólicos mais diversificados, apresentando estrutura básica formada por C6-C3-C6, divididos em 6 classes: flavonas, flavanonas, antocianinas, chalconas, isoflavonas e flavonóis (Figura 2).

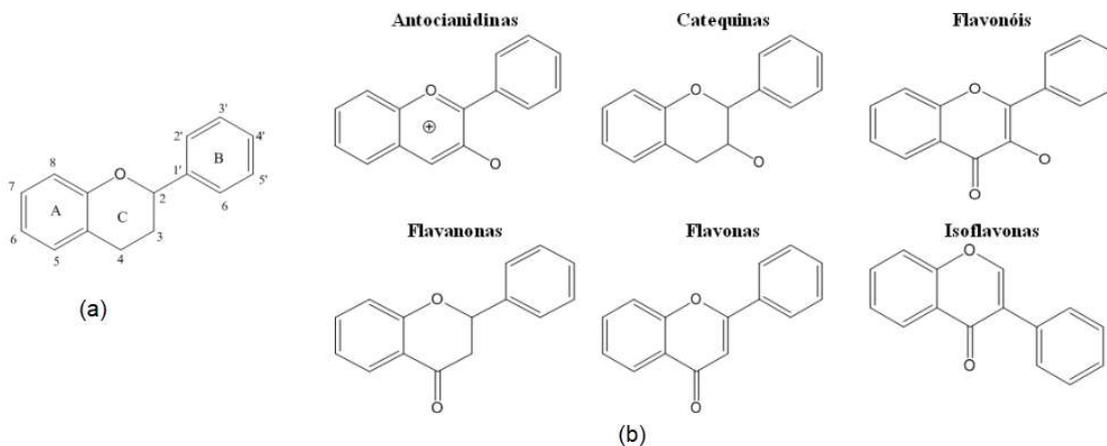


Figura 2: Estruturas químicas dos flavonoides: (a) estrutura básica; (b) classes dos flavonoides. Adaptado de SOUSA, 2019.

Os flavonoides encontrados em espécies de *Passiflora Incarnata* L são principalmente do tipo C-glicosídeos, nos quais os açúcares apresentam pouca diversificação, sendo o principal a glucose, e estão diretamente ligados ao núcleo aromático por uma ligação carbono-carbono resistente à hidrólise, apenas nas posições 6 e 8 do núcleo dos flavonoides. Os C-glicosídeos são menos solúveis em acetato de etila do que as agliconas de flavonas e podem permanecer na

fase aquosa após hidrólise. Durante hidrólise ácida, podem sofrer isomerização formando misturas de 8-C-glicosídeos e 6-C-glicosídeos (SANTOS, 2020).

Farag e colaboradores (2016) utilizaram espectroscopia de ressonância magnética nuclear e espectrometria de massa para obter uma visão mais ampla da composição química das folhas das espécies de *Passiflora incarnata* L. Os referidos autores investigaram os componentes extraídos de dezessete espécimes de *P. incarnata* obtidos de diferentes origens geográficas por meio de análises multivariadas. A composição química dos compostos fenólicos da classe das flavonas da *Passiflora incarnata* L está resumida na Tabela 1.

Tabela 1- Principais compostos fenólicos identificados na *Passiflora incarnata* L,

Classe de Compostos Fenólicos	Composto
Flavonas C-glicosiladas	Orientina Vitexina Apigenina C-hexosídeo-metil éter Isovitexina Isoorientina Isoschaftosídeo
Flavonas di- C-glicosiladas	Apigenina-6,8-di-C-glicosídeo
Flavona -C-O-glicosilada	Luteolina – 6- C-quinovosídeo/fucosídeo Luteolina-C-deoxihexosídeo-2''-O-hexosídeo Apigenina-6-C-glicosídeo-8-C-arabinosídeo Isoorientina-2''-O-glicosídeo Isoorientina-4'-O-glicosídeo Isovitexina-2''-O-glicosídeo

FONTE: Adaptado de SOUSA, 2019.

Um total de 78 metabólitos foram identificados, sendo 20 C-flavonoides, 8 O-flavonoides, 21 C- O-flavonoides, 2 glicosídeos cianogênicos e 23 conjugados de ácidos graxos. Os principais sinais nos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN-H1) e espectrometria de massas (MS) que contribuíram para a discriminação de espécies foram atribuídos aos C-flavonoides, incluindo isovitexin-2''-O-xyloside, luteolin-C-deoxihexosídeo-O-hexosídeo, schaftosídeo, isovitexina e isoorientina.

Os autores concluíram que folhas de *Passiflora incarnata* L são ricas em Cflavonoides, justificando seu uso como uma droga oficial dentro desse gênero. Em comparação com o RMN, o LC-MS mostrou-se mais eficaz na classificação amostral com base na origem genética e/ou geográfica, conforme revelado a partir de análises multivariada de dados. Na *Passiflora Incarnata* L, em maior concentração, estão as flavonas derivadas das agliconas de vitexina, isovitexina, iso-orientina e orientina (Figura 3). A vitexina e isovitexina apresentam-se em maior quantidade nas folhas no período de pré-floração e floração (Fonseca, 2013).

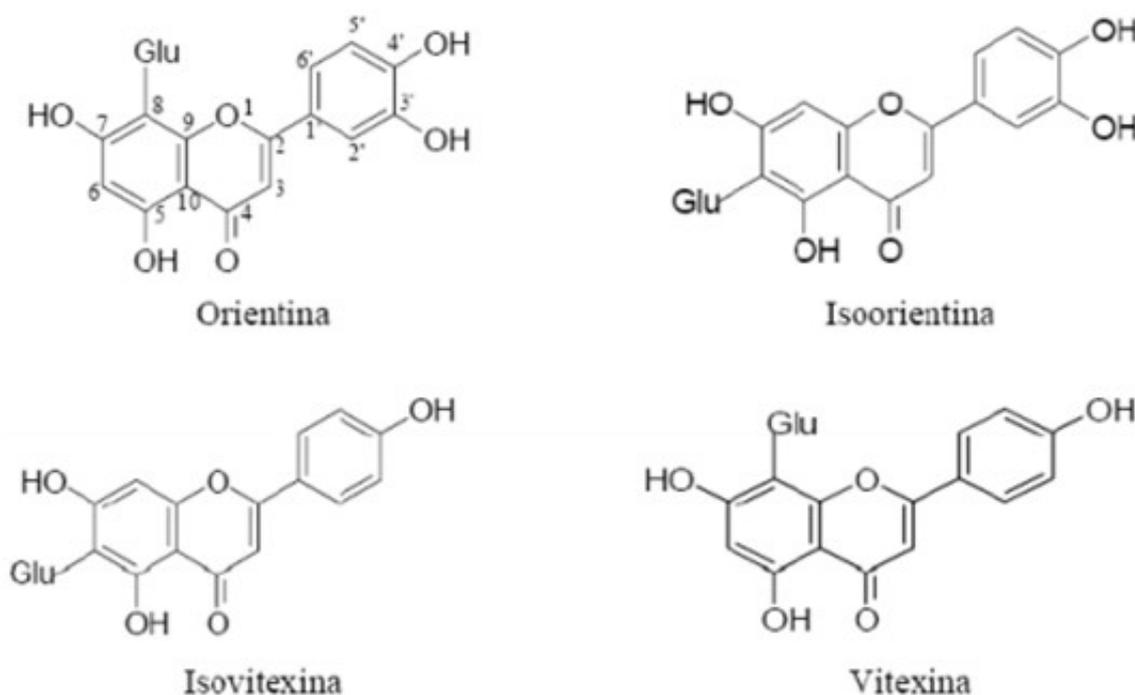


Figura 3: Principais flavonoides presentes na *Passiflora incarnata* L. Adaptado de Norte et al, 2016.

2.2. ALCALÓIDES HARMÂNICOS

Os alcaloides harmânicos como, harmana, harmol, harmina, harmalol e harmalina (Figura 4) são o segundo grupo em maior quantidade de substâncias da *Passiflora incarnata* L. (NORTE *et al.*, 2016).

Os alcaloides harmânicos fazem parte do grupo dos alcaloides β -carbonílicos, sendo compostos nitrogenados de natureza básica, contendo em sua estrutura química um anel piridínico e um anel heterocíclico condensado com um átomo de nitrogênio amínico (Figura 4) (HAMID *et al.*, 2017).

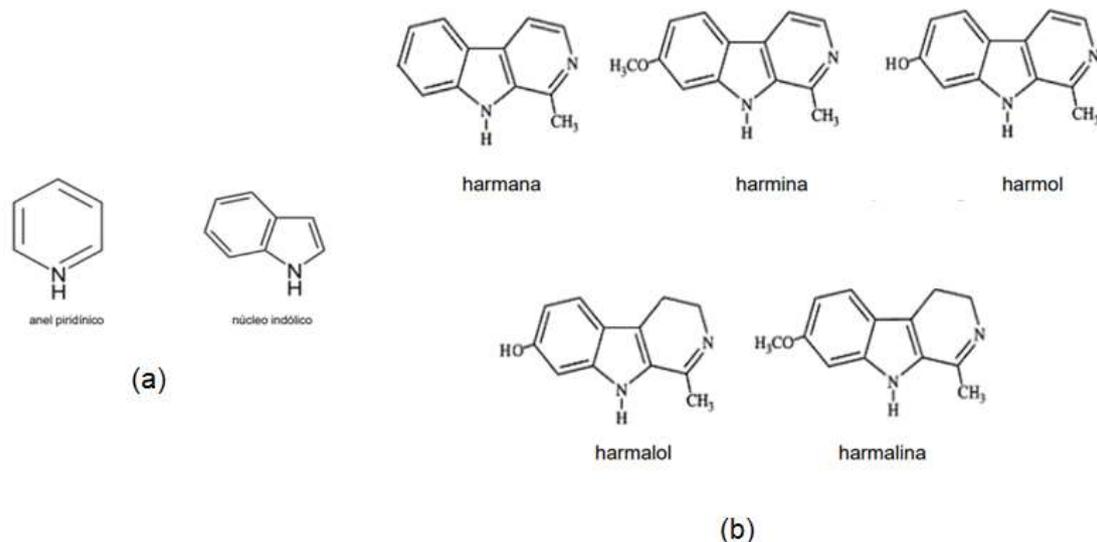


Figura 4 - Estruturas de: (a) anel piridínico (piridina) e anel heterocíclico condensado (indol) presentes nos alcaloides harmânicos; (b) alcaloides harmânicos presentes na *Passiflora Incarnata* L. Adaptado de Norte et al, 2016.

Os alcaloides harmânicos da *Passiflora Incarnata* L, são do tipo indólicos (com ação tranquilizante sobre o sistema nervoso central e ocorrem em maior teor nas folhas (LOPES et al, 2017).

Os alcaloides podem existir em solução aquosa como espécies neutras ou carregadas, dependendo do pH e temperatura da solução, sendo o pH um importante parâmetro na extração. As estruturas da harmana e da harmina têm dois sítios de dissociação: o grupo NH do anel indol (fracamente ácido) e o átomo de nitrogênio do anel da piridina (básico). Assim, em pH mais elevado, estes alcaloides devem estar na forma neutra com pouca solubilidade em água (RODRIGUES, 2013).

4. EXPERIMENTO

O experimento ministrado por Suvarna P. Ingale e Sanjay B. Kasture, tem como objetivo de caracterizar o efeito protetor do extrato padronizado da flor de *Passiflora incarnata* L na doença de Parkinson e Alzheimer, através de diversos experimentos de avaliação nootrópicas e antiparkinsonianas.

4.1. MATERIAIS E MÉTODOS

No estudo de caso para caracterizar as atividades nootrópicas e antiparksonianas provenientes do extrato de *Passiflora Incarnata* L, foram utilizados diferentes materiais e métodos que serão descritos a seguir

4.1.1. Material Vegetal

As plantas de *Passiflora Incarnata* L foram coletadas em um viveiro localizado na cidade de Pune, no estado de Maharashtra na Índia. A mesma foi identificada e autenticada pelo pesquisador botânico Dr. Dinesh Shirodkar pela Pesquisa Botânica da Índia (BSI) (Voucher No: PASSIN 3).

4.1.2. Preparação de Extratos

As folhas secas de *Passiflora Incarnata* L (100g) foram pulverizadas e maceradas com etanol por 48 horas; o extrato foi concentrado sob vácuo e evaporado até a secura. Após este procedimento o extrato foi suspenso em água e extraído sucessivamente com hexano, clorofórmio, acetato de etila e n-butanol. O extrato de n-butanol da flor de *Passiflora Incarnata* L (BEPIF) foi usado para estudos adicionais.

4.1.3. Remédios e produtos químicos

O piracetam foi obtido pela Alkums Drugs and Pharmaceutical Ltd, indústria localizada em Haridwar, Índia. A crisina foi obtida pela Sigma-Aldrich, indústria localizada em St. Louis, EUA. Levodopa foi obtida pela Alembic Ltd, indústria localizada em vadodara, Índia. O Etanol, hexano, clorofórmio, acetato de etila e n-butanol foi obtido pela S.D Fine Chem, Índia.

4.1.4. Animais

Foram utilizados camundongos albinos suíços (25-30g) e ratos Sprague Dawley (120-150g) de ambos os sexos. Os animais foram alojados em condições padrões de temperatura ($24 \pm 2^\circ\text{C}$) e umidade relativa (30-70%). O comitê de ética animal institucional aprovou os protocolos.

4.2. ANÁLISE FITOQUÍMICA QUALITATIVA

A triagem para a presença de fito constituintes foi realizada de acordo com o procedimento padrão descrito.

4.2.1. Ensaio de Fenóis Totais

O conteúdo fenólico total de BEPIF foi determinado usando o ensaio FolinCiocalteu. O Conteúdo fenólico de BEPIF foi expresso em mg equivalentes de ácido gálico/100g. Todas as amostras foram analisadas em triplicado.

4.2.2. Ensaio de Flavonoides Totais

O conteúdo total de flavonoides foi medido pelo ensaio colorimétrico de cloreto de alumínio. O conteúdo total de flavonoides de BEPIF foi expresso em mg equivalentes de Crisina/100g. As amostras foram analisadas em triplicado.

4.2.2. Ensaio de Alcaloides Totais

O conteúdo total de alcaloides foi medido pelo ensaio colorimétrico de verde de bromocresol. O teor total de alcaloides foi expresso em mg de Equivalente de Atropina/100 g. Todas as amostras foram analisadas em triplicado.

4.3. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE NOOTRÓPICA

Para avaliar a atividade nootrópica, realizou-se o experimento do labirinto em cruz elevada e reconhecimento de objetos; ambos experimentos foram realizados em triplicata.

4.3.1. Teste do Labirinto em Cruz Elevada

Foi utilizado um labirinto em cruz elevada composta por dois braços abertos (36 x 6cm) e dois braços fechados (35 x 6 x 15cm). O labirinto foi elevado a uma altura de 45cm. Os camundongos foram colocados individualmente no final do braço aberto e o tempo gasto pelo animal para entrar em qualquer um dos braços fechados (Latência de transferência) foi registrado. No primeiro dia,

os camundongos foram autorizados a explorar o labirinto em cruz por 5 minutos e enviados de volta à gaiola após o primeiro teste. A latência de transferência medida no primeiro dia serviu de parâmetro para aquisição. A latência de transferência foi expressa com pontuações após 24 horas ou uma semana para cada camundongo, calculando a taxa de inflexão.

Os camundongos foram tratados com BEPIF (150 e 300 mg/kg) e Piracetam (100 mg/kg) 30 minutos antes do primeiro teste. Cada grupo com 6 animais.

4.3.2. Teste de Reconhecimento de Objetos

O equipamento consistia de um compensado (70 × 60 × 30 cm) com piso de grade que podia ser facilmente limpo com peróxido de hidrogênio após cada tentativa. O aparelho foi iluminado por uma lâmpada de 40 W suspensa 50 cm acima da caixa. Os objetos a serem discriminados também foram confeccionados em compensado em duas formas diferentes de 8 cm de altura na cor preta.

No dia anterior ao teste, os camundongos foram autorizados a explorar a caixa (sem nenhum objeto) por dois minutos. No dia do teste na primeira tentativa (T1) dois objetos idênticos foram colocados em dois cantos opostos da caixa e a quantidade de tempo que cada camundongo levou para completar 20 segundos de exploração do objeto foi registrada. A exploração foi considerada direcionar o nariz a uma distância <2 cm do objeto e/ou tocá-lo com o nariz. Durante a segunda tentativa (T2, 90 min após T1) um dos objetos apresentados na tentativa T1 foi substituído por um novo objeto e os camundongos foram deixados na caixa por 5 min. O tempo gasto na exploração do familiar (F) e do novo objeto (N) foram registrados separadamente e o índice de discriminação foi calculado.

Os camundongos foram tratados com veículo, BEPIF (150 e 300 mg/kg) e Piracetam (100 mg/kg) 30 minutos antes do primeiro teste. A segunda tentativa foi realizada 90 minutos após a primeira tentativa. Cada grupo consistia em 6 animais.

4.4. Avaliação da atividade ANTIPARKINSONIANA

Para avaliar a atividade antiparkinsoniana realizou-se o experimento da catalepsia induzida por haloperidol e movimentos mandibulares induzidos por tacrina; ambos experimentos foram realizados em triplicata. Cada grupo com 6 animais

4.4.1. CATALEPSIA INDUZIDA POR HALOPERIDOL

Ratinhos albinos suíços adultos (25-30 g) foram divididos em quatro grupos de seis cada. Os camundongos foram pré-tratados com BEPIF (150 e 300 mg/kg) e L-DOPA (30 mg/kg) 30 min antes do haloperidol (1 mg/kg).

A duração da catalepsia foi medida em 0, 30, 60, 90, 120 e 150 min após a administração de haloperidol usando o teste de barra. Ambas as patas dianteiras dos animais foram colocadas em uma barra de madeira elevada 3 cm acima do solo. O tempo de corte (tempo para o qual o animal foi colocado na barra elevada) foi de 300 segundos, conforme descrito por Kasture et al, 2017.

4.4.2. MOVIMENTOS MANDIBULARES INDUZIDOS POR TACRINA

Ratos foram divididos em quatro grupos e tratados com BEPIF (150 e 300 mg/kg) e L-DOPA. Após 20 minutos, tacrina (2,5 mg/kg) foi administrada e o número de movimentos trêmulos da mandíbula foram medidos por 60 minutos, conforme descrito por Kasture et al, 2017.

4.5. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Para avaliar a atividade antioxidante do BEPIF, foram realizados um ensaio de 1,1-difenil-2-picrilhidrazil e a atividade de eliminação de H₂O₂; ambos experimentos foram realizados em triplicata.

4.5.1. ENSAIO DE 1,1-DIFENIL-2-PICRILHIDRAZIL

A atividade de eliminação de radicais livres do extrato foi medida em termos de doação de hidrogênio ou capacidade de eliminação de radicais usando o radical livre DPPH estável. Uma solução de 0,1 mM de DPPH em

metanol foi preparada e 1 ml desta solução foi adicionado a 3 ml de solução de extrato em água em várias concentrações (2 – 1000 µg/ml). A mistura foi incubada durante 45 min à temperatura ambiente e a absorbância foi medida a 517 nm contra a solução em branco correspondente. O ácido ascórbico foi usado como padrão de referência.

A inibição percentual do radical livre DPPH foi calculada usando a seguinte equação: $\text{DPPH eliminado (\%)} = [(Ac - At)/Ac] \times 100$.

Onde Ac é a absorbância do controle e At é a absorbância do extrato ou padrão de referência. A atividade antioxidante foi expressa como IC50. O valor de IC50 foi definido como a concentração em µg/ml do extrato que inibe a formação de radicais DPPH em 50%.

4.5.2. ATIVIDADE DE ELIMINAÇÃO DE H₂O₂

Uma solução de H₂O₂ (40 mM) foi preparada em tampão fosfato (pH 7,4). 3,4 ml (16 - 1000 µg/ml) de extrato em tampão fosfato foram adicionados a H₂O₂ (0,6 ml, 40 mM). A absorbância foi determinada a 230 nm após 10 min contra uma solução em branco contendo tampão fosfato sem peróxido de hidrogênio. A porcentagem de eliminação de H₂O₂ de extrato e ácido ascórbico (composto padrão) foi calculada como: $\% \text{ de H}_2\text{O}_2 \text{ eliminado} = [(Ac-At)/Ac] \times 100$.

Onde Ac é a absorbância do controle e At é a absorbância do extrato ou padrão. A atividade antioxidante foi expressa como IC50.

5. RESULTADOS

Após concluir todos os experimentos, foi anotado os resultados e foram elaborados gráficos para medir o potencial nootrópico e antiparkinsoniano do (BEPIF 100 e 300mg/kg) comparado ao Piracetam (100mg/kg) e L-DOPA (30mg/kg).

5.1. Avaliação da atividade nootrópica

No teste do labirinto em cruz elevado, houve uma diminuição proporcional de latência de transferência de todos os medicamentos usados. No teste do labirinto em cruz elevado, BEPIF (150 mg/kg) mostrou diminuição significativa de sua latência a curto prazo. No dia 9, o BEPIF (300mg/kg), tinha

resultados semelhantes do Piracetam (100mg/kg), no dia 1. Assim, BEPIF (150 e 300 mg/kg) apresentou aumento significativo na razão de inflexão indicando ação facilitadora na aprendizagem e memória.

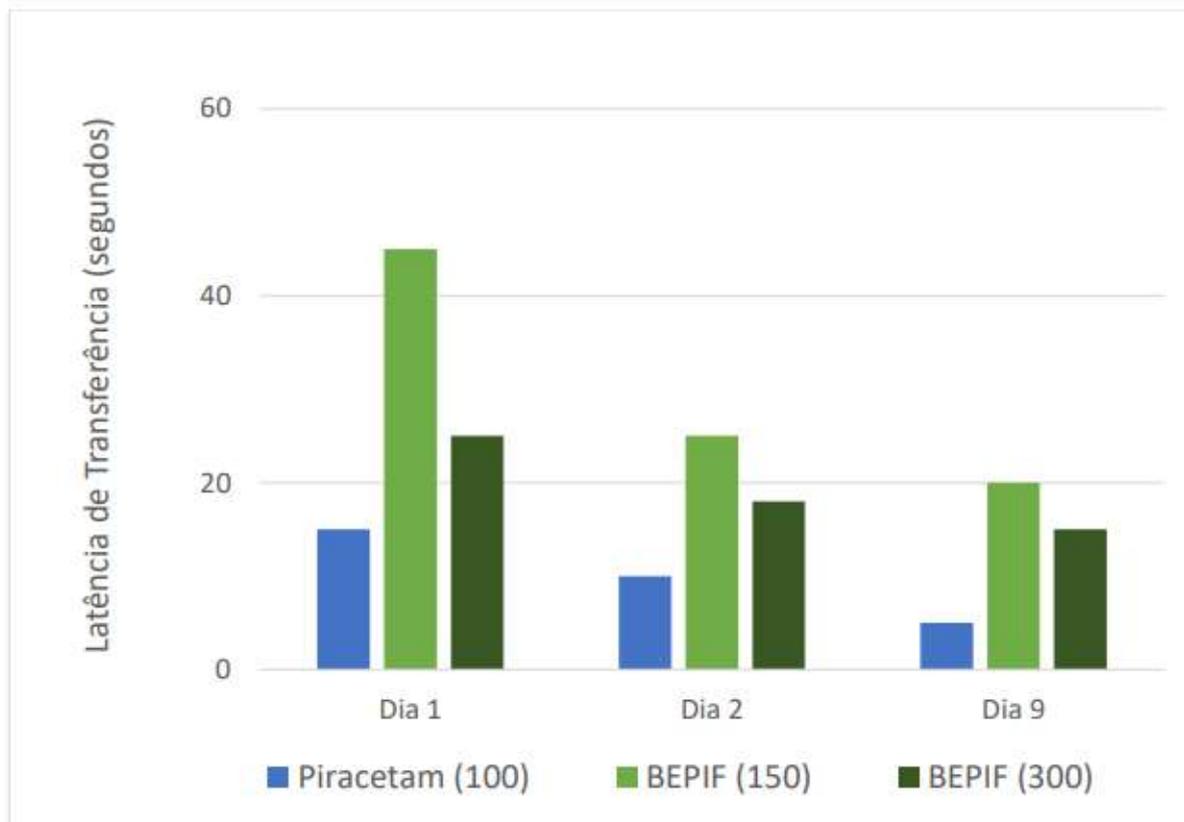


Figura 5 - Resultados do efeito do extrato de n-butanol de flores de *Passiflora incarnata* L no teste do labirinto em cruz elevado. Fonte: Adaptado por Kasture et al, 2017.

No teste de reconhecimento de objetos, os camundongos tratados com BEPIF 150 mg/kg passaram mais tempo explorando o objeto familiar, porém, quando um novo objeto substituiu o objeto familiar, o BEPIF na dose de 150 mg/kg reduziu significativamente o tempo de exploração comparando com o tempo gasto no objeto familiar.

Porém as doses de BEPIF 300mg/kg e Piracetam 100mg/kg, tiveram resultados semelhantes tanto com o objeto familiar, quanto com o novo objeto.

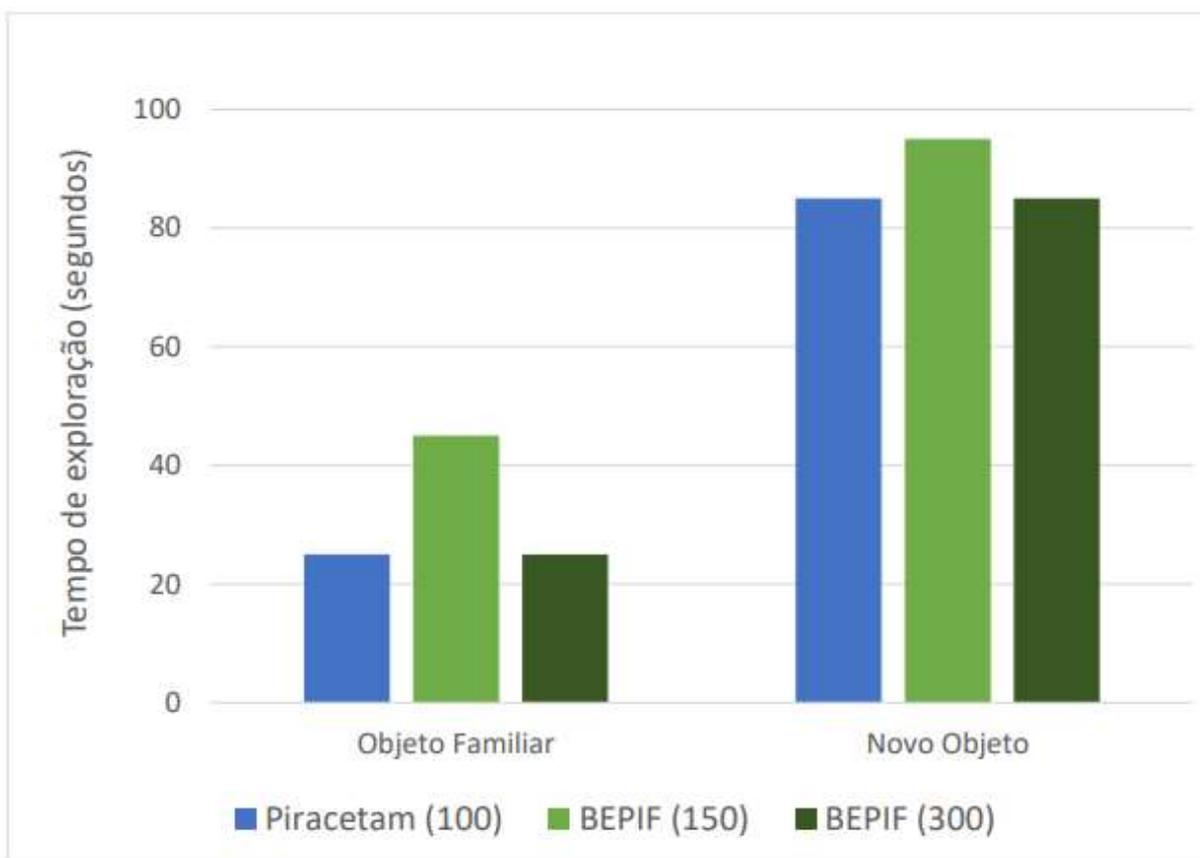


Figura 6 - Efeito do BEPIF no tempo de exploração no teste de reconhecimento de objetos, comparados ao Piracetam. Fonte: Adaptado por Kasture et al, 2017.

5.2. Atividade antiparkinsoniana

A atividade antiparkinsoniana foi estudada usando catalepsia induzida por haloperidol e movimentos mandibulares induzidos por tacrina. No presente estudo, o haloperidol produziu catalepsia máxima após 180 minutos em pré-tratados com BEPIF (150 mg/kg e 300 mg/kg) e mostrou uma redução significativa na duração da catalepsia induzida por haloperidol.

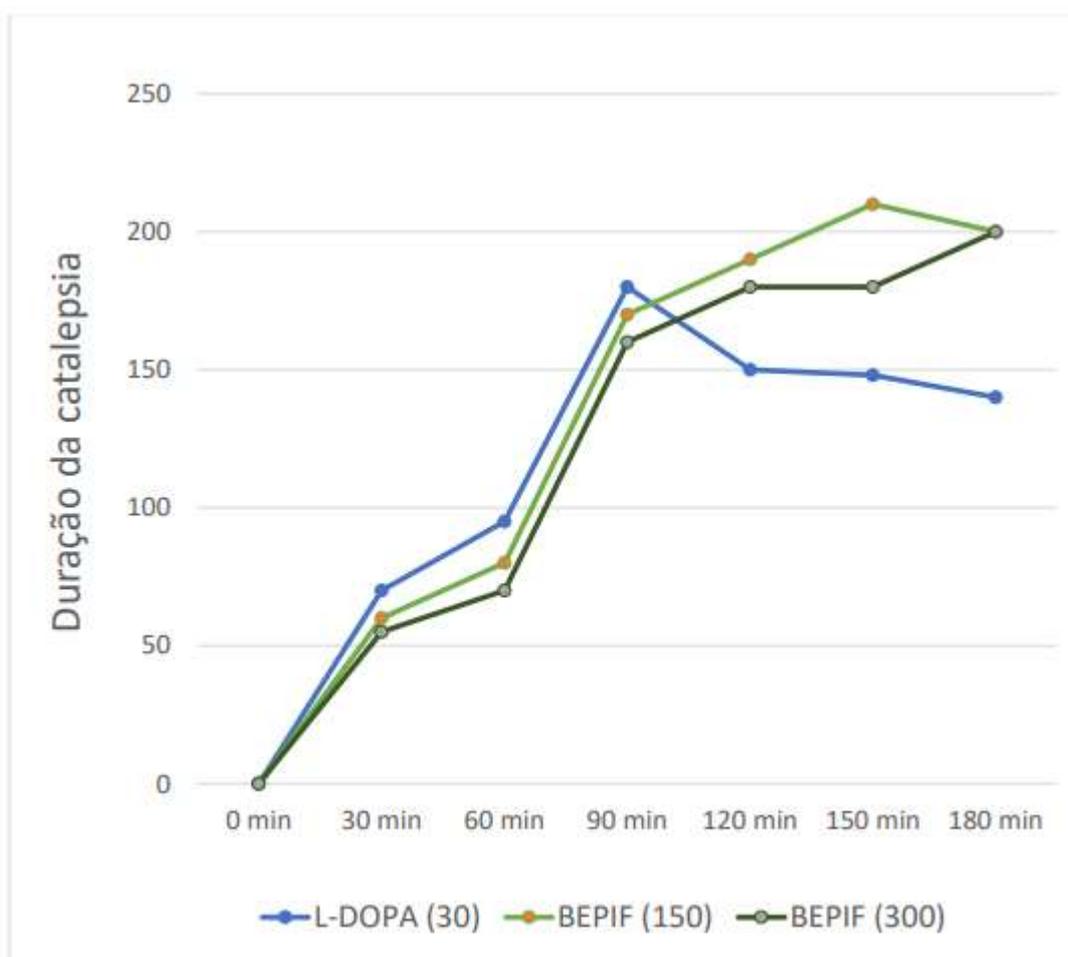


Figura 7 Efeito do extrato de n-butanol de flores de *Passiflora incarnata* L na catalepsia induzida por haloperidol em comparação com o tratamento com L-DOPA. Fonte: Adaptado por Kasture et al, 2017.

No modelo de movimento mandibular induzido por tacrina, o número máximo de movimentos mandibulares trêmulos foi observado durante um intervalo de 30-40 minutos. O pré-tratamento com BEPIF (150 e 300 mg/kg) reduziu significativamente os movimentos mandibulares induzidos por tacrina. O pré-tratamento com BEPIF também reduziu o número de explosões induzidas pela tacrina. Assim, os resultados dos modelos de catalepsia induzida por haloperidol e de movimentos mandibulares induzidos por tacrina confirmaram a atividade antiparkinsoniana de BEPIF

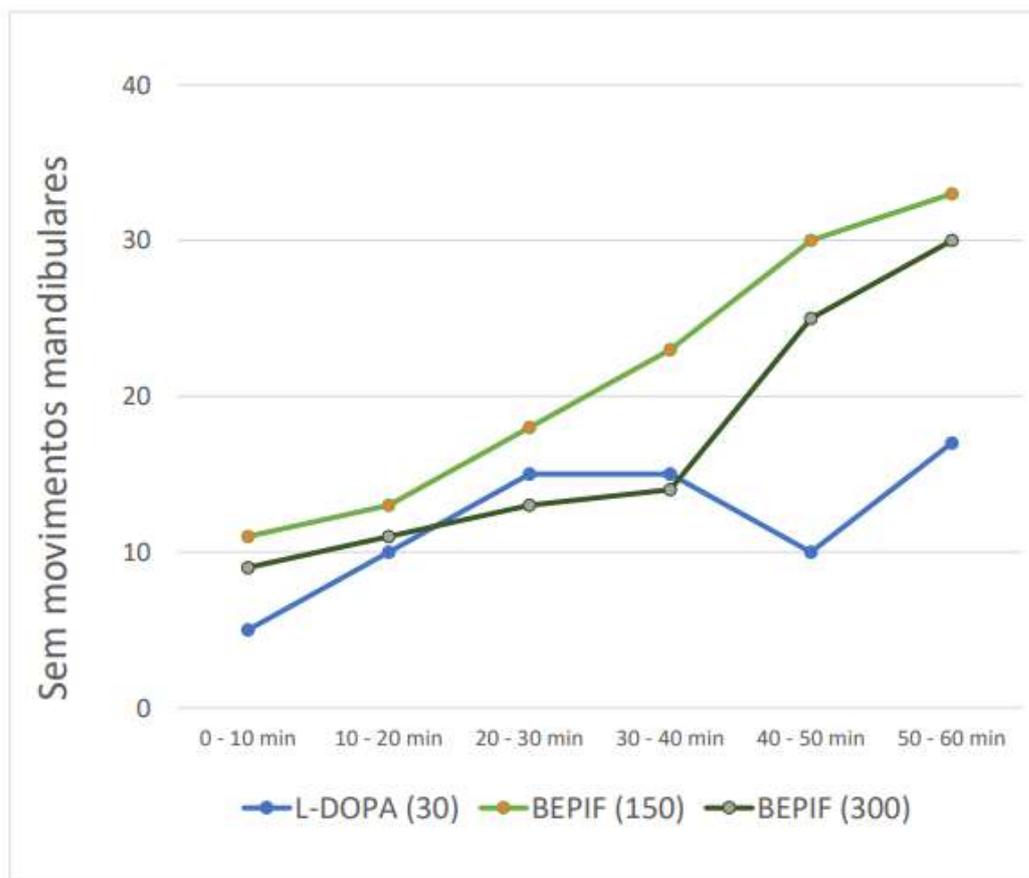


Figura 8 - Efeito do extrato de n-butanol de flores de *Passiflora incarnata* L no número de movimentos mandibulares em comparação com o grupo tratado com L-DOPA. Fonte: Adaptado por Kasture et al, 2017.

6. Discussão

O alto teor de lipídios do tecido nervoso, juntamente com sua alta atividade metabólica, o torna particularmente suscetível ao dano oxidativo. Maior concentração de ferro pode ser essencial, particularmente durante o desenvolvimento do cérebro, mas sua presença também leva ao estresse oxidativo através da formação de espécies reativas de oxigênio catalisadas pelo ferro. Além disso, as regiões do cérebro que são ricas em catecolaminas são muito vulneráveis à geração de radicais livres. As catecolaminas, como adrenalina, noradrenalina e dopamina, podem se decompor espontaneamente (auto oxidar) em radicais livres ou podem ser metabolizadas em radicais pelas enzimas endógenas, como a monoamina oxidase.

Uma dessas regiões do cérebro é a substância negra. Vários estudos mostraram que os antioxidantes, tanto endógenos quanto dietéticos, podem

proteger o tecido nervoso dos danos causados pelo estresse oxidativo. Os fatos até o momento sobre o estresse oxidativo na DP, DA e outras doenças neurodegenerativas são fortemente persuasivos. Estudos clínicos mostram que uma série de eventos associados à doença de Alzheimer são capazes de estimular a produção de radicais livres e depleção dos níveis de antioxidantes. Os pacientes com Parkinson também apresentam níveis reduzidos de glutatona e os danos dos radicais livres são encontrados na forma de aumento da peroxidação lipídica e oxidação das bases do DNA.

Extratos vegetais e seus constituintes como fonte natural de antioxidantes têm sido amplamente utilizados em fitoterapia desde os tempos antigos. Os flavonoides pertencem a um grupo de substâncias naturais com estruturas fenólicas variáveis e são encontrados em frutas, vegetais, grãos, flores, chá e vinho. Os flavonoides podem prevenir lesões causadas por espécies reativas de oxigênio (ROS) de várias maneiras. Uma maneira é a eliminação direta de radicais livres. Os flavonoides são oxidados por radicais, resultando em um radical mais estável e menos reativo. Os flavonoides selecionados podem eliminar diretamente os superóxidos, enquanto outros flavonoides podem eliminar o peroxinitrito radical derivado de oxigênio altamente reativo.

É evidente a partir do presente estudo que o BEPIF possui atividade antioxidante, conforme demonstrado pela significativa capacidade de eliminação de DPPH e de eliminação de H_2O_2 . Os compostos fenólicos de ocorrência natural têm propriedades de eliminação de radicais livres devido aos seus grupos hidroxila. No presente estudo, a estimativa fotoquímica quantitativa de BEPIF mostrou a presença de alto teor de flavonoides. Assim, o potencial antioxidante do BEPIF pode ser atribuído à presença de compostos fenólicos, principalmente flavonoides.

A catalepsia induzida por neurolépticos é um método comportamental robusto para estudar a atividade antiparkinsoniana e sua modulação por vários neurotransmissores. Medicamentos úteis no tratamento do parkinsonismo inibem a catalepsia induzida por haloperidol. O uso de haloperidol tem sido associado a um aumento do nível de estresse oxidativo no cérebro. Essa evidência sugere um possível papel dos antioxidantes no tratamento da catalepsia induzida por haloperidol.

Neste estudo, BEPIF reduziu significativamente a duração da catalepsia induzida por haloperidol. Além disso, o BEPIF também reduziu significativamente o número de movimentos da mandíbula induzidos pela tacrina, um modelo animal amplamente utilizado de tremores parkinsonianos. Assim, pode-se concluir que o BEPIF tem efeito protetor na doença de Parkinson.

Acredita-se que o estresse oxidativo desempenha um papel importante na patogênese da DA. Certos produtos vegetais e dietas ricas em antioxidantes são considerados neuro protetores e, portanto, podem ter um papel na melhoria da cognição no envelhecimento e em doenças neurodegenerativas. Assim, BEPIF tem um efeito neuro protetor e, portanto, pode ter um papel na melhoria da cognição.

7. Conclusão

De acordo com as análises obtidas no referido estudo de caso, conclui-se que o BEPIF possui efeito neuro protetor como é evidente pela sua atividade antiparkinsoniana e de aumento da memória. Além disso, observou-se que BEPIF possui atividade antioxidante significativa, que pode ser devido ao seu alto teor de fenólicos e flavonoides.

Deste modo, medicamentos à base de *Passiflora incarnata* L pode ser uma escolha viável para pacientes de DA e DP que possuem a saúde debilitada pela idade e desejam um medicamento com menos efeitos colaterais.

Assim, pode-se concluir que estudo se prova verdadeiro; o potencial do extrato butanoico de flores de *Passiflora incarnata* L tem efeito neuro protetor em doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson que é mediado por seu potencial antioxidante.

REFERÊNCIAS

ANVISA-Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Conceitos e Definições**. 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/acessoainformacao/perguntasfrequentes/medicamentos/conceitos-e-definicoes>. Acesso em 28/06/2022.

ARIFIN, S.F.; AL SHAMI, A.; OMAR, S.S.S.; et al., **Impacto da tecnologia moderna no desenvolvimento de produtos naturais**. *Jornal de Medicina Ayurvédica e Herbal* . v. 5 :133-142, 2019.

- BRASIL, M. S. **Farmacopéia brasileira**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010. 546 p. 2v.
- FARAG, M. ; OTIFY, A.; PORZEL,A.; MICHEL, C.G. **Comparative metabolite profiling and fingerprinting of genus passiflora leaves using a multiplex approach of uplc-ms and nmr analyzed by chemometric tools**. Anal Bioanal Chem. , 408(12):3125-43, 2016.
- FONSECA, L.R. **Desenvolvimento de solução oral a base de *Passiflora incarnata***. Tese (Doutorado), 2013, 101 f. , Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ.
- FONSECA, L.R; RODRIGUES, R. ; RAMOS, A. et al. **Herbal medicinal products from *Passiflora* for anxiety: an unexploited potential**. Scientific World J., S 2020; 2020: 6598434.
- GUAN, L.B ; LIU, P.Y. **Efeitos antidepressivos e mecanismos de flavonóides e análogos relacionados**. EUR. J. Med. Química ,121 , p.47-57.
- GUPTA, R. K. ; KUMAR, D; CHAUDHARY, A.K. et al. ; **Antidiabetic activity of *passiflora incarnata* linn. in streptozotocin-induced diabetes in mice**. J Ethnopharmacol. V. 15;139(3), p. 801-806, 2012.
- GOSMANN, Grace et al. **Composição química e aspectos farmacológicos de espécies de *Passiflora* L. (Passifloraceae)**. Revista Brasileira de Biociências, v. 9, n. S1, 2011.
- HAMID,H.A; RAMLI, A.; YUSOFF, M. **Indole alkaloids from plants as potencial leads for antidepressive drugs: a mini review**. Front Pharmacolgy. V.28, n.8, p.96-104, 2017.
- LOPES, M.W. ; TIYO, R.; ARANTES, V. P. **Utilização de *passiflora incarnata* no tratamento da ansiedade**. Revista Uningá Review, v. 29, n. 2, p.81-86, 2017.
- MIRODDI, M. et al. ***Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials**. Journal of ethnopharmacology, v. 150, n. 3, p. 791-804, 2013.
- NORTE, I. A. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas automicroemulsificantes a partir de um extrato seco de *Passiflora incarnata* L.** Dissertação (Mestrado), 2016, no de páginas, Universidade.....
- RODRIGUES, T. R.. **Estudo de alcaloides harmônicos em sementes de *Passiflora edulis* Sims f. *flavicarpa* Degener (maracujá azedo) por SBSE/CLAE-Flu dual**. Tese (Doutorado), 2013, 125f., Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.
- SANTOS, J.T.C. **Caracterização de compostos bioativos de maracujá (*Passiflora tenuifila*) e efeito do seu consumo sobre marcadores bioquímicos, microbiota intestinal em indivíduos eutróficos e obesos**.

SENA, Ligia Moreiras et al. **Neuropharmacological activity of the pericarp of *Passiflora edulis flavicarpa* degener: putative involvement of C-glycosylflavonoids**. *Experimental Biology and Medicine*, v. 234, n. 8, p. 967-975, 2009.

SILVA, J. A. **Efeitos da suplementação da *Passiflora incarnata* L. sobre a ansiedade em humanos**. Dissertação (Mestrado), 2015, 90f. , Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB.

SILVA, M. H.R. **Fungos endofíticos associados à *Passiflora incarnata* e avaliação de seu potencial biotecnológico**. Dissertação Mestrado), 2017, 112f. Universidade Estadual de São Paulo, Rio Claro, SP.

SOUSA, T.R. **Estudo da cor, estabilidade e atividade biológica de antocianinas de frutas vermelhas**. Monografia (TCC), 2019, 43f., Unifacp, Paulínia, SP.