

Monografias
Passiflora alata, P. edulis, P. incarnata

Benjamin Gilbert
Lúcio Ferreira Alves
Rita de Fátima Favoreto

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

GILBERT, B., ALVES, L. F., and FAVORETO, R. F. *Passiflora alata, P. edulis, P. incarnata*. In: *Monografias de Plantas Mediciniais Brasileiras e Aclimatadas: Volume II* [online]. Rio de Janeiro: Abifisa; Editora FIOCRUZ, 2022, pp. 177-206. ISBN: 978-65-5708-177-8. <https://doi.org/10.7476/9786557081778.0009>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

***Passiflora incarnata* - Maracujá**
***Passiflora edulis* - Maracujá-amarelo**
***Passiflora alata* - Maracujá-doce**
Passifloraceae



Passiflora incarnata

(Fonte foto abaixo:
Wikimedia Commons)





Passiflora edulis



Palavras-chave: *Passiflora incarnata*; *Passiflora edulis*; *Passiflora alata*; maracujá, ansiolítico; insônia.

Keywords: *Passiflora incarnata*; *Passiflora edulis*; *Passiflora alata*; maracuja; passion flower; maypop; apricot vine; anxiolytic; sedative.

Parte utilizada

Folha, principalmente, mas também polpa do fruto.

Sinonímia

Granadilla incarnata: Medik.; *Passiflora kerii* Spreng (WHO, 2007).

Nomes comuns

No Brasil: *Passiflora incarnata*, uma espécie exótica conhecida geralmente como maracujá (Plantamed, 2019). Das espécies nativas, cultivares largamente cultivados de *P. edulis* são conhecidos como maracujá-amarelo (*P. edulis* var. *flavicarpa*) e maracujá-azedo (Anvisa, 2010a) ou ácido (Lorenzi & Matos, 2002, 2008). *Passiflora alata* é conhecida como maracujá-doce (Zucolotto *et al.*, 2013, Anvisa, 2010a).

Em inglês, *Passiflora* spp. são conhecidas como *passion flower*, *maypop*, *apricot vine*; em francês: *fleur de la passion*, *grenadille*; e em espanhol, como *passionaria* (WHO, 2007), *granadilla* (Alonso, 1998) ou *maracuyá* (Mejía & Rengifo, 1995).

Variedades e espécies botânicas correlatas

As três espécies são usadas em medicina popular e reconhecidas em farmacopeias para o tratamento de ansiedade e insônia. Há diferenças químicas reconhecidas dentro da espécie *P. incarnata* e diferenças taxonômicas, químicas e farmacológicas entre as duas variedades de *P. edulis* var *edulis* e *P. edulis* var *flavicarpa*, esta última a principal cultivada para o fruto (Zucolotto *et al.*, 2012).

Uma quarta espécie citada é *Passiflora quadrangularis*, mas o emprego dela em medicina parece insignificante.

História da utilização tradicional

Acredita-se que o uso medicinal de *P. incarnata* e provavelmente de outras espécies do gênero, nas duas Américas, data do período pré-colombiano. O uso como calmante na América do Sul veio ao conhecimento dos missionários espanhóis cuja descrição deu origem ao nome *Flor da Paixão* (*passion flower*, em inglês) devido à forma da flor que se assemelha à cruz e à coroa de espinhos. Levada à Europa, o seu



Passiflora alata



uso, para estresse mental, ansiedade e insônia, conhecido dos indígenas, se estabeleceu lá e subsequentemente na Ásia (Miroddi *et al.*, 2013).

Distribuição geográfica

A *Passiflora edulis* ocorre em todo o Brasil, no Paraguai, na Argentina, nas Antilhas (ilhas das Índias Ocidentais), na América Central, na Venezuela e no Equador (Beraldo & Kato, 2010).

Descrição botânica

Características macroscópicas e distinção entre espécies

As três espécies são trepadeiras, subindo por meio de gavinhas axilares. Elas possuem folhas alternadas; as de *P. incarnata* e *P. edulis*, palmadas, normalmente com três lobos com margens serrilhadas, enquanto as de *P. alata* têm um contorno oval ou oval-oblongo e são glabras com ápice acuminado ou agudo e margem inteira. As folhas de *P. incarnata* são mais esparsamente serrilhas e pubescentes na lâmina inferior, feições distintas de *P. edulis*. As flores são grandes, solitárias, com pedúnculos longos, esbranquiçadas, com uma coroa tripla roxa e rosa. As frutas são bagas ovaladas contendo numerosas sementes achatadas ovoides cobertas com um arilo amarelado ou acastanhado (WHO, 2007).

Ilustrações das folhas de *P. edulis* e *P. alata* constam da 5ª Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2010a).

Passiflora alata: folha oval ou oval-oblongo, consistência membranácea ou subcoriácea, pecíolo provido de quatro glândulas (seis na espécie semelhante *P. quadrangularis*) e caule quadrangular alado.

Passiflora edulis: folha trilobada, de contorno arredondado de margem nitidamente serrilhada, superfície do limbo foliar não facilmente aplainável, glabra, pecíolo provido de duas glândulas, caule cilíndrico e estriado longitudinalmente.

Passiflora incarnata: folha trilobada, de contorno arredondado e de margem esparsamente serrilhada, superfície do limbo foliar aplainável, glabra, pecíolo provido de duas glândulas, face dorsal pubescente; caule cilíndrico, estriado longitudinalmente (Freitas, 1985; Lorenzi & Matos, 2002, 2008).

Características microscópicas

Ilustrações das estruturas microscópicas de *P. edulis* e *P. alata* constam da 5ª Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2010a).

Passiflora alata: folha com mesófilo heterogêneo e assimétrico, geralmente com uma única fileira de células em paliçada, presença de drusas em todas as regiões parenquimáticas, ausência de pelos; caule de estrutura eustélica, provido de seção transversal quadrangular, presença de grupo de fibras nas regiões de alas caulinares.

Passiflora edulis: folha com mesófilo heterogêneo e assimétrico, provido de paliçada com uma única fileira celular, presença de drusas espalhadas pelas regiões parenquimáticas, presença de pelos tectores cônicos, curtos, localizados especialmente nas regiões das nervuras; caule de seção transversal arredondada e estrutura eustélica, presença de drusas cujo tamanho aumenta da região externa até o interior da estrutura.

Passiflora incarnata: folha com mesófilo heterogêneo e assimétrico, provido de paliçada com uma única fileira celular, presença de drusas, presença de pelos tectores relativamente longos formados por uma a quatro células dispostas em uma série e possuidores de cutícula estriada; caule de seção transversal arredondada do tipo eustélico, presença de drusas nos parênquimas caulinares.

Métodos analíticos gerais

A cromatografia líquida alta pressão (HPLC) e a espectrofotometria de massa (Müller *et al.*, 2005; Raffaelli *et al.*, 1997; Zucolotto *et al.*, 2012) são recomendadas pela maioria dos autores para avaliar conteúdo químico e distinguir extratos de diversas espécies, inclusive para distinguir *P. edulis* var. *edulis* de *P. edulis* var. *flavicarpa* – a última, espécie mais cultivada para a fruta e o suco de maracujá (Zucolotto *et al.*, 2012). Um procedimento mais simples envolve cromatografia em camada delgada (TLC) (Gosmann *et al.*, 2011). A evidente superioridade de *P. edulis* em comparação com *P. alata* seria indicada pela espectrometria no ultravioleta visível (UV) dos extratos brutos que mostram a primeira ter duas vezes o conteúdo de flavonoides da segunda, que é refletida nas atividades ansiolítica e antioxidante (De-Paris *et al.*, 2002; Noriega *et al.*, 2012; Petry *et al.*, 2001).

Para *P. incarnata*, Grice, Ferreira e Griffiths (2001) descrevem um método baseado em cromatografia líquida de alta pressão acoplada à espectrometria de ultravioleta e de fluorescência, ao mesmo tempo quantificando três alcaloides e dois flavonoides.

Constituintes químicos principais

Aspectos gerais

Apesar de as três espécies terem usos medicinais semelhantes, há diferenças significantes na sua composição química, e no caso de *Passiflora edulis*, diferenças entre a variedade *flavicarpa*, cultivada para consumo do fruto de casca amarela, e a variedade *edulis*, de fruto púrpura. Como não há uma relação definida entre a composição química e a atividade farmacológica, o critério mais seguro na escolha de material botânico para uso medicinal seria a atividade farmacológica. Entre os componentes químicos citados, os flavonoides e seus glicosídeos e as saponinas derivadas de triterpenoides predominam como responsáveis pelas atividades terapêuticas.

Flavonoides

Há vários estudos que comparam *P. edulis* com *P. alata* e *P. edulis* com *P. incarnata*, mas muitos não especificam a variedade de *P. edulis* estudada (Dhawan, Kumar & Sharma, 2001b; Noriega *et al.*, 2012; De-Paris *et al.*, 2002; Petry *et al.*, 2001; Reginatto *et al.*, 2006; Rudnicki *et al.*, 2007). Os C-glicosídeos, com os padrões de oxigenação 5, 7, 4' e 5, 7, 3', 4' de apigenina e luteolina, predominam nas três espécies. Em *P. incarnata*, predomina isovitexina (6-C-glucosil-apigenina) como o mais abundante, com schaftosídeo (6-C-glucosil-8-C-arabinosil-apigenina) como o segundo em abundância, estes seguidos por vicenina (6,8-C-diglucosil-apigenina), e dois flavonoides com um C-dissacarídeo em posição 6. Os derivados de luteolina eram menos abundantes (Grundmann *et al.*, 2008; Raffaelli *et al.*, 1997).

Entretanto, o conteúdo relativo desses flavonoides varia de amostra em amostra (Wohlmuth *et al.*, 2010). Dhawan, Dhawan e Sharma (2004) descrevem um 6,7-benzoflavona tri-substituída, cuja estrutura e propriedades físicas não foram reveladas, a que atribuíram, em uma série de publicações (Dhawan, Kumar & Sharma, 2002a, 2002b, 2002c; Dhawan, Dhawan & Chhabra, 2003; Dhawan & Sharma, 2003a; Dhawan, 2003), as propriedades farmacológicas mais relevantes de *P. incarnata*. A substância não foi encontrada por outros autores em extratos de *P. incarnata* de várias procedências (Holbik *et al.*, 2010); deve estar presente somente na variedade utilizada por Dhawan colaboradores (2005).

Deng e colaboradores (2010) e Li e colaboradores (2011) enfatizam as diferenças entre *P. edulis* var. *flavicarpa* e *P. edulis* var. *edulis* e recomendam o uso da variedade comercial *P. edulis* var. *flavicarpa* na medicina. Nas análises dela, foram identificados nas folhas: isoorientina, isovitexina, vicentina, luteolina 6-C-quinovosídeo, luteolina 6-fucosídeo e lucenina-2, em ordem de abundância. Estes constituintes são

C-glicosilflavonas, nas quais quinovose e fucose são 6-desoxi hexoses. Os três flavonoides mais abundantes de *P. edulis* var. *edulis* não correspondem a esses da variedade *flavicarpa*, embora orientina e isovitexina apareçam como componentes menores. Em *P. edulis* (pela descrição, uma variedade cultivada pelo fruto, ou seja, var. *flavicarpa*), Ferreres e colaboradores (2007) relatam 16 flavonoides, quatro C-hexosídeos baseados em apigenina e luteolina, oito C- e O-glucosídeos e 4 O-glicosídeos, muitos sendo desoxi-hexosídeos. Zucolotto e colaboradores (2012), trabalhando com *P. edulis* var. *flavicarpa*, definem vicenina, o derivado de apigenina com C-glucosil em posições 6 e 8, e iso-orientina, o derivado de luteolina com glucose em posição 6 somente, seguida por isovitexina, como os três flavonoides mais abundantes. Nas análises com *P. edulis* var. *edulis* não identificam o flavonoide principal, mas destacam que o perfil cromatográfico é muito diferente da var. *flavicarpa*. Hu e colaboradores (2018) descrevem que a partir da casca de *Passiflora edulis* encontraram uma nova glicosil flavona (crisnina-8-C-(2''-O-β-6-deoxi-glucopiranosil)-β-D-glucopiranosídeo) e nova neolignana glicosídeo (citrusina).

Zeraik e Yariwake (2010) e Zeraik e colaboradores (2012) quantificaram os flavonoides do fruto de *P. edulis* var. *flavicarpa*, tanto a polpa como a casca. A polpa apresentou 16mg/l de isoorientina em 158mg/l de flavonoides totais.

Em *Passiflora alata*, o componente principal é a vitexina 2''-O-ramnosídeo [8-C-(2''-O-ramnosil) glucosil apigenina], acompanhada pelos correspondentes 8-C-ramnosil-glucosil derivados de luteolina e o seu 3-O-metil-derivado escoparina (Doyama *et al.*, 2005; Zucolotto *et al.*, 2012). Outros autores descrevem em *P. alata* a isovitexina (Müller *et al.*, 2005) e C-ramnosídeos, ramnosil-glucosídeos e xilosídeos em posições 6 e 8 de apigenina e luteolina, embora, como já referido, em concentrações bem menores que em *P. edulis* var. *flavicarpa* (Gosmann *et al.*, 2011; Noriega *et al.*, 2012; Petry *et al.*, 2001; Ulubelen *et al.*, 1982).

Alcaloides

Grice, Ferreira e Griffiths (2001) descrevem dois alcaloides β-carbolínicos: harmana e harmina, encontrados em extratos metanólicos de *P. incarnata*, procedente da Austrália. As concentrações eram baixas (0,01-0,02 microg/g da planta seca). Trabalhos anteriores identificaram também baixos teores de harmol, harmalol e harmalina (Dhawan, Dhawan & Sharma, 2004; Soulmani *et al.*, 1997).

Manimaran e colaboradores (2007) acharam 0,085% de harmalina no extrato etanólico de *P. edulis*.

Triterpenos, esteroides e saponinas deles derivados

Vários triterpenos cicloartanos, como passiflorina, ácidos ciclopasiflóricos e outros do grupo dos lanostanos e saponinas deles derivados com glucose ligado à carboxila ou na posição 31, ou numa hidroxila na cadeia lateral, foram isolados de folhas e caules de *P. edulis* (Andreotti, Bocelli & Sgarabotto, 1977; Bombardelli *et al.*, 1975; Yoshikawa *et al.*, 2000a, 2000b; Wang *et al.*, 2013). A *Passiflora alata*, segundo Reginatto e colaboradores (2001), é significativamente mais rica em saponinas e nela foram identificados quatro glicosídeos de ácido oleanólico e um triterpenoide do grupo pentacíclico. Deng e colaboradores (2010) separaram uma fração aquosa de *P. edulis* var. *flavicarpa* que contém as saponinas, mas poucos flavonoides. Os autores supunham que parte da atividade ansiolítica reside nessa fração solúvel em água. Entretanto, a atividade ansiolítica do extrato aquoso é atribuída a flavonoides por Coleta e colaboradores (2006), cuja solubilidade em água asseguraria a sua presença nesse extrato.

Glicosídeos cianogênicos

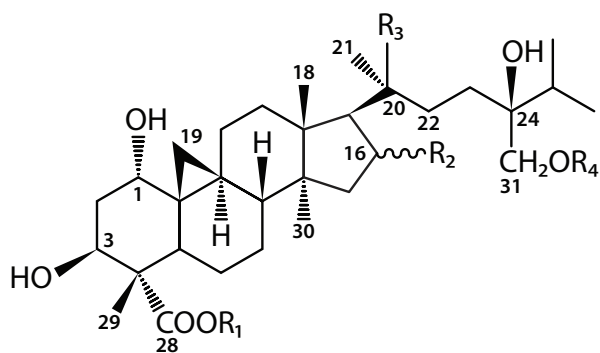
Uma larga variedade de glicosídeos cianogênicos existe em frutos imaturos, folhas e caules da variedade comercial de *Passiflora edulis* (Seigler *et al.*, 2002). Exemplos são: prunasina [2(R)- β -D-glucopiranosiloxi)-2-fenilacetoneitrila], que ocorre em *P. edulis* (Spencer & Seigler, 1983, 1984; Chassagne & Crouzet, 1998; Jaroszewski *et al.*, 2002), e ginocardina, β -(D-glucosiloxi)-2-ciclopenteno carbonitrila, que ocorre em *Passiflora incarnata* (Spencer & Seigler, 1984).

Outras substâncias

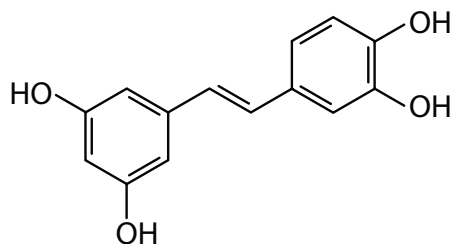
Dhawan, Dhawan e Sharma (2004), em sua revisão, listam numerosas substâncias encontradas em *P. incarnata* e *P. edulis* que abrangem terpenos, fenilpropanoides, açúcares, lactonas carotenoides, aminoácidos, ésteres alifáticos e vários álcoois, inclusive iononas. Uma piruvato quinase citoplásmica foi isolada das folhas de *P. edulis* (Dhawan, Dhawan & Sharma, 2004).

A presença de duas iononas no fruto de *P. edulis* var *edulis* foi descrita por Näf e colaboradores (1977).

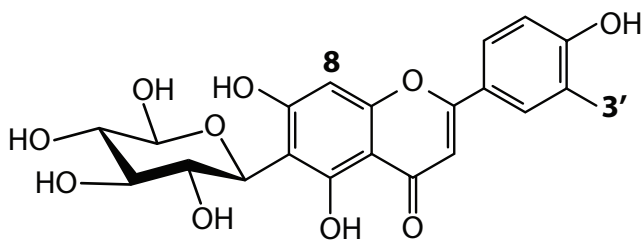
Estruturas químicas



Triterpenos isolados de *P. edulis* em que R1 e R4 podem ser H ou Glu e os demais R, H ou OH.



Piceatanol



3' H	isovitexina
3' OH	isoorientina
3' H, 8	glucosil vicentina

Usos medicinais

Usos tradicionais

Das três espécies, *P. incarnata*, *P. alata* e *P. edulis*, usadas popularmente contra ansiedade, a mais utilizada como ansiolítico no quadro mundial é a *Passiflora incarnata*.

Essa prática é amplamente apoiada experimentalmente (European Medicines Agency, 2014).

A utilização popular das espécies nativas ao Brasil, *P. edulis* e *P. alata*, é de especial interesse pela escala de cultivo da primeira e do reconhecimento da eficácia da segunda. A aplicação em ansiedade generalizada e em insônia tem suporte em vários trabalhos notavelmente de De-Paris e colaboradores (2002), Petry e colaboradores (2001) e Reginatto e colaboradores (2006), que compararam *P. alata* com *P. edulis*. O emprego popular de folhas ou extratos das folhas de *P. edulis* seria principalmente da variedade *P. edulis flavicarpa*, por ser esta a variedade cultivada largamente para o seu fruto. A utilização tem apoio em estudos científicos (Li *et al.*, 2011).

O uso popular de folhas de *P. incarnata* para o tratamento de ansiedade generalizada (GAD) e de deficiência de atenção com hiperatividade em crianças e adolescentes é apoiado por ensaios clínicos (Akhondzadeh *et al.*, 2001a, 2005). O uso popular da mesma espécie para insônia tem apoio no ensaio clínico de Ngan e Conduit (2011).

O emprego popular de *Passiflora alata* foi menos estudado clinicamente, mas formulações comerciais envolvendo associação com *Crataegus oxyacantha* mais *Erythrina mulungu* ou *Salix alba* mostraram eficácia em ansiedade leve e insônia (Fiss *et al.*, 2006). Dados clínicos de *Passiflora edulis* não foram encontrados.

Usos escritos em farmacopeias e documentos oficiais

Passiflora alata e *P. edulis* constam da 5ª Farmacopeia Brasileira de 2010 (Anvisa, 2010a, 2010b, 2011). A *Passiflora incarnata* consta das farmacopeias britânica, indiana, norte-americana, suíça, egípcia, francesa e alemã. O uso no tratamento de estresse mental, nervosismo e insônia consta de outras publicações oficiais e internacionalmente reconhecidas, britânica, europeia, alemã e estadunidense (Dhawan, Dhawan & Sharma, 2004; European Medicines Agency, 2014). *Passiflora alata*, *P. edulis* e *P. incarnata* figuram no Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia do Brasil e em vários documentos da agência reguladora de medicamentos – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) – e do Ministério da Saúde (Anvisa, 2010a, 2011).

Farmacologia

Atividade ansiolítica e sedativa

O uso popular aqui descrito das três espécies, *P. incarnata*, *P. alata* e *P. edulis*, contra ansiedade (European Medicines Agency, 2014; Dhawan, Kumar & Sharma, 2001a, 2001c, 2002c; Dhawan, Dhawan & Sharma, 2004; Grundmann *et al.*, 2008; Sampath *et al.*, 2011) conduziu a vários estudos científicos.

De-Paris e colaboradores (2002), Petry e colaboradores (2001) e Reginatto e colaboradores (2006) compararam em ensaios farmacológicos *P. alata* com *P. edulis*. Os extratos hidroetanólico ou aquoso liofilizados das folhas de *P. edulis* (variedade não definida, mas provavelmente *P. edulis flavicarpa* – ver de Souza *et al.*, 2000), administrados via intraperitoneal em ratos Wistar, mostraram o efeito ansiolítico a uma metade da dose dos de *P. alata*, no ensaio de cruz elevada. O efeito coincide com a concentração quase duas vezes maior de flavonoides em *P. edulis*, mas a relação entre o efeito farmacológico e o teor dos flavonoides não foi confirmada na época. Nessas experiências com administração via i.p., doses de 50 a 150mg/kg de *P. edulis* eram comparáveis com 1mg/kg de diazepam (Petry *et al.*, 2001). Barbosa e colaboradores (2008) observaram que, em contraste com diazepam, esses extratos não afetam a memória dos ratos. A substituição por extratos *spray dried* e pela administração via oral necessitou de uma elevação da dose a 400-800mg/kg (Reginatto *et al.*, 2006).

Li e colaboradores (2011) compararam as duas variedades de *P. edulis*: *Passiflora edulis* var *edulis* e *P. edulis* var *flavicarpa*, largamente cultivada. Em sequência do trabalho de Deng e colaboradores (2010), descobriram que a 400mg/kg, via oral, em camundongos, o extrato etanólico da parte aérea de *P. edulis flavicarpa*, variedade de fruto amarelo comercializado, era ansiolítico, enquanto *P. edulis* var *edulis* não mostrava tal efeito, sendo esta, em doses *elevadas*, sedativa. Os seis flavonoides principais na variedade *flavicarpa* – lucenina-2, vicentina-2, isoorientina, isovitexina, luteolina-6-C-quinovosídeo e 6-C-fucosídeo – não foram encontrados na *Passiflora edulis* var *edulis*, que sugere serem esses em conjunto responsáveis pela ação ansiolítica. Coleta e colaboradores (2006) e Deng e colaboradores (2010) já haviam associado a propriedade ansiolítica com flavonoides presentes, e Deng *et al.* ainda apontaram as saponinas solúveis em água como contribuintes para essa atividade. Os resultados de Deng e colaboradores (2010) não foram confirmados por Ayres e colaboradores (2017), por não acharem a diferença entre os extratos aquosos de *Passiflora edulis* var *edulis* e *P. edulis* var *flavicarpa*, cujas frações acetato de etila e butanólica mostraram constituintes químicos similares. Os autores associaram a ação antidepressiva a neurotransmissor monoaminérgico.

Dhawan, Kumar e Sharma (2001b), em estudo comparativo entre *P. incarnata* e *P. edulis*, não acharam atividade ansiolítica apreciável nesta última. Entretanto, é possível especular que a *P. edulis* usada era da variedade sem esses flavonoides. Assim, a sua afirmação de que somente *P. incarnata* é de interesse para a medicina não é válida em vista dos resultados aqui citados, e dá ênfase à necessidade de se verificar o teor dos flavonoides em *P. edulis flavicarpa* e *P. alata* destinados ao uso como fitoterápicos para tratamento de ansiedade. A técnica de cromatografia líquida em alta pressão (HPLC)

descrita por Li e colaboradores (2011) ilustra o método analítico.

Vários outros modelos de ensaio têm sido usados para avaliar os efeitos comportamentais de extratos de *P. incarnata* (Grundmann *et al.*, 2008; Soulimani *et al.*, 1997) e *P. edulis* (Coleta *et al.*, 2006), bem como de outras espécies do gênero (Gosmann *et al.*, 2011), mas sem relacionar com certeza o possível papel dos alcaloides tipo harmana, do maltol, das saponinas ou dos outros componentes presentes em menor quantidades nos extratos.

A benzoflavona tri-substituída descrita por Dhawan, Kumar e Sharma (2002a, 2002b, 2002c, 2002d, 2002e, 2002f), Dhawan e Sharma (2002b, 2003a), Dhawan, Dhawan e Chhabra (2003) e Dhawan (2003) como importante na atividade farmacológica não foi encontrada por outros autores (Elsas *et al.*, 2010; Holbik *et al.*, 2010).

Grundmann e colaboradores (2008) identificaram o envolvimento do sistema GABAérgico e mostraram que em camundongos o efeito ansiolítico é limitado à faixa de dose de 375mg/kg do extrato bruto de *P. incarnata* com 50% etanol-água. O ácido gama-aminobutírico (GABA), um conhecido inibidor de excitabilidade no sistema nervoso central, ocorre nos extratos de *P. incarnata*, e o extrato induz GABA correntes em cortes do hipocampo de ratos (Elsas *et al.*, 2010).

Klein e colaboradores (2014) investigaram o efeito sedativo do extrato aquoso do pericarpo e das folhas de *P. edulis* e *P. alata* em camundongos, medindo a atividade locomotora por radiotelemetria. Os extratos testados reduziam a atividade locomotora de modo dose dependente, tendo um efeito sedativo após 24 minutos a baixa dose e chegando a 18 minutos na dose de 1200mg/kg. O extrato aquoso de *P. alata* mostrou-se mais ativo que o de *P. edulis*, e os extratos do pericarpo de ambas as plantas, mais ativos que os das folhas.

Dor neuropática

O extrato metanólico de *P. incarnata* foi avaliado em modelo animal, nas formas de dor crônica (alodinia neuropática) e vulvodinia diabética, induzidas por estreptozotocina em ratos, e também com a atividade antinociceptiva, ansiolítica e sedativa em camundongos, a fim de examinar possíveis mecanismos. O extrato de *P. incarnata* pode ser útil no tratamento da dor neuropática. Aman e colaboradores (2016) sugeriram mecanismos opioidérgico e GABAérgico, embora também enxergassem um potencial envolvimento canabimimético de oleamide que identificaram entre componentes graxos presentes.

Atividades ligadas ao alcoolismo e uso de narcóticos

Estudo clínico, duplo-cego, randomizado, mostrou a superioridade do uso combinado

de *P. incarnata* com clonidina ao uso de clonidina somente no tratamento do efeito de retirada de opiáceos (Akhondzadeh *et al.*, 2001b). Estudos extensos em ratos e camundongos descritos por Dhawan, Kumar e Sharma (2002d, 2002e, 2002f), Dhawan, Dhawan e Chhabra (2003), Dhawan e Sharma (2003), Dhawan (2003), Dhawan e Sharma (2003b) e Dhawan, Dhawan e Sharma (2004) abrangeram dependências em álcool, morfina, nicotina, diazepam e Δ^9 -tetraidrocanabinol. Os autores destes últimos estudos atribuíram o efeito benéfico à benzoflavona tri-substituída, já citada, a qual a maioria de outros autores não conseguiu detectar. Dhawan (2003) reconhece que outros flavonoides presentes, aos quais atribui potencial inibitório da aromatase, pudessem estar envolvidos.

Outra evidência de o potencial de *Passiflora incarnata* reverter problemas de dependência química vem do trabalho de Schunck e colaboradores (2017), em que ratos tratados com álcool durante 19 dias receberam ou água ou extrato comercial de *P. incarnata* (200mg/kg), durante oito dias. A analgesia induzida pela síndrome de abstinência alcoólica foi avaliada. Os níveis de IL-10 no hipocampo e fatores afetando a *uptake* de ácido gama-aminobutírico (GABA), e sobre os receptores GABA_A e GABA_B, mediados por flavonoides, como vitexina, conduziram à conclusão de que o tratamento com *P. incarnata* pode ser uma terapia potencial na síndrome de abstinência alcoólica. O solvente usado para extrair e a parte da planta não são informados, mas a análise identifica os flavonoides: vitexina, orientina e schaftosídeo e seus iso-análogos, e indica a ausência de alcaloides do grupo das harminas.

Ingale e Hivrale (2010), no entanto, ressaltam que esses alcaloides ocorrem de fato na espécie *P. incarnata*, mas em concentrações muito baixas. Eles apontam também que os extratos de *Passiflora* têm uso popular em problemas de dependência química tanto de álcool como de drogas (Carlini *et al.*, 2006). Esses alcaloides ocorrem em outras plantas com essa aplicação, o caso de *Banisteriopsis caapi*, em *ayahuasca* (Pires *et al.*, 2010).

Atividade anticonvulsivante e ansiolítica

O extrato hidroetanólico de *P. incarnata* administrado por via intraperitoneal em camundongos reduz as convulsões e os efeitos epilépticos induzidos por pentilenotetrazol (PTZ) e ainda reduz a depressão pós-ictal associada, em contraste com diazepam (2mg/kg, i.p.), que exacerba esse efeito (Singh, Singh & Goel, 2012). Os efeitos não são associados à presença de crisina, mas parecem envolver o ácido gama-aminobutírico (GABA). Um estudo semelhante de Nassiri-Asl, Shariati-Rad e Zamansoltani (2007), também com administração intraperitoneal, está de acordo com essas observações.

Os espasmos induzidos por cloreto de acetilcolina em cobaias foram inibidos pela

administração oral do extrato metanólico de folhas de *P. incarnata*. Dhawan, Kumar e Sharma (2003) apresentam esse efeito como indicação de atividade antiasmática.

O extrato metanólico administrado via oral, como xarope, em camundongos também suprimiu a tosse induzida por dióxido de enxofre (Dhawan & Sharma, 2002a).

Jawna-Zbońska e colaboradores (2016) mostraram que a administração oral do extrato *P. incarnata* (30, 100 e 300mg/kg) na água consumida pelos ratos, durante sete semanas, reduziu a ansiedade de uma maneira dose-dependente e melhorou a memória dos animais, quando comparado ao grupo controle. O ácido glutâmico do hipocampo e o conteúdo de serotonina cortical foram reduzidos e, em conjunto com outras evidências, confirmaram o envolvimento de *P. incarnata* com receptores GABA_A.

Função cognitiva e doenças degenerativas

Em outro estudo envolvendo a administração oral do extrato em roedores, Kim e colaboradores (2019) mostraram que o extrato etanólico de folhas e flores de *Passiflora incarnata*, especialmente o seu principal componente, vitexina, levam à neurogênese hipocampal, mesmo em animais herdados, com distúrbios do sono. O aumento da neurogênese do hipocampo melhorou as funções de memória e aprendizado. A *Passiflora incarnata* assim se apresenta como uma terapia potencial para melhorar as funções de memória e prevenção da doença de Alzheimer por meio de ações no hipocampo.

A fração flavonoídica do extrato butanólico padronizado das flores tem a capacidade de melhorar a memória e a função cognitiva e assim apresentar atividade potencial na doença de Parkinson e Alzheimer (Ingale *et al.*, 2017). Os resultados podem estar associados à ação antioxidante.

Xu e colaboradores (2016) mostraram que os triterpenoides também podem ser úteis em doenças neurodegenerativas. Os triterpenoides cicloartanos de *P. edulis* apresentaram ação de neuroproteção em células PC12, em que neurotoxicidade tinha sido induzida por glutamato.

Ação antioxidante

A propriedade antioxidante de *P. alata* e *P. edulis* (variedade não especificada) foi medida por Rudnicki e colaboradores (2007). Os autores examinaram extrato hidroetanólico das folhas em diferentes concentrações, usando vários modelos, como: duas diferentes fontes de radicais livres, ou oxigênio na presença de sulfato ferroso, monitorando o resultado por fluorescência de luminol, ou atividade da lactato desidrogenase, e da peroxidação de lipídeos etc. Em contraste com as observações de outros autores, o extrato de *P. alata* preparado por Rudnicki e colaboradores (2007) exibia maior ca-

pacidade antioxidativa que o de *P. edulis*. A atribuição desse fato ao maior conteúdo de polifenóis em *P. alata* parece ser contrária à registrada por De-Paris e colaboradores (2002), que acharam duas vezes mais flavonoides em *P. edulis* que em *P. alata*, conforme citado.

Ferreres e colaboradores (2007) relacionaram os flavonoides de *P. edulis* (variedade não identificada, mas provavelmente *flavicarpa*) com a propriedade antioxidante do extrato aquoso das folhas. Em ensaios distintos daqueles dos autores aqui citados, confirmaram a relação entre flavonoides e a atividade protetora contra agentes oxidativos e radicais livres.

Zeraik e colaboradores (2011, 2012) constataram atividade antioxidante da casca e da polpa dos frutos de *P. edulis* var. *flavicarpa* e evidenciaram o papel provável de isoorientina nessa atividade. A *P. alata* também exibiu atividade antioxidante no modelo usado, porém como isoorientina não foi encontrada na polpa do fruto; outros componentes, provavelmente flavonoides, devem contribuir.

Aguillón-Osma e colaboradores (2019) mostraram em ensaios 2,20-azino-bis-(3-etil-benzotiazolona-6-ácido sulfônico (ABTS) e 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) que ácido ascórbico, kaempferol, ácido clorogênico, quercetina e xilose são constituintes bioacessíveis via digestão gastrointestinal; também têm correlação com a capacidade antioxidante do extrato do fruto e das folhas de *Passiflora edulis*.

Antitumoral

Mota e colaboradores (2018) examinaram a atividade antitumoral de dois extratos: um extraído com etanol-água 1:1 e outro por extração supercrítica com CO₂ das sementes do fruto de *P. edulis* f. *flavicarpa*, um subproduto da indústria de suco. A citotoxicidade desses extratos foi avaliada em ensaios *in vitro*, em células MCF-7, e a atividade antitumoral em testes *in vivo*, em camundongos inoculados com células de carcinoma de Ehrlich. O extrato supercrítico mostrou um EC₅₀ = 264,6microg/ml contra as células MCF-7, bem como uma inibição aumentada do crescimento tumoral em camundongos, promovendo um aumento da vida útil de aproximadamente 42%. O extrato supercrítico exibiu maior atividade antitumoral em comparação com o extrato hidroetanólico.

Ação hipoglicemiante

Gupta e colaboradores (2012) informam que *P. incarnata* é usada em medicina tradicional Ayurveda e Siddhi, no tratamento de diabetes. Em ensaios com camundongos diabéticos (estreptozotocina), o tratamento oral com o extrato metanólico das folhas de *P. incarnata* (100-200mg/kg por 15 dias) reduzia a glicose no sangue e urina; os

autores observaram uma restauração parcial de ilhotas de Langerhans no pâncreas. Nessas observações, havia uma semelhança à atividade de glibenclamida usada como controle positivo. O nível de glicogênio no fígado aumentou, e este, em conjunto com a normalização de outros fatores no sangue, indicou uma restauração da função de insulina.

A alimentação de ratos jovens com a farinha da casca do fruto de *Passiflora edulis*, um subproduto da indústria de suco de maracujá, restaura a sensibilidade à insulina perdida, após a administração durante oito semanas de frutose a 10% na água de beber. Os resultados revelam que a suplementação evita a resistência insulínica e o depósito de gordura no fígado (esteatose) (Goss *et al.*, 2018).

Efeitos semelhantes são vistos com o extrato aquoso das folhas de *Passiflora alata*, que mostrou atividade antioxidante e anti-inflamatória em camundongos diabéticos não obesos, contribuindo para a proteção de células beta das ilhotas pancreáticas. O extrato foi administrado por trinta semanas, apresentando diminuição na incidência de diabetes tipo 1, em comparação com o grupo controle (água) (Colomeu *et al.*, 2014; Figueiredo *et al.*, 2016).

Obesidade

A casca do fruto comercial de *Passiflora edulis*, adicionada ao alimento de camundongos geneticamente obesos, apresentou redução em depósito de gordura visceral e subcutânea, níveis de colesterol, triglicerídeos e dos níveis de malondialdeído (MDA). A capacidade antioxidante foi aumentada. Os resultados mostram a melhora da composição corporal e dos parâmetros metabólicos em camundongos obesos (Panelli *et al.*, 2018).

Insônia

Um extrato hidroalcoólico da parte aérea com fruto de *Passiflora incarnata*, livre de etanol, administrado (500mg/kg) via intraperitoneal em ratos, com controle de eletroencefalograma, facilitou o sono de onda lenta (SWS) e inibiu o movimento ocular rápido (REM). Os autores consideram que a seleção de um componente apropriado do extrato poderia conduzir a um tratamento de insônia (Guerrero *et al.*, 2017). Dos muitos ensaios clínicos relatados em seguida, se deduz que há um real efeito benéfico em pacientes com insônia, porém, para citar Miroddi e colaboradores (2013), esses ensaios clínicos muitas vezes são deficientes, faltando informações adequadas sobre produtos testados, abrangendo um número baixo de pacientes e com resultados frequentemente subjetivos. O fato de que a planta está em uso popular, segundo Canella e colaboradores (2019), na Europa, desde meados do século XIX, não somente para

ansiedade mas também para distúrbios do sono e agitação, reforça a validade dela nesse uso clínico.

Estudos clínicos

Em ansiedade e insônia

Dois ensaios clínicos, duplo-cego, compararam extratos comerciais de *Passiflora incarnata* com drogas industrializadas, um de Mori e colaboradores (1993), *versus* meazolam contra neuroses, e o outro de Akhondzadeh e colaboradores (2001a), *versus* oxazepam, contra ansiedade generalizada. Nos dois casos, os efeitos terapêuticos do fitoterápico eram semelhantes aos das drogas sintéticas, mas a sonolência ou a redução da capacidade de executar uma tarefa eram menores com a *Passiflora*, o que representa uma vantagem.

A redução de ansiedade pré-operatória por *Passiflora incarnata* foi assunto de três ensaios clínicos. O primeiro estudo (Movafegh *et al.*, 2008), duplo-cego, contra placebo, do efeito tranquilizante do mesmo extrato comercial usado por Akhondzadeh já citado, em sessenta pacientes pré-operatórios, mostrou um efeito ansiolítico sem efeito sedativo. No segundo estudo, Aslanargun e colaboradores (2012) mostraram, em um estudo duplo-cego, controlado com sessenta pacientes, que a ansiedade de pacientes antes de receber anestesia espinhal (raquianestesia) era suprimida pela administração pré-operatória oral do extrato aquoso de *P. incarnata*, sem alterar os resultados do teste de função psicomotora, nível de sedação ou hemodinâmica. No terceiro estudo (Rokhtabnak *et al.*, 2016), em 52 pacientes submetidos a cirurgia, o efeito foi comparado com o de melatonina (*N*-acetil-5-metoxi-triptamina), um hormônio natural regulador de sono. Nesse caso, ambos reduziram a ansiedade pré-operatória, mas a melatonina causou menos comprometimento cognitivo em comparação com *Passiflora incarnata*.

Um estudo clínico multicêntrico comparou duas associações comerciais de *Passiflora* spp.: a primeira, Maracugina[®] com *P. alata*, *Crataegus oxyacantha* e *Erythrina mulungu*, e a outra, Passiflorina[®], com *P. incarnata*, *C. oxyacantha* e *Salix alba*, no tratamento de pacientes com insônia ou ansiedade leve (Fiss *et al.*, 2006). Os autores avaliaram 15 critérios de eficácia, como tendo *melhora excelente* mais de 70% dos pacientes tratados com ambos os medicamentos em ambas as formas de administração oral, seja de comprimidos, seja de gotas.

Vários estudos clínicos mais antigos foram revistos por Dhawan, Dhawan e Sharma (2004). Um por Schellenberg, Schellenberg e Jahnig (1993) comparou uma fórmula de *P. incarnata* e extrato da raiz de *Valeriana officinalis* com a droga neuroléptica, pro-

paufenina, no tratamento de *distúrbios afetivos e psicossomáticos* em vinte pacientes. Os autores do estudo, baseados em eletroencefalograma e índices psiquiátricos subjetivos, concluíram que a droga fitoterápica era mais eficaz que a sintética.

Em outro estudo, Schulz, Jobert e Hübner (1998) compararam a ação sedativa de sete preparados fitoterápicos comerciais psicoativos, entre eles o de *P. incarnata* (1200mg extrato, em cápsula, dose única). No ensaio com 12 mulheres saudáveis mediante observação do eletroencefalograma (EEG) e da acuidade visual (VAS), acharam o cansaço subjetivo menor que o causado por diazepam (10mg uma vez). Outro estudo clínico, duplo-cego, com a mesma espécie, mas usando sachês de folhas secas (2g) como infusão (250ml), administrada uma hora antes de dormir em 41 pacientes com insônia, foi conduzido por Ngan e Conduit (2011). O tratamento durou duas semanas, estas separadas por uma semana sem tratamento, e houve avaliação subjetiva e objetiva (polisomnografia, eletroencefalograma, eletro-oculograma e eletromiograma). Uma melhoria da qualidade do sono relativo ao placebo foi registrada.

Em geral, Miroddi e colaboradores (2013) consideraram muitos desses ensaios clínicos deficientes pela falta de informações adequadas sobre produtos testados, pelo número baixo de pacientes e pela metodologia.

Em um primeiro estudo com 63 pacientes submetidos a tratamento dentário e com ansiedade moderada, alta e severa, Kaviani e colaboradores (2013) mostraram em ensaio clínico randomizado, cego, que a administração de comprimidos de *P. incarnata* era eficaz na redução da ansiedade. Num segundo estudo, Dantas e colaboradores (2017) realizaram um ensaio clínico randomizado, controlado, duplo-cego, em quarenta voluntários, os quais foram submetidos à extração bilateral de seus terceiros molares inferiores. A administração via oral de *Passiflora incarnata* (260 mg) ou midazolam (15 mg) trinta minutos antes da cirurgia mostrou que *P. incarnata* era equivalente a midazolam em termos de ansiedade e fatores associados, mas não tinha o efeito adverso de midazolam de causar amnésia.

Em estudo clínico qualitativo do extrato etanólico de *Passiflora incarnata* em oito pacientes, Canella e colaboradores (2019) exploraram as experiências deles e os valores, visões e processos interpretativos que formaram suas percepções sobre o uso do extrato. As narrativas dos pacientes dão uma visão subjetiva sobre o uso dessa planta medicinal, que tem tradição secular na Europa.

Em hiperatividade infantil

Em um ensaio pequeno com 34 crianças diagnosticadas com deficiência aguda de atenção com hiperatividade (ADHD), um grupo recebeu extrato da parte aérea de *P. incarnata* (0,04mg/kg/dia); outro grupo recebeu metilfenidato (1mg/kg/dia) durante

oito semanas. Não houve diferença significativa entre os dois tratamentos. Entretanto, redução no apetite, ansiedade e nervosismo foram observados com maior frequência no grupo tratado com metilfenidato (Akhondzadeh *et al.*, 2005).

Em desintoxicação de viciados em ópio

Akhondzadeh e colaboradores (2001b) avaliaram o resultado em desintoxicação de 65 pacientes viciados em ópio. Os pacientes receberam extrato de *P. incarnata* e mais tabletes de clonidina (uma substância comumente usada nesses casos) ou tabletes de clonidina mais placebo, por 14 dias, em ensaio duplo-cego. Foram eliminados 15 indivíduos do grupo que recebeu *Passiflora* e vinte voluntários do grupo placebo, restando trinta pacientes (sendo 15 em cada grupo). Embora os dois protocolos tenham sido igualmente eficazes no tratamento dos sintomas físicos ou na síndrome da retirada do ópio, o grupo tratado com *Passiflora* e clonidina apresentou uma superioridade no controle de sintomas mentais da retirada da droga sobre aquele que recebeu apenas clonidina.

Em obesidade e síndrome metabólica

O piceatanol é um tetrahidroxistilbeno, análogo ao resveratrol, o conhecido antioxidante natural. O piceatanol ocorre nas sementes de *Passiflora edulis*. Em um estudo clínico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, 39 homens e mulheres de várias idades, metade obesa e outra metade de peso normal, receberam cápsulas de piceatanol (5mg) ou do placebo ciclodextrina (5mg). Os resultados mostram que a suplementação com piceatanol pode melhorar a saúde metabólica, incluindo sensibilidade à insulina, pressão arterial, função cardíaca em homens com sobrepeso. Não foi observado efeito significativo nos demais pacientes (Kitada *et al.*, 2017).

Em climatério

Fahami e colaboradores (2010) compararam dois medicamentos fitoterápicos comerciais, derivados das plantas *Hypericum perforatum* e *Passiflora* sp. (chamado *passion flower*), em administração oral a mulheres com sintomas de menopausa (trinta com *Hypericum* e 29 com *Passiflora*). Os índices de menopausa foram seguidos aos intervalos antes e depois do tratamento. A redução significativa dos sintomas foi equivalente para as duas plantas, com alguns sintomas como dor de cabeça, ondas de calor, fraqueza e cansaço, tendo maior redução no segundo período de três semanas, após início do tratamento, enquanto outros, como irritação, palpitação e depressão, tinham alívio mais rápido (ver também Kim *et al.*, 2017).

Toxicologia e segurança de uso

Nenhuma mortalidade foi observada em camundongos tratados com o extrato metanólico de folhas de *P. incarnata*, via oral, doses até 1.600mg/kg (Gupta *et al.*, 2012). Miroddi e colaboradores (2013), em sua revisão, informam que nenhum caso de *overdose* foi registrado em seres humanos e que a FDA considera extratos da planta seguros. Foram registrados casos esporádicos de efeitos adversos, inclusive um caso de natureza cardíaca (Fisher, Purcell & Le Couteur, 2000). Nascimento e colaboradores (2009) examinaram 24 indivíduos sadios que receberam a associação de extratos secos de *P. incarnata* (100mg), *Salix alba* (30mg) e *Crataegus oxyacantha* (100mg), duas vezes ao dia, durante 28 dias. Os efeitos observados se limitaram à sonolência e à epigastralgia.

Devaki e colaboradores (2012) administraram extrato aquoso da parte aérea de *P. edulis* em ratos, via oral, em estudo de toxicidade aguda, doses de 200mg/kg a 2000mg/kg uma vez, e no estudo de toxicidade subaguda por doses repetidas, durante sete dias, a 100-400mg/kg/dia. Nenhuma alteração neurológica ou hematológica que indicasse toxicidade foi observada, e o peso dos órgãos permaneceu inalterado.

Boeira e colaboradores (2010) administraram extrato aquoso das partes aéreas de *P. alata* em ratos e camundongos, via oral. No estudo de toxicologia aguda, nenhuma morte ocorreu até a dose de 4800mg/kg. No estudo de toxicologia crônica, a administração do extrato, via oral, em ratos, durante 14 dias ao nível e 300mg/kg, não resultou em alterações bioquímicas, hematológicas ou histopatológicas. Por outro lado, o ensaio *cometa*, que registra quebras de uma cadeia de DNA, em camundongos exibiu alterações do DNA, em dose única de 50mg/kg ou em 12,5 e 25mg/kg diariamente, por três dias, evidenciando genotoxicidade.

Bastos de Mello, Langeloh e Braga de Mello (2007) mostraram que um fitoterápico contendo *Passiflora alata* (80mg), *Erythrina mulungu* (60mg), *Leptolobium elegans* (20mg) e *Adonis vernalis* (20mg) não causa efeitos tóxicos quando administrado por via oral, em doses repetidas, durante 44 dias, em ratas Wistar – inclusive durante a gestação e a lactação, em ratos e coelhos da Nova Zelândia, em doses dez vezes maiores que a preconizada para fins terapêuticos em seres humanos. Os autores deduziram que essas formulações fitoterápicas podem ser consideradas relativamente inócuas.

Braga e colaboradores (2013) mostraram que o extrato aquoso das folhas *P. alata* (*spray-dried*) contendo 2,5% de flavonoides, tratamento oral, doses de 250mg/kg repetidas (14 dias), em camundongos, diminuiu o comportamento alimentar dos animais e o ganho de peso, reduziu o peso relativo do fígado e causou leve degeneração hidrópica hepática, diminuindo o nível sérico de alanina aminotransferase (ALT). Não se apresentaram efeitos cumulativos centrais. Os autores recomendam cautela no uso do

fitoterápico de *Passiflora alata*, pendente para futuros estudos.

Kim e colaboradores (2017) relatam, em revisão, estudos pré-clínicos e clínicos dos efeitos de *Passiflora incarnata* em ansiedade, insônia, nervosismos e sintomas da menopausa.

Precauções

A possibilidade de induzir contração uterina significa um risco para mulheres grávidas (Brinker, 1996).

Ozturk e colaboradores (2018) afirmam que em estudos experimentais o extrato de *P. incarnata* não apresenta teratogenicidade. No entanto, não existem dados disponíveis sobre possíveis efeitos na gravidez humana. Os autores relatam problemas em casos de mulheres grávidas que tomavam *Passiflora incarnata*, potencialmente ligada aos efeitos adversos. Não foram relatados defeitos de nascimento e anormalidades de crescimento ou de desenvolvimento nos bebês nascidos vivos aos seis meses de idade. A observação é importante, e recomenda-se que mulheres grávidas expostas à *Passiflora incarnata* devam ser monitoradas.

Formas farmacêuticas

A European Medicines Agency (2014) cita a *P. incarnata* e define a droga vegetal como as partes aéreas secas rasuradas ou pulverizadas que podem ser apresentadas em cápsulas de 300mg, sachês de 2g ou em forma de comprimidos duros com 175mg a 425mg revestidos ou não. Lista também comprimidos contendo 175 a 425mg de extrato seco, preparados de extratos líquidos com razão droga/extrato entre 1:8 e 1:1, normalmente feitos com etanol – água entre 25% e 70% etanol. Há registro também de extrato fluido com razão droga/extrato de 1:3,8 a 4,3 feito com etanol, água e glicerol.

Posologia

As doses de *Passiflora incarnata* para ansiedade leve variam conforme a agência reguladora e a natureza da droga (conforme visto aqui). Normalmente são divididas em duas a quatro vezes ao dia, para pacientes acima de 12 anos de idade, totalizando uma dose diária total em volta de 1,250g de extrato seco. O Formulário Nacional especifica uma infusão de 3g das folhas secas de *P. alata* e de *P. edulis* ou 3g. das partes aérea de *P. incarnata* em 150ml de água, a ser ingerida 2-4 vezes ao dia por pacientes acima de 12 anos. Na faixa entre 2 e 12 anos de idade, a dose seria sob orientação médica (Anvisa, 2011).

Nos casos de insônia, é recomendado administrar por volta de 600mg planta seca

(duas cápsulas duras de 300mg) ou 850mg de extrato seco (duas cápsulas de 425mg) meia hora antes de deitar, com um limite de 2,4g droga vegetal por dia (European Medicines Agency, 2014).

Regulamentações

Passiflora incarnata, *P. edulis* e *P. alata* são relacionadas no Formulário Nacional (Anvisa, 2011), e *P. edulis* e *P. alata* na 5ª Farmacopeia Brasileira (Anvisa, 2010a). As três espécies também constam de outros documentos oficiais, como a resolução RDC n. 10, de 9 de março de 2010 (Anvisa, 2010b).

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Farmacopeia Brasileira*. v. 2. Brasília: Anvisa, 2010a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Resolução RDC n. 10, de 9 mar. 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 2010b.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). *Formulário Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira*. Brasília: Anvisa, 2011.

AGUILLÓN-OSMA, J. *et al.* Impact of *in vitro* gastrointestinal digestion on the bioaccessibility and antioxidant capacity of bioactive compounds from Passion fruit (*Passiflora edulis*) leaves and juice extracts. *Journal Food Biochemistry*, 43(7): e12879, 2019.

AKHONDZADEH, S.; MOHAMMADI, M. R. & MOMENI, F. *Passiflora incarnata* in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Therapy*, 2: 609-614, 2005.

AKHONDZADEH, S. *et al.* Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26: 363-367, 2001a.

AKHONDZADEH, S. *et al.* Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *Journal Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26: 69-73, 2001b.

ALONSO, J. R. *Tratado de Fitomedicina: bases clínicas y farmacológicas*. Buenos Aires: Isis, 1998.

AMAN, U. *et al.* *Passiflora incarnata* attenuation of neuropathic allodynia and vulvodinia apropos GABA-ergic and opioidergic antinociceptive and behavioural mechanisms. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 16: 77, 2016.

ANDREETTI, G. D.; BOCELLI, G. & SGARABOTTO, P. Crystal and molecular structure of a new cyclopropane triterpene: passifloric acid methyl ester [methyl (22R,24S)-22,31-epoxy-1 α ,3 β ,24,31-tetrahydroxy-24-methyl-9,19-cyclo-9 β -ianostan-28-oate]. *Journal Chemistry Society, Perkin Transactions II*: 605-608, 1977.

ASLANARGUN, P. *et al.* *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *Journal Anesthesiology*, 26: 39-44, 2012.

AYRES, A. S. F. S. J. *et al.* Monoaminergic neurotransmission is mediating the antidepressant-like effects of *Passiflora edulis* Sims fo. *edulis*. *Neuroscience Letters*, 660: 79-85, 2017.

BARBOSA, P. R. *et al.* The aqueous extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* reduce anxiety-related behaviors without affecting memory process in rats. *Journal Medicinal Food*, 11: 282-288, 2008.

BASTOS DE MELLO, F.; LANGELOH, A. & BRAGA DE MELLO, J. R. Toxicidade pré-clínica de fitoterápico contendo *Passiflora alata*, *Erythrina mulungu*, *Leptolobium elegans* e *Adonis vernalis*. *Latin American Journal of Pharmacy*, 26: 191-200, 2007.

BERALDO, J. & KATO, E. T. M. Morfoanatomia de folhas e caules de *Passiflora edulis* Sims, Passifloraceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20: 233-239, 2010.

BOEIRA, J. M. *et al.* Toxicity and genotoxicity evaluation of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 128: 526-532, 2010.

BOMBARDELLI, E. *et al.* Passiflorine, a new glycoside from *Passiflora edulis*. *Phytochemistry*, 14: 2.661-2.665, 1975.

BRAGA, A. *et al.* Repeated administration of an aqueous spray-dried extract of the leaves of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae) inhibits body weight gain without altering mice behavior. *Journal Ethnopharmacology*, 145(1): 59-66, 2013.

BRINKER, F. *The Toxicology of Botanical Medicines*. 2. ed. Sandy: Eclectic Medical Publications, 1996.

CANELLA, C. *et al.* Patients' experiences attributed to the use of *Passiflora incarnata*: a qualitative, phenomenological study. *Journal Ethnopharmacology*, 231: 295-301, 2019.

CARLINI, E. *et al.* Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev. Bras. Farmacogn.*, 16(suppl.): 690-695, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000500016>>. Acesso em: jul. 2022.

CHASSAGNE, D. & CROUZET, J. A cyanogenic glycoside from *Passiflora edulis* fruits, *Phytochemistry*, 49: 757-759, 1998.

COLETA, M. *et al.* Neuropharmacological evaluation of the putative anxiolytic effects of *Passiflora edulis* Sims, its sub-fractions and flavonoid constituents. *Phytotherapy Research*, 20: 1.067-1.073, 2006.

COLOMEU, T. C. *et al.* Antioxidant and anti-diabetic potential of *Passiflora alata* Curtis aqueous leaves extract in type 1 diabetes mellitus (NOD-mice). *International Immunopharmacology*, 18(1): 106-115, 2014.

DANTAS, L. P. *et al.* Effects of *Passiflora incarnata* and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Medicina Oral Patologia Oral Cirurgia Bucal*, 22(1): e95-e101, 2017.

DENG, J. *et al.* Anxiolytic and sedative activities of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 128: 148-153, 2010.

DE-PARIS, F. *et al.* Pharmacochemical study of aqueous extracts of *Passiflora alata* Dryander and *Passiflora edulis* Sims. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 21: 5-8, 2002.

DEVAKI, K. *et al.* Effect of aqueous extract of *Passiflora edulis* on biochemical and hematological parameters of Wistar albino rats. *Toxicology International*, 19: 63-67, 2012.

DHAWAN, K. Drug substance reversal effects of a novel trisubstituted benzoflavone moiety (BZF) isolated from *Passiflora incarnata* Linn.: a brief perspective. *Addiction Biology*, 8: 379-386, 2003.

DHAWAN, K. & SHARMA, A. Antitussive activity of the methanol extract of leaves of *P. incarnata*. *Fitoterapia*, 73: 399-401, 2002a.

DHAWAN, K. & SHARMA, A. Prevention of chronic alcohol and nicotine-induced azospermia, sterility and decreased libido, by a novel tri-substituted benzoflavone moiety from *P. incarnata* Linneaus in healthy male rats. *Life Sciences*, 71: 3.059-3.069, 2002b.

DHAWAN, K. & SHARMA, A. Attenuation of chronic 9-THC-induced decline in sexuality in male rats by a novel benzoflavone moiety of *P. incarnata* Linn. *British Journal Pharmacology*, 138: 117-120, 2003a.

DHAWAN, K. & SHARMA, A. Restoration of chronic 9-THC-induced decline in sexuality in male rats by a novel benzoflavone moiety from *Passiflora incarnata* Linn. *British Journal Pharmacology*, 138: 117-120, 2003b.

DHAWAN, K.; DHAWAN, S. & CHHABRA, S. Attenuation of benzodiazepine dependence in mice by the benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus: a non-habit forming anxiolytic. *Journal Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6: 215-222, 2003.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Anti-anxiety studies on extracts of *P. incarnata* Linneaus. *Journal of Ethnopharmacology*, 78: 165-170, 2001a.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Comparative biological activity study on *P. incarnata* and *P. edulis*. *Fitoterapia*, 72: 698-702, 2001b.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *P. incarnata*. *Fitoterapia*, 72: 922-926, 2001c.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Aphrodisiac activity of methanol extract of leaves of *P. incarnata* in mice. *Phytotherapy Research*, 17: 401-403, 2002a.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Beneficial effects of chrysin and benzoflavone on virility in 2-year-old male rats. *Journal Medicinal Food*, 5: 43-47, 2002b.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Comparative anxiolytic activity profile of various preparations of *P. incarnata* Linneaus: a comment on medicinal plants standardization. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 8: 283-291, 2002c.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Nicotine reversal effects of the benzoflavone moiety from *P. incarnata* Linneaus in mice. *Addiction Biology*, 7: 435-442, 2002d.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Reversal of cannabinoids (THC) by the benzoflavone moiety from methanol extract of *P. incarnata* Linneaus in mice: a possible therapy for marihuana addiction. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 54: 875-881, 2002e.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Suppression of alcohol cessation-oriented hyper-anxiety by the benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 81: 239-244, 2002f.

DHAWAN, K.; KUMAR, S. & SHARMA, A. Anti-asthmatic activity evaluation of methanol extract of leaves of *P. incarnata*. *Phytotherapy Research*, 17: 821-822, 2003.

DHAWAN, K.; DHAWAN, S. & SHARMA, A. *Passiflora*: a review update. *Journal of Ethnopharmacology*, 94: 1-23, 2004.

DOYAMA, J. T. *et al.* Chemical investigation and effects of the tea of *Passiflora alata* on biochemical parameters in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 96: 371-374, 2005.

ELSAS, S.M. *et al.* *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons *in vitro*, and show anxiogenic and anticonvulsant effects *in vivo*, varying with extraction method. *Phytomedicine*, 17: 940-949, 2010.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Assessment Report on *Passiflora incarnata* L. herba, 2014. EMA/HMPC/669738/2013. Disponível em: <www.ema.europa.eu/en>. Acesso em: 25 jul. 2014.

FAHAMI, F. *et al.* A comparative study on the effects of Hypericum Perforatum and passion flower on the menopausal symptoms of women referring to Isfahan city health care centers. *Iranian Journal Nursing Midwifery Research*, 15(4): 202-207, 2010.

FERRERES, F. *et al.* New C-deoxyhexosyl flavones and antioxidant properties of *Passiflora edulis* leaf extract. *Journal Agricultural and Food Chemistry*, 10: 187-93, 2007.

FIGUEIREDO, D. *et al.* Aqueous leaf extract of *Passiflora alata* Curtis promotes antioxidant and anti-inflammatory effects and consequently preservation of NOD (non-obese diabetic) mice beta cells *International Immunopharmacology*, 35: 127-136, 2016.

FISHER, A. A.; PURCELL, P. & LE COUTEUR, D. G. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *Clinical Toxicology*, 38: 63-66, 2000.

FISS, E. *et al.* Avaliação clínica da eficácia e tolerabilidade do uso da associação de *Passiflora alata*, *Crataegus oxyacantha* L. e *Erythrina mulungu* comparado à associação de *Passiflora incarnata*, *Crataegus oxyacantha* L. e *Salix alba* L. em portadores de insônia e ansiedade leves. *Revista Brasileira de Medicina*, 63: 489-496, 2006.

FREITAS, P. C. D. *Estudo Farmacognóstico Comparativo de Espécies Brasileiras do Gênero Passiflora L.*, 1985. Dissertação Mestrado, São Paulo: Universidade de São Paulo.

GOSMANN, G. *et al.* Composição química e aspectos farmacológicos de espécies de *Passiflora L.* (Passifloraceae). *Revista Brasileira de Biociência*, 9: 88-99, 2011.

GOSS, M. J. *et al.* Peel flour of *Passiflora edulis* var. *flavicarpa* supplementation prevents the insulin resistance and hepatic steatosis induced by low-fructose-diet in young rats. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 102: 848-854, 2018.

GRICE, I. D.; FERREIRA, L. A. & GRIFFITHS, L. R. Identification and simultaneous analysis of harmine, harmine, harmol, isovitexin, and vitexin in *Passiflora incarnata* extracts with a novel HPLC method. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technology*, 24: 2.513-2.523, 2001.

GRUNDMANN, O. *et al.* Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Medica*, 74: 1.769-1.773, 2008.

GUERRERO, F. A. *et al.* Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. *Sleep Science*, 10(3): 96-100, 2017.

GUPTA, R. K. *et al.* Antidiabetic activity of *Passiflora incarnata* Linn. in streptozotocin-induced diabetes in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 139: 801-806, 2012.

HOLBIK, M. *et al.* Apparently no sedative benzoflavone moiety in passiflorae herba. *Planta Medica*, 76: 662-664, 2010.

HU, Y. *et al.* A new C-glycosyl flavone and a new neolignan glycoside from *Passiflora edulis* Sims peel. *Natural Products Research*, 32(19): 2.312-2.318, 2018.

INGALE, A. & HIVRALE, A. Pharmacological studies of *Passiflora* sp. and their bioactive compounds. *African Journal Plant Science*, 4: 417-426, 2010.

INGALE, S. P. *et al.* Protective effect of standardized extract of *Passiflora incarnata* flower in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Ancient Science Life*, 36(4): 200-206, 2017.

JAROSZEWSKI, J. W. *et al.* Cyanohydrin glycosides of *Passiflora*: distribution pattern, a saturated cyclopentane derivative from *P. guatemalensis*, and formation of pseudocyanogenic α -hydroxyamides as isolation artefacts. *Phytochemistry*, 59: 501-511, 2002.

JAWNA-ZBOIŃSKA, K. *et al.* *Passiflora incarnata* L. improves spatial memory, reduces stress, and affects neurotransmission in rats. *Phytotherapy Research*, 30(5): 781-789, 2016.

KAVIANI, N. *et al.* The efficacy of *Passiflora incarnata* Linnaeus in reducing dental anxiety in patients undergoing periodontal treatment. *Journal Dentistry (Shiraz)*, 14(2): 68-72, 2013.

KIM, G. H. *et al.* Improvement in neurogenesis and memory function by administration of *Passiflora incarnata* L. extract applied to sleep disorder in rodent models. *Journal Chemical Neuroanatomy*, 98: 27-40, 2019.

KIM, M. *et al.* Role Identification of *Passiflora incarnata* Linnaeus: A Mini Review. *Journal Menopausal Medicine*, 23(3): 156-159, 2017.

KITADA, M. *et al.* The effect of piceatannol from passion fruit (*Passiflora edulis*) seeds on metabolic health in humans. *Nutrients*, 9(10): E1.142, 2017.

KLEIN, N. *et al.* Assessment of sedative effects of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* and *Passiflora alata* extracts in mice, measured by telemetry. *Phytotherapy Research*, 28(5): 706-713, 2014.

LI, H. *et al.* Comparative studies on anxiolytic activities and flavonoid compositions of *Passiflora edulis* 'edulis' and *Passiflora edulis* 'flavicarpa'. *Journal of Ethnopharmacology*, 133: 1.085-1.090, 2011.

LORENZI, H. & MATOS, F.J.A. *Plantas Mediciniais no Brasil: nativas e exóticas*. 1. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002.

LORENZI, H. & MATOS, F.J.A. *Plantas Mediciniais no Brasil: nativas e exóticas*. 2. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008.

MANIMARAN, S. *et al.* Estimation of harmaline content in *Passiflora edulis* by HPTLC technique. *Indian Journal Pharmaceutical Education, Research*, 41: 159-160, 2007.

MEJÍA, C. K. & RENGIFO, S. E. *Plantas Medicinales de Uso Popular en la Amazonía Peruana*. Lima: AECI-IIAP, 1995.

MIRODDI, M. *et al.* *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *Journal of Ethnopharmacology*, 150: 791-804, 2013.

MORI, A. *et al.* Clinical evaluation of Passiflamin (*Passiflora* Extract) on neurosis: multi-center, double-blind study in comparison with Mexazolam. *Rinsho Hyoka (Clinical Evaluation)*, 21: 383-440, 1993.

MOTA, N. S. R. S. *et al.* *In vivo* antitumor activity of by-products of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* Deg. Rich in medium and long chain fatty acids evaluated through oxidative stress markers, cell cycle arrest and apoptosis induction. *Food Chemical Toxicology*, 118: 557-565, 2018.

MOVAFEGH, A. *et al.* Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesia, Analgesia*, 106: 1.728-1.732, 2008.

MÜLLER, S. D. *et al.* LC and UV determination of flavonoids from *Passiflora alata* medicinal extracts and leaves. *Journal Pharmaceutical Biomedical Analysis*, 37: 399-403, 2005.

NÄF, F. *et al.* Structure and synthesis of two novel ionones identified in the purple passionfruit. *Tetrahedron Letters*, 16: 1.413-1.416, 1977.

NASCIMENTO, D. F. *et al.* Estudo de toxicologia clínica de um fitoterápico contendo *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L., *Salix alba* L. em voluntários saudáveis. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19: 261-268, 2009.

NASSIRI-ASL, M.; SHARIATI-RAD, S. & ZAMANSOLTANI, F. Anticonvulsant effects of aerial parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 7: 26, 2007.

NGAN, A. & CONDUIT, R. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytotherapy Research*, 25: 1.153-1.159, 2011.

NORIEGA, P. *et al.* Applying design of experiments (DOE) to flavonoid extraction from *Passiflora alata* and *P. edulis*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22: 1.119-1.129, 2012.

- OZTURK, Z. *et al.* Pregnancy outcomes in psychiatric patients treated with *Passiflora incarnata*. *Complementary Therapies Medicine*, 36: 30-32, 2018.
- PANELLI, M. F. *et al.* Bark of *Passiflora edulis* treatment stimulates antioxidant capacity, and reduces dyslipidemia and body fat in db/db mice. *Antioxidants (Basel)*, 7(9): E120, 2018.
- PETRY, R. D. *et al.* Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. *Phytotherapy Research*, 15: 162-164, 2001.
- PIRES, A. P. S. *et al.* Ayahuasca: uma revisão dos aspectos farmacológicos e toxicológicos. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 31(1): 15-23, 2010.
- PLANTAMED. Site. Disponível em: <www.plantamed.com.br>. Acesso em: out. 2019.
- RAFFAELLI, A. *et al.* Mass spectrometric characterization of flavonoids in extracts from *Passiflora incarnata*. *Journal Chromatography A*, 777: 223-231, 1997.
- REGINATTO, F. H. *et al.* Steroidal and triterpenoidal glucosides from *P. alata*. *Journal Brazilian Chemical Society*, 12: 32-36, 2001.
- REGINATTO, F. H. *et al.* Evaluation of anxiolytic activity of spray dried powders of two south Brazilian *Passiflora* species. *Phytotherapy Research*, 20: 348-351, 2006.
- ROKHTABNAK, F. *et al.* Comparing the effect of preoperative administration of melatonin and *Passiflora incarnata* on postoperative cognitive disorders in adult patients undergoing elective surgery. *Anesthesiology Pain Medicine*, 7(1): e41238, 2016.
- RUDNICKI, M. *et al.* Antioxidant and antiglycation properties of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* extracts. *Food Chemistry*, 100: 719-724, 2007.
- SAMPATH, C. *et al.* Anxiolytic effects of fractions obtained from *Passiflora incarnata* l. in the elevated plus maze in mice. *Phytotherapy Research*, 25: 789-795, 2011.
- SCHELLENBERG, V.; SCHELLENBERG, R. & JAHNIG, L. Quantitative EEG monitoring in phyto and psycho-pharmacological treatment of psychosomatic and affective disorders. *Schizophrenia Research*, 9: 249-250, 1993.
- SCHULZ, H.; JOBERT, M. & HÜBNER, W. D. The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. *Phytomedicine*, 5: 449-458, 1998.
- SCHUNCK, R. V. A. *et al.* Standardized *Passiflora incarnata* L. Extract reverts the analgesia induced by alcohol withdrawal in rats. *Phytotherapy Research*, 31(8): 1.199-1.208, 2017.
- SEIGLER, D. S. *et al.* Cyanogenic allosides and glycosides from *Passiflora edulis* and *Carica papaya*. *Phytochemistry*, 60: 873-882, 2002.
- SINGH, B.; SINGH, D. & GOEL, R. K. Dual protective effect of *Passiflora incarnata* in epilepsy and associated post-ictal depression. *Journal of Ethnopharmacology*, 139(1): 273-9, 2012.
- SOULIMANI, R. *et al.* Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *Journal of Ethnopharmacology*, 57: 11-20, 1997.
- SOUZA, K. C. B. *et al.* The adjuvants Aerosil 200 and Gelita-Sol-P influence on the technological characteristics of spray-dried powders from *Passiflora edulis* var. *flavicarpa*. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26: 331-336, 2000.

SPENCER, K. C. & SEIGLER, D. S. Cyanogenesis of *Passiflora edulis*. *Journal Agricultural Food Chemistry*, 31: 794-796, 1983.

SPENCER, K. C. & SEIGLER, D. S. Gynocardin from *Passiflora*. *Planta Medica*, 50: 356-357, 1984.

ULUBELEN, A. *et al.* C-Glycosylflavonoids from *Passiflora pittieri*, *P. alata*, *P. ambigua* and *Adenia manii*. *Journal Natural Products*, 45: 783-783, 1982.

WANG, C. *et al.* Cycloartane triterpenoid saponins from water soluble of *Passiflora edulis* Sims and their antidepressant-like effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 148: 812-817, 2013.

WOHLMUTH, H. *et al.* Farmacognosia e quimiotipos de maracujá (*Passiflora incarnata* L.). *Boletim Biológica e Farmacêutica*, 33: 1.015-1.018, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Monographs of Medicinal Plants*. v. 3. Geneva: World Health Organization, 2007.

XU, F. Q. *et al.* Protective effects of cycloartane triterpenoides from *Passiflora edulis* Sims against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cell. *Fitoterapia*, 115: 122-127, 2016.

YOSHIKAWA, K. *et al.* Four cycloartane triterpenoids and six related saponins from *Passiflora edulis*. *Journal Natural Products*, 63(9): 1.229-1.234, 2000a.

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

ZERAIK, M. L. & YARIWAKE, J. H. Quantification of isoorientin and total flavonoids in *Passiflora edulis* fruit pulp by HPLC-UV/DAD. *Microchemical Journal*, 96: 86-91, 2010.

ZERAIK, M. L. *et al.* Evaluation of the antioxidant activity of passion fruit (*Passiflora edulis* and *Passiflora alata*) extracts on stimulated neutrophils and myeloperoxidase activity assays. *Food Chemistry*, 128: 259-265, 2011.

ZERAIK, M. L. *et al.* Analysis of passion fruit rinds (*Passiflora edulis*): isoorientin quantification by HPTLC and evaluation of antioxidant (radical scavenging) capacity. *Quimica Nova*, 35: 541-545, 2012.

ZUCOLOTTO, S. M. *et al.* Analysis of C-glycosyl flavonoids from South American *Passiflora* species by HPLC-DAD and HPLC-MS. *Phytochemical Analysis*, 23: 232-239, 2012.

ZUCOLOTTO, S. M. *et al.* Vitexin derivatives as chemical markers in the differentiation of the closely related species *Passiflora alata* Curtis and *Passiflora quadrangularis* Linn. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 36(12): 1.697-1.707, 2013.

