

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

**MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Passiflora incarnata* LINNAEUS  
(MARACUJÁ-VERMELHO)**

Organização: Ministério da Saúde e Anvisa

Fonte do Recurso: Ação 20K5 (DAF/ SCTIE/ MS)/2012

**Brasília**

**2015**

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Folhas, flor e fruto jovem de <i>Passiflora incarnata</i> Linnaeus.....	8
Figura 2	Partes aéreas de <i>Passiflora incarnata</i> Linnaeus.....	10
Figura 3	Folhas e flores de <i>P. incarnata</i> (A) e <i>P. edulis</i> (B).....	12
Figura 4	Folha, flor e frutos de <i>Adenia hondala</i> .....	13
Figura 5	Flavonoide e alcaloide isolado por Lutomski e Malek (1974) em <i>P. incarnata</i> .....	17
Figura 6	Flavonoide identificado por Hajimehdipoor (2007) nas partes aéreas de <i>P. incarnata</i> .....	17
Figura 7	Flavonoides identificados por Heigl e Franz (2003) em <i>P. incarnata</i> ..	18

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Resultado esperado para análise por CCD do extrato de <i>P. incarnata</i> e a solução de padrões.....	16
Tabela 2	Flavonoides descritos para a espécie <i>P. incarnata</i> .....	19
Tabela 3	Informações referentes ao uso popular.....	21
Tabela 4	Informações ao paciente a respeito do uso de <i>Passiflora incarnata</i> .....	23
Tabela 5	Informações técnicas a respeito do uso de <i>Passiflora incarnata</i> .....	23
Tabela 6	Estudos de toxicologia aguda in vivo de extratos de <i>P. incarnata</i> .	26
Tabela 7	Estudos de atividades farmacológicas <i>in vitro</i> de extratos de <i>P. incarnata</i> .....	30
Tabela 8	Estudos de atividades farmacológicas <i>in vivo</i> de extratos de <i>P. incarnata</i> .....	38
Tabela 9	Estudos clínicos de fase I para <i>P. incarnata</i> .....	54
Tabela 10	Estudos clínicos de fase II para <i>P. incarnata</i> .....	58
Tabela 11	Estudos observacionais para <i>P. incarnata</i>	66
Tabela 12	Medicamentos registrados na Anvisa com o nome do princípio ativo <i>Passiflora incarnata</i> .....	73
Tabela 13	Depósito de patente para a espécie <i>Passiflora incarnata</i> no INPI..	76

## LISTA DE ABREVIATURAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CG	Cromatografia Gasosa
CG/MS	Cromatografia Gasosa/Espectrômetro de Massas
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
EH	Extrato Hidroetanólico
G	Gramas
i.p.	Intraperitoneal
Kg	Kilograma
LC	Cromatografia Líquida
MS	Espectrômetro de Massas
MTT	Brometo de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazólio
Min	Minuto
mL	Mililitro
Mg	Miligrama
N.D.	Não descrito
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Peso
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução
RMN C <sup>13</sup>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
RMN H <sup>1</sup>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<i>R<sub>f</sub></i>	Fator de Retenção
SUS	Sistema Único de Saúde
TPO	Tireóide-peroxidase
<i>Tr</i>	Tempo de retenção
UV/Vis	Ultravioleta/Visível
v.o.	Via oral
V	Volume
µg	Micrograma

## SUMÁRIO

1	IDENTIFICAÇÃO .....	7
1.1	NOMENCLATURA BOTÂNICA .....	7
1.2	SINONÍMIA BOTÂNICA.....	7
1.3	FAMÍLIA .....	7
1.4	NOMENCLATURA POPULAR.....	7
1.5	DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA.....	8
1.6	OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS .....	8
2	INFORMAÇÕES BOTÂNICAS.....	8
2.1	PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL.....	8
2.2	DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	9
2.3	DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	10
2.4	INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES .....	10
3	INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE .....	12
3.1	ESPÉCIE VEGETAL/DROGA VEGETAL.....	12
3.1.1	<b>Caracteres Organolépticos</b> .....	12
3.1.2	<b>Requisitos de pureza</b> .....	13
3.1.2.1	<i>Perfil de contaminantes comuns</i> .....	13
3.1.2.2	<i>Microbiológicos</i> .....	13
3.1.2.3	<i>Perda por dessecação (Umidade)</i> .....	13
3.1.2.4	<i>Metal pesado</i> .....	13
3.1.2.5	<i>Resíduos Químicos</i> .....	13
3.1.2.6	<i>Cinzas</i> .....	13
3.1.3	<b>Granulometria</b> .....	14
3.1.4	<b>Prospecção fitoquímica</b> .....	14
3.1.5	<b>Testes físico-químicos</b> .....	14
3.1.6	<b>Testes de identificação</b> .....	14
3.1.7	<b>Testes de quantificação</b> .....	15
3.1.7.1	<i>Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não</i> .....	15
3.2	DERIVADO VEGETAL .....	17
3.3	PRODUTO FINAL (MEDICAMENTO FITOTERÁPICO).....	19
3.3.1	<b>Formas farmacêuticas</b> .....	19
3.3.2	<b>Testes específicos para cada forma farmacêutica</b> .....	19
4	INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA .....	19
4.1	INFORMAÇÕES SOBRE USOS POPULARES/TRADICIONAIS .....	19
4.2	PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS .....	22
4.3	ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS .....	23
4.3.1	<b>Estudos Toxicológicos</b> .....	23
4.3.1.1	<i>Toxicidade in vitro</i> .....	23
4.3.1.2	<i>Toxicidade Aguda</i> .....	23
4.3.1.3	<i>Toxicidade Subcrônica</i> .....	23
4.3.1.4	<i>Toxicidade Crônica</i> .....	23
4.3.1.5	<i>Genotoxicidade</i> .....	27
4.3.1.6	<i>Sensibilização dérmica</i> .....	27
4.3.1.7	<i>Irritação cutânea</i> .....	27

4.3.1.8	<i>Irritação ocular</i> .....	27
<b>4.3.2</b>	<b>Estudos Farmacológicos</b> .....	27
4.3.2.1	<i>Ensaaios in vitro</i> .....	27
4.3.2.2	<i>Ensaaios in vivo</i> .....	28
4.3.2.3	<i>Ensaaios ex vivo</i> .....	28
4.4	<b>ESTUDOS CLÍNICOS</b> .....	52
<b>4.4.1</b>	<b>Fase I</b> .....	52
<b>4.4.2</b>	<b>Fase II</b> .....	56
<b>4.4.3</b>	<b>Fase III</b> .....	64
<b>4.4.4</b>	<b>Fase IV</b> .....	64
<b>4.4.5</b>	<b>Estudos Observacionais</b> .....	64
4.5	<b>RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE</b>	
	<b>DROGA ESTUDADO</b> .....	68
<b>4.5.1</b>	<b>Vias de Administração</b> .....	68
<b>4.5.2</b>	<b>Dose Diária</b> .....	68
<b>4.5.3</b>	<b>Posologia (Dose e Intervalo)</b> .....	68
<b>4.5.4</b>	<b>Período de Utilização</b> .....	69
<b>4.5.5</b>	<b>Contra Indicações</b> .....	69
<b>4.5.6</b>	<b>Grupos de Risco</b> .....	69
<b>4.5.7</b>	<b>Precauções de Uso</b> .....	69
<b>4.5.8</b>	<b>Efeitos Adversos Relatados</b> .....	69
<b>4.5.9</b>	<b>Interações Medicamentosas</b> .....	70
<b>4.5.10</b>	<b>Informações de Superdosagem</b> .....	70
<b>5</b>	<b>INFORMAÇÕES GERAIS</b> .....	70
5.1	<b>FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA</b>	
LITERATURA	70	
5.2	<b>PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS</b>	
REGULADORAS	70	
5.3	<b>EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO</b> .....	70
5.4	<b>ROTULAGEM</b> .....	70
5.5	<b>MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS</b> ..	70
5.6	<b>PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL</b> .....	71
REFERÊNCIAS	.....	76

## 1 IDENTIFICAÇÃO

### 1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

*Passiflora incarnata* Linnaeus (1) (Figura 1).

### 1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

*Granadilla incarnata* (L.) Medik, *Passiflora edulis* var. *kerii* (Spreng.) Mast, *Passiflora incarnata* var. *integriloba* DC, *Passiflora kerii* Spreng (2).

### 1.3 FAMÍLIA

Passifloraceae (2).



Figura 1 Folhas, flor e fruto jovem de *Passiflora incarnata* Linnaeus (1)

### 1.4 NOMENCLATURA POPULAR

A espécie *P. incarnata* é conhecida popularmente como maracujá-vermelho, flor-da-paixão e maracujá (3-5). Em inglês é comumente conhecida como “passionflower”, “passiflora”, “maypop”, “apricotvine”, “passionvine” e “purplepassionflower” (6); na Alemanha como “passionsblume”; e no México como “corona de cristo”, “flor de passion”, “madre selva”, “passiflore”, “passiflorina” e “passionaria” (7).

## 1.5 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

*Passiflora incarnata* Linnaeus possui distribuição em regiões de clima temperado quente e tropical (8), é originária do sudeste da América do Norte e América Central (9), hoje é encontrada nas Américas, desde o sul dos Estados Unidos a América do Sul, Europa, Ásia e Austrália (10, 11). Há evidências de cultivo da espécie no Brasil (12).

## 1.6 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

A família Passifloraceae possui diversas espécies estudadas além de *Passiflora incarnata*, dentre as quais, se destacam *Passiflora alata* (maracujá-doce), *P. edulis* (maracujá-amarelo) e *P. caerulea*, amplamente utilizadas na medicina tradicional em todos os países Europeus e nas Américas pelos relatos de atividade sedativa e ansiolítica (13). Além destas, existem outras espécies estudadas da família como *P. macrophylla*, *P. foetida*, *P. gibertii*, *P. vitifolia*, *P. quadrifaria*, *P. rubra*, *P. capsularis*, *P. bahiensis*, *P. eichleriana*, *P. aurantia*, *P. cinnabarina*, *P. herbertiana*, *P. ligularis*, *P. violacea*, *P. suberosa*, *P. morifolia*, *P. quadrangulares*, *P. laurifolia*, *P. molissima*, *P. pulchella* (11, 14-19).

## 2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

### 2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

As partes utilizadas de *Passiflora incarnata* são as partes aéreas (Figura 2) dessecadas (20), assim como outras monografias oficiais (21-23). No entanto, há relatos do uso medicinal da planta inteira (24-26).



**Figura 2 Partes aéreas de *Passiflora incarnata* Linnaeus (1)**

## 2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

*Passiflora incarnata* Linnaeus é uma planta rasteira perene, que se sustenta por meio de gavinhas axilares. Folhas alternadas, palmadas, com três a cinco lóbulos serrados. Flores largas, solitárias, com pedúnculos longos, esbranquiçados, com uma corola roxa e coroa rosa. Os frutos são ovais contendo numerosas sementes. As sementes são achatadas recobertas com um arilo amarelado ou amarronzado (27).

A planta possui hastes lignificadas, verde, verde-acinzentada ou amarronzada, usualmente menor do que 5 mm de diâmetro, arredondada, longitudinalmente estriado e frequentemente oco. As folhas são alternas com sulcos, seus pecíolos são geralmente torcidos, possuindo dois nectários extraflorais no ápice, sua lâmina possui de 6-15 cm de comprimento, largas, verde a verde-acastanhado, palmadas com três a cinco lobos lanceolados cobertos com pelos finos na superfície inferior e de margem serrilhada. Gavinhas lisas, arredondadas e terminando na forma de espirais cilíndricas suportadas na axila das folhas. Flores de 5-9 cm de diâmetro com pedúnculos de até 8 cm de comprimento proveniente das axilas das folhas, possui cinco pétalas brancas alongadas, cálice com cinco sépalas grossas com superfície superior verde com uma extensão corniforme, involúcro de três brácteas pontiagudas com margens papilosas, cinco grandes estames, unidos na base e fundidos ao androginóforo, ovário superior verde-acinzentado, estilo piloso com três ramos estigmáticos alongados. Frutos de 4-5 cm de comprimento, ovais, achatados, marrom-esverdeados, contendo

numerosas sementes de 4-6 mm de comprimento, 3-4 mm de largura e 2 mm de espessura, com uma superfície amarelo-acastanhado, sem caroço (28).

### 2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

A epiderme inferior e superior das folhas mostra uma parede sinuosa anticlinal de células. A epiderme superior das sépalas têm células largas, irregulares e poligonais com algumas paredes espessas, cutícula estriada, estômatos raros e numerosos cristais de oxalato de cálcio pequenos; sua epiderme inferior compreende duas camadas: a camada exterior, constituída por células poligonais com estomas e numerosos cristais pequenos de oxalato de cálcio e a interna de células poligonais menores (23, 28).

Nas folhas, os tricomas são curvados e pontiagudos e apresentam um revestimento unicelular. Os estômatos são do tipo anomocíticos e estão presentes apenas sobre a epiderme inferior. Ao longo das veias ocorre um alinhamento de aglomerado de oxalatos de cálcio. As células da epiderme têm paredes laterais retas ou onduladas. No mesófilo, a camada média do tecido esponjoso contém células espessas e anucleadas. Os feixes vasculares nas veias menores são geralmente embutidos e eles podem ou não serem acompanhados de esclerênquima (29-31).

### 2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES

Diversas espécies do gênero *Passiflora* têm características semelhantes à *Passiflora incarnata* e podem ser utilizadas como adulterantes. *P. caerulea*, *P. edulis* e *P. quadrangulares* são exemplos de espécies do gênero utilizadas como falsificantes para *P. incarnata* (3, 9). No meio científico o uso do nome popular “passionflower” tem sido utilizado para várias espécies do gênero causando confusão entre os pesquisadores.

*Passiflora edulis* tem sido frequentemente relatada como sinônimo para *P. incarnata* devido a suas características morfológicas e microscópicas idênticas (Figura 3), no entanto, as duas espécies apresentam propriedades farmacológicas muitas vezes distintas (29).



**Figura 3 Folhas e flores de *P. incarnata* (A) e *P. edulis* (B) (29).**

As folhas de *Adenia hondala* (Passifloraceae) (Figura 4) também apresentam características semelhantes às de *P. incarnata*, e podem ser confundidas e utilizadas erroneamente como tal, levando a reações adversas graves com sua administração, uma vez que ela apresenta glicosídeos cianogênicos em sua composição, levando a intoxicações graves (32).



**Figura 4** Folha, flor e frutos de *Adenia hondala* (32).

Amostras de misturas de drogas vegetais utilizadas como sedativos na Argentina foram analisadas quanto ao seu conteúdo, se correspondia ao declarado no rótulo, comparando-as com material genuíno tanto macroscópica quanto microscopicamente. Na análise da amostra correspondente a espécie *P. incarnata* foram encontradas folhas de bordas lisas, as quais não são características dessa espécie e sim de *P. caerulea*, que provavelmente foi utilizada como adulterante nesse caso, então a presença de *P. incarnata* não foi confirmada na mistura, mesmo estando presente na descrição do rótulo da droga vegetal, caracterizando uma adulteração (33).

Raízes de *P. incarnata*, que são desprovidas de efeitos ansiolíticos, assim como suas flores, que também são indesejáveis nesse caso, podem atuar como adulterantes naturais e devem ser separadas das partes aéreas utilizadas como farmacógeno da espécie (34, 35).

### **3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE**

#### **3.1 ESPÉCIE VEGETAL/DROGA VEGETAL**

##### **3.1.1 Caracteres Organolépticos**

O farmacógeno de *P. incarnata* constitui suas partes aéreas, que são compostas por folhas e caules. As folhas são verdes a marrom-esverdeado e possuem sua margem serrilhada. As partes aéreas não apresentam odor característico, mas possuem gosto levemente amargo (28).

### 3.1.2 Requisitos de pureza

#### 3.1.2.1 *Perfil de contaminantes comuns*

Várias espécies do gênero *Passiflora* podem ser usadas como contaminantes. As folhas de *P. caerulea*, que podem ser utilizadas como adulterantes, apresentam bordas lisas. Raízes e flores de *P. incarnata* também podem ser encontradas como contaminantes no conteúdo da droga (33, 34).

#### 3.1.2.2 *Microbiológicos*

Recomenda-se o uso dos testes para microrganismos descritos no Guia sobre Métodos de Controle de Qualidade para Plantas Medicinais, publicado pela OMS (36).

#### 3.1.2.3 *Perda por dessecação (Umidade)*

O valor de perda não deve exceder 10%. Deve ser determinado com 1,0 g da droga em pó por secagem em um forno a 105 °C durante 2 h (36, 37).

#### 3.1.2.4 *Metal pesado*

Na seção de determinação de metais pesados do Guia sobre Métodos de Controle de Qualidade para Plantas Medicinais publicado pela OMS, as concentrações máximas recomendadas de chumbo são de 10 mg/ kg e de cádmio de 0,3 mg/ kg (36).

#### 3.1.2.5 *Resíduos Químicos*

Dado não encontrado na literatura pesquisada. Neste caso, recomenda-se o uso dos guias da OMS para fins de consulta (38).

#### 3.1.2.6 *Cinzas*

O valor de cinzas totais não deve exceder 13% (28, 37).

### 3.1.3 Granulometria

Não há descrição na Farmacopeia Brasileira. Neste caso, recomenda-se o uso dos guias da OMS para fins de consulta (38).

### 3.1.4 Prospecção fitoquímica

Foram relatadas as presenças de flavonoides, alcaloides, glicosídeos cianogênicos (28, 39-41), assim como a presença de taninos e saponinas (42).

### 3.1.5 Testes físico-químicos

Não foram encontrados dados referentes a esses estudos em literatura oficial. Em estudo realizado por Garcia (2003) foram avaliados alguns parâmetros físico-químicos sobre derivado da espécie, tais como, índice de refração, densidade relativa, pH, resíduo seco ( $\geq 1,2\%$ ) e título de etanol (60-70%) (39).

### 3.1.6 Testes de identificação

Não há monografia na Farmacopeia Brasileira. A Farmacopeia Francesa (2007) apresenta um método de identificação por Cromatografia em Camada Delgada (CCD) adequado para espécie, podendo ser utilizado como referência.

A cromatografia é realizada a partir de uma tintura preparada em etanol:água (65:35, v/v) com as partes aéreas de *P. incarnata*. Os padrões necessários para avaliação de sua presença são saponarina (20 mg), orientina (5 mg), isoorientina (5 mg) e vitexina (5 mg) dissolvidos em 100 mL de metanol. Posteriormente, diluir 5 mL dessa solução em 20 mL de metanol. A CCD deve ser realizada em placa de gel de sílica. A fase móvel deve constituir de ácido fórmico anidro, água, metiletilcetona e acetato de etila (10:10:30:50, v/v/v/v). A amostra do extrato deve ser aplicada na forma de banda ao lado da solução de padrões. Após eluição e secagem da placa ao ar, esta deve ser borrifada uma solução de Reagente Natural A (difetilboratodiaminoetanol) à 10 g/ L em metanol. Deve ser examinada a presença das bandas em luz ultravioleta à 365 nm. A placa deve apresentar bandas na sequência disposta na Tabela 1(22).

**Tabela 1 Resultado esperado para análise por CCD do extrato de *P. incarnata* e das solução de padrões**

Topo da placa	
Solução padrão	Extrato de <i>P. incarnata</i>
Vitexina: uma banda amarelo-esverdeada	Uma banda laranja (frente do solvente) Uma banda amarelo-esverdeada (vitexina)
Orientina: uma banda amarelo-alaranjada	Uma banda amarelo-alaranjada (orientina) Uma banda amarelo-esverdeada (isovitexina)
Isoorientina: uma banda amarelo-alaranjada	Uma banda amarelo-alaranjada (isoorientina)
Saponarina: uma banda amarelo-esverdeada	Uma banda amarelo-esverdeada Várias bandas amarelo-esverdeadas

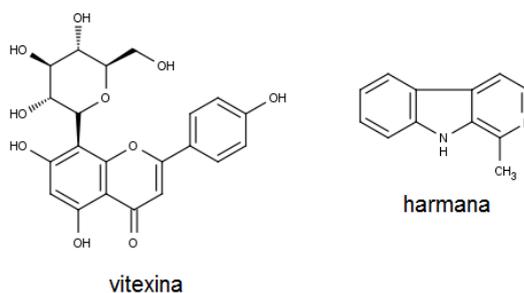
### 3.1.7 Testes de quantificação

Uma vez que não foram encontrados dados em compêndios oficiais do Brasil, como a Farmacopeia Brasileira, foram consultadas farmacopeias aceitas pelo Brasil.

As farmacopeias Britânica e Francesa recomendam um conteúdo mínimo de 1,5% de flavonoides totais expressos como vitexina (em relação à droga seca) determinados por espectrofotometria com leitura a 401nm (22, 43).

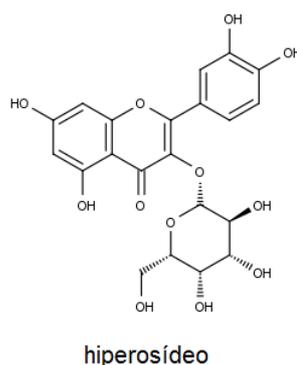
#### 3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Em estudo realizado por Lutomski e Malek (1974) foi descrito um método de separação cromatográfica para alcaloides e um método de determinação quantitativa do alcaloide harmana e determinação quantitativa dos flavonoides em matéria-prima vegetal e seus materiais de processamento. Nesse trabalho foram identificados o alcaloide harmana e o flavonoide vitexina (44) (Figura 5).



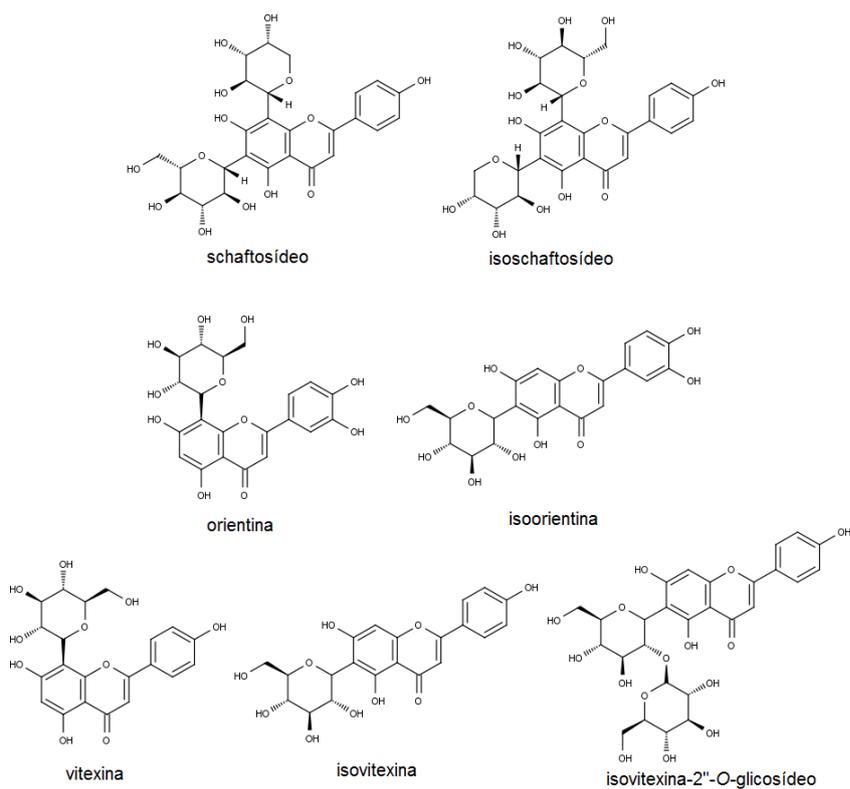
**Figura 5** Flavonoide e alcaloide isolado por Lutomski e Malek (1974) em *P. incarnata* (44)

Em estudo desenvolvido por Hajimehdipoor (2007) foi realizada uma análise entre duas espécies do gênero passiflora (*P. incarnata* e *P. caerulea*). Houve diferença na análise microscópica, e nos cromatogramas obtidos por CCD e por CLAE. Nas partes aéreas de *P. incarnata* foi identificado o flavonoide hiperosídeo (45) (Figura 6).



**Figura 6** Flavonoide identificado por Hajimehdipoor (2007) nas partes aéreas de *P. incarnata* (45)

Em determinado estudo para avaliar a estabilidade de plantas medicinais, através de perfil cromatográfico de flavonoides por CLAE, foram identificados sete flavonoides e avaliados seus teores de estabilidade em *P. incarnata*. Os flavonoides identificados por esse estudo foram schaftosídeo, isoschaftosídeo, isoorientina, orientina, isovitexina-2''-O-glicosídeo, vitexina e isovitexina (46) (Figura 7).



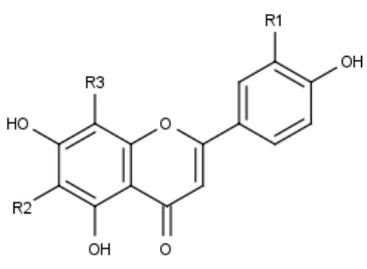
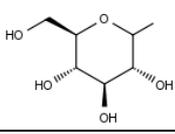
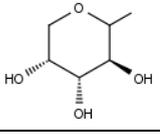
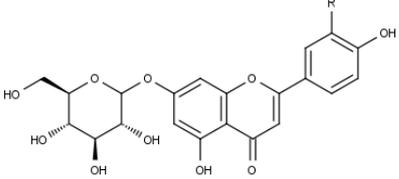
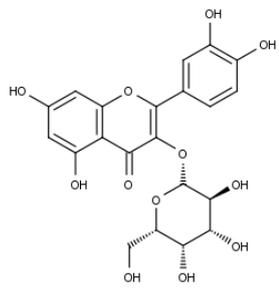
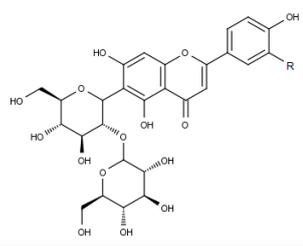
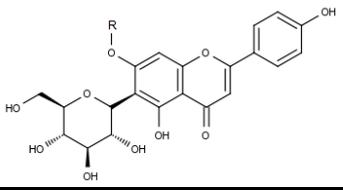
**Figura 7** Flavonoides identificados por Heigl e Franz (2003) em *P. incarnata* (46)

### 3.2 DERIVADO VEGETAL

A seguir serão relacionados os metabólitos secundários já descritos para derivados vegetais provenientes da espécie *P. incarnata*. Os compostos identificados serão agrupados por classes e por autores que os descreveram.

Os flavonoides que foram descritos para essa espécie são principalmente do tipo C-glicosilados, provenientes das agliconas de apigenina e luteolina (47-49). Os alcaloides descritos na literatura são do tipo indólicos ( $\beta$ -carbólinas) (50, 51). Adicionalmente, foi descrita a presença do glicosídeo cianogênico ginocardina (52). Foram descritos também a presença das hidroxycumarinas, escopoletina e umbeliforona (53). As estruturas dos principais compostos já descritos para as partes aéreas de *P. incarnata* estão dispostos na Tabela 2.

Tabela 2 Flavonoides descritos para a espécie *P. incarnata*

Flavonoides		Referências			
		R1	R2	R3	(46, 48, 49, 54)
	orientina	OH	H	Glc	
	isorientina	OH	Glc	H	
	lucenina-2	OH	Glc	Glc	
	vitexina	H	H	Glc	
	isovitexina	H	Glc	H	
	vicenina-2	H	Glc	Glc	
	schaftosídeo	H	Glc	Ara	
	isoschaftosídeo	H	Ara	Glc	
<p>Glc (glicose)</p> 		<p>Ara (arabinose)</p> 			
	<p>apigenina-7-<i>O</i>-glicosídeo: R=H luteolina-7-<i>O</i>-glicosídeo: R=OH</p>			(47, 55)	
	<p>hiperosídeo</p>			(45)	
	<p>isorientina-2''-<i>O</i>-glicosídeo: R=OH isovitexina-2''-<i>O</i>-glicosídeo: R=H isoscaparina-2''-<i>O</i>-glicosídeo: R=OCH<sub>3</sub></p>			(48, 56-58)	
	<p>saponarina: R=glicose swertisina: R=CH<sub>3</sub></p>			(49, 59)	

### 3.3 PRODUTO FINAL (MEDICAMENTO FITOTERÁPICO)

#### 3.3.1 Formas farmacêuticas

Comprimidos e cápsulas contendo o extrato seco de *P. incarnata* (60, 61).

#### 3.3.2 Testes específicos para cada forma farmacêutica

O estudo de Laich (1995) foi realizado para comparar dois métodos de obtenção de comprimidos: um utilizando lubrificação por um sistema convencional e um novo sistema de revestimento por pulverização da superfície com uma suspensão de lubrificante. Avaliou-se a dureza e qualidade do revestimento (61).

No estudo realizado por Ziliotto (2012) foi desenvolvida uma validação de método analítico para doseamento de flavonoides totais expressos em vitexina em cápsulas contendo extrato seco de *P. incarnata*. O método foi desenvolvido e validado a partir da Farmacopeia Britânica. Os parâmetros avaliados estavam dentro dos critérios de aceitação para métodos bioanalíticos, considerando a complexidade da matéria-prima vegetal (60).

## 4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

### 4.1 INFORMAÇÕES SOBRE USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS

Os usos populares são relatados para as partes aéreas, folhas e flores da espécie na forma de extrato tomada oralmente principalmente por suas propriedades sobre o sistema nervoso central. A espécie é descrita como sedativa, para tratamento de insônia e ansiedade. Também é relatado o uso para tratar problemas intestinais com origem nervosa (28, 62-66).

Yarnel (2001) descreve o uso popular de *P. incarnata*, na forma de tintura ou infuso tomado oralmente para tratamento de abstinência a nicotina (67). Dalla Libera (2010) relata a ocorrência do uso da espécie para alívio de dor de cabeça em crianças e adolescentes (68).

*P. incarnata* também tem sido indicada, segundo o conhecimento tradicional, para aliviar lesões e inflamações na pele, assim como tratamento de hemorroidas e azia através de tratamento tópico nos locais afetados por meio do uso de compressas do infuso de suas partes aéreas (69, 70).

Um resumo de seus usos populares está disposto na Tabela 3.

Tabela 3 Informações referentes ao uso popular

Nomenclatura botânica	Nomenclatura popular	Parte utilizada	Formas de utilização	Posologia e modo de usar	Via de administração	Uso (A = adulto, I = infantil)	Alegações *	Contra-indicações	Efeitos adversos	Informações adicionais de embalagem	Referências
<i>Passiflora incarnata</i>	“passion-flower”, “passionflower”	Droga pulverizada	Extrato	N.D.	Oral	A e I	Tratar distúrbios do sono, ação sedativa e ansiolítica	N.D.	Fadiga. Uma notificação de náusea, vômitos, cólicas e dormência membros superiores em relação a uma associação de <i>P. incarnata</i> , <i>Salix alba</i> e <i>Crataegus oxycantha</i> . A reação adversa mais comum é torpor, mas há relatos de reações alérgicas, náusea, vômito e taquicardia severos. Um relato de falência hepática aguda, seguida morte de uma paciente que usava uma associação de <i>Piper methysticum</i> , <i>P. incarnata</i> e <i>Scutellaria lateriflora</i> .	N.D.	(62-66)

Continuação Tabela 3 Informações referentes ao uso popular

Nomenclatura botânica	Nomenclatura popular	Parte utilizada	Formas de utilização	Posologia e modo de usar	Via de administração	Uso (A = adulto, I = infantil)	Alegações *	Contra-indicações	Efeitos adversos	Informações adicionais de embalagem	Referências
N.D.	“passionflower”	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	I (7 a 18 anos)	Alívio da dor de cabeça	N.D.	Nenhum dos usuários relatou a incidência de efeitos adversos.	N.D.	(68)
<i>Passiflora incarnata</i>	“passionflower”	N.D.	Tintura; Infuso	3 a 5 ml (tintura); 3x por dia (tintura), ou na forma de chá com 2 a 3 colheres de chá da planta para uma xícara de água por 10 a 15 min. em recipiente coberto (infuso)	Oral	A	Diminuição da abstinência ao cigarro	N.D.	Sem toxicidade conhecida	N.D.	(67)
<i>Passiflora incarnata</i> L.	“fioredellapassione”	Partes aéreas	Infuso	Compressas do infuso na região afetada	Tópica	N.D.	Hemorroidas, azia, inflamações na pele	N.D.	N.D.	N.D.	(69)
<i>Passiflora incarnata</i>	“passionflower”	Folhas	N.D.	N.D.	Oral	N.D.	Alívio de lesões tóxicas	N.D.	N.D.	N.D.	(71)

\*As alegações deverão completar a frase: Usado tradicionalmente no tratamento sintomático de...

Abaixo seguem duas tabelas (Tabelas 4 e 5) elaboradas com informações a respeito do uso popular e de estudos científicos.

**Tabela 4 Informações ao paciente a respeito do uso de *Passiflora incarnata***

	EFEITOS ADVERSOS	ASPECTOS FARMACÊUTICOS	ORIENTAÇÃO AOS PACIENTES
PACIENTE	<p><b>Mais comuns:</b> sonolência, cefaléia, febre/mialgia, epigastralgia, insônia, adinamia, <i>Rash</i> cutâneo, dor torácica e agitação.</p> <p><b>Raros:</b> náuseas, vômitos, taquicardia e redução do nível de consciência.</p>	<p>O uso oral do extrato de passiflora tem ação ansiolítica, sedativa, antidepressiva e anticonvulsivante. Também é bem relatado para tratamento de abstinência a nicotina, álcool, opiáceos etc. Assim como para reduzir os efeitos da menopausa. Seu uso tópico é relatado para aliviar afecções na pele, tais como lesões, inflamações etc.</p>	<p>Ocorrência de reações alérgicas a planta. Deve ser evitado seu uso por períodos prolongados. Dever ser evitado seu uso concomitante a outros medicamentos depressores do sistema nervoso central.</p>

**Tabela 5 Informações técnicas a respeito do uso de *Passiflora incarnata***

	ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	CONTRA-INDICAÇÕES
INF. TÉCNICA	<p>Não há relatos de estudos farmacocinéticos.</p>	<p>Dever ser evitado seu uso concomitante a outros medicamentos depressores do sistema nervoso central.</p>	<p>Hipersensibilidade ao extrato da planta. O extrato dessa planta não pode ser utilizado por mulheres grávidas. Deve ser evitado seu uso por pessoas que exercem tarefas que exigem certo nível de atenção, devido a seu efeito sedativo.</p>

#### 4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 10/2010, já revogada, incluía a espécie *P. incarnata* no seu anexo I (72). A espécie é citada para uso de suas partes aéreas na forma de infuso, tomado oralmente para tratamento de quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave (73).

## 4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS

### 4.3.1 Estudos Toxicológicos

#### 4.3.1.1 Toxicidade *in vitro*

Foi encontrado apenas um estudo sobre avaliação da toxicidade *in vitro* de *P. incarnata* na literatura pesquisada, que avaliou o extrato etanólico da planta inteira de *P. incarnata* em relação a sua citotoxicidade contra células linfoblastóides Raji, na qual apresentou uma viabilidade celular maior que 60% para concentrações  $\leq 10 \mu\text{g/ mL}$ . Nesse estudo, a viabilidade celular entre 60 e 70% indicou uma toxicidade relativamente baixa dos extratos (26).

#### 4.3.1.2 Toxicidade Aguda

Nos estudos encontrados na literatura sobre toxicidade aguda, há o relato de morte em animais numa dose de 4570 mg/ kg após administração intraperitoneal de um derivado composto, que continham entre outros, extrato de *P. incarnata*. Por administração via oral não foi observada a ocorrência de morte em nenhum estudo. Uma das alterações observadas foi a dificuldade de deambulação e redução da atividade motora a partir de doses mais elevadas (74). A administração de xarope contendo *P. incarnata* nas doses de 300 mg/ kg via oral em ratas causou alterações no comportamento sexual de seus filhotes (75). Na Tabela 6 são apresentados os estudos de toxicidade aguda de extratos de *P. incarnata* relatados na literatura.

#### 4.3.1.3 Toxicidade Subcrônica

Dados não encontrados na literatura pesquisada.

#### 4.3.1.4 Toxicidade Crônica

Foi encontrado apenas um estudo de toxicidade crônica na literatura consultada, que avaliou a toxicidade crônica do extrato de *P. incarnata* em cachorros beagle nas doses de 4,3

mg/ kg e nas doses de 10, 100 e 200 vezes maiores que essa. No entanto, não foi observado nenhum efeito tóxico nos animais avaliados (74).

Tabela 6 Estudos de toxicologia aguda *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Período de observação	Valor DL50	Observado	Referência
N.D.	Extrato seco de <i>Crataegus oxyacantha</i> , <i>Passiflora incarnata</i> e <i>Valeriana officinalis</i>	4,3 mg/ kg e doses 10, 100 e 200 vezes maiores	Os animais (camundongos, ratos e cachorros) receberam as diversas doses do medicamento, V.O. e I.P. e foi observado o efeito toxicológico sobre os animais num aspecto agudo e crônico	24 h para teste agudo e 1 semana para teste crônico	4570 mg/ kg apenas por via I.P.; Via oral não houve nenhuma dosagem com morte	Redução na deambulação, a partir da dose de 320 mg/ kg, via I.P. nenhuma das doses causou alteração na coordenação motora; o extrato por via I.P. causou redução na atividade motora dependente da dose	(74)
N.D.	Extrato seco de <i>Passiflora incarnata</i> (0,1 g), <i>Crataegus oxyacantha</i> (0,03 g) e <i>Salix alba</i> (0,1 g)	60 mg/ kg de <i>P. incarnata</i> , 20 mg/ kg de <i>Crataegus oxyacantha</i> , 60 mg/ kg de <i>Salix alba</i> (doses 10x maiores que usuais) dividida em 4x/ dia	As ratas foram colocadas para procriar com ratos machos, e após fecundação receberam doses V.O. do controle (só veículo) ou do medicamento, para posterior avaliação da toxicidade gestacional e da prole	Período gestacional (21 a 23 dias)	N.D.	A dose usada nos testes não provocou efeitos adversos, nem interferiu na fertilidade e no desenvolvimento pós natal de filhotes nascidos de ratas tratadas diariamente durante toda a gestação	(76)
N.D.	Xarope de <i>Passiflora incarnata</i> padronizado em 0,19% de vitexina	30 ou 300 mg/ kg 1x/dia	As ratas receberam por gavagem 30 ou 300 mg/ kg do xarope do dia gestacional 0 ao dia 21 pós-natal. Em seguida avaliou-se seu desempenho reprodutivo e desenvolvimento dos filhotes	Até 75 dias pós-natal	N.D.	Não houve influência nas ratas e no desenvolvimento dos filhotes. No entanto, o comportamento sexual foi interrompido em filhotes machos adultos expostos a 300 mg/ kg de <i>P. incarnata</i> , neste grupo, apenas três dos 11 filhotes eram sexualmente competentes	(75)

Continuação Tabela 6 Estudos de toxicologia aguda *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Período de observação	Valor DL50	Observado	Referência
Folhas	Extrato fluido etanólico a 40% de <i>P. incarnata</i>	0,607; 1,215 e 2,430 mg/kg	Os animais receberam doses de controle negativo, positivo e três doses diferentes do extrato, depois foram sacrificados, e foram avaliados o número de eritrócitos normo e policromáticos para avaliar a citotoxicidade	2 dias	—	Não foi apresentada diferença significativa entre o extrato e controle negativo	(77)
Folhas e talos	Extrato fluido obtido por maceração aquosa	2000 mg/kg	Os animais receberam doses do extrato e do controle V.O., no final do tratamento os ratos foram sacrificados e processados suas medulas ósseas e fez-se o ensaio de micronúcleos para avaliar o Índice de toxicidade e Índice de genotoxicidade	2 dias	—	Não foram obtidas diferenças estatisticamente significativas no índice de genotoxicidade em relação aos seus controles negativos	(78)

#### 4.3.1.5 *Genotoxicidade*

O estudo de genotoxicidade é necessário quando o fitoterápico tiver indicação de uso contínuo ou prolongado em humanos, o que não é o caso aplicado à espécie *P. incarnata*, uma vez que não se recomenda seu uso por longos períodos (79).

No entanto, existe um estudo de genotoxicidade com a espécie. Vizoso (2002) que avaliou o perfil genotóxico do extrato etanólico das folhas de *P. incarnata* utilizando *Aspergillus nidulans* como modelo biológico e foi observada a formação de mutação através de ensaio colorimétrico onde a mutação gerada alterava a coloração do meio. No estudo, o extrato não afetou a morfologia e condições das colônias nas concentrações utilizadas (0,162 a 1,296 mg/ mL). Nesse ensaio genotóxico, não foram observados nenhum dano celular nem atividade mutagênica (77).

#### 4.3.1.6 *Sensibilização dérmica*

Dado não encontrado na literatura consultada.

#### 4.3.1.7 *Irritação cutânea*

Dado não encontrado na literatura consultada.

#### 4.3.1.8 *Irritação ocular*

Dado não encontrado na literatura consultada.

### **4.3.2 Estudos Farmacológicos**

#### 4.3.2.1 *Ensaio in vitro*

Através da revisão da literatura, foram encontrados 20 estudos sobre atividade farmacológica *in vitro* de *P. incarnata*. Os trabalhos estão relacionados principalmente à atividade neurofarmacológica (sete estudos), a qual representa a principal indicação farmacológica da espécie. Os demais estudos avaliaram a atividade antitumoral,

imunomoduladora, antitrombina, antioxidante, vasoativa e antibacteriana. Tais estudos estão descritos na Tabela 7.

#### 4.3.2.2 *Ensaaios in vivo*

Foram encontrados 43 estudos de atividade farmacológica *in vivo* com *P. incarnata*, dentre os quais 27 estudos avaliaram a atividade neurofarmacológica de acordo com o uso popular da espécie. Os trabalhos evidenciam a propriedade ativa de *P. incarnata* no SNC, corroborando com os estudos *in vitro* e sua principal utilização na medicina tradicional. Os estudos são detalhados na Tabela 8.

#### 4.3.2.3 *Ensaaios ex vivo*

Foi encontrado apenas um estudo de atividade farmacológica *ex vivo* com *P. incarnata*. Sadraei (2003) avaliou a atividade estimulante de contração uterina do extrato hidroetanólico das partes aéreas de *P. incarnata*. Nesse estudo, os animais foram tratados com estrogênio, no dia seguinte tiveram seus úteros retirados e fixados em um banho de órgãos, os úteros receberam KCl e acetilcolina como estimulantes de contração, em seguida receberam as amostras testes dos extrato e óleos vegetais e analisou-se as alterações nos padrões de contração. Foi observado que extrato de *P. incarnata* aumentou a contração rítmica espontânea induzida pelo KCl, mas não aumentou a resposta do útero à acetilcolina. A ação espasmódica da planta sugere que alguns de seus componentes podem aumentar a contração espontânea do útero. Assim esta planta tem o potencial para induzir a contração uterina precoce durante a gravidez (80).

Tabela 7 Estudos de atividades farmacológicas *in vitro* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folhas	Antitumoral	Extrato etanólico	200 à 1000 µg/ mL	O estudo foi realizado com células de carcinoma de ascite de Erlich (EAC) que foram incubadas com as doses do extrato à 37 °C por 3 h. Depois da incubação, foi adicionado um corante para medir a viabilidade celular	Ensaio de citotoxicidade de curto prazo com células de carcinoma de Ascite de Ehrlich	O extrato possui atividade citotóxica na concentração de 1000 µg/ mL; O composto mais promissor na atividade <i>in silico</i> foi o Fenol,2,4-bis (1,1-dimetil)etil	(42)
N.D.	Imunomoduladora	Extrato fluido de <i>P. incarnata</i> CPL Oeste	Diluições seriadas 1:2 à 1:4096	O ensaio foi realizado com amostras de sangue de 20 pacientes sadios e 20 com déficit da imunidade celular. Posteriormente, se estudou <i>in vitro</i> a ação do extrato sobre a formação de alguns índices quantitativos referentes à presença de linfócitos T	Técnica de Formação de Roseta Ativa, Ultramicrométodo Imunocitoquímico de Roseta Espontânea e Função Fagocítica do Neutrófilo	Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nas amostras tratadas com e sem <i>Passiflora</i> , nem nas técnicas de formação de roseta ou a expressão de marcadores de linfócitos CD2 e CD3; Resultados semelhantes foram encontrados com a função fagocitária dos neutrófilos	(81)

Continuação Tabela 7 Estudos de atividades farmacológicas *in vitro* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
N.D.	Neurofarmacológica (Modulação do ácido gama-aminobutírico)	Extrato Etanólico (50%) Seco (425 mg)	0,1-1000 µg/ mL de extrato	Ensaio de ligação-[35S]-GTPγS; Experimentos de captação GABA; Ensaio de liberação GABA; Determinação da Atividade GABA-Transaminase	Ensaio de estimulação de receptores GABA em homogenato de cérebro de ratos	Provável ligação com o sítio-GABA com os receptores GABA <sub>A</sub> e GABA <sub>B</sub> . O extrato demonstrou afinidade aos dois receptores e teve efeito sobre a captação GABA.	(82)
N.D.	Neurofarmacológica (Ligação com receptores do SNC)	N.D.	N.D.	Teste <i>in vitro</i> da interação do extrato com três subtipos de receptores do Sistema Nervoso Central (benzodiazepínicos, dopaminérgicos e histamínicos)	N.D.	O extrato de <i>Passiflora</i> não interagiu com os três locais a um nível de ligação que pudesse indicar um mecanismo molecular de ação	(83)
N.D.	Antitrombina	Extrato Metanólico e diclorometano	30a 60 mg/ mL	Foram colocadas as amostras das plantas em 40 poços, depois solução de trombina, incubou-se à 37°C por 5 min., e em seguida adicionou-se reagente cromogênico e observou-se a absorbância em 45 nm por 5 min	Bioensaio cromogênico da atividade antitrombina	O extrato de <i>Passiflora incarnata</i> apresentou uma inibição da trombina de: 63% do extrato diclorometano e de 38% para o extrato metanólico. Plantas que apresentam uma atividade igual ou superior a 80% são consideradas com atividade elevada e são consideradas para estudos posteriores, o que não foi observado para <i>Passiflora</i> .	(84)

Continuação Tabela 7 Estudos de atividades farmacológicas *in vitro* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
N.D.	Neurofarmacológica (Modulação de enzimas do sistema gabaérgico)	Extrato etanólico e aquoso	N.D.	Foi determinada a concentração inibitória mínima do extrato em um ensaio realizado sobre as enzimas do sistema gabaérgico em homogenato de cérebro de rato.	N.D.	O extrato de <i>Passiflora incarnata</i> mostrou valores de IC <sub>50</sub> maiores que 1 mg/ mL e foi portanto improvável que afete o metabolismo GABA pelo teste realizado.	(85)
N.D.	Neurofarmacológica	Extrato etanólico 60%	0,1-1000 µg/ mL	Foi feita uma triagem da neuroatividade por registro de microchip multieletrodo inserido no tecido do córtex frontal de camundongos, avaliando-se o bloqueio do receptor GABA <sub>A</sub> e dos receptores 5HT <sub>1,2,7</sub> .	Técnica de registro da atividade elétrica avaliada por microchip multieletrodo	Os resultados deste estudo indicaram um efeito inibidor ou sedativo mais forte da combinação tripla dos antidepressivos ( <i>Valeriana</i> , <i>Passiflora</i> e <i>Hypericum</i> ) quando comparado com <i>Hypericum</i> sozinho.	(86)
N.D.	Antioxidante	Extrato aquoso, extrato etanólico 70% e flavonoides isolados	N.D.	Foi avaliada a atividade antioxidante dos extratos por ensaios colorimétricos de captura de radicais: DPPH e ABTS	Ensaio de captura de radicais: DPPH e ABTS	Os dois extratos neutralizaram os radicais livres. O extrato etanólico foi mais potente que o aquoso. A atividade mais efetiva dos flavonoides presentes na planta foi de vicenina, isovitexina e orientina.	(87)

Continuação Tabela 7 Estudos de atividades farmacológicas *in vitro* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
N.D.	Vasotativa	N.D.	N.D.	Foram investigadas as contrações de tiras de tecido de aorta induzidas pela despolarização de potássio na presença dos extratos.	N.D.	<i>Passiflora incarnata</i> não apresentou nenhum efeito neste teste realizado.	(88)
Planta inteira, floração e frutificação do topo	Anticancerígena (Quimiopreventivo contra o câncer)	Extrato etanólico 95%	1; 10 e 100 µg/ mL	O extrato de algumas espécies de plantas foram avaliados contra o vírus Epstein-Barrin <i>in vitro</i> após ativação do vírus promovido pelo 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol (TPA)	Inibição da ativação do antígeno inicial ao vírus Epstein-Barr promovido pelo TPA	Na concentração de 100 µg/ mL <i>Passiflora incarnata</i> exibiu atividade significativa contra o vírus Epstein-Bar	(26)
N.D.	Antioxidante e Biotransformação	Extratos de <i>Crataegus oxyacantha</i> ; <i>Melissa officinalis</i> ; <i>Valeriana officinalis</i> ; <i>Passiflora incarnata</i> .	50 µL do extrato (não diz a concentração)	Extratos de algumas plantas foram avaliados contra o efeito de peroxidação lipídica em diversos ensaios em fração microsomal do fígado de ratos e sua correlação com a concentração de polifenóis.	Ensaio de peroxidação lipídica microsomal	<i>P. incarnata</i> inibiu a oxidação dos lípidos microsomais e tióis e impediu as alterações oxidativas de diversas atividades de enzimas de biotransformação microsomais, todos os fenômenos induzidos por Fe <sup>3+</sup> / ascorbato. Ela também inibiu o UDPglucuroniltransferase (UDPGT), GSH-transferase (GST), e a <i>N</i> -desmetilação e atividades da Monoxigenasecitocromo P450 a uma menor extensão, na ausência de estresse oxidativo.	(89)

Continuação Tabela 7 Estudos de atividades farmacológicas *in vitro* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folhas	Antioxidante	Extrato metanólico e diclorometano	N.D.	Foi avaliada a atividade antioxidante de espécies de <i>Passiflora</i> pela capacidade absorviva em DPPH, ABTS e TEAC.	Modelos antioxidantes colorimétricos DPPH, ABTS e TEAC	A atividade antioxidante foi significativa para a espécie <i>P. incarnata</i> com os resultados de: DPPH IC <sub>50</sub> : 4,77 e 4,95 (diclorometano e metanol), ABTS IC <sub>50</sub> : 6,35 e 6,49 e TEAC: 3,03 e 3,82. A espécie de <i>Passiflora</i> que teve melhor atividade foi <i>P. ligularis</i> .	(90)
Erva	Antibacteriana	Extrato metanólico	12,5 - 100 µg/ mL	Os extratos foram analisados por concentrações crescentes frente a 15 cepas de <i>Helicobacter pylori</i> (HP) no Teste de Concentração Inibitória Mínima (MIC).	Teste de Concentração Inibitória Mínima (MIC)	O extrato metanólico de <i>P. incarnata</i> apresentou um MIC de 50 µg/ mL, sendo esse valor considerado intermediário nesse estudo. As espécies que apresentaram melhor atividade nesse ensaio apresentaram MIC DE 12,5µg/ mL.	(91)
Frutos	Antioxidante	N.D.	N.D.	Diversas frutas tropicais foram analisadas quanto a sua atividade antioxidante comparado com aditivos alimentares comuns: BHA, BHT e galato-propil.	Ensaio de Carreadores de Radicais Peroxil, de Radicais Hidróxi, de HOCl e de Peróxido de Hidrogênio	<i>Passiflora</i> mostrou uma atividade muito boa contra os radicais hidróxi (OH *), protegendo deoxiribose melhor do que BHA e BHT. Foi a de maior atividade contra o radical HOCl. Teve um forte efeito sobre o peróxido de hidrogênio.	(92)

Continuação Tabela 7 Estudos de atividades farmacológicas *in vitro* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Toda a planta	Antioxidante	Extrato Etanólico 70%	N.D.	Diversos extratos de diferentes espécies foram analisados por CLAE e por espectrofotometria para determinação do conteúdo de polifenóis totais e conteúdo de derivados flavona e fez-se uma extrapolação desses resultados para atividade antioxidante	CLAE e espectrofotometria	<i>Passiflora</i> exibiu os mais baixos valores: ácido cafeico (0,21 %), ácido clorogênico (0,42%) e rutina (1,7%) para os compostos que foram relacionados a atividade antioxidante por esse estudo	(93)
Caulas e folhas	Neurofarmacológica (Ansiolítica e Antidepressiva)	Associação de extratos hidroetanólicos de <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Valeriana</i> <i>officialise Cola nitida</i> (Euphytose)	0,78-750 µg/ mL	Foi realizado um Teste de Concentração Inibitória de 50% (IC <sub>50</sub> ) com o extratos sobre receptores vinculados a atividades ansiolítica e antidepressiva de homogenato de cérebro de ratos: receptores benzodiazepínicos centrais e periféricos.	Teste de IC <sub>50</sub> sobre receptores benzodiazepínicos centrais e periféricos	Euphytose interagiu com receptores benzodiazepínicos centrais, alfa-2 adrenérgicos e receptores muscarínicos M <sub>1</sub> com os respectivos valores de IC <sub>50</sub> de 37,1;3,6 e 30,0 µg/ mL. Em contraste, Euphytose não mostrou qualquer interação com receptores BZD periféricos, 5-HT <sub>1</sub> e 5-HT <sub>2</sub> serotoninérgicos, alfa-1-adrenérgicos, DA <sub>1</sub> e DA <sub>2</sub> dopaminérgicos e muscarínicos M <sub>2</sub> .	(94)

Continuação Tabela 7 Estudos de atividades farmacológicas *in vitro* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Flores	Neurofarmacológica (Ligação com receptores do SNC)	425 mg	0,1-1000 µg/ mL	O extrato foi avaliado em Teste de Concentração Inibitória de 50% (IC <sub>50</sub> ) em receptores acoplados a proteína G em receptores de acetilcolina, serotonina, opióides, canabinóides, ADP e DAGO.	Ensaio de ligação à GTP	<i>P. incarnata</i> teve atividade antagonista do receptor da adenosina A1 e os receptores de canabinóides e inativos (até o limite de detecção) nos outros receptores. É sabido que antagonistas dos receptores de adenosina A1 exibem atividade ansiolítica e antagonistas do receptor canabinóide podem ter efeito terapêutico para o tratamento da dependência de substâncias químicas.	(95)
Bagaço do fruto	Microbiana (utilização como adubo)	N.D.	N.D.	Foi testado a atividade de agentes microbianos Faby (MF) e Rongfeng (MR) na formação de adubo a partir do bagaço do maracujá através da temperatura, relação C/N, NH (4) + N e NO- (3) - os teores de N e de qualidade no composto no processo de adubamento do bagaço do maracujá.	N.D.	Em comparação com o controle, estes dois agentes prolongaram o tempo de manutenção da temperatura elevada de 4 dias para 11 e 12 dias, promoveram a diminuição da relação C/N e o NO (3) - a concentração de N aumentou em 58,0% e 64,2% , respectivamente.	(96)

Continuação Tabela 7 Estudos de atividades farmacológicas *in vitro* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato	Dose	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Planta inteira sem as raízes	Neurofarmacológica	Extrato etanólico (Ex-24/91)	0,4 - 400 µg/ mL	Os extratos foram avaliados quanto sua inibição <i>in vitro</i> de células com altas densidades de receptores do sistema nervoso central através da inibição de receptores opiáceos, de serotonina, deestrogênio, de histamina, GABA, neuroquinina e receptores de glutamato metabotrópicos.	Ensaio de ligação a receptores do SNC medidos pelo IC <sub>50</sub>	O extrato de <i>Passiflora</i> inibiu potentemente a ligação ao GABA <sub>A</sub> na concentração de 1 µg/ mL, assim como <i>Hypericum</i> e a <i>Valeriana</i> apresentaram resultados similares. <i>P. incarnata</i> não inibiu receptores opióides ou de estrogênio.	(97)
Planta inteira	Anticancerígena	Extrato de <i>Passiflora</i>	1; 10; 100 e 1000 µg/ mL	Foi avaliado o efeito inibitório dos extratos sobre o transporte mediado pela proteína de resistência do câncer de mama intestinal (BCRP). Foram utilizadas vesículas de membrana expressando BCRP.	Ensaio de inibição de BCRP de câncer de mama por IC <sub>50</sub>	O extrato de <i>P. incarnata</i> na concentração de 1000 µg/ mL inibiu quase que completamente o transporte da proteína.	(98)

Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Folhas	Anticonvulsivante e Ansiolítica	Extrato etanólico, metanólico e aquoso	100, 200 e 400 mg/ kg via i.p.	Convulsão Induzida por Pentilenetetrazol; Convulsão Induzida por Máximo Eletrochoque.	Camundongos albinos Swiss de ambos os sexos	O extrato apresentou atividade anticonvulsivante na dose de 200 e 400 mg/kg nos dois modelos utilizados quando comparados ao controle fenitoína (25 mg/kg).	(99)
Folhas	Anticonvulsivante	Extrato aquoso, metanólico e hidroetanólico 50%	150, 300 e 600 mg/ kg via i.p.	Convulsão Induzida por Pentilenetetrazol	Camundongos albinos Swiss do sexo masculino	O extrato hidroetanólico e o aquoso apresentaram atividade anticonvulsivante na concentração de 600 mg/kg, sendo considerados equipotentes ao diazepam (4 mg/kg); O extrato metanólico que tinha maior concentração de crisina não apresentou atividade.	(100)
Folhas	Antiasmática e anticonvulsiva	Extrato metanólico	50, 100 e 200 mg/ kg via oral	Broncoespasmo induzido por Acetilcolina e Tempo de pré-convulsão	Porquinhos-da-índia ( <i>Guinea-pigs</i> ) de ambos os sexos	O extrato na dose de 100 mg/kg foi o que apresentou os melhores resultados com maior tempo de latência para a convulsão e maior proteção contra o broncoespasmo (53%).	(101)
Partes aéreas	Tratamento de abstinência de nicotina	Extrato éter de petróleo, clorofórmio, metanol e aquoso	75, 100, 125, 200 e 300 mg/ kg dos extratos e 1, 5, 10 e 20 mg/ kg de benzoflavona	1) Avaliação da atividade locomotora e 2) Avaliação da depressão pelo teste de resistência na natação	Camundongos albinos Swiss de ambos os sexos	Apenas o extrato metanólico na dose de 125 mg/kg apresentou atividade ansiolítica significativa em relação ao diazepam (2 mg/kg). Tal extrato teve a presença majoritária de benzoflavona, a qual foi avaliada sobre os efeitos da abstinência e as doses de 10 e 20 mg/kg apresentaram os melhores resultados na melhora da crise de abstinência a nicotina.	(102)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Partes aéreas e subterrâneas	Ansiolítica	Extrato éter de petróleo, clorofórmio, metanol e aquoso	75, 100, 125, 200 e 300 mg/ kg, via oral	Modelo de Labirinto em Cruz Elevado	Camundongos Swiss de ambos os sexos	O extrato metanólico das folhas e galhos apresentaram uma boa atividade ansiolítica, principalmente nas doses de 100, 125 e 200 mg/kg, enquanto que o extrato das flores apresentou pouca atividade e o das raízes não teve atividade.	(34)
Partes aéreas	Estimulante sexual	Extrato éter de petróleo, clorofórmio, metanol e aquoso	75, 100 e 150 mg/ kg, via oral	Comportamento de cópula: camundongos machos foram colocados pareados com camundongos fêmeas e monitorado o comportamento dos animais.	Camundongos albinos Swiss de ambos os sexos	As três doses do extrato metanólico de <i>P. incarnata</i> exibiram atividade afrodisíaca em relação ao controle, a concentração que exibiu melhor resposta foi a de 100 mg/kg.	(103)
Partes aéreas	Atenuação de dependência a benzodiazepínico	Extrato éter de petróleo, clorofórmio, metanol e aquoso	75, 100, 125, 200 e 300 mg/ kg dos extratos e 10, 50 e 100 mg/ kg via oral de benzoflavona	Monitoramento do comportamento ansioso (atividade locomotora)	Camundongos albinos Swiss de ambos os sexos	Apenas o extrato metanólico na dose de 125 mg/kg apresentou atividade ansiolítica. Tal extrato teve a presença majoritária de benzoflavona, a qual foi avaliada sobre os efeitos da dependência. A administração crônica de diazepam produziu dependência e efeitos adversos apareceram quando a droga foi descontinuada. A administração de benzoflavona por 21 dias não produziu dependência. A co-administração de benzoflavona com diazepam inibiu o aparecimento de efeitos adversos da dependência ao diazepam.	(104)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Partes aéreas	Protetora da perda da virilidade masculina	Extrato éter de petróleo, clorofórmio, metanol e aquoso	75, 100, 125, 200 e 300 mg/ kg dos extratos e 1 mg/ kg de crisina (padrão) e 10 mg/ kg de benzoflavona	Os machos foram colocados empareados com as fêmeas e foi observado seu comportamento copular, contagem de esperma e fertilização.	Ratos albinos Wistar adultos saudáveis do sexo masculino com dois anos de idade	Os camundongos que receberam 10 mg/kg de benzoflavona isolada de <i>P. incarnata</i> por 30 dias exibiram a maior contagem de esperma e potencial fertilização (96%), os camundongos controle obtiveram percentual de 40%, os que receberam crisina isolada de <i>P. caerulea</i> 80%.	(105)
Partes aéreas	Ansiolítica	Extrato éter de petróleo, clorofórmio, metanol e aquoso	75, 100, 125, 200 e 300 mg/ kg via oral	Modelo de Labirinto em Cruz Elevado	Camundongos Swiss de ambos os sexos	Os extratos metanólicos das partes aéreas das duas espécies apresentaram atividade ansiolítica, sendo que o da espécie <i>P. edulis</i> foi muito menor do que a <i>P. incarnata</i> (75 – 200 mg/kg) e teve atividade apenas em algumas concentrações.	(41)
Partes aéreas	Antitussígena	Extrato metanólico	100 e 200 mg/ kg via oral	Modelo de tosse induzida por dióxido de enxofre	Camundongos Swiss de ambos os sexos	O extrato metanólico das folhas de <i>P. incarnata</i> foi significativamente ativo na supressão da tosse induzida por dióxido de enxofre nas duas doses testadas em comparação ao padrão codeína (10 e 20 mg/kg).	(106)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Partes aéreas	Ansiolítica	Fração bioativa do extrato metanólico e vários extratos padronizados de <i>Passiflora</i>	100, 200, 300 e 400 mg/ kg via oral	Modelo de Labirinto em Cruz Elevado	Camundongos albinos Swiss de ambos os sexos	Algumas concentrações de diferentes preparações não apresentaram uma boa atividade evidenciando a necessidade de padronização dos extratos.	(107)
Partes aéreas	Tratamento de abstinência alcoólica	Extrato éter de petróleo, clorofórmio, metanol e aquoso	10, 20 e 50 mg/ kg de composto isolado benzoflavona, via oral	Modelo de Labirinto em Cruz Elevado	Camundongos albinos Swiss de ambos os sexos	A concomitante administração da porção benzoflavona de <i>P. incarnata</i> com o etanol preveniu significativamente a dependência do etanol em todas as doses avaliadas.	(108)
Partes aéreas	Restauração do declínio sexual	Fração benzoflavona isolada de <i>P. incarnata</i>	10 e 20 mg/ kg via oral	Comportamento de cópula no fim do tratamento de 30 dias, contagem de esperma e fertilização. Determinação do comportamento sexual sobre administração de benzoflavona em ratos com declínio sexual induzido portetrahydrocannabinol (THC).	Ratos albinos Wistar adultos saudáveis do sexo masculino	Os ratos com tratamento de THC diminuíram a libido e ficaram estéreis. Entretanto o co-tratamento com benzoflavona protegeu da perda da libido e dos outros parâmetros sexuais.	(109)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Partes aéreas	Proteção contra alterações sexuais provenientes do uso crônico de álcool e nicotina	Benzoflavona isolada do extrato metanólico de <i>Passiflora</i>	10 mg/ kg, via oral	Monitoramento do comportamento sexual e fertilidade através da análise do comportamento de cópula, contagem de esperma e número de fêmeas grávidas.	Ratos albinos Wistar do sexo masculino	O tratamento com álcool, nicotina e álcool-nicotina não exibiu nenhuma comportamento de cópula e nenhum interesse na atividade sexual devido a diminuição da libido. Entretanto, quando houve a co-administração de 10 mg/kg de benzoflavona existiu uma significante restauração da libido.	(110)
Partes aéreas	Reversão da dependência e tolerância à morfina	Benzoflavona isolada do extrato metanólico de <i>Passiflora</i>	10, 50 e 100 mg/ kg de benzoflavona de <i>P. incarnata</i>	Modelo nociceptivo de tempo de reação ao calor radiante (tail-flick) para avaliar a tolerância a morfina; e Modelo de saltos de retirada induzidos por naloxona para avaliar a dependência a morfina.	Camundongos albinos Swiss de ambos os sexos	A fração benzoflavona de <i>P. incarnata</i> exibiu boa atividade ansiolítica, diminuindo o desenvolvimento de tolerância ao efeito analgésico de morfina quando administrado concomitantemente por 9 dias. Uma dose única de benzoflavona também diminuiu os efeitos adversos da tolerância pelo uso de morfina.	(111)
N.D.	Tratamento de abstinência a canabinóides	Benzoflavona isolada do extrato metanólico de <i>Passiflora</i>	10 e 20 mg/ kg de benzoflavona de <i>P. incarnata</i> , via oral	Monitoramento da atividade locomotora	Camundongos	A administração apenas de canabinóides causou dependência nos animais, enquanto que a administração concomitante de canabinóides e benzoflavona de <i>P. incarnata</i> na dose de 20 mg/kg diminuiu os efeitos de dependência e tolerância.	(112)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Folhas	Neurofarmacológica, analgésica e anti-inflamatória	Extrato metanólico	100, 200, 300 e 400mg/ kg, via i.p.	Respectivamente, pelos modelos de Tempo de sono induzido pelo pentobarbital (efeito sedativo); Convulsões induzidas pelo pentilenetetrazol (efeito anticonvulsivo); Número de contorções induzidas pelo ácido acético (efeito analgésico); Atividade motora registrada por fotoactômetro (efeito sedativo); e Atividade anti-inflamatória por edema de pata induzido por carragenina.	Camundongos albinos Swiss de ambos os sexos	O extrato metanólico das folhas de <i>P. incarnata</i> exibiu significativa atividade sedativa, anticonvulsivante e depressora do sistema nervoso central na dose de 200 mg/kg. O extrato também exibiu atividades analgésicas e anti-inflamatórias contra a dor induzida pelo ácido acético e o edema induzido por carragenina, respectivamente, nos experimentos realizados.	(113)
Partes aéreas	Neurofarmacológica (Ansiolítico)	Extrato éter de petróleo, clorofórmio, metanol e aquoso	300, 200, 125, 100 e 75 mg/ kg de extrato e 50, 25, 10 e 5 de frações, via oral	Modelo de Labirinto em Cruz Elevado	Camundongos albinos Swiss de ambos os sexos	A dose de 125 mg/kg do extrato metanólico teve a maior atividade ansiolítica, a fração F-4.2 mostrou a máxima atividade ansiolítica na dose de 50 mg/kg, outra fração apresentou atividade semelhante ao diazepam na concentração de 10 mg/kg, a caracterização mostrou que era um composto derivado do núcleo benzoflavônico.	(34)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
N.D.	Neurofarmacológica (Antiestresse) e Antioxidante	Extrato líquido ( <i>Passiflora</i> )	100 mg/ kg, via i.p.	Modelo de Estresse por Restrição Repetida: cada animal foi colocado num tubo de plástico com uma fita prendendo a saída impedindo que o animal se movesse durante 2 horas por 7 dias	Ratos albinos Wistar machos	Enquanto o nível de cortisol aumentou no grupo exposto ao estresse, ele diminuiu em todos os grupos tratados com os extratos e expostos ao estresse. Com os marcadores MDA (malondialdeído), PC (carbonil proteína) e de NO (óxido nítrico) o mesmo foi observado: aumentaram com o estresse e diminuíram com o estresse e extrato. Houve um ligeiro aumento da atividade de glutathione-s-transferase (GST) e catalase (CAT) com a administração dos extratos.	(114)
Partes aéreas	Imunomoduladora	Crisina isolada de <i>P. incarnata</i>	3 mg/ kg, via i.p.	Monitoramento da atividade de células natural-killers (NK) pós-cirurgia: os animais receberam a dose de crisina e foram submetidos a procedimento cirúrgico (laparotomia padrão), foi drenado o sangue dos animais e verificado a atividade das NK pelo ensaio de liberação de cromo.	Ratos Sprague-Dawley machos	Crisina inibiu a supressão cirúrgica da atividade de células natural-killers.	(115)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
N.D.	Neurofarmacológica (Ansiolítica)	Crisina de <i>P. incarnata</i>	2 mg/ kg, via i.p.	Monitoramento do efeito ansiolítico: Labirinto em cruz-elevado; Ensaios de catecolamina e corticosterona (efeito neuro-hormonal).	Ratos Sprague-Dawley machos	Nenhuma diferença estatística foi encontrada entre os grupos nos níveis de catecolamina e corticosterona. Midazolam diminuiu significativamente a ansiedade quando comparado ao controle e o flumazenil mais crisina; não houve diferença significativa do midazolam com o grupo crisina. Isto sugere que a crisina tem uma atividade ansiolítica similar ao midazolam só que numa menor magnitude na dose usada nesse estudo (2 mg/kg).	(116)
Erva	Neurofarmacológica (Sedativa e Hipnótica)	Extrato líquido 8:1 (etanol 70%) padronizado a 4% de flavonoides determinado por CLAE	250 mg/ kg	Monitoramento da hipermotilidade induzida por anfetamina: os animais receberam as doses dos extratos e depois de 1 h receberam uma dose de anfetamina e monitorou-se a movimentação do animal.	Camundongos Swiss machos	Houve redução significativa da motilidade dos animais tratados com kava-kava de 47%, dos tratados com <i>Passiflora</i> de 39%, e dos tratados com as duas drogas de 83%, mostrando as suas inibições da hipermotilidade induzida por anfetamina.	(25)
N.D.	Neurofarmacológica	N.D.	N.D.	Atividade sedativa e ansiolítica em camundongos.	Camundongos	O extrato de <i>Passiflora incarnata</i> apresentou efeito ansiolítico.	(117)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
N.D.	Neurofarmacológica (Ansiolítica)	Extrato etanólico	150, 375 e 600 mg/ kg, via oral	Labirinto em cruz-elevado	CamundongosBL6 /C57J machos	O extrato de <i>Passiflora incarnata</i> na dose de 375 mg/kg, assim como o diazepam, aumentaram a entrada dos animais nos braços abertos, evidenciando os seus efeitos ansiolíticos.	(118)
Folhas	Analgésica	Extrato butanólico	150 e 300 mg/ kg	Teste de formalina e Teste de limpeza dos olhos	Camundongos albinos Swiss de ambos os sexos	O extrato butanólico e uma fração do extrato teve atividade analgésica significativa, a qual pode ser mediada através do mecanismo central, através da modulação dos receptores de opióides e receptores nicotínicos.	(119)
N.D.	Anti-inflamatória	Extrato etanólico	N.D.	Edema de pata induzido por carragenina; Pleurisia induzida pelo dextrano; e Indução de granulomas por chumaços de algodão.	Ratos	O edema de pata foi reduzido pela administração do extrato. Na pleurisia, a migração de leucócitos foi acentuadamente reduzida nos ratos tratados com <i>Passiflora</i> . No teste de indução de granulomas por chumaços de algodão, <i>Passiflora</i> reduziu significativamente o peso dos granulomas apenas em altas doses.	(120)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Folhas	Efeito nos hepatócitos	Extrato seco	50, 100 e 200 mg/kg, via oral	Análise da Morfometria dos hepatócitos	Tilápias do nilo (peixe)	A inclusão do extrato na dieta não afetou o consumo de alimento e o crescimento e todos os peixes apresentaram aumento da glicose e redução do cortisol plasmático. O estudo mostrou aumento da área citoplasmática dos hepatócitos com aumento da dose, decorrente do acúmulo de glicogênio hepático. Concluiu-se que o extrato de <i>Passiflora</i> pode alterar a morfometria dos hepatócitos, sugerindo a atividade de flavonoides sobre o metabolismo de carboidratos.	(121)
N.D.	Neurofarmacológica (Efeito no padrão de frequências no Eletroencefalograma)	Neurexan (0,6 mg de <i>P. incarnata</i> ; 0,6 mg de <i>Avena sativa</i> ; 0,6 mg de <i>Coffea arábica</i> ; e 0,6 mg de <i>Zincumisovalerianicum</i> )	0,15; 0,3 e 0,6 mg de passiflora por animal, via oral	Avaliação do registro dos EEGs dos animais após administração das soluções	Ratos Fisher	Os sinais do EEG dos ratos foi significativamente alterados após uma única administração oral de Neurexan quando comparado com o controle do veículo, caracterizando assim Neurexan como psicoativo.	(122)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Folhas	Antidiabética	Extrato metanólico	100 e 200 mg/kg, via oral	Diabetes induzida por estreptozotocina e Teste de tolerância a glicose oral	Camundongos albinos Swiss	O peso dos animais tratados com extrato a 200 mg/kg voltou ao normal, exibiu atividade hipoglicemiante significativa, diminuíram a glicose na urina, houve diminuição do glicogênio no fígado, houve diferença no perfil de lipídeo sérico e regeneração das ilhotas de Langerhans no pâncreas.	(123)
Folhas, flores e frutos	Anticonvulsivante	Extrato hidroetanólico padronizado	0,05; 0,1; 0,2 e 0,4 mg/kg, via i.p.	Efeito anticonvulsivo induzido por pentilentetrazol (PTZ); Efeito do flumazenil sobre a atividade anticonvulsiva; Efeito de naloxona sobre a atividade anticonvulsivante	Camundongos BALB/c machos	<i>Passiflora</i> exibiu proteção contra a convulsão de forma dose-dependente. Além disso, o diazepam prolongou a latência e reduziu a duração das convulsões comparada ao grupo controle.	(124)
Folhas, flores e frutos	Anticonvulsivante (Possível papel do GABA <sub>A</sub> )	Extrato hidroetanólico padronizado	0,125; 0,25; 0,55; 1,5 µg/ 5 µl, via Intracerebroventricular	Efeito anticonvulsivo induzido por pentilentetrazol (PTZ) em camundongos e envolvimento do receptor benzodiazepínico GABA <sub>A</sub>	Ratos Wistar machos	<i>Passiflora</i> exibiu proteção contra a convulsão de forma dose-dependente. Além disso, a taxa de sobrevivência aumentou dependente da dose. O flumazenil inibiu o efeito da <i>Passiflora</i> , mostrando assim a influência do receptor GABA <sub>A</sub> nessa atividade.	(125)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
N.D.	Neurofarmacológica (Ansiolítica)	Extrato <i>Passiflorae</i> E Herb (Extrato hidroetanólico 50%)	Quantidade das frações correspondentes a 150, 300 e 750 mg/kg no extrato, via oral	Labirinto em cruz-elevado	Camundongos C57BL/6J machos	A fração butanólica apresentou atividade ansiolítica significativas concentrações de 2,1 mg/kg e 4,2 mg/kg, correspondentes a 150 e 300 mg/kg dos extratos. A maior atividade foi encontrada para a fração clorofórmio, em doses de 0,17 mg/kg e 0,34 mg/kg, o que corresponde a uma dose do extrato de 150 e 300 mg/kg, respectivamente.	(126)
N.D.	Anticonvulsivante	Extrato hidroetanólico padronizado	0,05-0,4 mg/kg, via i.p.	Efeito anticonvulsivo induzido por pentilentetrazol (PTZ)	Camundongos	<i>Pasipay</i> prolongou o tempo de início de convulsões e reduziu a duração das convulsões na dose de 0,4 mg/kg em relação ao controle. Flumazenil e naloxona suprimiram os efeitos anticonvulsivantes do fitoterápico. <i>Pasipay</i> apresentou efeitos anticonvulsivantes que podem ser relacionados com atuação do extrato em sistemas opióides e GABAérgicos.	(127)
Partes aéreas	Neurofarmacológica (Hipnótica)	Extrato aquoso	300, 1000 e 3000 mg/kg, via oral	Análise do eletroencefalograma (EEG) e eletromiograma (EMG) para avaliação do estado de alerta	Ratos machos Wistar	O extrato de <i>Passiflora</i> não teve efeito na latência do sono, mesmo numa dose de 3000 mg/kg. Não foram observados efeitos significativos no tempo total de vigília, sono não-REM ou sono REM.	(128)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Partes aéreas	Anticonvulsivante	Extrato hidroetanólico	150, 300 e 600 mg/ kg, via i.p.	Efeito anticonvulsivo induzido por pentilentetrazol (PTZ); Dosagem final de serotonina e noradrenalina	Camundongos	O tratamento com o extrato reduziu de forma significativa a gravidade e período da imobilidade, em comparação com o controle, com dose e tempo-dependência. Além disso, o tratamento com o extrato reteve os níveis cerebrais de serotonina e noradrenalina.	(129)
N.D.	Neurofarmacológica (Ansiolítica)	N.D.	N.D.	Os animais receberam doses orais de <i>Passiflora</i> por 3 semanas, e foram registrados vários parâmetros. No final da terceira semana os eletroencefalogramas (EEG) foram registrados.	Ratos	Não foi observada alteração no peso, temperatura retal, retirada da cauda e coordenação motora. Os ratos tratados, quando em um labirinto radial de um braço mostraram uma atividade geral diminuída. Registros do EEG mostraram uma atividade elétrica "normal".	(130)
Partes aéreas	Neurofarmacológica (Ansiolítica e Sedativa)	Extrato hidroetanólico e aquoso	200, 400 e 800 mg/ kg, via i.p.	Os animais receberam doses dos extratos de <i>P. incarnata</i> e as atividades psicotrópicas foram observadas por alguns testes comportamentais.	Ratos	As propriedades ansiolíticas do extrato hidroetanólico foram confirmadas na dose de 400 mg/kg. Enquanto que, as propriedades sedativas do extrato aquoso foram confirmadas na dose de 400 mg/kg.	(131)
N.D.	Neurofarmacológica	Extrato fluido	Via oral e i.p.	Teste da retirada de cauda e da placa quente (Nociceptivo); Tempo de sono e Atividade locomotora; Convulsão induzida por PTZ	Ratos	Este extrato, por via oral e por via intraperitoneal, elevou o limiar nociceptivo. Por injeção intraperitoneal, o extrato prolongou significativamente o tempo de sono, protegeu contra o efeito convulsivo do PTZ e afetou a atividade locomotora.	(132)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Flores, frutos, folhas e galhos	Neurofarmacológica (Ansiogênico e Anticonvulsivante)	Extrato etanólico a 65% ou Extrato aquoso	1000 mg/kg/ dia, via oral	Modelo de convulsão induzida por PTZ (pentilene-tetrazol); Labirinto em cruzelevado; Função sensorial motora no <i>Rotarod</i>	Camundongos CF-1	Dois dos extratos, PAS4 e PAS5, reduziram a frequência e severidade das convulsões. Todos os extratos aumentaram os níveis de ansiedade. Nenhum dos extratos teve efeito na função sensorial motora no <i>Rotarod</i> .	(133)
N.D.	Interação com marcador renal	Xarope	50 mg/ kg, via oral	Biodistribuição do <sup>99m</sup> Tc-DTPA e sua absorção nas células sanguíneas: Os animais receberam o xarope de passiflora e o marcador DTPA por injeção venosa e foi avaliado o efeito do xarope sobre os níveis de DTPA.	Ratos albinos Wistar machos	Os resultados mostraram que o xarope de passiflora diminuiu a absorção de <sup>99m</sup> Tc-DTPA nos rins e nas células sanguíneas. O conhecimento deste efeito negativo pode contribuir para reduzir o risco de erros de diagnóstico e/ou a repetição dos exames em medicina nuclear.	(134)
N.D.	Neurofarmacológica (Ansiolítica)	N.D.	150, 375 e 600 mg/ kg, via oral	Labirinto em cruz elevado	Camundongos	O extrato apresentou efeito ansiolítico na dose de 375 mg/kg, que foi comparável ao diazepam (1,5 mg/kg). A dose ativa foi antagonizada pelo flumazenil.	(135)
Partes aéreas (flores e folhas/ ou frutos)	Neurofarmacológica (Antidepressiva)	Neurapas: Extrato seco (etanol 60%) combinado de <i>Hypericum perforatum</i> , <i>Passiflora incarnata</i> e <i>Valeriana officinalis</i>	8, 20, 50 e 125 µg/ mL, via oral	Teste de nado forçado (FST); Teste em campo aberto	Ratos	<i>Passiflora</i> aumentou significativamente a potência farmacológica antidepressiva de <i>Hypericum</i> .	(136)

Continuação Tabela 8 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
N.D.	Neurofarmacológica (Ansiolítica e Sedativa)	Dois flavonoides, apigenina e crisina, contidos em <i>Matricaria achamomilla</i> e <i>Passiflora incarnata</i> , respectivamente	Via i.p.	Teste de campo aberto; Modelo de ansiedade claro-escuro; Tempo de sono do pentobarbital	Ratos machos Sprague-Dawley	Os dois flavonoides foram igualmente capazes de reduzir a atividade locomotora quando injetados em ratos com uma dose mínima eficaz de 25 mg/ kg, crisina exibiu um efeito ansiolítico claro quando injetada na dose de 1 mg/ kg. O efeito sedativo destes flavonoides não pode ser atribuído a uma interação com os receptores benzodiazepínicos-GABA, porém o efeito ansiolítico da crisina pode ser ligado a ativação do receptor GABA <sub>A</sub> .	(137)

## 4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

### 4.4.1 Fase I

Foram encontrados na literatura seis estudos clínicos de fase I. Tais estudos estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9 Estudos clínicos de fase I para *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
N.D.	Comprimidos do Fitoterápico: 100 mg de extrato seco de <i>Salix alba</i> , 30 mg de <i>Crataegus oxyacantha</i> e 100 mg de <i>Passiflora incarnata</i>	2 comprimidos (equivalente a 200 mg de <i>P. incarnata</i> ) 2x ao dia	Estudo de toxicologia clínica, em um ensaio aberto, não randomizado, com voluntários saudáveis. Os voluntários receberam o tratamento por 28 dias. Foram analisados parâmetros laboratoriais e eventos adversos	24 voluntários saudáveis do sexo masculino	Não foi observada a presença de nenhuma alteração nos exames clínicos e laboratoriais nem a ocorrência de efeitos adversos graves. A sonolência foi o evento adverso mais comentado presente em 45,76% dos tratados	Os participantes serviram de controle com dados anteriores ao ensaio. Não ocorreu aleatorização dos participantes, o uso foi apenas em homens e o comprimido tinha outras espécies em sua composição	(4)
Folhas, galhos, sementes e flores	Sachê para chá contendo 2 g de droga vegetal ( <i>P. incarnata</i> )  Controle: Sachê para chá contendo 2 g de placebo ( <i>Petroselinum crispum</i> )	250 mL de chá feito com um sachê 1x ao dia	Ensaio Clínico duplo-cego, placebo-controlado, de medidas repetidas com pacientes saudáveis. Os participantes receberam o tratamento e foi feito um diário com um questionário durante os 7 dias do ensaio	41 voluntários saudáveis de ambos os sexos	De acordo com os parâmetros avaliados no teste só a qualidade do sono foi significativamente melhor que o placebo	O estudo não apresenta limitações	(138)

Continuação Tabela 9 Estudos clínicos de fase I para *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Posologia	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
Partes aéreas	Cápsulas com 1200 mg de extrato de <i>Passiflora</i> (espécie não relatada)	1200 mg em dose simples	Análise do Eletroencefalograma (EEG) como instrumento de triagem para identificar os efeitos sedativos dos extratos de plantas e auto-análise do estado de alerta feita pelas voluntárias nos períodos de 120 e 180 min pós medicação	12 voluntárias mulheres saudáveis	O maior aumento do cansaço foi observado pelo Diazepam, Valeriana e Lavandula. As menores mudanças no cansaço foram observadas pelo placebo, Melissa e <i>Hypericum</i> , enquanto que Kava-kava, Ginkgobiloba, <i>Passiflora</i> e <i>Eschscholzia californica</i> foram intermediários.	O estudo é escrito de maneira técnica e a interpretação dos resultados não é clara. Não há descrição da espécie de <i>Passiflora</i> avaliada.	(139)
	Controles: 10 mg de Diazepam e Placebo						
N.D.	Comprimido revestido: combinação de extratos secos de erva-de-são-joão, valeriana e passiflora	6 comprimidos com equivalente a 32 mg de passiflora cada (192 mg)	Foram recrutados 16 voluntários saudáveis para que fossem analisadas as frequências de seus Eletroencefalogramas (EEG) após administração de medicamento ou placebo (até 4 h depois do tratamento).	16 participantes saudáveis	A análise das alterações neurofisiológicas após o tratamento teste revelou uma similaridade das mudanças de frequência aos de fármacos calmantes e antidepressivos no EEG, sem prejuízo de cognição.	Não há descrição da espécie de <i>Passiflora</i> avaliada.	(140)
	Comprimido revestido placebo	Comprimidos de placebo					

Continuação Tabela 9 Estudos clínicos de fase I para *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Posologia	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
N.D.	Comprimido revestido Valverde: combinação de valeriana, erva-cidreira, passiflora e erva de peste	Uma dose simples do comprimido	Estudo duplo-cego. Foram recrutados voluntários saudáveis que foram divididos em três grupos de tratamento: valverde, bromazepam ou placebo, onde se verificou a incidência de efeitos adversos por um questionário e análise subjetiva do efeito ansiolítico.	60 participantes saudáveis	Os efeitos secundários sedativos, que conduzem a uma diminuição do desempenho, podem ser excluídos para as duas drogas ao nível de dose estudada.	Faltam algumas informações, pois foi acessado apenas o resumo do artigo. Não há descrição da espécie de Passiflora avaliada.	(141)
	Comprimido revestido de Bromazepam ou Placebo	Uma dose simples de 3 mg de bromazepam ou placebo					
N.D.	Comprimido Euphytose: extratos padronizados de passiflora (40mg), valeriana (50 mg), espinheiro (10mg) e ballote (10mg)	3 comprimidos equivalentes a 120 mg de passiflora 2x ao dia	Estudo duplo-cego, paralelo. Foram recrutados dois grupos de 30 voluntários saudáveis onde cada grupo recebeu doses de Euphytose ou placebo. Em seguida avaliaram-se seus desempenhos psicométricos por vários dias através de diversos testes.	60 participantes saudáveis	Os resultados gerais para cada teste mostram que os dois tratamentos (placebo, Euphytose ®) não alteram o desempenho psicométrico em voluntários saudáveis.	Faltam algumas informações, pois foi acessado apenas o resumo do artigo. Não há descrição da espécie de Passiflora avaliada.	(142)
	Comprimido de placebo	3 comprimidos de placebo					

#### 4.4.2 Fase II

Os estudos clínicos de fase II foram realizados principalmente com as folhas e partes aéreas de *P. incarnata*. Na literatura pesquisada, foram encontrados 12 estudos de fase II. Os estudos avaliaram principalmente a atividade neurofarmacológica de *P. incarnata* (9 estudos). Os demais estudos avaliaram sua atuação para inibir os efeitos da menopausa (2 estudos) e avaliaram sua atividade no tratamento a abstinência a opiáceos (1 estudo). Os estudos são detalhados na Tabela 10.

Tabela 10 Estudos clínicos de fase II para *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Posologia	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
N.D.	Xarope <i>Passiflora</i> , (extrato aquoso de <i>P. incarnata</i> )	700 mg/ 5 mL em dose simples	Administração dos medicamentos e posterior análise de parâmetros hemodinâmicos, Escore de Inventário de Ansiedade de Estado-Traço (STAI), escore de sedação, e resultados de testes de função psicomotora em pacientes que seriam submetidos à anestesia espinal foram avaliados 30 min antes, durante e 60 min após a anestesia.	60 pacientes de 25-55 anos com estado de saúde saudável ou com doença sistêmica moderada	Administração oral de <i>Passiflora</i> antes da anestesia espinal suprimiu o aumento da ansiedade sem mudanças nos resultados de testes de função psicomotora, nível de sedação ou hemodinâmicos	Faltam algumas informações, pois foi acessado apenas parte do artigo	(143)
	Controle: água mineral	5 mL de água mineral em dose simples					
N.D.	Suspensão em gotas de extrato de <i>Passiflora</i> (espécie não relatada)	15 mg/ 3x ao dia, mais 45 mg antes de dormir	Foi feito um questionário para avaliação do índice de Cooperman (11 sintomas da menopausa) com as pacientes do estudo antes, durante (3ª semana) e no final da intervenção (6ª semana), para avaliar os sintomas da menopausa.	59 pacientes mulheres na menopausa	O consumo de <i>Passiflora</i> pode ser efetivo na redução dos sintomas da menopausa, especialmente quanto aos sintomas vasomotores.	Faltou uma comparação com um placebo.	(144)
	—						

Continuação Tabela 10 Estudos clínicos de fase II para *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Posologia	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
Folhas e flores	Infusão de partes frescas e secas da planta	4 ou 5 gotas da infusão diluída em água 3 x ao dia	Foi preenchido um questionário sobre sintomas da menopausa, em seguida, uma infusão de <i>Passiflora</i> foi dada a um grupo e o controle não recebeu nada. Depois de certo período (não foi informado o período) o questionário foi preenchido novamente e a porcentagem de sintomas desagradáveis foi comparada entre os grupos.	111 participantes mulheres em menopausa	Houve redução dos sintomas desagradáveis da menopausa com a administração de <i>passiflora</i> em relação ao controle e ao início do tratamento.	O estudo não detalha sobre o tempo do estudo e o tratamento do grupo controle não recebeu placebo.	(145)
	O controle não recebeu nenhum tratamento						
N.D.	Comprimido de extrato NSF-3: 300 mg de valeriana, 30 mg de lúpulo e 80 mg de <i>Passiflora</i> (espécie não relatada) padronizado com 4% de isovitexina	Um comprimido na hora de dormir	Ensaio duplo-cego, randomizado. Os pacientes diagnosticados com insônia foram tratados por duas semanas com os comprimidos e foram avaliados alguns aspectos relacionados a melhora da insônia à partir do tratamento.	91 participantes diagnosticados com insônia primária	Houve melhora significativa no tempo total de sono, latência do sono, número de despertares noturnos e escores de insônia do índice de gravidade em ambos os grupos. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.	Não foi especificada a espécie e a parte da planta utilizada. O comprimido avaliado é uma associação de diferentes espécies.	(146)
	Comprimido de Zolpiden 10 mg						

Continuação Tabela 10 Estudos clínicos de fase II para *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Posologia	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
N.D.	Suspensão em gotas de extrato de <i>P. incarnata</i> mais comprimido placebo	45 gotas por dia mais placebo	Estudo piloto duplo-cego randomizado. Foram recrutados 36 pacientes com ansiedade generalizada e divididos em dois grupos para tratamento por 4 semanas, sendo um tratado com passiflora e placebo; e outro com oxazepam e passiflora e alguns parâmetros psiquiátricos e de ansiedade foram mensurados durante o estudo.	36 participantes diagnosticados com Desordem de Ansiedade Generalizada (GAD)	Extrato de Passiflora e oxazepam foram eficazes no tratamento da ansiedade generalizada. Porém, não foi observada diferença significativa entre os dois protocolos no final do ensaio.	O estudo é muito bem detalhado, só não foi especificada qual parte da planta foi utilizada e o método de aleatorização.	(147)
	Comprimidos de Oxazepam mais extrato de <i>P. incarnata</i>	Um comprimido de 30 mg mais 45 gotas do extrato					
N.D.	Comprimidos de <i>Passiflora incarnata</i> 500 mg	Um comprimido 90 min antes da cirurgia	Estudo duplo-cego, placebo-controlado, randomizado. Foram recrutados pacientes pré-cirúrgicos onde alguns foram tratados com passiflora e outros com placebo. Foi analisado através de uma escala o nível de diminuição da ansiedade dos pacientes até 90 min antes da cirurgia.	60 participantes pré-operatórios	Os escores de ansiedade pela escala de classificação numérica (NRS) foram significativamente menores no grupo de passiflora do que no grupo controle.	O estudo é muito bem detalhado, só não foi especificada qual parte da planta foi utilizada.	(35)
	Comprimidos de Placebo	Um comprimido 90 min antes da cirurgia					

Continuação Tabela 10 Estudos clínicos de fase II para *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Posologia	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
N.D.	Suspensão em gotas de extrato de <i>Passiflora</i> mais comprimido de clonidina (0,8 mg)	60 gotas de extrato de passiflora e um comprimido de clonidina por dia	Estudo controlado, randomizado, duplo-cego. Pacientes viciados em opiáceos foram recrutados para o estudo. Eles receberam doses regressivas de clonidina junto com passiflora ou placebo durante 14 dias e mensurou-se a gravidade da crise de abstinência a opiáceos frente à escala curta de abstinência a opiáceos.	65 participantes do sexo masculino dependentes químicos de opiáceos	Ambos os protocolos foram igualmente eficazes no tratamento dos sintomas físicos das síndromes. No entanto, <i>Passiflora</i> mais clonidina mostrou uma significante superioridade na redução dos sintomas mentais.	O estudo é muito bem detalhado, só não foi especificada qual parte da planta foi utilizada. Não há descrição da espécie de <i>Passiflora</i> avaliada.	(148)
	Placebo na forma de suspensão em gotas mais comprimido de clonidina (0,8 mg)	60 gotas de placebo e um comprimido de clonidina por dia					
Partes aéreas	Comprimidos de extrato de <i>Passiflora</i>	0,04 mg/kg/dia dividido em duas tomadas ao dia	Estudo randomizado, duplo-cego. Pacientes com Desordem de Hiperatividade e Déficit de Atenção (ADHD) foram aleatorizados e receberam tratamentos por 8 semanas para avaliar a eficácia de passiflora pela escala de classificação pai e mestre de ADHD.	34 participantes crianças diagnosticadas com hiperatividade e déficit de atenção (ADHD)	Não houve diferença significativa entre o tratamento com passiflora e metilfenidato na escala de classificação de ADHD utilizada, o que indica que passiflora pode ser uma alternativa de tratamento para ADHD.	O estudo é muito bem detalhado, só faltam algumas informações referentes ao tipo de extrato utilizado. Não há descrição da espécie de <i>Passiflora</i> avaliada.	(149)
	Comprimidos de Metilfenidato	1 mg/kg/dia dividido em duas tomadas ao dia					

Continuação Tabela 10 Estudos clínicos de fase II para *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Posologia	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
N.D.	Comprimido: combinação do extrato seco de <i>P. incarnata</i> , <i>Valeriana officinalis</i> , <i>Crataegus oxyacantha</i> , <i>Ballota foetida</i> e de pulverizado de <i>Paullinia cupana</i> e <i>Cola nitida</i>	Equivalente a 40 mg de passiflora 3x ao dia	Estudo prático geral placebo-controlado, duplo-cego, multicentro. Foram recrutados pacientes ambulatoriais com transtorno de ajustamento com humor ansioso onde a metade recebeu o medicamento e outra metade recebeu placebo por 28 dias e foi avaliada a melhora nos dois casos através do uso da Escala de Classificação de Ansiedade de Hamilton (HAM-A).	182 participantes diagnosticados com transtorno de ajustamento com humor ansioso	Comparando os dois grupos, 42,9% dos pacientes do grupo tratado com o comprimido teste tiveram uma pontuação na escala de HAM-A diminuída contra 25,3% no grupo do placebo, indicando que o tratamento teste é estatisticamente melhor que o placebo.	O estudo é muito bem detalhado, só faltam algumas informações referentes ao tipo de extrato e farmacógeno utilizado.	(150)
	Comprimido de placebo	Placebo 3x ao dia					
N.D.	Comprimido: extratos padronizados de valeriana, lúpulo e passiflora	N.D.	Foi feito um relatório dos pacientes tratados com o teste durante e depois de um tratamento com benzodiazepínicos para saber seu efeito na qualidade do sono dos pacientes (no resumo não há informações sobre o tempo do tratamento).	107 participantes (no resumo não há informações sobre o tipo de participante)	Durante as duas primeiras semanas de declínio do tratamento com benzodiazepínicos a qualidade do sono relatada teve apenas um ligeiro aumento de 5,2%, mas, em seguida, nas semanas subsequentes foi relatado um aumento de 31,4% da qualidade do sono com o uso exclusivo do teste	O estudo não faz um tratamento controle em paralelo, faltam informações, pois obteve-se acesso apenas ao resumo.	(151)
	—	—					

Continuação Tabela 10 Estudos clínicos de fase II para *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Posologia	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
N.D.	Suspensão em gotas de extrato de espinheiro/passiflora	2 mL 3x por dia	Estudo paralelo, placebo-controlado, duplo-cego, randomizado. Os pacientes receberam por um período de 6 semanas doses diárias do medicamento ou do placebo e no final foram avaliados a capacidade de exercício e melhora dos sintomas funcionais dos pacientes através de teste ergométrico, níveis de lactato no sangue, frequência cardíaca, pressão arterial, melhorias na dispnéia, alterações na urina e parâmetros bioquímicos.	40 participantes idosos (53 a 86 anos) com dispneias comensuráveis	A capacidade de exercício aumentou significativamente no grupo tratado com passiflora/espinheiro. A dispneia foi melhorada no grupo teste e no placebo. Capacidade de desempenho físico no limite aeróbico aumentou no grupo teste. Houve uma diminuição pequena, mas significativa também na pressão arterial e frequência cardíaca e nos níveis de colesterol.	Faltam algumas informações, pois obteve-se acesso apenas ao resumo.	(152)
	Suspensão em gotas de placebo	2 mL 3x por dia					

Continuação Tabela 10 Estudos clínicos de fase II para *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Posologia	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
N.D.	Comprimido ou solução oral de <i>Passiflora alata</i> , <i>Crataegus oxyacantha</i> L. e <i>Erythrina mulungu</i>	N.D.	Estudo clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado, mascarado. Os pacientes receberam doses de um dos dois medicamentos por 30 dias, no final foram avaliados enquanto a melhora nos sintomas de insônia e ansiedade por Escala de Hamilton para ansiedade e avaliação clínica de um médico por 3 visitas.	96 participantes diagnosticados com insônia e ansiedade leves	Os medicamentos foram eficazes no controle sintomático da ansiedade e insônia leves. Os tratamentos apresentaram melhor eficácia na forma de comprimidos, quando comparados à forma farmacêutica de solução, porém sem significância estatística entre os dois grupos. Os medicamentos apresentaram tolerabilidade bastante aceitável e não apresentam significância estatística entre eles. A forma farmacêutica solução, demonstra melhor tolerabilidade do que a forma farmacêutica comprimidos em ambos os produtos, não havendo diferença estatisticamente significativa entre elas.	O comprimido é uma associação de fitoterápicos	(153)
	Comprimido ou solução oral de <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Crataegus oxyacantha</i> L. e <i>Salix alba</i> L.	N.D.					

#### 4.4.3 Fase III

Dado não encontrado na literatura consultada.

#### 4.4.4 Fase IV

Foi encontrado apenas um estudo de fase IV, que avaliou a correlação de incidência de efeitos adversos acompanhados ao uso de plantas medicinais através de entrevistas com pacientes de um hospital. Nesse estudo, foi verificado que das 1044 mulheres entrevistadas, 491 faziam uso de produtos vegetais, dessas 47 relataram a incidência de efeitos adversos. No entanto, o estudo é feito com diversas plantas (73) e não só com *P. incarnata*, o que interfere na análise da correlação do uso da espécie com a incidência dos efeitos adversos (154).

#### 4.4.5 Estudos Observacionais

Foram encontrados 9 estudos observacionais, conforme descritos na Tabela 11.

Tabela 11 Estudos observacionais para *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
N.D.	N.D.	N.D.	Relato de caso de um paciente que desenvolveu uma disfunção hepática aguda com dor abdominal e ascite, que fazia uso, juntamente com outras drogas, de passiflora	Uma participante	Através do diagnóstico foi verificado a não associação do uso de <i>Passiflora</i> com o quadro clínico, o que isenta a planta, nesse caso, de ter propiciado tal efeito adverso	O estudo é um relato de caso, o que dificulta a análise de parâmetros quanto a utilização da planta e sua associação a um efeito tóxico. Não há descrição da espécie de <i>Passiflora</i> avaliada.	(155)
N.D.	Comprimidos: contém um extrato de <i>P. incarnata</i> equivalente a 500 mg dos ingredientes ativos	500-1000 mg 3x ao dia	Relato de caso de uma mulher que desenvolveu alguns efeitos adversos concomitante à utilização de passiflora	Uma participante	A mulher desenvolveu náuseas, vômitos, sonolência, QTc prolongado e episódios de taquicardia ventricular não sustentada quando fazia uso de <i>Passiflora</i> . Ela necessitou de hospitalização para monitorização cardíaca e fluidoterapia intravenosa	O estudo é um relato de caso, e foi avaliada apenas uma paciente, mas devido à gravidade dos efeitos adversos deve ser levado em consideração.	(156)
—	—	—	Relato de caso de uma intoxicação por outra espécie que contém alcaloides presentes em <i>P. incarnata</i>	Um participante	O usuário intoxicado com os alcaloides apresentou agitação psicomotora, alucinações visuais, tremores difusos, ataxia e vômito. Um exame neurológico mostrou que ele estava incapaz de ficar em pé; sonolento, embora respondendo a estímulo verbal, e apresentava tremores nos membros ao tentar se sustentar	O estudo é um relato de caso com uma intoxicação de outra espécie que contém alcaloides presentes em <i>P. incarnata</i> . No entanto, devido a gravidade dos eventos adversos observados deve ser considerado.	(157)

Continuação Tabela 11 Estudos observacionais para *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
N.D.	Comprimidos de Kava 1800 Plus: 60 mg de kavalactonas, 50 mg de <i>Passiflora incarnata</i> e 100 mg de <i>Scutellaria lateriflora</i>	1 comprimido 3x ao dia	Relato de caso de uma paciente que teve hepatite aguda fulminante com complicações que levaram a transplante hepático seguido de morte. Verificou-se que a paciente fazia uso do fitoterápico com passiflora	Uma paciente	A partir da utilização da Escala de Naranjo para atribuir a provável causa da intoxicação foi visto que o provável causador foi o kava-kava presente na formulação, devido a outros relatos na literatura, no entanto, passiflora tem sido relatada a casos hepáticos em associações de plantas	O artigo trata-se de um relato de caso, de uma utilização de uma formulação composta, onde fica difícil atribuir uma possível participação de passiflora no efeito adverso. No entanto, como se tratou de um evento adverso grave deve ser levado em consideração	(158)
N.D.	N.D.	N.D.	Relato de caso de intoxicação após uso de produto medicinal contendo passiflora	5 pacientes	Os pacientes foram levados à internação, devido à redução do nível de consciência após a ingestão do fitoterápico composto principalmente de <i>P. incarnata</i>	Não foi conseguido o artigo na íntegra, apenas seu resumo, o que limita a obtenção dos dados no artigo	(159)
N.D.	Chá de uma composição herbária “Programa de Limpeza de cólon Ultimate” contendo várias espécies	N.D.	Relato de caso de uma paciente que apresentou anemia aplástica após fazer uso de formulações à base de produtos naturais, dos quais, um apresentava também <i>Passiflora</i> (espécie não relatada)	Uma paciente	A paciente apresentou anemia aplástica após fazer uso de formulações contendo produtos naturais (3 formulações com um total de 39 espécies), o que levou a consideração de possível associação dos mesmos com o quadro	O estudo não é conclusivo, ele apenas indaga sobre a possível associação do quadro da paciente com o uso dos medicamentos, deixando em aberto a contribuição de alguma planta ou da associação delas	(160)

Continuação Tabela 11 Estudos observacionais para *P. incarnata*

Parte da planta utilizada	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Participantes	Observado	Limitações do estudo	Referência
N.D.	N.D.	N.D.	Relato de caso de uma vasculite associado a utilização de uma preparação herbária contendo passiflora	N.D.	O usuário apresentou vasculite após fazer uso de formulação contendo <i>Passiflora</i> (espécie não relatada)	Não foi conseguido o artigo nem seu resumo, tendo os dados apenas de outros artigos que o usam como fonte	(161)
N.D.	N.D.	N.D.	O estudo relata uma série de casos envolvendo hepatite aguda após uso de medicamentos provenientes de plantas medicinais	6 pacientes	O paciente que fez uso de fitoterápico com passiflora apresentou hepatite aguda após ingerir a medicação, no entanto, a possibilidade do efeito foi atribuído a outros componentes	O estudo é feito com formulações compostas, ficando difícil atribuir a uma espécie a influência no quadro do paciente	(162)
N.D.	N.D.	N.D.	O estudo apresenta um relato de caso de uma paciente que apresentava intolerância alimentar e disfunção imunológica. Ela iniciou um tratamento à base de plantas medicinais no qual apresentou um efeito benéfico para suas disfunções	Uma paciente	A paciente descontinuou o uso de plantas devido à incidência de efeitos adversos ditos como "sonhos vívidos"	O estudo trata-se de um relato de caso, onde há uma utilização de diversas outras plantas, tornando-se difícil julgar a influência de <i>P. incarnata</i> no resultado final do tratamento	(163)

#### 4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

Os extratos de *Passiflora incarnata* apresentaram atividade neurofarmacológica em estudos não-clínicos *in vitro* e *in vivo*, relacionados com seu uso popular, como atividade ansiolítica, sedativa, antidepressiva, anticonvulsivante e tratamento de abstinência. Os estudos clínicos dão base para sua utilização para tratamento de sintomas de ansiedade e tratamento de insônia relacionada a sintomas de ansiedade, tratamento de abstinência, além de suas propriedades para amenizar os efeitos da menopausa. Em relação a sua toxicidade, foi observada a ocorrência de morte em um estudo de toxicidade aguda após administração de uma dose muito elevada por via intraperitoneal, além de diminuir o comportamento sexual em filhotes de ratas tratadas cronicamente com o extrato da planta. Nos demais estudos não foram observados sinais de toxicidade.

##### 4.5.1 Vias de Administração

Via oral (139, 143, 144, 164).

##### 4.5.2 Dose Diária

Nos estudos clínicos encontrados na literatura, as doses diárias variaram de 80 a 1200 mg diárias, sendo utilizadas como dose única na maioria dos casos (Tabela 8). No estudo de Tabach (2009) a dose diária recomendada de um medicamento composto (CPV: *Crataegus oxyacantha*: 26,7%; *Passiflora incarnata*: 33,3% e *Valeriana officinalis*: 40%) foi de 4,3 mg/kg para um adulto de 70 kg, ou seja, o correspondente a 1,43 mg/kg de passiflora, que para um adulto de 70 kg corresponde a cerca de 100 mg diária (165). Segundo a OMS a dose diária para adultos para uso como sedativo é de 0,5-2,0 g das partes aéreas 3 vezes ao dia; 2,5 g das partes aéreas como uma infusão de 3-4 vezes; 1,0-4,0 mL tintura (1:8), três a quatro vezes (28). De acordo com guia da Anvisa, devem ser utilizados uma infusão de 3 g das partes aéreas em 150 mL de água, tomados por via oral 3-4 vezes ao dias para tratamento de quadros leves de ansiedade e insônia (73).

##### 4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)

Na maioria dos estudos clínicos as doses variaram em torno de 80 a 1200 mg diárias, geralmente em uma única tomada, mas também em 2-3 vezes por dia (Tabela 8). Segundo literaturas oficiais, as doses podem variar de 3-4 vezes por dias em intervalos de 8-8 ou 6-6 horas (28, 73).

#### **4.5.4 Período de Utilização**

Não é recomendada sua utilização por períodos prolongados (73).

#### **4.5.5 Contra Indicações**

Hipersensibilidade ao extrato da planta. O extrato de *P. incarnata* não deve ser utilizado por mulheres grávidas, pois um estudo demonstrou alterações no comportamento sexual de filhotes de ratas tratadas com a planta (75).

#### **4.5.6 Grupos de Risco**

Mulheres grávidas devem ser consideradas como grupo de risco (75).

#### **4.5.7 Precauções de Uso**

Deve ser considerado seu efeito sedativo em indivíduos que exercem atividades diárias que necessitam de muita atenção.

#### **4.5.8 Efeitos Adversos Relatados**

O efeito adverso mais comum decorrente do uso de *P. incarnata* é a sonolência (Tabela 7 e 8), podendo também ser observado com certa frequência episódios de cefaléia, febre/mialgia, epigastralgia, insônia, adinamia, *Rash* cutâneo, dor torácica e agitação (4). Foi relatado um caso isolado de ocorrência de efeitos como náuseas, vômitos, sonolência e episódios de taquicardia ventricular não sustentada, associado ao uso de passiflora (156); outro relato indicou a redução do nível de consciência após uso de passiflora (166).

#### **4.5.9 Interações Medicamentosas**

Não deve ser usado com medicamentos sedativos e depressores do sistema nervoso central (73).

#### **4.5.10 Informações de Superdosagem**

Não há informações de superdosagem.

### **5 INFORMAÇÕES GERAIS**

#### **5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA**

Nos estudos clínicos, foram descritas formas farmacêuticas sólidas, como comprimidos (4) e cápsulas (139). A forma líquida como suspensão (145) e solução oral (153).

#### **5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS**

Na Anvisa, foram encontrados 17 registros de fitoterápicos contendo *Passiflora incarnata*. Na Tabela 12 são descritas as informações a respeito desses produtos.

#### **5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO**

Não há descrição na literatura consultada de nenhuma informação a respeito de embalagem e armazenamento.

#### **5.4 ROTULAGEM**

Na rotulagem é importante indicar o risco no uso em mulheres grávidas.

#### **5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS**

Apresenta monografias em compêndios oficiais da OMS, Comissão Europeia, USP, Farmacopeia Alemã, Farmacopeia Britânica, Farmacopeia Francesa e Farmacopeia Indiana, dentre outras.

#### 5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

Foi encontrado no banco de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial apenas um depósito de patente para a espécie *P. incarnata*, conforme descrito na tabela 13.

Tabela 12 Medicamentos registrados na Anvisa com o nome do princípio ativo *Passiflora incarnata*

FORMA FARMACÊUTICA	CATEGORIA	CONCENTRAÇÃO
Drágea simples; Solução oral	Fitoterápico composto: <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Crataegus oxyacantha</i> L. e <i>Salix alba</i> L.; Ansiolíticos simples	0,1 mL/ mL + 0,07 mL/ mL + 50 mg/ mL Solução oral frasco de vidro âmbar x 100 mL
Cápsulas; Solução oral	Fitoterápico simples de <i>Passiflora incarnata</i> ; Ansiolítico simples	182,93 mg/cápsula em blister ou frasco de vidro; Solução oral de 35 mg/ mL em frasco de vidro com 100 mL
Comprimidos revestidos; Solução oral	Fitoterápico composto: <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Crataegus oxyacantha</i> e <i>Salix alba</i> ; Ansiolíticos-associações medicamentosas	100 mg + 30 mg + 100 mg por comprimido; (0,05 mL + 0,038 mL + 50 mg)/ mL em solução oral
Drágea simples; Comprimidos revestidos; Solução oral	Fitoterápico composto: <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Crataegus oxyacantha</i> e <i>Salix alba</i>	100 mg + 30 mg + 100 mg/ comprimido; solução oral com concentração não especificada
Comprimido simples	Fitoterápico composto: <i>Valeriana officinalis</i> L., <i>Crataegus oxyacantha</i> e <i>Passiflora incarnata</i> ; Ansiolíticos-associações medicamentosas	40 mg + 30 mg + 50 mg/ comprimido em blister de alumínio ou plástico incolor
Comprimidos revestidos; Solução oral	Fitoterápico composto: <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Crataegus oxyacantha</i> e <i>Salix alba</i>	100 mg + 30 mg + 100 mg/ comprimido; 0,1 mL + 0,07 mL + 50 mg/mL de solução oral

Comprimidos revestidos; Solução oral	Fitoterápico simples; Ansiolíticos simples	260 mg/ comprimido; 90 mg/ mL em solução oral
Xarope	Fitoterápico simples	75 mg/ mL
Comprimidos revestidos	Fitoterápico composto: <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Crataegus oxyacantha</i> e <i>Salix alba</i>	100 mg + 30 mg + 100 mg/ comprimido
Comprimidos revestidos; Solução oral gotas	Fitoterápico simples; Ansiolíticos simples	300 mg ou 600 mg/ comprimido; 30 mg ou 150 mg/ mL em solução oral em gotas
Comprimido sub-lingual	Medicamentos dinamizados compostos: <i>Passiflora incarnata</i> , <i>Avena sativa</i> L., <i>Coffea arabica</i> e <i>Zincum isovalerianicum</i>	0,60 mg + 0,60 mg + 0,60 mg + 0,60 mg/ comprimido
Comprimidos revestidos	Fitoterápico simples	315 mg/ comprimido
Xarope	Fitoterápico simples	0,1 mL/ mL de solução

Comprimidos revestidos; Solução oral	Fitoterápico simples; Ansiolítico simples	360 mg, 857 mg ou 1714 mg/ comprimido; 100 mg (extrato mole)/ mL em solução oral
Cápsula gelatinosa dura; Comprimido revestido	Fitoterápico simples; Ansiolítico simples	320 mg/ cápsula ou comprimido
Tintura	Fitoterápico simples; Ansiolítico simples	1 mL/ mL de tintura em frasco de plástico âmbar
Cápsula gelatinosa dura; Solução oral	Fitoterápico simples; Ansiolítico simples	400 mg/ cápsula; solução oral com concentração não especificada

**Tabela 13 Depósito de patente para a espécie *Passiflora incarnata* no INPI**

PROCESSO	DEPÓSITO	TÍTULO
PI 0602106-9	25/05/2006	Processo para preparação de um produto à base de <i>Passiflora incarnata</i> L., produto farmacêutico, composição farmacêutica, usos e método de tratamento de ansiedade e insônia

## REFERÊNCIAS

1. Tropicos. 2013 [cited 2014 30/10/2013]. Available from: <http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Passiflora+edulis&commonname=>.
2. Tropicos. 2014 [cited 2014 30/06/2014]. Available from: <http://www.tropicos.org/Name/24200150?tab=synonyms>.
3. Ghedira K, Goetz P, Le Jeune R. Medicalized monograph: *Passiflora incarnata* L. *Phytotherapie*. 2007;5(5):281-4.
4. Nascimento DF, Santana APM, Leite IO, Viana FAC, Silva Leite ALA, De Moraes RA, et al. Clinical toxicology study of an herbal medicine with *Passiflora incarnata* L., *Crataegus oxyacantha* L., *Salix alba* L. in healthy volunteers. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2009;19(1 B):261-8.
5. Alexandre RF, Garcia FN, Simoes CMO. Evidence-based herbal medicine. Part 2. Phytopharmaceuticals elaborated with artichoke, horse chestnut, ginseng and passion flower. *Acta Farmaceutica Bonaerense*. 2005;24(2):310-4.
6. Cronin JR. Passionflower: Reigniting male libido and other potential uses. *Alternative and Complementary Therapies*. 2003;9(2):89-92.
7. Rodriguez-Fragoso L, Reyes-Esparza J, Burchiel SW, Herrera-Ruiz D, Torres E. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2008;227(1):125-35.
8. Gupta RK, Kumar D, Chaudhary AK, Maithani M, Singh R. Antidiabetic activity of *Passiflora incarnata* Linn. in streptozotocin-induced diabetes in mice. *Journal of ethnopharmacology*. 2012;139(3):801-6. PubMed PMID: 22212504. eng.
9. Fuentes Fiallo V, Lemes Hernández CM, Rodríguez Ferradá CA, Sánchez Pérez P, Méndez G. Instructivo técnico del cultivo de *Passiflora incarnata* L. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*. 2000 12;5(3):118-22.
10. Yotoko KS, Dornelas MC, Togni PD, Fonseca TC, Salzano FM, Bonatto SL, et al. Does variation in genome sizes reflect adaptive or neutral processes? New clues from *Passiflora*. *PloS one*. 2011;6(3):e18212. PubMed PMID: 21464897. Pubmed Central PMCID: PMC3065483. Epub 2011/04/06. eng.
11. Wohlmuth H, Penman KG, Pearson T, Lehmann RP. Pharmacognosy and chemotypes of passionflower (*passiflora incarnata* L.). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2010;33(6):1015-8.
12. Campos M, Trivellato C, Cabral CM, Ming LC. Estudo de implementação do arranjo produtivo local de plantas medicinais e fitoterápicos: o caso de organização de cadeia de valor em Botucatu – São Paulo. 3ª Jornada Científica e Tecnológica da FATEC de Botucatu. 2014;2014.
13. Carlini EA. Plants and the central nervous system. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2003;75(3):501-12.
14. Abourashed EA, Vanderplank JR, Khan IA. High-speed extraction and HPLC fingerprinting of medicinal plants - I. Application to *Passiflora* flavonoids. *Pharmaceutical biology*. 2002;40(2):81-91.
15. Abourashed EA, Vanderplank J, Khan IA. High-speed extraction and HPLC fingerprinting of medicinal plants - II. Application to harman alkaloids of genus *Passiflora*. *Pharmaceutical biology*. 2003;41(2):100-6.
16. Abreu PP, Souza MM, Santos EA, Pires MV, Pires MM, De Almeida AAF. Passion flower hybrids and their use in the ornamental plant market: Perspectives for sustainable development with emphasis on Brazil. *Euphytica*. 2009;166(3):307-15.

17. Cárdenas-Hernández J, Miranda D, Magnitskiyand S, Carranza C. Morphological and anatomical analyses of the seed coats of sweet granadilla (*Passiflora ligularis* Juss.) seeds. *Agronomía Colombiana*. 2011;29(3):377-85. en.
18. Avula B, Wang YH, Rumalla CS, Smillie TJ, Khan IA. Simultaneous determination of alkaloids and flavonoids from aerial parts of *Passiflora* species and dietary supplements using UPLC-UV-MS and HPTLC. *Natural product communications*. 2012 Sep;7(9):1177-80. PubMed PMID: 23074901. Epub 2012/10/19. eng.
19. Glotzbach B, Rimpler H. Flavenoids from *Passiflora incarnata* L., *Passiflora quadrangularis* L. and *Passiflora pulchella* H. B. V. A chromatographic study. *Planta medica*. 1968;16(1):1-7.
20. WHO. Monographs on selected medicinal plants. World Health Organization2007.
21. EUROPEAN PHARMACOPOEIA 7.0. 2010. p. 1209-10.
22. PHARMACOPÉE FRANÇAISE. In: Santé Mdl, editor. 2007.
23. BRITISH HERBAL PHARMACOPOEIA. England: Exeter, British Herbal Medicine Association; 1996.
24. Moore M. Herbal materia medica. Tulane SE: Southwest School of Botanical Medicine. 1995.
25. Capasso A, Sorrentino L. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kava kava and *Passiflora* extracts combination. *Phytomedicine*. 2005;12(1-2):39-45.
26. Kapadia GJ, Azuine MA, Tokuda H, Hang E, Mukainaka T, Nishino H, et al. Inhibitory effect of herbal remedies on 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate-promoted Epstein-Barr virus early antigen activation. *Pharmacological Research*. 2002;45(3):213-20.
27. Youngken HW. Textbook of pharmacognosy. 6th ed. Philadelphia, PA, Blakiston1950.
28. WHO. Monographs on selected medicinal plants. 2007. p. 257-67.
29. Dhawan K, Kumar R, Kumar S, Sharma A. Correct Identification of *Passiflora incarnata* Linn., a Promising Herbal Anxiolytic and Sedative. *Journal of medicinal food*. 2001 Autumn;4(3):137-44. PubMed PMID: 12639407. Epub 2003/03/18. Eng.
30. Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. *Passiflora*: A review update. *Journal of ethnopharmacology*. 2004;94(1):1-23.
31. Solereder H. Systematic Anatomy of the Dicotyledons. Oxford, London: The Clarendon Press; 1908. 383–8 p.
32. Ratnatilaka A, Yakandawala D, Ratnayake J, Sugathadasa S. Poisoning with "hondala" leaves due to misidentification as "passion fruit" leaves. *The Ceylon medical journal*. 2003 Mar;48(1):23. PubMed PMID: 12795016. Epub 2003/06/11. eng.
33. Alza NP, Cambi VN. Quality control of plant mixtures commercialized as sedatives in Bahia Blanca, Argentina. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2009;28(4):560-7.
34. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnata*. *Fitoterapia*. 2001;72(8):922-6.
35. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejatfar M. Preoperative oral *passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesia and Analgesia*. 2008;106(6):1728-32.
36. WHO. Quality control methods for medicinal plant materials. Geneva1998. 122 p.
37. EUROPEAN PHARMACOPOEIA. 7 ed. Strasbourg: Council of Europe; 2013. p. 1297.
38. WHO. WHA guidelines to asseing quality2007.
39. García D, Crespo M, Rodríguez Ferradá CA. Obtención y control de calidad de la tintura homeopática de *Passiflora incarnata* L. *Rev cuba plantas med*. 2003;8(3).

40. Rehwald A, Sticher O, Meier B. Trace analysis of harman alkaloids in *Passiflora incarnata* by reversed-phase high performance liquid chromatography. *Phytochemical Analysis*. 1995;6(2):96-100.
41. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Comparative biological activity study on *Passiflora incarnata* and *P. edulis*. *Fitoterapia*. 2001;72(6):698-702.
42. Sujana N, Ramanathan S, Vimala V, Muthuraman MS, Pemaiah B. Antitumour potential of *passiflora incarnata*.L against ehrlich ascites carcinoma. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012;4(SUPPL. 2):17-20.
43. Pharmacopeia B. *Passion Flower in British Pharmacopeia*. Published by British Pharmacopoeia Commission; 2009. p. 7225-7.
44. Lutomski J, Malek B, Stachowiak Z. Pharmacochemical investigation of the raw materials from *passiflora* genus. 1. New method of chromatographic separation and fluorometric-planimetric determination of alkaloids and flavonoids in harman raw materials (author's transl). *Planta medica*. 1974;26(4):311-7. PubMed PMID: 4465812. Epub 1974/12/01. *Pharmakochemische Untersuchungen von Drogen der Gattung Passiflora*. 1. Mitteilung: Eine neue Methode der chromatographischen Trennung und fluorometrisch-planimetrischen Bestimmung von Alkaloiden und Flavonoiden in Harmandrogen. ger.
45. Hajimehdipoor H, Rezazadeh S, Hadjiakhoondi A, Pirali Hamedani M, Rezaee A, Zahedi H, et al. Comparative and differential study of *Passiflora incarnata* L. and *Passiflora caerulea* L. in raw plants and pharmaceutical dosage forms. *Journal of Medicinal Plants*. 2007;6(23):65-71+65.
46. Heigl D, Franz G. Stability testing on typical flavonoid containing herbal drugs. *Die Pharmazie*. 2003;58(12):881-5. PubMed PMID: 14703966. Epub 2004/01/06. eng.
47. Gonzalez Ortega G, Schmidt PC. Stability studies on dried extracts of passion flower (*Passiflora incarnata* L.). *STP Pharma Pratiques*. 1995;5(5):385-9.
48. Qimin L, Van Den Heuvel H, Delorenzo O, Corthout J, Pieters LAC, Vlietinck AJ, et al. Mass spectral characterization of C-glycosidic flavonoids isolated from a medicinal plant (*Passiflora incarnata*). *Journal of Chromatography - Biomedical Applications*. 1991;562(1-2):435-46.
49. Rehwald A, Meier B, Sticher O. Qualitative and quantitative reversed-phase high-performance liquid chromatography of flavonoids in *Passiflora incarnata* L. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. 1994;69(3):153-8.
50. Lutomski J, Malek B. [Pharmacological investigations on raw materials of the genus *passiflora*. 4. The comparison of contents of alkaloids in some harman raw materials (author's transl)]. *Planta medica*. 1975 Jun;27(4):381-6. PubMed PMID: 1161907. Epub 1975/06/01. *Pharmakochemische Untersuchungen der Drogen der Gattung Passiflora*. ger.
51. Tsuchiya H, Shimizu H, Iinuma M. Beta-carboline alkaloids in crude drugs. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 1999;47(3):440-3.
52. Spencer KC, Seigler DS. Gynocardin from *passiflora*. *Planta medica*. 1984 Aug;50(4):356-7. PubMed PMID: 17340327. Epub 1984/08/01. eng.
53. Gavasheli NM, Éristavi LI, Moniava II. Hydroxycoumarins of *Passiflora incarnata*. *Chemistry of Natural Compounds*. 1975 //;9(4):518.
54. Schilcher H. Zur Kenntnis der Flavon-C-Glykoside in *Passiflora incarnata*. *Z Naturforsch*. 1968;23b:1393.
55. Pietrogrande MC, Dondi F, Ciogli A, Gasparini F, Piccin A, Serafini M. Characterization of new types of stationary phases for fast and ultra-fast liquid chromatography by signal processing based on AutoCovariance Function: A case study of application to *Passiflora incarnata* L. extract separations. *Journal of Chromatography A*. 2010;1217(26):4355-64.

56. Proliac A, Raynaud J. Presence of 6-C-(beta)-D-glucopyranosyl-8-C-(alpha)-L-glucopyranosylapigenin in leaf-bearing twigs of *Passiflora incarnata*. *Die Pharmazie*. 1986;41(9):673-4.
57. Proliac A, Raynaud J. O-glucosyl-2'-C-glucosyl-6 apigenin in *Passiflora incarnata* L. (Passifloraceae). *Pharmaceutica Acta Helvetiae*. 1988;63(6):174-5.
58. Rahman K, Krenn L, Kopp B, Schubert-Zsilavec M, Mayer KK, Kubelka W. Isoscoparin-2"-O-glucoside from *Passiflora incarnata*. *Phytochemistry*. 1997 //;45(5):1093-4.
59. Pastene ER, Bocaz G, Peric I, Montes M, Silva V, Riffo E. SEPARATION BY CAPILLA<A NAME="BM2a"></A>RY ELECTROPHORESIS OF C-GLYCOSYLFLAVONOIDS IN *Passiflora* sp. EXTRACTS. 2000:461-7. en.
60. Ziliotto J, Farina C, de Souza KCB. Validation of analytical method for assay of total flavonoids in capsules containing dry extract of *Passiflora incarnata* L. *Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada*. 2012;33(3):341-6.
61. Laich T, Reher M, Kissel T, Voss GM. Studies on direct compression of dry extract formulations by means of an internal and an external lubrication system. *Pharmazeutische Industrie*. 1995;57(11):950-8.
62. Damase-Michel C, Vie C, Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug counselling in pregnancy: An opinion survey of French community pharmacists. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2004;13(10):711-5.
63. Cuzzolin L, Benoni G. Attitudes and knowledge toward natural products safety in the pharmacy setting: An Italian study. *Phytotherapy Research*. 2009;23(7):1018-23.
64. Heredia Vieira SC, Solon S, Vieira MC, Heredia Zarate NA. Survey of herbal compounding pharmacies handled in Dourados-MS. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2010;20(1):28-34.
65. Zuzak TJ, Rauber-Luthy C, Simoes-Wust AP. Accidental intakes of remedies from complementary and alternative medicine in children-analysis of data from the swiss toxicological information centre. *European Journal of Pediatrics*. 2010;169(6):681-8.
66. Balbino EE, Dias MF. Pharmacovigilance: A step towards the rational use of herbs and herbal medicines. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2010;20(6):992-1000.
67. Yarnell E, Abascal K. Botanical remedies for nicotine addiction. *Alternative and Complementary Therapies*. 2001;7(6):337-40.
68. Dalla Libera D, Colombo B, Pavan G, De Feo D, Comi G. Prescription of Complementary and Alternative Medicine in paediatric headache patients. *Journal of Neurology*. 2011;258:S274-S5.
69. Passalacqua NG, Guarrera PM, De Fine G. Contribution to the knowledge of the folk plant medicine in Calabria region (Southern Italy). *Fitoterapia*. 2007;78(1):52-68.
70. Yarnell E, Abascal K. Herbs for treating herpes zoster infections. *Alternative and Complementary Therapies*. 2005;11(3):131-4.
71. Yarnell E, Abascal K. Natural approaches to treating chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndromes. *Alternative and Complementary Therapies*. 2005;11(5):246-51.
72. ANVISA. Resolução - RDC nº 10, de 9 de março de 2010. In: Sanitária ANdV, editor. 2010. p. 11 p.
73. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução de Diretoria Colegiada nº 10 de 10 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto a Anvisa., (2010).
74. Tabach R, Rodrigues E, Carlini EA. Preclinical toxicological assessment of a phytotherapeutic product - CPV (based on dry extracts of *Crataegus oxyacantha* L., *Passiflora incarnata* L., and *Valeriana officinalis* L.). *Phytotherapy Research*. 2009;23(1):33-40.
75. Bacchi AD, Ponte B, Vieira ML, de Paula JC, Mesquita SF, Gerardin DC, et al. Developmental exposure to *Passiflora incarnata* induces behavioural alterations in the male

- progeny. *Reproduction, Fertility and Development*. 2013;25:782–9. PubMed PMID: 22958428. Eng.
76. De Mello FB, Langeloh A, De Mello JRB. Study of the toxicity and efficacy in wistar rats of a phytoterapic used as sedative and/or hypnotic. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2007;26(1):38-44.
77. Vizoso Parra A, Ramos Ruiz A, Villaescusa González A, Betancourt Badell J, García López A, Piloto Ferrer J, et al. *Passiflora incarnata* L. y *Senna alata* (L) Roxo: Estudio toxicogenético que emplea 2 sistemas de ensayo a corto plazo. *Rev cuba plantas med*. 2002;7(1):27-31.
78. Remigio Montero AC, Pérez Arnáez G, Fernández Esperón N, Bada Barro AM, Arteaga Pérez ME, Mancebo Rodríguez A. Genotoxicity study in vivo of six plants extracts in bone marrow cells of rodents. *Revista de Toxicología*. 2001;18(2):75-8.
79. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Resolução RE 90/2004, Guia para Realização de Estudos de Toxicidade Pré-Clínica de Fitoterápicos, (2004).
80. Sadraei H, Ghannadi A, Takei-Bavani M. Effects of *Zataria multiflora* and *Carum carvi* essential oils and hydroalcoholic extracts of *Passiflora incarnata*, *Berberis integerrima* and *Crocus sativus* on rat isolated uterus. *International Journal of Aromatherapy*. 2003;13(2-3):121-7.
81. del Valle-Pérez L, Macías-Abraham C, Socarrás-Ferrer BB, Marsán-Suárez V, Sánchez-Segura M, Palma-Salgado L, et al. Efecto in vitro de una solución de *Passiflora incarnata* L. sobre la respuesta de linfocitos humanos de donantes sanos y de enfermos con inmunodeficiencia celular. In vitro effect of a *Passiflora incarnata* L. solution on the response of human lymphocytes from healthy donors and from patients with cellular immunodeficiency. *Rev cuba hematol inmunol hemoter*. 2012 03;28(1):53-8.
82. Appel K, Rose T, Fiebich B, Kammler T, Hoffmann C, Weiss G. Modulation of the (gamma)-aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytotherapy Research*. 2011;25(6):838-43.
83. Burkard W, Kopp B, Krenn L, Berger D, Engesser A, Baureithel K, et al. Receptor binding studies in the CNS with extracts of *Passiflora incarnata*. *Pharmaceutical and Pharmacological Letters*. 1997;7(1):25-6.
84. Chistokhodova N, Nguyen C, Calvino T, Kachirskaia I, Cunningham G, Howard Miles D. Antithrombin activity of medicinal plants from central Florida. *Journal of ethnopharmacology*. 2002;81(2):277-80.
85. Awad R, Levac D, Cybulska P, Merali Z, Trudeau VL, Arnason JT. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the (gamma)-aminobutyric acid (GABA) system. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2007;85(9):933-42.
86. Gramowski A, Jugelt K, Stuwe S, Schulze R, McGregor GP, Wartenberg-Demand A, et al. Functional screening of traditional antidepressants with primary cortical neuronal networks grown on multielectrode neurochips. *European Journal of Neuroscience*. 2006;24(2):455-65.
87. Masteikova R, Bernatoniene J, Bernatoniene R, Velziene S. Antiradical activities of the extract of *Passiflora incarnata*. *Acta poloniae pharmaceutica*. 2008;65(5):577-83. PubMed PMID: 19051605. Epub 2008/12/05. eng.
88. Rauwald HW, Brehm O, Odenthal KP. Screening of nine vasoactive medicinal plants for their possible calcium antagonistic activity. Strategy of selection and isolation for the active principles of *Olea europaea* and *Peucedanum ostruthium*. *Phytotherapy Research*. 1994;8(3):135-40.
89. Letelier ME, Cortes JF, Lepe AM, Jara JA, Molina-Berrios A, Rodriguez C, et al. Evaluation of the antioxidant properties and effects on the biotransformation of commercial

herbal preparations using rat liver endoplasmic reticulum. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 2009;8(2):110-20.

90. Marroquín MN, Cruz SM, Cáceres A. Antioxidant activity and phenolic compounds in three species of Passifloraceae (*Passiflora edulis*, *P. incarnata*, *P. ligularis*) from Guatemala. *Acta Hort*. 2012;964:93-8.

91. Mahady GB, Pendland SL, Stoia A, Hamill FA, Fabricant D, Dietz BM, et al. In vitro susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used traditionally for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytother Res*. 2005 Nov;19(11):988-91. PubMed PMID: 16317658. Epub 2005/12/01. eng.

92. Murcia MA, Jimenez AM, Martinez-Tome M. Evaluation of the antioxidant properties of Mediterranean and tropical fruits compared with common food additives. *Journal of food protection*. 2001 Dec;64(12):2037-46. PubMed PMID: 11770635. Epub 2002/01/05. eng.

93. Rizea GD, Popescu M, Ionescu D, Mihele D, Manea S. Comparative determinations of antioxidant free radical scavenging polyphenols in certain natural products by HPLC methods and UV-Vis spectrophotometry. *Revista de Chimie*. 2012;63(11):1085-8.

94. Valli M, Paubert-Braquet M, Picot S, Fabre R, Lefrancois G, Rod D. Euphytose®, an association of plant extracts with anxiolytic activity: Investigation of its mechanism of action by an in vitro binding study. *Phytotherapy Research*. 1991;5(6):241-4.

95. Weiss G, Appel K, Rose T, Kammler T. Effects of *Passiflora incarnata* L. on rat hippocampal G protein-coupled receptors (GPCRs). *Planta medica*. 2010;76(12).

96. Xu Z, Tang L, Li SM, Mao KM, Zheng Y. Effects of two microbial agents on high temperature composting of passion fruit marc. *Chinese Journal of Applied Ecology*. 2007;18(6):1270-4.

97. Simmen U, Burkard W, Berger K, Schaffner W, Lundstrom K. Extracts and constituents of *Hypericum perforatum* inhibit the binding of various ligands to recombinant receptors expressed with the Semliki Forest virus system. *Journal of receptor and signal transduction research*. 1999;19(1-4):59-74. PubMed PMID: 10071750. Epub 1999/03/11. eng.

98. Tamaki H, Satoh H, Hori S, Ohtani H, Sawada Y. Inhibitory effects of herbal extracts on breast cancer resistance protein (BCRP) and structure-inhibitory potency relationship of isoflavonoids. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2010;25(2):170-9.

99. Veerabhadra Swamy CH, Ramesh T. A study of anticonvulsant activity of alcoholic extract of leaves of *Passiflora incarnata* on mice. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2011;10(1):198-202.

100. Singh B, Mishra A, Goel RK. Anticonvulsant activity of *Passiflora incarnata*: No role of chrysin. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*. 2011;2(2):51-4.

101. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Antiasthmatic activity of the methanol extract of leaves of *Passiflora incarnata*. *Phytother Res*. 2003;17(7):821-2. PubMed PMID: 12916087. Epub 2003/08/14. eng.

102. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Nicotine reversal effects of the benzoflavone moiety from *Passiflora incarnata* Linneaus in mice. *Addiction Biology*. 2002;7(4):435-41.

103. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Aphrodisiac activity of methanol extract of leaves of *Passiflora incarnata* Linn in mice. *Phytother Res*. 2003;17(4):401-3. PubMed PMID: 12722149. Epub 2003/05/02. eng.

104. Dhawan K, Dhawan S, Chhabra S. Attenuation of benzodiazepine dependence in mice by a tri-substituted benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus: a non-habit forming anxiolytic. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2003;6(2):215-22. PubMed PMID: 12935433. Epub 2003/08/26. eng.

105. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Beneficial effects of chrysin and benzoflavone on virility in 2-year-old male rats. *Journal of medicinal food*. 2002;5(1):43-8. PubMed PMID: 12511112. Epub 2003/01/04. eng.
106. Dhawan K, Sharma A. Antitussive activity of the methanol extract of *Passiflora incarnata* leaves. *Fitoterapia*. 2002;73(5):397-9.
107. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Comparative anxiolytic activity profile of various preparations of *Passiflora incarnata* Linneaus: a comment on medicinal plants' standardization. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)*. 2002;8(3):283-91. PubMed PMID: 12165186. Epub 2002/08/08. eng.
108. 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*. 2002;81(2):239-44.
109. Dhawan K, Sharma A. Restoration of chronic- ( $\Delta$ 9-THC)-induced decline in sexuality in male rats by a novel benzoflavone moiety from *Passiflora incarnata* Linn. *British journal of pharmacology*. 2003;138(1):117-20.
110. Dhawan K, Sharma A. Prevention of chronic alcohol and nicotine-induced azospermia, sterility and decreased libido, by a novel tri-substituted benzoflavone moiety from *Passiflora incarnata* Linneaus in healthy male rats. *Life Sciences*. 2002;71(26):3059-69.
111. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Reversal of morphine tolerance and dependence by *Passiflora incarnata* - A traditional medicine to combat morphine addiction. *Pharmaceutical biology*. 2002;40(8):576-80.
112. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Reversal of cannabinoids ( $\Delta$ 9-THC) by the benzoflavone moiety from methanol extract of *Passiflora incarnata* Linneaus in mice: A possible therapy for cannabinoid addiction. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2002;54(6):875-81.
113. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Evaluation of central nervous system effects of *Passiflora incarnata* in experimental animals. *Pharmaceutical biology*. 2003;41(2):87-91.
114. Ozkol H, Koyuncu I, Tuluçe Y. Some medicinal plants counteract alterations of neuroendocrine stress response system, oxidative and nitrosative stress caused by repeated restraint in rats. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011;5(17):4360-8.
115. Beaumont DM, Mark Jr TM, Hills R, Dixon P, Veit B, Garrett N. The effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, on natural killer cell activity in male Sprague-Dawley rats undergoing abdominal surgery. *AANA journal*. 2008;76(2):113-7.
116. Brown E, Hurd NS, McCall S, Ceremuga TE. Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat. *AANA journal*. 2007;75(5):333-7. PubMed PMID: 17966676. Epub 2007/10/31. eng.
117. Della Loggia R, Tubaro A, Redaelli C. Evaluation of the activity on the mouse CNS of several plant extracts and a combination of them. *Rivista di neurologia*. 1981;51(5):297-310.
118. Grundmann O, Wahling C, Staiger C, Butterweck V. Anxiolytic effects of a passion flower (*Passiflora incarnata* L.) extract in the elevated plus maze in mice. *Die Pharmazie*. 2009 Jan;64(1):63-4. PubMed PMID: 19216234. Epub 2009/02/17. eng.
119. Ingale S, Kasture S. Evaluation of analgesic activity of the leaves of *Passiflora incarnata* Linn. *International Journal of Green Pharmacy*. 2012;6(1):36-9.
120. Borrelli F, Pinto L, Izzo AA, Mascolo N, Capasso F, Mercati V, et al. Anti-inflammatory activity of *Passiflora incarnata* L. in rats. *Phytotherapy Research*. 1996;10(SUPPL. 1):S104-S6.
121. Oliveira RHFd, Silva EMP-d, Bueno RS, Barone AAC. The passion fruit on hepatocytes morphometry of Nile tilapia. *Ciênc rural*. 2010;40(12):2562-7.
122. Dimpfel W, Roeska K, Seilheimer B. Effect of Neurexan on the pattern of EEG frequencies in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2012;12:126.

123. Gupta RK, Kumar D, Chaudhary AK, Maithani M, Singh R. Antidiabetic activity of *Passiflora incarnata* Linn. in streptozotocin- induced diabetes in mice. *Journal of ethnopharmacology*. 2012;139(3):801-6.
124. 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 and alternative medicine*. 2007;7:26.
125. Nassiri-Asl M, Zamansoltani F, Shariati-Rad S. Possible role of GABAA-benzodiazepine receptor in anticonvulsant effects of Pasipay in rats. *Journal of Chinese Integrative Medicine*. 2008;6(11):1170-3.
126. Sampath C, Holbik M, Krenn L, Butterweck V. Anxiolytic effects of fractions obtained from *Passiflora incarnata* L. in the elevated plus maze in mice. *Phytother Res*. 2011;25(6):789-95. PubMed PMID: 21077264. Epub 2010/11/16. eng.
127. Shariati Rad S, Nassiri Asl M, Zamansoltani F. Anticonvulsant effects of Pasipay (prepared from passion flower) by PTZ model in the mice. *Journal of Medicinal Plants*. 2007;6(23):40-5+.
128. Shinomiya K, Inoue T, Utsu Y, Tokunaga S, Masuoka T, Ohmori A, et al. Hypnotic activities of chamomile and passiflora extracts in sleep-disturbed rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2005;28(5):808-10.
129. Singh B, Singh D, Goel RK. Dual protective effect of *Passiflora incarnata* in epilepsy and associated post-ictal depression. *Journal of ethnopharmacology*. 2012;139(1):273-9.
130. Sopranzi N, De Feo G, Mazzanti G, Tolu L. Biologic and EEGraphic parameters in rats in relation to *Passiflora incarnata* L. *Clinica Terapeutica*. 1990;132(5):329-33.
131. Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D, Misslin R, Mortier F. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol the mouse. *Journal of ethnopharmacology*. 1997;57(1):11-20.
132. Speroni E, Minghetti A. Neuropharmacological activity of extracts from *Passiflora incarnata*. *Planta medica*. 1988;54(6):488-91. PubMed PMID: 3212072. Epub 1988/12/01. eng.
133. Elsas SM, Rossi DJ, Raber J, White G, Seeley CA, Gregory WL, 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*. 2010;17(12):940-9.
134. Zora H, Biber Muftuler ZF, Demir I, Kilcar AY, Ichedef C, Unak P. Effect of a plant origin drug on the biodistribution of 99mTc-DTPA in Wistar albino rats. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2012;22(2):344-9.
135. Grundmann O, Wang J, McGregor GP, Butterweck V. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta medica*. 2008;74(15):1769-73. PubMed PMID: 19006051. Epub 2008/11/14. eng.
136. Fiebich BL, Knorle R, Appel K, Kammler T, Weiss G. Pharmacological studies in an herbal drug combination of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) and passion flower (*Passiflora incarnata*): In vitro and in vivo evidence of synergy between *Hypericum* and *Passiflora* in antidepressant pharmacological models. *Fitoterapia*. 2011;82(3):474-80.
137. Zanolini P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia*. 2000;71(SUPPL. 1):S117-S23.
138. Ngan A, Conduit R. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytother Res*. 2011 Aug;25(8):1153-9. PubMed PMID: 21294203. Epub 2011/02/05. eng.

139. Schulz H, Jobert M, Hübner WD. The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. *Phytomedicine*. 1998;5(6):449-58.
140. Dimpfel W, Koch K, Weiss G. Early effect of NEURAPAS(registered trademark) balance on current source density (CSD) of human EEG. *BMC psychiatry*. 2011;11:123.
141. Gerhard U, Hobi V, Kocher R, König C. [Acute sedative effect of a herbal relaxation tablet as compared to that of bromazepam]. *Schweiz Rundsch Med Prax*. 1991 Dec 27;80(52):1481-6. PubMed PMID: 1815310. Epub 1991/12/27. Die sedative Akutwirkung eines pflanzlichen Entspannungsdragees im Vergleich zu Bromazepam. ger.
142. Bourin M. Effects of a combined plant extract (Euphytose(registered trademark)) on psychometric performance in health volunteers. *Psychologie Medicale*. 1994;26(14):1471-8.
143. Aslanargun P, Aslan E, Civas O, Yuksel MU, Dikmen B. *Passiflora incarnata* Linnaeus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *Journal of anesthesia*. 2012;26(1):39-44.
144. Fahami F, Asali Z, Aslani A, Fathizadeh N. 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 of nursing and midwifery research*. 2010 Fall;15(4):202-7. PubMed PMID: 22049281. Pubmed Central PMCID: PMC3203277. Epub 2011/11/04. eng.
145. Sarkar PD, Sharma T, Maheshwari RS. Sociosexual behavioural disturbances in menopause and their prevention by *Passiflora incarnata*. *Biomedical Research*. 2006;17(3):197-200.
146. Maroo N, Hazra A, Das T. Efficacy and safety of a polyherbal sedative-hypnotic formulation NSF-3 in primary insomnia in comparison to zolpidem: A randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol*. 45. India2013. p. 34-9.
147. Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M, Akhondzadeh S. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: A pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2001;26(5):363-7.
148. Akhondzadeh S, Kashani L, Mobaseri M, Hosseini SH, Nikzad S, Khani M. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther*. 26. England2001. p. 369-73.
149. Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Momeni F. *Passiflora incarnata* in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Therapy*. 2005;2(4):609-14.
150. Bourin M, Bougerol T, Guitton B, Broutin E. A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder with anxious mood: Controlled study versus placebo. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 1997;11(2):127-32.
151. Wahling C, Wegener T, Tschaiquin M. Herbal combination of three: Effective alternative to benzodiazepines. *Zeitschrift fur Phytotherapie*. 2009;30(2):69-72.
152. Von Eiff M, Brunner H, Haegeli A, Kreuter U, Martina B, Meier B, et al. Hawthorn/passion flower extract and improvement in physical exercise capacity of patients with dyspnoea class II of the NYHA functional classification. *Acta Therapeutica*. 1994;20(1-2):47-66.
153. Fiss E, Guelere Paris E, De Castro Brandao D, Ghorayeb N. *Passiflora*, *Crataegus* and *Erythrina* combination efficacy and tolerability clinical evaluation compared to *Passiflora*, *Crataegus* and *Salix* combination in the treatment of patients suffering from insomnia and mild anxiety. *Revista Brasileira de Medicina*. 2006;63(9):489-96.
154. Cuzzolin L, Zaffani S, Benoni G. Safety implications regarding use of phytomedicines. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;62(1):37-42.

155. Agha A, Sussman N, Goodgame R. Acute hepatic dysfunction with abdominal pain and ascites. *MedGenMed Medscape General Medicine*. 2007;9(2).
156. Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *Journal of toxicology Clinical toxicology*. 2000;38(1):63-6. PubMed PMID: 10696928. Epub 2000/03/04. eng.
157. Frison G, Favretto D, Zancanaro F, Fazzin G, Ferrara SD. A case of (beta)-carboline alkaloid intoxication following ingestion of *Peganum harmala* seed extract. *Forensic Science International*. 2008;179(2-3):e37-e43.
158. Gow PJ, Connelly NJ, Hill RL, Crowley P, Angus PW. Fatal fulminant hepatic failure induced by a natural therapy containing kava. *Medical Journal of Australia*. 2003;178(9):442-3.
159. Solbakken AM, Rorbakken G, Gundersen T. [Nature medicine as intoxicant]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raecke*. 1997 Mar 20;117(8):1140-1. PubMed PMID: 9148484. Epub 1997/03/20. Naturmedisin som rusmiddel. nor.
160. Smereck J. Aplastic Anemia: A Possible Toxic Effect of an Herbal "Colon Cleansing" Preparation. *Journal of Emergency Medicine*. 2009;36(2):191-3.
161. Smith GW, Chalmers TM, Nuki G. Vasculitis associated with herbal preparation containing *Passiflora* extract. *British journal of rheumatology*. 1993 Jan;32(1):87-8. PubMed PMID: 8422575. Epub 1993/01/01. eng.
162. Whiting PW, Clouston A, Kerlin P. Black cohosh and other herbal remedies associated with acute hepatitis. *Medical Journal of Australia*. 2002;177(8):440-3.
163. Owen N. An herbal therapeutic approach to food intolerance and immune dysfunction: An illustrative case history. *Journal of Herbal Medicine*. 2011;1(2):53-63.
164. Ngan A, Conduit R. The effects of *passiflora incarnata* (Passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Sleep and Biological Rhythms*. 2009;7:A54.
165. Tabach R, Mattei R, Carlini ELDA. Pharmacological evaluation of a phytotherapeutic product - CPV (dry extract of *Crataegus oxyacantha* L., *Passiflora incarnata* L. and *Valeriana officinalis* L.) in laboratory animals. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2009;19(1 B):255-60.
166. Solbakken AM, Rorbakken G, Gundersen T. A herbal product used for intoxication. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*. 1997;117(8):1140-1.