

Sónia Maria Tavares Pereira

O Uso Medicinal da *Passiflora incarnata* L.

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pelo Professor Doutor António Henrique Silva Paranhos e apresentada à Faculdade de
Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Resumo

Esta monografia tem por objetivo descrever os diversos usos tradicionais, na terapêutica, da planta *Passiflora incarnata* L., evidenciando os mesmos através da referência a vários estudos pré-clínicos e clínicos realizados com a planta.

Esta planta tem sido usada, desde a antiguidade, pelas suas propriedades medicinais, especialmente pelas suas propriedades ansiolíticas.

Os estudos pré-clínicos e clínicos realizados demonstram que a planta apresenta, de fato, efeitos benéficos, no entanto, são insuficientes.

Novos estudos relativos às propriedades terapêuticas da espécie *Passiflora incarnata* L. seriam da maior importância e utilidade.

Abstract

This monograph is intended to describe the many traditional uses, in therapeutic, of the plant *Passiflora incarnata* L., evidencing the same by reference to preclinical and clinical studies involving the plant.

This plant has been used, since antiquity, due its medicinal properties, specially the anxyolitic properties.

The preclinical and the clinical studies involving the plant have demonstrated its beneficial effects; however; this studies are insufficient.

Further studies regarding the therapeutic properties of *Passiflora incarnata* L. would be of greater importance and utility.

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Introdução | 1 |
| 2. Caracterização Botânica da <i>Passiflora incarnata</i> L. | 4 |
| 3. Fitoquímica e Compostos Ativos da <i>P. incarnata</i> L. | 6 |
| 4. Uso Tradicional e Contemporâneo da <i>P. incarnata</i> L. | 6 |
| 4.1. Resenha Histórica | 6 |
| 4.2. Partes da <i>P. incarnata</i> L. Usadas e Posologia | 8 |
| 4.3. Identificação de Ensaios de Qualidade da <i>P. incarnata</i> L. | 8 |
| 5. Propriedades Terapêuticas da <i>P. incarnata</i> L. | 9 |
| 5.1. Constituintes com Atividade Farmacológica | 9 |
| 5.2. Estudos Pré-Clínicos | 11 |
| 5.3. Estudos Clínicos | 14 |
| 6. Toxicidade e Interações da <i>P. incarnata</i> L. | 18 |
| 7. Produtos Disponíveis no Mercado Contendo <i>P. incarnata</i> L. | 19 |
| 8. Conclusão | 19 |
| 9. Bibliografia | 20 |

I. Introdução

A palavra «passiflora» vem das palavras latinas «passio» e «floris» porque em 1529, os conquistadores espanhóis, encontraram nas suas flores semelhança aos símbolos da «paixão de Cristo», isto é, aos instrumentos com que Cristo foi sacrificado. O género *Passiflora* (correspondente ao maracujeiro) inclui cerca de 520 espécies, sendo a *Passiflora incarnata* L. uma das mais raras. De entre as suas espécies mais ornamentais, podemos nomear: *P. actinea*, *P. involucrata*, *P. jenmani* Masters, *P. lutea* (maracujeiro-amarelo), *P. suberosa* L., *P. trifasciata* L., *P. vespertilio* L., *P. vitifolia* H. B. e K., *P. watsoniana* Masters, *P. coerulea* L. As espécies alimentares e industriais mais relevantes são: *P. alata* Aiton, *P. capsularis* L., *P. coerulea* L., *P. edulis* Sims, *P. foetida* L., *P. gossypifolia* Desbr., *P. laurifolia* L., *P. ligularis* A. Jussier, *P. maliformis* L., *P. membranaceae* Benth., *P. platyloba* Kilip, *P. pulchella* H. B. K., *P. quadrangularis* L., *P. racemosa* Brot., *P. rubra* L., *P. serrata* L., *P. suberosa* L., *P. aliácea* Barb. Rodr., *P. coccinea* Aubl., *P. glandulosa* Cav., *P. involucrata*, *P. macrocarpa*, *P. mucronata*, *P. nitida* H. B. K., *P. ovalis* Vel., *P. Warmingii* Mast e *P. incarnata* L. As espécies deste género são, na sua maioria, originárias da América Central e da América do Sul (Brasil, México e Perú), sendo algumas originárias do sul dos Estados Unidos da América, sul da Ásia e Austrália. Cultiva-se em zonas quentes da região mediterrânica e em países como a Índia, Portugal e os Estados Unidos da América, crescendo apenas em zonas com muita luz solar disponível e não suportando geadas. As espécies pertencentes a este género são plantas herbáceas ou lenhosas. São muitas vezes trepadeiras, por meio de gavinhas auxiliares, podendo atingir os 9 metros de altura, como é o caso da *Passiflora edulis* Sims. Existem diversas referências ao uso terapêutico da *Passiflora*. Entre estas, podemos referir o uso da infusão da raiz de *Passiflora coerulea* sp. no tratamento de inflamações e o uso dos seus frutos (pois são ricos em vitamina C) na icterícia e no escorbuto, na Argentina e no Uruguai; o uso da decocção das folhas de *Passiflora suberosa* sp. no tratamento da Candidíase bucal, na República Dominicana. Mas a principal atividade farmacológica da *Passiflora* é a atividade sedativa proporcionada pelo infuso das suas folhas. A espécie que possui maior atividade sedativa é a *Passiflora incarnata* L., uma vez que parece ser aquela que apresenta maior conteúdo em flavonóides (compostos responsáveis por essa mesma atividade), no entanto, a *Passiflora alata* sp. (espécie incluída na Farmacopeia brasileira) também possuem propriedades sedativas. Este conteúdo em flavonóides varia de acordo com o ciclo vegetativo da planta, sendo a sua acumulação superior nas fases da pré-floração e da floração, contendo fundamentalmente C-glucosil-

flavonas derivadas da apigenina e da luteolina. A espécie oficial é, portanto, a *Passiflora incarnata* sp.

A *Passiflora incarnata* L., vulgarmente conhecida como flor-da-paixão, maracujá, etc., é uma espécie pertencente ao género *Passiflora*, da família Passifloraceae, da ordem Malpighiales, da classe Magnoliopsida, da divisão Magnoliophyta, do reino Plantae.

As partes da *Passiflora incarnata* L. usadas são as raízes, caules e as partes aéreas secas, fragmentadas, podendo estas conter flores e/ou frutos. De acordo com a Farmacopeia Portuguesa 8, deverá conter, no mínimo, uma percentagem de 1,5 de flavonóides totais expressos em vitexina.

Os ensaios de qualidade referidos na Farmacopeia Portuguesa consistem na pesquisa de elementos estranhos, recorrendo ao ensaio descrito na Farmacopeia para tal; pesquisa de outras espécies de *Passiflora*, através de cromatografia em camada fina; determinação das cinzas totais.

Existem vários compostos aos quais pode ser atribuída a atividade farmacológica da *Passiflora incarnata* L. e, provavelmente, atuam sinergisticamente. Atualmente, investigadores acreditam que só uma pequena parte dos compostos bioativos foram devidamente identificados. Os constituintes da planta aos quais é atribuída atividade são os flavonóides, o maltol, os alcalóides indólicos e os glicósidos cianogénicos. Os flavonóides presentes na planta são constituídos pelas C-glicosilflavonas (vitexina, 8-C-beta-D-glucosil-apigenol, orientina, isovitexina e a isoorientina), pela vicenina e pela crisina. Os flavonóides da *Passiflora incarnata* sp., tal como os profármacos, parecem necessitar de ativação metabólica. Os alcalóides presentes são a harmina, o harmano, a harmalina, o harmol e o harmalol, sendo a sua concentração pequena, e podem atuar como inibidores da monoamino-oxidase. A planta possui também GABA, apontando para a hipótese de que a atividade farmacológica da planta resulta da sinergia entre este e os flavonóides, uma vez que o GABA aumenta a permeabilidade da membrana conduzindo a uma modulação positiva dos recetores GABA_A pelos flavonóides. A benzoflavona tri-substituída, outro composto desta espécie, demonstrou ter benefícios no combate à dependência de substâncias. Demonstrou-se que a apigenina e a crisina exibiam atividade antitumoral e que a apigenina contribui para a atividade sedativa da planta. Na planta, estão também presentes os ácidos linoleico, linolénico, oleico, palmítico, mirístico, fenólico, fórmico e butírico, assim como ácidos gordos, fitosteróis, cumarinas, óleos essenciais, di-heterósidos de flavonas (schaftosido e isoschaftosido), lucenina-2 e swertisina.

A posologia consiste numa dose média diária de 4 a 8 gramas ou de preparações com quantidade equivalente.

A *Passiflora incarnata* L. foi oficialmente incluída na Farmacopeia Alemã, Suíça e Francesa. E a sua monografia consta das Monografias da ESCOP, Monografias Herbais Comunitárias da EMA, Compendio Herbal Britânico, Farmacopeia Herbal Britânica, Farmacopeia Homeopática Alemã, Farmacopeia do Egipto Farmacopeia Homeopática dos Estados Unidos da América.

As suas propriedades terapêuticas desta planta têm sido associadas ao tratamento da ansiedade geral e da ansiedade pré-operatória, tratamento da insónia e distúrbios de sono, tratamento da síndrome de abstinência, tratamento dos sintomas da menopausa, tratamento da tosse e no tratamento do Distúrbio da Hiperactividade e Défice de Atenção. Tem, como indicações terapêuticas, o tratamento da ansiedade, insónia, irritabilidade, transtornos nervosos e manifestações psicossomáticas. Sendo, também usada no tratamento de sintomas de alcoolismo e no tratamento da enxaqueca, devido às suas propriedades sedativas. A *Passiflora incarnata* L. demonstrou, também, ter efeitos hipolipidémicos, anti-hiperglicémicos e anti-asmáticos. E é uma planta com uso medicinal, a nível mundial. A Comissão E aprova o seu uso em casos de agitação de origem nervosa e a ESCOP também a indica em dificuldades em dormir.

No que diz respeito à toxicidade da *Passiflora incarnata* L., esta está associada a rinite e asma mediada pela IgE. A planta está contraindicada durante a gravidez, uma vez que pode induzir contrações uterinas. Os casos de hipersensibilidade verificados com a planta são raros. Não foi reportado nenhum caso de sobredosagem em humanos. A Food and Drug Administration classificou o extrato de *Passiflora incarnata* L. como sendo «Geralmente Reconhecido como Seguro».



Fig. 1 - Mapa com as zonas originárias da *Passiflora incarnata* L.

2 - Caracterização Botânica da *Passiflora incarnata* L.

A *passiflora incarnata* L., vulgarmente conhecida como flor-da-paixão, maracujá, maracujá-rosado, granadilha purpúrea, martírios, damasco selvagem, videira-da-paixão selvagem e, no Brasil, como maracujá-do-Brasil ou maracujá-roxo, é uma espécie pertencente ao género *Passiflora*, da família Passifloraceae, da ordem Malpighiales, da classe Magnoliopsida, da divisão Magnoliophyta, do reino Plantae.

A *Passiflora incarnata* sp. é uma planta verde lenhosa perene de crescimento rápido. Consiste numa trepadeira arbustiva, atingindo os 6 metros. Pode crescer em solo arenoso (leve), argiloso (médio) ou pesado (argila), tendo preferência por solos bem drenados. Não cresce em zonas de sombra devido à humidade do solo em zonas sombrias. Apresenta-se em folha de Dezembro a Janeiro, em flor de Junho a Julho e as suas sementes amadurecem de Setembro a Novembro. Os caules são glabros ou minimamente pubescentes e herbáceos e possuem gavinhas. As suas folhas são alternadas, trilobadas e, ocasionalmente, pentalobadas, medindo 15 centímetros de comprimento e 13 de largura e possui pecíolos com duas glândulas junto à base da lâmina foliar. Possui inflorescências que consistem em flores singulares, pediceladas na parte axilar das folhas. As suas flores, possuem entre 6 a 7 centímetros, são hermafroditas (possuem órgãos femininos e masculinos), intrincadas, de grande dimensão e são constituídas por 5 pétalas de cor branca-azulada, 5 sépalas brancas-esverdeadas, tipicamente 3 estames, 3 estiletos e uma coroa de apêndices finos (entre as pétalas e os estames) de cor branca e púrpura e estiletos e estames proeminentes. Os seus frutos, os maracujás, são de ovais a globosos, carnudos, com a dimensão de um ovo de galinha, possuem cor verde e adquirem a cor laranja após a maturação. Estes frutos são muito usados na alimentação sob a forma de sumos, licores, doces, geleias, gelados, mas sobretudo na sua forma natural.

A *Passiflora incarnata* sp. é, por vezes, confundida com a *Passiflora edulis* Sims, devido às suas características morfológicas e microscópicas idênticas. No entanto, a última, não exhibe propriedades farmacológicas no sistema nervoso central, sendo usada apenas para fins alimentares. Os parâmetros que permitem a sua diferenciação são: o número de estomas, o índice estomático, o número de terminações dos vasos, assim como, o valor das cinzas, valores extrativos e perfis de cromatografia em camada fina dos extratos de éter de petróleo.



Fig. 2 - Flor da *Passiflora incarnata* L.



Fig. 3 - Fruto verde da *Passiflora incarnata* L.



Fig. 4 - Folhas, flores e frutos da *Passiflora incarnata* L.

3 - Fitoquímica e Compostos Ativos da *P. incarnata* L.

Relativamente aos compostos que constituem esta espécie, podemos referir como constituintes ativos, os flavonóides (1,5 a 2,5 por cento) e os alcalóides (menos de 0,03 por cento, de acordo com a origem da planta), que têm ação depressora inespecífica sobre o Sistema Nervoso Central resultando num efeito sedativo com relaxamento do músculo liso, e o maltol (2-metil-3-hidroxipirona, cerca de 0,05 por cento), que tem ação miorelaxante. Possui, também, heterósidos cianogénicos (menos de 1 por cento, como a ginocardina), fitosteróis, umbeliferona, ácidos fenólicos, escopoletol, ácido aminobutírico, vestígios de óleo essencial, glúcidos diversos, glicoproteínas e aminoácidos livres. Os principais flavonóides presentes são as mono-C-glicosilflavonas (vitexina, 8-C-beta-D-glucosil-apigenol, orientina, 8-C-beta-D-glucosil-luteolol e os respectivos isómeros em 2" a isovitexina e a isoorientina). Mas possui também outros flavonóides (vicenina, crisina e apigenina), di-heterósidos de flavonas (schaftosido e isoschaftosido), lucenina-2 e quantidades consideráveis de swertisina. Relativamente aos alcalóides, mais especificamente os alcalóides indólicos derivados da beta-carbolina, estão presentes o harmano, o harmol, a harmina e os seus homólogos di-hidrogenados, assim como o harmamol e a harmalina).

4. Uso Tradicional e Contemporâneo da *P. incarnata* L.

4.1. Resenha Histórica

O uso da *Passiflora incarnata* L. remonta ao período arcaico tardio (entre 8000 e 2000 A.C.), no norte da América. Vestígios arqueológicos demonstram que nativos americanos usavam a planta. Etnobotânicos colocam a hipótese de a planta ser usada como fonte de alimento sem particular significância, não sendo, por isso, plantada ou cultivada e as suas sementes não eram armazenadas. A difusão geográfica da planta em várias zonas do norte da América é explicada pela dispersão das sementes e a modificação ambiental, apesar do declínio da população nativa e substituição pela população europeio-americana com hábitos alimentares e agrícolas diferentes. E o fato de ser cultivada para fins ornamentais, devido às suas belíssimas flores, também intensificou a sua presença no norte da América (GREMILLION, 1989; IWU, 2002). A *Passiflora incarnata* L. era usada na medicina nativa americana, sobretudo, pelos Cherokees do sul da montanhas Allegheny, os Houmas do Louisiana, e pelos Aztecas do México (VOGEL, 1977; TAYLOR, 1996). Os conquistadores

espanhóis conheceram a planta através de colombianos que faziam uso da mesma no tratamento da ansiedade e da insónia e como sedativo. Índios Algonquin, na Virgínia, e o povo Creek, na Flórida, comiam os frutos selvagens e cultivados da *Passiflora incarnata* sp. (maracujás). E viajantes europeus no norte da América trouxeram, então, a *Passiflora incarnata* sp. para a Europa, onde passou a ser cultivada, e foi introduzida na medicina popular no tratamento da ansiedade e insónia (BEVERLEY, 1947; BRADLEY, 1992; EMA AR 2008; FARMACOPEIA EUROPEIA 7ª EDIÇÃO). O uso da planta na medicina tradicional europeia tem sido documentado em livros em 1938, 1958, 1977 e 2003 (MADAUS, 1938; HOPPE, 1958; LIST e HORHAMMER, 1977; ESCOP, 2007). A *Passiflora incarnata* L. foi oficialmente incluída na Farmacopeia Alemã, Suíça e Francesa. E a sua monografia consta das Monografias da ESCOP, Monografias Herbais da EMA, Compendio Herbal Britânico, Farmacopeia Herbal Britânica, Farmacopeia Homeopática Alemã, Farmacopeia do Egipto Farmacopeia Homeopática dos Estados Unidos da América (VA, 1978, 1987, 1992, 1996, 1997; DHAWAN et al., 2004). Os fármacos incluídos na Farmacopeia Britânica correspondem às partes aéreas secas da planta. A *Passiflora incarnata* L. tem sido prescrita, na medicina tradicional europeia, no tratamento da ansiedade, insónia, nervosismo, infeções ligeiras, obstipação e dispepsia. E é frequentemente usada, em Fitoterapia, como ansiolítico e sedativo suave. É prescrita para o tratamento da histeria e da neurastenia, na Polónia (TAYLOR, 1996; WOHLMUTH et al., 2010). Na Turquia é usada no tratamento da insónia, neurose, neuralgia, epilepsia e dismenorria (TAYLOR, 1996). No norte da América, a *Passiflora incarnata* L. é usada no tratamento de insónia, histeria, neuralgia, queimaduras, dores musculares, síndrome pré-menstrual, dismenorria, hemorroides, diarreia, e no alívio da dor de várias condições. Os nativos americanos Cherokees continuam a usar as raízes trituradas da planta como anti-inflamatório tópico e as mesmas são também usadas, na forma de chá, como tónico para o fígado e no tratamento de queimaduras, ansiedade, nervosismo e cólicas (DHAWAN et al., 2004. No México e na Argentina, é usada como sedativo (RODRIGUEZ FRAGOSO et al., 2008). No Brasil, é usada como sedativo, analgésico, antiespasmódico, antiasmático e vermífico (TAYLOR, 1996). No Quênia, Ruanda e Congo, é utilizada por praticantes de medicina natural e herbalistas (NEUWINGER, 2000). No Vietname, é usada no tratamento da ansiedade, insónia e pressão arterial elevada (VAN DAN e CHUONG, 1990). Na Índia, é usada na medicina tradicional para tratar a dependência de morfina (INGALE e HIVRALE, 2010). No Iraque, é usada pelos seus efeitos sedativos e é cultivada e prescrita como ansiolítico e sedativo, na Austrália (WOHLMUTH et al., 2010).

4.2. Partes Usadas da *P. incarnata* L. e Posologia

As partes da *Passiflora incarnata* L. usadas são as raízes, caules e as partes aéreas secas, fragmentadas, podendo estas conter flores e/ou frutos. De acordo com a Farmacopeia Portuguesa 8, deverá conter, no mínimo, uma percentagem de 1,5 de flavonóides totais expressos em vitexina. O «Extrato seco de passiflora», segundo a monografia da Farmacopeia Portuguesa, é o extrato obtido a partir do fármaco passiflora, por um método adequado, usando etanol a 40 por cento V/V e acetona. O extrato exsiccado deverá conter, no mínimo, uma percentagem de 2,0 de flavonóides totais expressos em vitexina. Apresenta-se sob a forma de pó castanho-esverdeado amorfo. A perda por secagem não deve ser superior a 5,0 por cento.

A posologia consiste numa dose média diária de 4 a 8 gramas ou de preparações com quantidade equivalente. Estas preparações poderão apresentar-se sob as seguintes formas: infusão (uma colher de sobremesa por chávena, 3 chávenas por dia); tintura 1:5 (50 a 100 gotas, 3 vezes por dia); extrato seco 5:1 (0,3 a 1 grama por dia); suco de planta recente (2,5 mL 3 vezes ao dia). Doses recomendadas para adultos pela ESCOP: 0,5 a 2 gramas de pó da planta, 2,5 gramas em infusão ou o equivalente noutras preparações, tomados 2 a 4 vezes por dia.

4.3. Identificação e Ensaios de Qualidade da *P. incarnata* L.

A identificação do fármaco, segundo a Farmacopeia Portuguesa, é feita pela observação macroscópica, exame macroscópico do pó e pelo perfil cromatográfico da amostra obtido através de cromatografia em camada fina. Neste último, podem estar presentes uma banda de fluorescência verde que corresponde à vitexina, uma banda de fluorescência verde que corresponde à isovitexina, uma banda de fluorescência amarelo-acastanhada que corresponde à orientina, uma banda de fluorescência amarela que corresponde à isoorientina, uma banda de fluorescência que corresponde à diglicosilflavona e uma banda de intensa fluorescência amarela.

Os ensaios de qualidade referidos na Farmacopeia Portuguesa consistem na pesquisa de elementos estranhos, recorrendo ao ensaio descrito na Farmacopeia para tal; pesquisa de outras espécies de *Passiflora* (*Passiflora edulis* sp. e *Passiflora coerulea* sp.), através de cromatografia em camada fina (no caso de um extrato não adulterado contendo apenas *Passiflora incarnata* sp., o cromatograma não deverá apresentar nenhuma banda de intensa fluorescência amarelo-esverdeada ou amarelo-alaranjada entre a banda correspondente às

diglicosilflavonas e a banda correspondente à isoorientina); determinação das cinzas totais, que deverão corresponder a 13,0 por cento, no máximo.

5. Propriedades Terapêuticas da *P. incarnata* L.

As suas propriedades terapêuticas desta planta têm, então, sido associadas ao tratamento da ansiedade geral e da ansiedade pré-operatória, tratamento da insónia e distúrbios de sono, tratamento da síndrome de abstinência, tratamento dos sintomas da menopausa, tratamento de cancro, tratamento da hipertensão, tratamento da tosse e no tratamento do distúrbio da hiperactividade e défice de atenção. Tem, como indicações terapêuticas, o tratamento da ansiedade, insónia, irritabilidade, transtornos nervosos e manifestações psicossomáticas, sobretudo em jovens. Sendo, também usada no tratamento de sintomas de alcoolismo e no tratamento da enxaqueca, devido às suas propriedades sedativas. É uma planta com uso medicinal, a nível mundial.

A Comissão E aprova o seu uso em casos de agitação de origem nervosa e a ESCOP também a indica em dificuldades em dormir.

5.1. Constituintes da *P. incarnata* L. com Atividade Farmacológica

Existem vários compostos aos quais pode ser atribuída a atividade farmacológica da *Passiflora incarnata* sp. e, provavelmente, atuam sinergisticamente. Atualmente, investigadores acreditam que só uma pequena parte dos compostos bioativos foram devidamente identificados (ABOURASHED et al., 2002; GRUNDMANN et al., 2008; ZUCOLLOTO et al., 2012). Nas partes aéreas da *Passiflora incarnata* sp. estão presentes flavonóides, maltol, alcalóides indólicos e glicósidos cianogénicos (POETHKE et al., 1970; SPENCER e SEIGLER, 1985; QIMIN et al., 1991; KRENN, 2001; MARCHART et al., 2003). Os alcalóides presentes na planta são a harmina, o harmano, a harmalina, o harmol e o harmalol, existindo em pequenas concentrações, e podem atuar como inibidores da monoamino-oxidase (POETHKE et al., 1970; SPENCER e SEIGLER, 1985; REHWALD et al., 1995; SAMPATH et al., 2011). Os flavonóides representam 2,5% dos compostos da planta, tendo sido identificado a vitexina, isovitexina, orientina, isoorientina, vicenina, lucenina, apigenina, saponarina e kaempferol (LUTOMSKI et al., 1981; KRENN, 2001; MARCHART et al., 2003). Estão, também, presentes os ácidos linoleico, linolénico, oleico, palmítico, mirístico, fenólico, fórmico e butírico, assim como ácidos gordos, fitosteróis, cumarinas e óleos essenciais

(SAMPATH et al. 2011; BRUNETON, 1995; DI WOHLMUTH, 2010). Diferentes grupos de investigação da Áustria, Alemanha, Itália, Austrália e outros países realizaram estudos analíticos a amostras de diferentes origens da planta com o intuito de verificar a variabilidade no conteúdo de C-glicosilflavonas, uma vez que estas são consideradas marcadores úteis na distinção de diferentes extratos de *Passiflora incarnata* sp., concluindo que existia variabilidade significativa no que diz respeito à quantidade e à qualidade de C-glicosilflavonas (RAFFAELLI et al., 1997; YOCKTENG et al., 2011). Um método de cromatografia em camada fina de alta performance (HP-TLC) foi desenvolvido para realizar a determinação quantitativa de flavonóides nas folhas de *Passiflora incarnata* sp., *Passiflora coerulea* sp., *Passiflora alata* sp. e *Passiflora edulis* sp., tendo sido determinados os conteúdos em orientina e em isoorientina e tendo sido os resultados comparáveis com os obtidos usando HPLC-UV, e observaram-se diferenças qualitativas e quantitativas no conteúdo de flavonóides da *Passiflora incarnata* sp. relativamente às outras espécies (PEREIRA et al., 2004). Onze amostras de *Passiflora incarnata* sp. de diferentes cultivações australianas foram sujeitas a testes analíticos, recorrendo a cromatografia líquida - espectrometria de massa, cromatografia líquida de alta performance com deteção por fotodiodos, cromatografia em camada fina, e os resultados revelaram pouca variabilidade, ao contrário dos resultados publicados anteriormente por outros autores, e revelaram que a isovitexina é o composto mais comum nas plantas comercializadas (WOHLMUTH, 2010). Estudos associaram a atividade ansiolítica da *Passiflora incarnata* sp. aos seus flavonóides, no entanto, em estudos mais recentes verificou-se que estes não são os únicos responsáveis por esta atividade. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os flavonóides podem ser metabolizados nos seus ácidos hidrofénilacéticos correspondentes pela microflora intestinal, sendo a via de administração determinante na atividade farmacológica dos flavonóides (por exemplo, quando a quercetina e o kampferol são administrados por via interperitoneal, a ratos, não exercem atividade ansiolítica). VISSIENNON et al. sugeriram que os derivados dos ácidos fenilacéticos, resultantes da metabolização dos flavonóides ansioliticamente ativos (como o kaempferol) pelas bactérias do intestino, são as principais substâncias farmacologicamente ativas. Os flavonóides da *Passiflora incarnata* sp., tal como os profármacos, parecem necessitar de ativação metabólica (VISSIENNON et al.). Vários estudos demonstraram a atividade farmacológica da BZF (benzoflavona tri-substituída). Os resultados dos estudos relativos aos potenciais efeitos ansiolíticos da BZF não são conclusivos, sendo importante referir que este composto só existe em concentrações vestigiais em alguns extratos da planta (DHAWAN et al., 2001; HOLBIK et al., 2010; SAMPATH et al., 2011). Foram efetuadas, novamente, a

cromatografia em camada fina e a cromatografia líquida, de acordo com a metodologia descrita noutros estudos (DHAWAN et al., 2003; DHAWAN et al., 2004) e não foi detetada BZF nos extratos analisados e observou-se uma pequena variação na abundância relativa de flavonóides específicos (ELSAS et al., 2010). Foi detetada a presença de GABA em extratos de *Passiflora incarnata* sp. (CARRATÙ et al., 2008), o que aponta para a hipótese de que a atividade farmacológica da planta resulta da sinergia entre o GABA (e outros compostos fitoquímicos) e entre os flavonóides, uma vez que o GABA e outros compostos fitoquímicos aumentam a permeabilidade da membrana conduzindo a uma modulação positiva dos recetores GABA_A pelos flavonóides (CAMPBELL et al., 2004). As propriedades sedativas são conferidas pelos flavonóides, pelo maltol e pelos alcalóides. As carbolinas (alcalóides presentes na *Passiflora incarnata* L. tais como a harmina, o harmol e o harmano) são compostos aos quais tem sido atribuída grande importância pois intervêm nos mecanismos do stress, ansiedade, depressão, doença de Parkinson e esquizofrenia. No entanto, é importante referir que a quantidade de alcalóides existentes na *Passiflora incarnata* sp. não justifica as suas propriedades sedativas e que algumas beta-carbolinas são, inclusive, estimulantes centrais (MULLER et al., 1981). E a harmina apresenta propriedades alucinogénicas. Quanto ao maltol, embora tenha efeito depressor sobre a atividade motora em ratos, tem sido considerado um artefacto que se forma na obtenção de extratos (MEIER, 1995).

5.2. Estudos Pré-Clínicos

O potencial terapêutico da *Passiflora incarnata* L. tem sido avaliado através de estudos pré-clínicos que têm por objetivo caracterizar as suas atividades farmacológicas. Estudos revelaram que a administração de extratos de passiflora, por via peritoneal e oral, a ratinhos, conduz à diminuição da atividade motora espontânea e prolongamento do tempo de sono (SPERONI et al., 1988). Uma investigação demonstrou os efeitos sedativos da *Passiflora incarnata* sp. (SPERONI et al., 1996) e do seu flavonóide isolado, a crisina (SPERONI et al., 1996). Estudos demonstraram que, ao contrário do que se pensava, os flavonóides apigenina e crisina, existentes na *Passiflora incarnata* sp., não influenciam significativamente parâmetros de sono tais como a duração do mesmo (ZANOLI et al.). Um artigo de revisão sobre a atividade farmacológica e uso tradicional de extratos de partes aéreas de *Passiflora incarnata* sp. conclui a utilidade da mesma nos casos de irritabilidade e de dificuldade em dormir (KRENN, 2002). Um estudo farmacológico revelou que a administração do extrato hidroalcoólico das partes aéreas resultava numa atividade anticonvulsivante com a

interveniência dos recetores benzodiazepínicos e dos recetores opióides (NASSIRI-ASL et al., 2007). Estudos demonstraram que a pré-administração de flumazenil (o antagonista dos recetor benzodiazepínico GABA_A) atenua *in vivo*, os efeitos ansiolíticos da *Passiflora incarnata* sp. e que a *Passiflora incarnata* L. e o diazepam possuem o mesmo mecanismo de ação (MEDINA et al., 1990; GRUNDMANN et al, 2008). Disfunções no sistema GABA estão implicadas em diversas patologias neuropsiquiátricas, entre as quais, distúrbios de ansiedade e distúrbios depressivos. Vários efeitos farmacológicos da *Passiflora incarnata* L. são mediados pela via de modulação do sistema GABA, incluindo a afinidade para o GABA_A e para o GABA_B e os efeitos da recaptação do GABA. Parece pouco provável que a *Passiflora incarnata* L. atue por ligação aos recetores benzodiazepínicos, contudo, é possível que a ligação ao GABA-site do recetor GABA_A seja um dos mecanismos de ação da *Passiflora incarnata* L. (APPEL et al., 2011). Ensaio *in vivo* com base no modelo experimental animal do teste do labirinto em cruz elevado avaliaram a atividade ansiolítica da planta (GRUNDMANN et al.). Outros modelos experimentais animais foram usados para testar a atividade ansiolítica tais como o teste de escolha da caixa claro/escuro e o teste da escada. Todos os testes dos modelos experimentais animais referidos anteriormente foram realizados em ambiente não familiar. Um extrato hidroalcoólico liofilizado das partes aéreas da planta foi administrado a um grupo de ratos e, a outro grupo de ratos, foi administrado um extrato aquoso e, em ambos os casos, observaram-se propriedades ansiolíticas com diminuição do número de passos dados no teste da escada e diminuição da locomoção no teste da exploração livre (SOULIMANI et al.). O efeito ansiolítico é maior em extratos de raízes e flores, uma vez que contém menor concentração de compostos ativos, tal como verificado em ratos através do teste do labirinto em cruz elevado, os extratos deverão, por isso, conter as partes mais ativas, de forma a maximizar a atividade ansiolítica (DHAWAN et al., 2010). Após extrações com éter de petróleo, éter butanólico e éter clorofórmico a um extrato de hidroetanol de *Passiflora incarnata* L., observou-se que a fração com maior efeito sedativo, em ratos, era a fração clorofórmica (HOLBIK et al., 2010). Cinco tipos de extratos de *Passiflora incarnata* L. foram testados em ratazanas e foi medida a ansiedade, através do teste de labirinto em cruz elevado, e observou-se atividade ansiogénica com todos os extratos, isto poderá ter-se devido aos baixos níveis baseline de ansiedade comparados com níveis baseline de ansiedade mais elevados, medidos nos animais noutros estudos (ELSAS et al.). Foi observada eficácia, com o uso da planta, no controlo das convulsões induzidas por pentilenotetrazol (SPERONI e MINGHETTI, 2007). Mais recentemente, num estudo com 5 tipos de extratos da planta com diferentes concentrações de flavonóides e GABA,

observaram-se diferentes propriedades anticonvulsivas em ataques induzidos por pentilenotetrazol, em ratos (ELSAS et al., 2010). Noutro estudo, verificou-se que o extrato hidroetanólico da planta diminuiu consideravelmente os ataques induzidos por pentilenotetrazol e conduziu a uma melhoria na depressão pós-ictal que o diazepam agrava geralmente (SINGH et al., 2012). Observou-se atividade analgésica na planta, uma vez que esta aumentou o limiar nociceptivo em ratos no teste de suspensão pela cauda e no teste do prato quente (SPERONI e MINGHETTI, 2007). Uma parte considerável da literatura científica contempla dados pé-clínicos que demonstram a utilidade da planta no tratamento de situações de dependência de substâncias como anfetaminas, benzodiazepinas, cannabis, nicotina e etanol (CAPASSO e SORENTINO, 2005; DHAWAN et al, 2003; DHAWAN e SHARMA, 2003). Um extrato aquoso de *Passiflora incarnata* L. antagonizou a sensibilização locomotora num grupo de ratos no qual foi previamente induzida dependência em nicotina (BREIVOGEL e JAMERSON, 2012). Estudos experimentais revelaram propriedades antitússicas por parte do extrato metanólico de *Passiflora incarnata* L., quando administrado a murinos nos quais foi induzida tosse pelo dióxido de enxofre (DHAWAN e SHARMA, 2002). O extrato metanólico de folhas da planta administrado a ratinhos, nos quais foi induzida tosse pelo anidrido sulfuroso, apresentou atividade antitússica comparável à ação do fosfato de codeína (MIYASAKA et al., 2007). O extrato metanólico das folhas de *Passiflora incarnata* L. apresentam, também, ação antiasmática dose-dependente contra broncoespasmos induzidos por acetilcolina em porcos da Índia (DHAWAN et al., 2003). A planta demonstrou ter efeitos hipolipidémicos e anti-hiperglicémicos na diabetes induzida por estreptozotocina, em ratos (GUPTA et al., 2012). Demonstrou-se que a apigenina e a crisina (compostos presentes na *Passiflora incarnata* L.) exibiam atividade antitumoral através da inibição do crescimento de células cancerígenas da tiróide, da inibição do crescimento de tumores da próstata e da inibição do crescimento do carcinoma da mama (INGALE e IVRALE, 2010). A BZF já foi testada diversas vezes no combate à dependência de substâncias e ao uso também crónico de drogas (DHAWAN et al., 2003). Os sinais da dependência e da cessação de diazepam foram menores em ratos aos quais foi administrada BZF (DHAWAN, 2003). A administração crónica e simultânea de morfina e BZF, em ratos, diminuiu consideravelmente a ocorrência de sinais de dependência de morfina e de sintomas de abstinência de naloxona, assim como também diminui a indução de tolerância medida através do teste da suspensão pela cauda (DHAWAN et al., 2002). A BZF demonstrou ter ação protetora contra o desenvolvimento de tolerância contra o delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), prevenindo os sintomas da abstinência (DHAWAN et al., 2002). Num grupo de

ratos, nos quais foi previamente induzida dependência de nicotina, um extrato aquoso da planta demonstrou antagonizar a dessensibilização locomotora (BREIVOGEL E JAMERSON, 2012). A administração de BZF com nicotina revelou efeitos benéficos na prevenção do desenvolvimento de dependência e de tolerância à nicotina. E a severidade e intensidade dos sintomas de abstinência, após a cessação da nicotina, foram consideravelmente inferiores num grupo de ratos, nos quais foi administrada nicotina e BZF, comparativamente ao outro grupo, aos quais foi administrada apenas nicotina (DHAWAN et al., 2002). A BZF diminui os níveis de ansiedade na dependência de etanol em ratos, medidos através do teste do labirinto em cruz elevado. E ratos, aos quais foi administrada BZF e etanol simultaneamente, apresentaram menos dependência e menos sinais de abstinência comparativamente com ratos aos quais foi apenas administrado etanol e estes efeitos eram dose-dependentes (DHAWAN, 2003).

5.3. Estudos Clínicos

No universo das patologias psiquiátricas, os distúrbios de ansiedade são os mais frequentes (KESSLER et al., 2010). Este tipo de distúrbios podem tornar-se crônicos e altamente limitantes, impondo custos como a prescrição de medicação, hospitalizações, decréscimo de produtividade, absenteísmo do trabalho e suicídio (MOVAFEGH et al., 2008). Os diferentes distúrbios de ansiedade têm em comum o medo irracional e excessivo e o evitamento de fatores que despoletem ansiedade (AMERICAN PA, 2013; MANUAL DOS DISTÚRBIO MENTAIS 5, 2013). As benzodiazepinas são usadas no tratamento deste tipo de distúrbio, sendo eficazes. No entanto, cerca de 25% dos doentes não respondem o tratamento com benzodiazepinas e esta podem induzir dependência, tolerância e sedação. Assim sendo, alternativas terapêuticas mais seguras são desejadas (MIYASAKA et al., 2007; MOVAFEGH et al., 2008; KOEN e STEIN, 2011). Estudos clínicos foram realizados para avaliar o efeito ansiolítico da *Passiflora incarnata* L. reportados na medicina popular. Um destes estudos avaliou o efeito da planta no Distúrbio de Ansiedade Generalizado. Este, consistiu num estudo clínico com dupla ocultação e grupo controlo sujeito a placebo, realizado em 36 doentes com ansiedade generalizada, dos quais 18 receberam 45 gotas de extrato hidroalcoólico de flores de *Passiflora incarnata* L. por dia e os outros 18 receberam 30 mg de oxazepam por dia. Ao 4º dia, observou-se que o grupo sujeito à planta apresentava melhorias significativas relativamente ao grupo sujeito ao oxazepam. Ao 7º e 14º dia, não se observavam diferenças significativas (AKHONDZADEH et al., 2001). E outros 2 estudos foram realizados para avaliar o efeito da planta na ansiedade pré-cirurgia. Um desses 2

estudos comparou o efeito da administração oral da planta com um placebo, sendo conduzido em 60 indivíduos, dos quais 30 receberam 500 mg de *Passiflora incarnata* L. (na forma comercial Passipay) 90 minutos antes da cirurgia e os outros 30 receberam placebo. Os níveis de ansiedade eram significativamente inferiores no grupo sujeito à *Passiflora incarnata* L. relativamente ao grupo controlo, não se verificaram variações fisiológicas na unidade de cuidados pós-anestesia, a recuperação da função psico-motora foi igual nos dois grupos e os doentes não reportaram efeitos secundários. Conclui-se que a planta reduz a ansiedade pré-cirurgia sem causar sedação (MOVAFEGH et al., 2008). O outro estudo foi um estudo prospetivo, randomizado conduzido em 60 pacientes, dos quais metade receberam 700 mg/5 mL de extrato aquoso de *Passiflora incarnata* L. nos 30 minutos antes da administração da anestesia e à outra metade foi administrado um placebo. Foram medidos a capacidade psicomotora, os níveis de ansiedade e os parâmetros hemodinâmicos. Observaram-se efeitos laterais comparáveis com extrato da planta e o com o placebo. Não se observaram tremores, náuseas, vômitos, depressão respiratória nem complicações pós-operativas. Os resultados dos estudo foram indicativos de que a administração de *Passiflora incarnata* L. reduz os sintomas da ansiedade sem afetar a capacidade psicomotora, o nível de sedação nem os parâmetros hemodinâmicos (ASLANARGUN et al., 2012). Numa revisão de estudos clínicos relativos ao uso da *Passiflora incarnata* L., recorrendo às bases de dados Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Cochrane Controlled Trials Register (CCDANCTR-Studies Medline and Lilacs), conclui-se, num estudo, que a *Passiflora incarnata* L. apresenta eficácia semelhante às benzodiazepinas e, noutra estudo, que os seus efeitos são comparáveis aos do mexazolam, embora se considere necessário a realização de mais estudos que comparem a eficácia da planta com placebo e com antidepressivos.

Os distúrbios de sono têm um impacto em termos individuais e em termos de sociedade, uma vez que aumentam a utilização dos cuidados de saúde. Vários estudos foram realizados com o intuito de avaliar as propriedades sedativas no sono da *Passiflora incarnata* L. Uma vez que a ansiedade está correlacionada com os distúrbios de sono (SPOORMAKER e VAN DEN BOUT, 2005; SPIRA et al., 2008), um estudo avaliou os efeitos da planta, devido à sua ação ansiolítica, na melhoria do sono em humanos (SCHULZ et al., 1998). Um estudo clínico randomizado, duplamente cego, com placebo, realizado em 12 mulheres saudáveis, avaliou os efeitos do diazepam e de diferentes plantas medicinais (extrato de *Passiflora incarnata* L. na relação de compostos ativos-extrato 5,9:1, extrato de valeriana, extrato de kava kava e extrato de alfazema), na qualidade de sono. Os extratos foram administrados nas doses de 1200 mg e o diazepam na dose de 10 mg. O eletroencefalograma e o nível de alerta foram

medidos aos 120 e aos 180 minutos, após a coadministração com 100 mg de cafeína. O placebo, o diazepam e os extratos exerceram, todos, uma diminuição do estado de alerta e o eletroencefalograma não demonstrou diferença entre a *Passiflora incarnata* L. e o placebo (SCHULZ et al., 1998). Outro estudo clínico randomizado, duplamente cego, com placebo, avaliou os efeitos da planta na insônia primária, em 41 indivíduos, aos quais foram administradas 3 chávenas de uma infusão contendo 2 g de partes secas da planta (sementes, caules, folhas e flores) ou placebo que consistia em 3 chávenas de uma infusão contendo 2 g de *Petroselinum crispum* L. seco. Foram analisados os parâmetros subjetivos de qualidade de sono e a PolySomnoGraphy. Os parâmetros subjetivos de qualidade de sono demonstraram uma melhoria na qualidade de sono, nos indivíduos sujeitos à infusão de *Passiflora incarnata* L., não se verificando diferenças significativas na PolySomnoGraphy (mas apenas 10 dos indivíduos, em estudo, foram sujeitos à PolySomnoGraphy). O número reduzido de indivíduos, o fato dos indivíduos em estudo não estarem adaptados a dormir num ambiente desconfortável como o do laboratório (afetando a efetividade do tratamento), o fato de apenas 10 dos indivíduos em estudo terem sido sujeitos ao PolySomnoGraphy e a possibilidade de a dose administrada não ter sido suficiente (para evitar sedação durante o dia) são fatores que poderão ter influenciado os resultados do estudo (NGAN e CONDUIT, 2011).

Os indivíduos dependentes de opiáceos que deixam de consumir os mesmos, podem sofrer sintomas de abstinência, tais como ansiedade e insônias. As benzodiazepinas não são aconselháveis, nestes casos, uma vez que as mesmas podem causar dependência. A clonidina (agonista alfa 2-adrenérgico que atenua os efeitos da desregulação noradrenérgica) é uma alternativa, no entanto, esta tem efeito hipotensivo e não apresenta eficácia no combate aos sintomas mentais. A fim de avaliar os benefícios da *Passiflora incarnata* L. como adjuvante da clonidina no tratamento do síndrome de abstinência provocado por opiáceos, foi realizado um ensaio clínico randomizado, duplamente cego, versus placebo, em 65 doentes com dependência em opiáceos. Os doentes foram divididos em dois grupos, a um grupo foi administrado o comprimido de clonidina e extrato da planta e, ao outro grupo, foi administrado o comprimido de clonidina e placebo. Nos doentes, tratados com o extrato da planta, observou-se uma redução mais rápida dos sintomas da síndrome de abstinência, relativamente aos doentes sujeitos ao placebo. E nos doentes sujeitos ao extrato da planta, os sintomas mentais (ansiedade, insônia, disforia, agitação, irritação e desejo de substâncias) foram reduzidos (AKHONDZADEH et al., 2001).

O aumento da esperança de vida da mulher faz com que as alterações fisiológicas e os distúrbios associados à menopausa (tais como distúrbios de sono e alterações vasomotoras) tenham um maior impacto na qualidade de vida. O recurso à terapia hormonal é frequente, nestes casos, no entanto, pode conduzir a efeitos indesejados. As plantas medicinais podem apresentar vantagem como terapia adicional, provocando menos efeitos secundários (VESCO et al., 2007; FREEMAN, et al., 2011). Foi realizado um estudo clínico com o objetivo de comparar os efeitos de um extrato de *Passiflora incarnata* L. com um extrato de *Hypericum perforatum* L., nos sintomas da menopausa. O estudo foi realizado em 59 mulheres que se encontravam na menopausa. Em 29 destas foram administradas 30 mg de Pass P drop a 20% (10 gotas, 3 vezes por dia e 30 gotas ao deitar) e em 30 foram administradas 160 mg de comprimidos efervescentes de *Hypericum perforatum* L. (3 vezes por dia). As mulheres preencheram uma entrevista, o Questionário de Características Individuais e o Índice de Cooperman para os sintomas da menopausa, nos 3 estágios de pré-intervenção e na 3ª a 6ª semanas de intervenção. Verificou-se que a pontuação média para os sintomas da menopausa diminuiu, consideravelmente, em ambos os tratamentos, sem diferenças estatisticamente consideráveis. Foi concluído que ambas as plantas produzem uma ação benéfica nos sintomas precoces da menopausa (FAHAMI et al., 2010).

O Distúrbio da Hiperatividade e Défice de Atenção é caracterizado por impulsividade associada à hiperatividade, por níveis de défice de atenção inapropriados para a idade ou por uma combinação dos anteriores (SHAW et al., 2012). Os sintomas desta doença provocam disfuncionalidades a vários níveis e diminuem a qualidade de vida. O tratamento de primeira linha é efetuado com estimulantes, no entanto, estes provocam vários efeitos secundários e cerca de 30% das crianças e dos adolescentes não respondem ao tratamento, sendo a possibilidade do uso da *Passiflora incarnata* L. vantajosa. Uma vez que a planta é usada, na medicina popular, no tratamento do distúrbio de hiperatividade e défice de atenção, a sua eficácia no tratamento desta doença foi testado num ensaio clínico randomizado, duplamente cego, em 34 crianças sofrendo da mesma. As 34 crianças foram divididas em dois grupos: a um foram administrados, duas vezes por dia, comprimidos de *Passiflora incarnata* L. (0,04 mg/kg/dia) e ao outro grupo foram administrados, duas vezes por dia, comprimidos de metilfenidato (1 mg/kg/dia). O tratamento durou 8 semanas para ambos os grupos. Os resultados do estudo foram medidos com recurso à escala de classificação do distúrbio de hiperatividade e défice de atenção de pais e professores. Não se verificaram diferenças significativas, na escala de classificação usada, entre os dois grupos. No entanto, os doentes sujeitos ao metilfenidato, sofreram perdas de apetite, ansiedade e nervosismo mais

frequentemente que os doentes sujeitos à *Passiflora incarnata* L. Os resultados são indicativos de que o principal benefício da planta, no tratamento da doença, é o fato de conduzir a um perfil de efeitos secundários mais tolerável (AKHONDZADEH et al., 2005).

6. Toxicidade e Interações da *P. incarnata* L.

Relativamente à toxicidade desta planta, a administração dos seus extratos, por via peritoneal, em ratinhos não originou toxicidade aguda para doses de 500 mg por kg, tal como para doses de 900 mg por kg. A administração do extrato hidroalcoólico equivalente a 5 mg por kg, durante 21 dias, em ratos, não demonstrou alterações no peso, temperatura rectal e coordenação motora comparativamente aos do grupo controlo (FISHER et al., 2000). A administração oral de extrato metanólico da planta, em doses de 50, 100, 200, 400, 800 e 1600 mg/kg não originou mortalidade até 7 dias de tratamento (GUPTA et al., 2012). Num caso de automedicação de *Passiflora incarnata* L. com *Valeriana officinalis* L. e lorazepam originou fadiga muscular, tonturas e tremor das mãos. As causas dos sintomas apontam para um efeito aditivo ou sinérgico. Os constituintes ativos de ambas as plantas podem favorecer a ligação da benzodiazepina aos recetores GABA (CARRASCO et al., 2008). Uma mulher desenvolveu um quadro de toxicidade, com doses terapêuticas de 500 a 1000 mg, 3 vezes ao dia. Outra mulher de 34 anos apresentou náuseas severas, vômitos, sonolência, QT prolongado e episódios de taquicardia ventricular não-sustentada e, não tendo sido feita a associação dos sintomas à planta durante vários dias, foi hospitalizada para monitorização cardíaca e sujeita a terapia de fluidos intravenosa (FISHER et al., 2000). Foi reportado um caso de hipersensibilidade, com comprimidos contendo *Passiflora incarnata* L., com vasculite cutânea e urticária, tendo-se manifestado o aparecimento de lesões nas canelas, tornozelos, ombros e polegares (SMITH et al., 1993). A planta está associada a rinite e asma mediada pela IgE (GIAVINA BIANCHI et al., 1997). A *Passiflora incarnata* L. está contraindicada durante a gravidez, uma vez que pode induzir contrações uterinas (FISHER et al., 2000). Não foi reportado nenhum caso de sobredosagem em humanos. A Food and Drug Administration classificou o extrato de *Passiflora incarnata* L. como sendo «Geralmente Reconhecido como Seguro» (GRAS) (BURDOCK e CARABIN, 2004).

Não são conhecidas interações, no entanto, esta planta não deve ser administrada concomitantemente com bebidas alcoólicas, medicamentos sedativos (benzodiazepinas, barbitúricos, etc.) e anti-histamínicos.

7. Produtos Disponíveis no Mercado Contendo *P. incarnata* L.

Os produtos disponíveis contendo *Passiflora incarnata* L. são os seguintes: Sonomil (solução, contendo uma associação de *Passiflora incarnata* L., papoila-da-califórnia e vitaminas B6 e PP, usada na redução de quadros de hipercinésia e/ou perturbações menores de sono da criança); Stresscalm (comprimidos, contendo *Passiflora incarnata* L., alface, lúpulo, camomila, espinheiro-alvar, valeriana e vitaminas B1, B2 e PP, indicado na ansiedade, nervosismo, stress, dificuldade em dormir e dificuldades de concentração); Neurocardol (solução, contendo uma associação de *Passiflora incarnata* L., *Paulinia sorbilis*, *Salix alba*, *Crataegus oxyacantha* e valeriana, usada como sedativo e indutor do sono); Passiflora em gotas da Herbalys-Vitalsil; Passiflora compositum da BioAlf-Harmonia Dietética, Menosof (cápsulas, contendo uma associação de *Passiflora incarnata* L. e extrato de soja, usadas na terapêutica peri-menopáusicas); Valstress; Stress Ecofood da Ecolândia (comprimidos); Arkocapsulas Passiflora (cápsulas); Holon Passiflora / Valeriana (comprimidos); Holon Plus Passiflora / Valeriana (comprimidos).

8. Conclusão

Conclui-se que a *Passiflora incarnata* L. é uma planta que apresenta diversas propriedades terapêuticas, especialmente propriedades ansiolíticas. E tem sido usada, desde tempos antigos até aos dias de hoje, pelos seus efeitos benéficos. Atualmente, com o crescente interesse que se verifica pelas plantas medicinais, o consumo desta planta tem aumentado. No entanto, os estudos realizados com a planta são insuficientes e, por vezes, recorrem a metodologias que não são as mais adequadas. A composição da planta não está totalmente esclarecida. E desconhece-se a concentração de compostos ativos necessária para atingir a atividade terapêutica, assim como o mecanismo de ação destes compostos não está devidamente esclarecido. Tudo isto torna desejável que sejam conduzidos novos estudos, com uma metodologia mais rigorosa, com a *Passiflora incarnata* L., nomeadamente estudos relativos à composição dos constituintes responsáveis pela atividade terapêutica e estudos relativos aos tipos de extratos responsáveis por efeitos adversos.

9. Bibliografia

- GRUNDMANN, O., WANG, J., MCGREGOR, G.P., BUTTERWECK, V., 2008. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Med.* 74, 1769–1773.
- GUPTA, R.K., KUMAR, D., CHAUDHARY, A.K., MAITHANI, M., SINGH, R., 2012. Antidiabetic activity of *Passiflora incarnata* Linn. in streptozotocin-induced diabetes in mice.
- HOLBIK, M., KRASTEVA, S., MAYER, N., KAHLIG, H., KRENN, L., 2010. Apparently no sedative benzoflavone moiety in passiflorae herba. *Planta Med.* 76, 662–664.
- HOPPE, H., 1958. DROGENKUNDE. Cram, De Gruuyter & Co., Hamburg, Germany.
- INGALE, A., HIVRALE, A., 2010. Pharmacological studies of *Passiflora* sp. and their bioactive compounds. *Afr. J. Plant Sci.* 4, 417–426.
- IWU, M.M., 2002. Ethnobotanical approach to pharmaceutical drug discovery: strengths and limitations. *Adv. Phytomed.* 1, 309–320.
- KELLY, J.P., KAUFMAN, D.W., KELLEY, K., ROSENBERG, L., ANDERSON, T.E., MITCHELL, A.A., 2005. Recent trends in use of herbal and other natural products. *Arch. Internal Med.* 165, 281.
- KESSLER, R.C., RUSCIO, A.M., SHEAR, K., WITTCHEN, H-U., 2010. Epidemiology of anxiety disorders. *Behavioral neurobiology of anxiety and its treatment.* Springer, Berlin, pp. 21–35.
- KOEN, N., STEIN, D.J., 2011. Pharmacotherapy of anxiety disorders: a critical review.
- KRENN, L., 2001. Passion Flower (*Passiflora incarnata* L.)—a reliable herbal sedative.
- List, P.H., HORHAMMER, L., 1977. Hagers Handbuch, Ed. Springer Verlag, Berlin, Germany.
- LUTOMSKI, J., SEGIET, E., SZPUNAR, K., GRISSE, K., 1981. [The importance of the passionflower in medicine]. *Pharm. Unserer Zeit* 10, 45.
- MADAUS, G., 1938. Lehrbuch der biologischen Heilmittel. Georg Thieme Verlag, Leipzig, Germany.
- MARCHART, E., KRENN, L., KOPP, B., 2003. Quantification of the flavonoid glycosides in *Passiflora incarnata* by capillary electrophoresis. *Planta Med.* 69, 452–466.
- MEDINA, J.H., PALADINI, A.C., WOLFMAN, C., DE STEIN, M.L., CALVO, D., DIAZ, L.E., PEÑA, C., 1990. Chrysin (5, 7-di-OH-flavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. *Biochem. Pharmacol.* 40, 2227–2231.
- MIYASAKA L., ATALLAH A., SOARES B., 2007. *Passiflora* for anxiety disorder Cochrane Database Systematic Review. 1.
- MOVAFEGH, A., ALIZADEH, R., HAJIMOHAMADI, F., ESFEHANI, F., NEJATFAR, M., 2008. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind, placebo-controlled study. *Anesth. Analg.* 106, 1728–1732.

- NASSIRI-ASL, M., SHARIATI-RAD, S., ZAMANSOLTANI, F., 2007. Anticonvulsant effects of aerial parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. *BMC Complementary Alternative Med.* 7, 26.
- NEUWINGER, H.D., 2000. African Traditional Medicine: a Dictionary of Plant Use and Applications. With Supplement: Search System for Diseases: Medpharm, Stuttgart, Germany.
- NGAN, A, Conduit, R., 2011. A Double-blind, placebo controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytother. Res.* 25, 1153–1159.
- PEREIRA, C.A., YARIWAKEW, J.H., LANÇAS, F.M., WAUTERS, J.N., TITS, M., ANGENOT, L., 2004. A HPTLC densitometric determination of flavonoids from *Passiflora alata*, *Passiflora edulis*, *Passiflora incarnata* and *P. caerulea* and comparison with HPLC method. *Phytochem. Analysis* 15, 241–248.
- POETHKE, W., SCHWARZ, C., GERLACH, H., 1970. Contents of *Passiflora bryonioides*. I. Alkaloids. *Planta Med.* 18, 303.
- RAFFAELLI, A., MONETI, G., MERCATI, V., TOJA, E., 1997. Mass spectrometric characterization of flavonoids in extracts from *Passiflora incarnata*. *J. Chromatogr.* 777, 223–231.
- REHWALD, A., STICHER, O., MEIER, B., 1995. Trace analysis of harman alkaloids in *Passiflora incarnata* by reversed-phase high performance liquid chromatography. *Phytochem. Analysis* 6, 96–100.
- RODRIGUEZ-FRAGOSO, L., REYES-ESPARZA, J., BURCHIEL, S.W., HERRERA-RUIZ, D., TORRES, E., 2008. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 227, 125–135.
- SAMPATH, C., HOLBIK, M., KRENN, L., BUTTERWECK, V., 2011. Anxiolytic effects of fractions obtained from *Passiflora incarnata* L. in the elevated plus maze in mice. *Phytother. Res.* 25, 789–795.
- SCHULZ, H., JOBERT, M., HUBNER, W., 1998. The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. *Phytomedicine* 5, 449–458.
- SHAW, M., HODGKINS, P., CACI, H., YOUNG, S., KAHLE, J., WOODS, A.G., ARNOLD, L.E., 2012. A systematic review and analysis of long-term outcomes in attention deficit hyperactivity disorder: effects of treatment and non-treatment. *BMC Med.* 101, 99.
- SINGH, B., SINGH, D., GOEL, R.K., 2012. Dual protective effect of *Passiflora incarnata* in epilepsy and associated post-ictal depression. *J. Ethnopharmacol.* 139, 273–279.
- SMITH, G., CHALMERS, T., NUKI, G., 1993. Vasculitis associated with herbal preparation containing passiflora extract. *Rheumatology* 32, 87–88.
- SOULIMANI, R., YOUNOS, C., JARMOUNI, S., BOUSTA, D., MISSLIN, R., Mortier, F., 1997. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J. Ethnopharmacol.* 57, 11–20.
- SPENCER, K.C., SEIGLER, D.S., 1985. Passiflorin, epipassiflorin and passitrifasciatin: cyclopentenoid cyanogenic glycosides from *Passiflora*. *Phytochemistry* 24, 981–986.

- SPERONI, E., MINGHETTI, A., 2007. Neuropharmacological activity of extracts from *Passiflora incarnata*. *Planta Med.* 54, 488–491.
- SPIRA, A.P., FRIEDMAN, L., AULAKH, J.S., LEE, T., SHEIKH, J.I., YESAVAGE, J.A., 2008. Subclinical anxiety symptoms, sleep, and daytime dysfunction in older adults with primary insomnia. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 21, 149–153.
- SPOORMAKER, V.I., VAN DEN BOUT, J., 2005. Depression and anxiety; relations with sleep disturbances. *Euro. Psychiatry* 20, 243–245.
- TAYLOR, L., 1996. *Maracuja Herbal Secrets of the Rainforest*. Prime publishing inc, Austin.
- VA. 1978. *Deutsches Homopathisches Arzneibuch*, 1st ed. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Germany.
- VA. 1987. *Pharmacopoeia Helvetica*, 7th ed. vol. 14.(Ph.Helv.VII). Office Central Fdral des Imprints et du Matriel, Bern, Swiss.
- VA, 1992. *The Homeopathic Pharmacopoeia of the United States (HPUS)*. Pharma-copoeia Convention of the American Institute of Homeopathy, Arlington, USA.
- VA, 1997. *Deutsches Arzneibuch*. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Germany. VA, 1996. *British Herbal Pharmacopoeia (BHP)*. British Herbal Medicine Association, Exeter, UK.
- VESCO, K., HANEY, E., HUMPHREY, L., FU, R., NELSON, H., 2007. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric* 10, 448–465.
- WOHLMUTH, H., PENMAN, K.G., PEARSON, T., LEHMANN, R.P., 2010. Pharmacognosy and chemotypes of passionflower (*Passiflora incarnata* L.). *Biolo. Pharm. Bull.* 33, 1015–1018.
- YOCKTENG, R., d'EECKENBRUGGE, G.C., SOUZA-CHIES, T.T., 2011. *Passiflora*. *Wild Crop Relatives: Genomic and Breeding Resources*. Springer, Berlin, pp. 129–171.
- VAN DAN N., CHUONG B.X., 1990. *Medicinal Plants in Viet Nam*: World Health Organization Regional Office for the Western Pacific.
- VOGEL, V.J., 1977. American Indian influence on the American pharmacopoeia. *Am. Indian Culture Res. J.* 2, 3–7.
- ZANOLI, P., AVALLONE, R., BARALDI, M., 2000. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia* 71, 117–123.
- PROENÇA DA CUNHA, A.; TEIXEIRA, F.; PEREIRA DA SILVA, A.; ROQUE, O. R. – *Plantas na Terapêutica: Farmacologia e Ensaio Clínicos*. 1ª Edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2007.
- PROENÇA DA CUNHA, A., PEREIRA DA SILVA, A., ROQUE, O. R. – *Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia*. 3ª Edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008.
- PROENÇA DA CUNHA, A.; ROQUE, O. R. – *Plantas Medicinais da Farmacopoeia Portuguesa: Constituintes, Controlo, Farmacologia e Utilização*. 2ª Edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2011.