



REVISÃO

Composição química e aspectos farmacológicos de espécies de *Passiflora* L. (Passifloraceae)

Grace Gosmann^{1*}, Gustavo Provensi¹, Lucimara Nardi Comunello¹ e Stela Maris Kuze Rates¹

Disponível on-line em <http://www.ufrgs.br/seerbio/ojs/index.php/rbb/article/view/1607>

RESUMO: (Composição química e aspectos farmacológicos de espécies de *Passiflora* L. (Passifloraceae)). Espécies de *Passiflora* (Passifloraceae) são nativas da América do Sul e algumas espécies são utilizadas popularmente como sedativo e tranquilizante. Ainda que haja muitos estudos sobre a sua atividade ansiolítica, há poucos estudos sobre os componentes químicos e outras atividades farmacológicas, como também, as substâncias ativas não estão ainda identificadas. Flavonóides e saponinas foram encontrados em espécies de *Passiflora* e, devido a sua diversidade estrutural e estabilidade química, esses compostos são bons marcadores químicos para a autenticação de amostras, para detectar adulterações, como também para possibilitar a diferenciação de espécies muito próximas botanicamente. Este texto apresenta dados recentes sobre os aspectos químicos e farmacológicos de espécies de *Passiflora* de ocorrência no sudeste e sul do Brasil. Dada a sua importância econômica e terapêutica, *Passiflora incarnata* L. está também apresentada nesta revisão, embora não conste da nossa flora nativa.

Palavras-chave: *Passiflora*, química, farmacologia, flavonóides, saponinas.

ABSTRACT: (Chemical studies and pharmacological activities of *Passiflora* L. species (Passifloraceae)). *Passiflora* species (Passifloraceae) are native from the South-America which some ones are used in folk medicine as a sedative and tranquilizer. Although many studies have been done about their anxiolytic activities, there are few investigations about their chemical components, other pharmacological properties and moreover the active substances are not yet identified. Flavonoids and saponins were found in *Passiflora* species and, because of their structural diversity and chemical stability, they are good chemical markers to provide sample authentication, to detect adulterations and also to differentiate among closely related species. Herein, it is presented recent data about chemical and pharmacological activities about some *Passiflora* species native to southern Brazil. *P. incarnata* L. data is also presented due its economical and pharmacological importance, although it does not occur in Brazil.

Key words: *Passiflora*, chemistry, pharmacology, flavonoids, saponins.

INTRODUÇÃO

O gênero *Passiflora* L. é considerado o mais importante da família Passifloraceae e consiste de cerca de 400 espécies (Cronquist 1981). As espécies de *Passiflora*, conhecidas popularmente no Brasil como maracujás, apresentam um uso tradicional importante como ansiolítico e sedativo (Blumenthal *et al.* 2000, DerMarderosian & Beutler 2002).

O estágio do conhecimento atual sobre a química e a farmacologia do gênero *Passiflora* indica seu potencial para o desenvolvimento de medicamentos ansiolíticos e hipnótico/sedativos. Apesar do caráter oficial de *Passiflora alata* Curtis no Brasil, os estudos com esta espécie são escassos, tanto em aspectos químicos quanto farmacológicos. Nesse sentido, nosso grupo desenvolve uma linha de investigação química e farmacológica com espécies de *Passiflora* de ocorrência no sul do Brasil, especialmente *P. alata*.

Este texto apresenta uma revisão bibliográfica sobre os aspectos químicos e farmacológicos de extratos, frações e substâncias presentes em espécies de *Passiflora* de ocorrência no sudeste e sul do Brasil, como de *P. actinia*, *P. alata* e *P. edulis*, juntamente com resultados inéditos de nosso grupo de pesquisa. Dada a importância

de *Passiflora incarnata* L., neste contexto, decidiu-se por incluí-la nesta revisão, embora não conste da nossa flora nativa (Cervi 2006, Mondin *et al.* 2011).

ASPECTOS QUÍMICOS

Constituição química

Os constituintes químicos mais frequentemente citados para as espécies de *Passiflora* são os flavonóides C-glicosilados. Apesar de esses metabólitos secundários apresentarem uma ampla distribuição no gênero, diferenças qualitativas e quantitativas foram relatadas nas espécies de *P. alata*, *Passiflora edulis* Sims e *Passiflora caerulea* L. para essa classe de compostos (Dhawan *et al.* 2004, Pereira *et al.* 2004).

Em relação à composição química, flavonóides como apigenina, vitexina e homorientina foram encontrados em espécies de *Passiflora*, enquanto saponinas estão presentes especialmente em *P. alata* e *P. edulis* (Yoshikawa *et al.* 2000ab, Reginatto *et al.* 2001, Dhawan *et al.* 2004)

Flavonóides e saponinas, devido a sua grande prevalência, diversidade estrutural, estabilidade química e disponibilidade de métodos de análise qualitativos e quantitativos, são marcadores químicos adequados

1. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Av. Ipiranga, 2752, CEP 90610-000, Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor para contato. E-mail: grace.gosmann@ufrgs.br

para fornecer a autenticação de amostras, para detectar adulterações e propiciar a diferenciação entre espécies taxonomicamente semelhantes.

Passiflora alata

Para *P. alata* é relatada a ocorrência de vitexina (1), isovitexina, orientina, 2''-*O*-xilosil-vitexina, 2''-*O*-ramnosil-vitexina, 2''-*O*-ramnosil-escoparina, 2''-*O*-ramnosil-orientina e isoorientina (Ulubelen *et al.* 1982, Doyama *et al.* 2005), cujas estruturas estão apresentadas na figura 1. O teor de flavonóides totais foi avaliado em diferentes soluções extrativas. Para um extrato hidroetanólico 40% de *P. alata*, o teor de flavonóides totais foi de 2,9% (Petry *et al.* 2001), enquanto que para um extrato aquoso, foi determinado um teor de 2,6% (De Paris *et al.* 2002, Reginatto *et al.* 2006, Fenner 2006).

P. alata apresenta saponinas como metabólitos secundários majoritários, diferindo das demais espécies do gênero, nas quais os flavonóides são os metabólitos principais. A partir das folhas dessa espécie, cinco saponinas foram isoladas e identificadas (Fig. 2) sendo uma do tipo esteróide (2) e quatro triterpênicas (3-6) (Reginatto *et al.* 2001). O teor da saponina majoritária, quadrangulosídeo (6), foi determinado como 22,2 % (m/m) do extrato aquoso, correspondendo a 8,2% (m/m) das folhas secas (Reginatto *et al.* 2004).

Além desses, também há relatos da presença de alcalóides β -carbolínicos, sendo que sua concentração foi determinada como 0,217 mg% em *P. alata* (Oga *et al.* 1984).

Müller *et al.* (2005) determinaram por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) a quantidade de isovitexina como 0,018 g% no extrato fluido de folhas de *P. alata*. A presença de vitexina foi determinada apenas como traços, e não foi detectada a presença de orientina, svertisina, hiperosídeo, rutina, hesperidina e ácido clorogênico.

Passiflora edulis

Bombardelli *et al.* (1975) descreveram a presença do glicosídeo passiflorina, um derivado lanostano, nas partes aéreas de *P. edulis*. Recentemente novos triterpenos do tipo cicloartano foram isolados das suas partes aéreas juntamente com seus glicosídeos (saponinas) (Yoshikawa *et al.* 2000ab). Nas folhas foi detectada a presença dos glicosídeos cianogênicos β -*D*-alopiranosídeos benzílicos 1 e 2, representantes de uma classe rara de glicosídeos naturais contendo *D*-alose como açúcar (Christensen & Jaroszewski 2001). Seigler *et al.* (1982 2002) identificaram nas partes aéreas a presença de dois novos glicosídeos cianogênicos denominados (2*R*)- β -*D*-alopiranosiloxi-2-fenilacetnitrila e (2*S*)- β -*D*-alopiranosiloxi-2-fenilacetnitrila, juntamente com menores quantidades de (2*R*)-prunasina, sambunigrina, e alosídeo do álcool benzílico.

A caracterização do perfil químico do óleo volátil e do suco do fruto foi realizada através de cromatografia gasosa-espectrometria de massas (GC-MS) sendo detectada a presença de 62 e 34 componentes, respectivamente. Também quatro novos componentes foram identificados e quantificados pela primeira vez no fruto: 3-metil-2-butanona, lactato de etila, malonato de dietila e 3-penten-2-ol (Jordán *et al.* 2002). Flavonóides presentes nas folhas foram identificados através de cromatografia líquida de alta eficiência-espectrometria de massas (HPLC-DAD-MS/MS). Dezesesseis derivados de apigenina ou luteolina foram caracterizados, incluindo derivados *C*-glicosídeos e *O*-glicosídeos. Os derivados pouco comuns do tipo *C*-deoxi-hexosila de luteolina e apigenina foram identificados pela primeira vez em *P. edulis* por HPLC-DAD-MS/MS (Ferrerres *et al.* 2007).

Além desses, segundo revisão de Dhawan *et al.* (2004) foram detectadas a presença de compostos fenólicos, outros glicosídeos não citados acima, alcalóides e di-

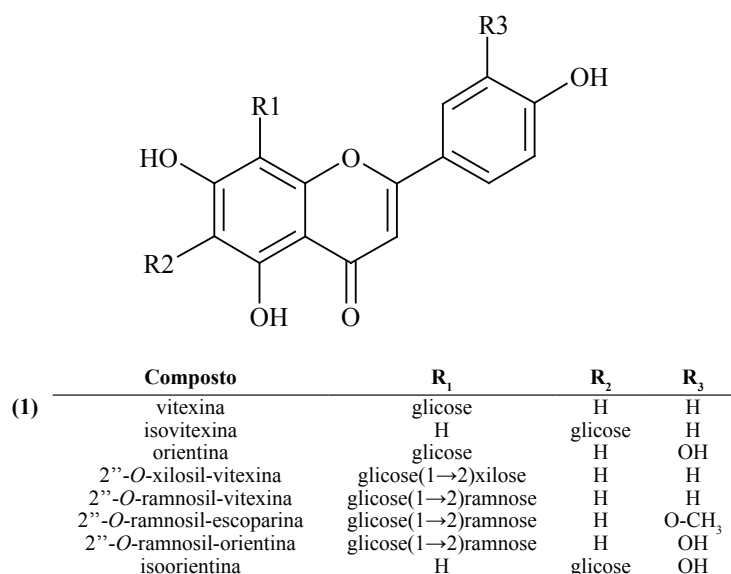


Figura 1. Estruturas dos flavonóides descritos para *P. alata* (Ulubelen *et al.* 1982, Doyama *et al.* 2005).

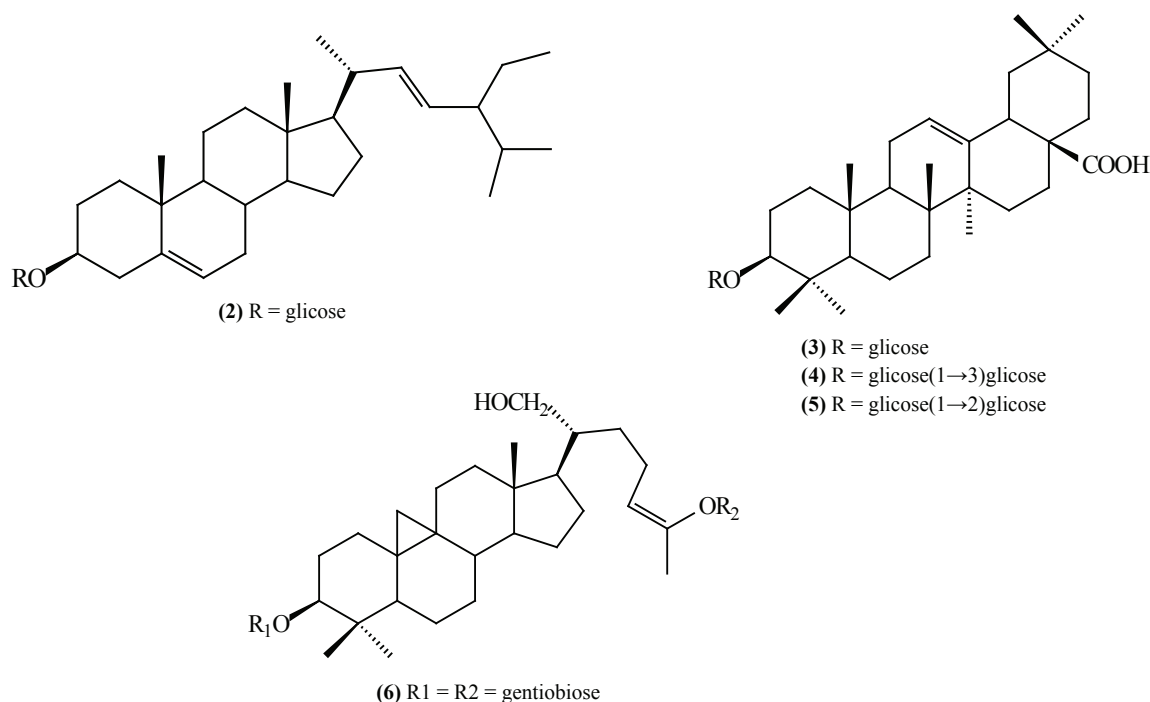


Figura 2. Estruturas químicas das saponinas isoladas das folhas de *P. alata*. 3-*O*-β-D-glicopiranosil-estigmasterol (2), ácido 3-*O*-β-D-glicopiranosil-oleanólico (3), ácido 3-*O*-β-D-glicopiranosil-(1→3)-β-D-glicopiranosil-oleanólico (4), ácido 3-*O*-β-D-glicopiranosil-(1→2)-β-D-glicopiranosil-oleanólico (5) e quadrangulosídeo (9,19-ciclolanost-24Z-en-3β,21,26-triidróxi-3,26-di-*O*-gentiobiose) (6) (Reginatto *et al.* 2001).

versos compostos como carotenóides, antocianinas, aminoácidos, açúcares.

Outras espécies

Em *P. caerulea*, *Passiflora capsularis* L., *Passiflora foetida* L., *Passiflora morifolia* Masters e *Passiflora suberosa* L. foram isolados glicosídeos cianogênicos, flavonóides, glicosídeos diversos, antocianinas e ácidos graxos (Seigler *et al.* 1982, Fischer *et al.* 1982, Olafsdottir *et al.* 1992, Kidoey *et al.* 1997, Echeverri *et al.* 2001, Darhwan *et al.* 2004).

ANÁLISE CROMATOGRÁFICA

Em relação aos procedimentos analíticos, a literatura descreve métodos quantitativos para a avaliação rotineira de flavonóides em *Passiflora* (Schmidt & González-Ortega 1993, Bokstaller & Schmidt 1997, Petry *et al.* 1998, Grice *et al.* 2001, Abourashed *et al.* 2002). Em relação às saponinas, ao nosso conhecimento, somos o primeiro grupo de pesquisa a apresentar um método quantitativo através de HPLC para esta classe de compostos em espécies de *Passiflora* (Reginatto *et al.* 2004).

Em relação aos métodos qualitativos, apresentamos neste estudo a caracterização química através de dois sistemas cromatográficos em camada delgada (CCD) para diferenciar espécies de *Passiflora* coletadas nos estados do Rio Grande do Sul, Santa Catarina e Minas Gerais, Brasil, em relação à presença de flavonóides e saponinas. As partes aéreas das seguintes espécies foram estudadas:

Passiflora actinia Hooker (ACT), *P. alata* Curtis (ALA), *P. amethystina* Mikan (AME), *P. caerulea* L. (CAE), *P. capsularis* L. (CAP), *P. edulis* Sims var. *flavicarpa* (EDU), *P. elegans* Masters (ELE), *P. foetida* L. (FOE), *P. misera* H.B.K. (MIS), *P. morifolia* Masters (MOR), *P. organensis* Gardner (ORG), *P. suberosa* L. (SUB), *P. tenuifila* Killip (TEN), *P. urnifolia* Rusby (URN). A metodologia utilizada encontra-se descrita em Birk *et al.* (2005). Como substâncias de referência foram utilizadas: os flavonóides, vitexina (1) e as saponinas, ácido 3-*O*-β-D-glicopiranosil-1→2-β-D-glicopiranosil-oleanólico (5), quadrangulosídeo (6) (9,19-ciclolanost-24Z-en-3α,21-26-triidróxi-3,26-di-*O*-gentiobiose), isoladas de *P. alata* (Reginatto *et al.* 2001).

As cromatografias foram desenvolvidas em placas com gel de sílica GF₂₅₄ (Merck®) sendo que a fase móvel utilizada para a visualização de flavonóides foi AcOEt:acetona:AcOH:H₂O (60:20:10:10, v/v), Figura 3, e para saponinas, foi utilizado CHCl₃:EtOH:AcOH (60:40:5, v/v), Figura 4. Cada fase móvel migrou 15 cm a partir do ponto de aplicação. Para a visualização de flavonóides, uma placa foi borrifada com solução de difenilboriloxietilamina (0.5%), seguido por PEG 400 (5% w/v) (Reagente Natural A, NA) (Wagner *et al.* 1984). A placa para saponinas foi borrifada com solução de anisaldeído-H₂SO₄/aquecimento (100°C). As placas foram visualizadas, então, sob luz UV₃₆₆ e fotografadas. Após o uso dos reagentes de coloração citados acima obteve-se os cromatogramas correspondentes (Figs. 3 e 4; em parte, modificada de Birk *et al.* 2005).

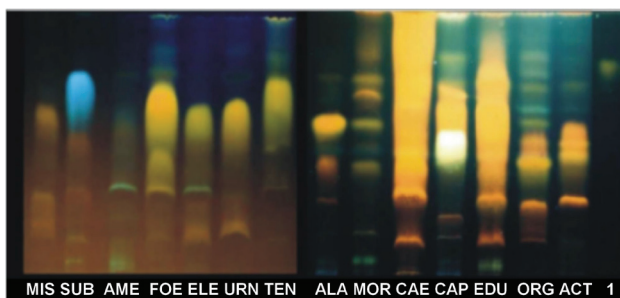


Figura 3. Padrões de coloração de extratos hidroetanólicos de espécies de *Passiflora*. Sistema cromatográfico: gel de sílica GF₂₅₄, AcOEt:acetona:AcOH:H₂O (60:20:10:10, v/v), Reagente Natural A/UV₃₆₆. Substância de referência: vitexina (1). *Passiflora actinia* Hooker (ACT), *P. alata* Curtis (ALA), *P. amethystina* Mikan (AME), *P. caerulea* L. (CAE), *P. capsularis* L. (CAP), *P. edulis* Sims var. *flavicarpa* (EDU), *P. elegans* Masters (ELE), *P. foetida* L. (FOE), *P. misera* H.B.K. (MIS), *P. morifolia* Masters (MOR), *P. organensis* Gardner (ORG), *P. suberosa* L. (SUB), *P. tenuifila* Killip (TEN), *P. urnifolia* Rusby (URN).

Quanto aos flavonóides, foi verificado que alguns extratos têm características importantes (Fig. 3). Assim, podemos diferenciar o extrato de *P. suberosa* por uma mancha azulada que não está presente em outras espécies, e *P. alata* apresenta duas manchas principais amarelo-laranjadas. Extratos de *P. amethystina* e *P. misera* apresentam manchas pálidas. Dois grupos de extratos são muito semelhantes no sistema cromatográfico utilizado: *P. organensis*/*P. actinia*, e *P. caerulea*/*P. edulis*. Em relação às espécies *P. alata* e *P. edulis*, muito utilizadas em fitoterápicos, foi constatado que possuem perfis cromatográficos diferentes para flavonóides.

A figura 4 apresenta os padrões de coloração para saponinas de espécies de *Passiflora*. Após borrifar a placa com reagente anisaldeído-H₂SO₄/aquecimento e sob luz UV₃₆₆, alguns extratos possuem perfil cromatográfico similar como *P. actinia*, *P. capsularis*, *P. edulis* e *P. foetida*. É importante ressaltar que somente *P. alata* e as substâncias de referência 2 e 3 apresentaram manchas vermelho-marrom sob luz UV₃₆₆, após borrifar a placa com reagente anisaldeído-H₂SO₄, coloração esta característica de triterpenóides. Quando esta placa cromatográfica é visualizada sob luz visível, as saponinas se apresentam como manchas azuladas características de compostos triterpenóides.

Assim, utilizando esses sistemas cromatográficos, foram diferenciadas as espécies estudadas através de seus perfis cromatográficos, seja para flavonóides como para saponinas.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

Espécies do gênero *Passiflora* são amplamente utilizadas na medicina popular com diversas indicações. O emprego mais usual é como sedativo e tranquilizante, comum a vários países (Conrado *et al.* 2003). Este padrão cosmopolita de uso é evidenciado pela inclusão da



Figura 4. Padrões de coloração de extratos hidroetanólicos de espécies de *Passiflora*. Sistema cromatográfico: gel de sílica GF₂₅₄, CHCl₃:EtOH:AcOH (60:40:5, v/v), anisaldeído-H₂SO₄/aquecimento (100 °C)/UV₃₆₆. Substâncias de referência: ácido 3-*O*-β-D-glicopiranosil-1→2-β-D-glicopiranosil-oleanólico (5), quadrangulosídeo (6) (9,19-cyclolanost-24Z-en-3α,21-26-triidróxi-3,26-di-*O*-gentiobiose). *Passiflora actinia* Hooker (ACT), *P. alata* Curtis (ALA), *P. amethystina* Mikan (AME), *P. caerulea* L. (CAE), *P. capsularis* L. (CAP), *P. edulis* Sims var. *flavicarpa* (EDU), *P. elegans* Masters (ELE), *P. foetida* L. (FOE), *P. misera* H.B.K. (MIS), *P. morifolia* Masters (MOR), *P. organensis* Gardner (ORG), *P. suberosa* L. (SUB), *P. tenuifila* Killip (TEN), *P. urnifolia* Rusby (URN).

espécie *Passiflora incarnata* L. em códigos farmacêuticos oficiais de diferentes países, citados por Dhawan *et al.* (2004) e Parafitt (1999): British Herbal Pharmacopoeia 1983; Farmacopéia Homeopática Indiana 1974; Farmacopéia Homeopática Americana 1981; Farmacopéia Helvética 1987; Farmacopéias Egípcia, Francesa, Alemã e Suíça; British Herbal Compendium 1992; European Cooperative on Phytotherapy monographs—ESCOP 1997; Deutsches Arzneibuch 1997; Deutsches Homeopathisches Arzneibuch 1978; Comissão E 1998 e Matéria Médica Americana 1983. *P. incarnata* é também a espécie mais estudada do ponto de vista farmacológico e, por isso, é apresentada nesse capítulo, embora não seja nativa no Rio Grande do Sul (Mondin *et al.* 2011).

Entre as espécies nativas, o principal representante, do ponto de vista medicinal, é a espécie *P. alata*, que está descrita como matéria-prima farmacêutica na Farmacopéia Brasileira (edições I, II e III). No Brasil, são comercializadas diversas preparações farmacêuticas obtidas a partir de extratos das partes aéreas dessa espécie.

Atividade sobre o Sistema Nervoso Central

As espécies para as quais existem dados experimentais relativos à investigação da atividade central reputada na medicina popular são *P. actinia*, *P. alata*, *P. edulis*, *P. incarnata* e *Passiflora quadrangularis* L. Apresentaremos os dados relativos às três primeiras espécies, por serem nativas do Rio Grande do Sul, e de *P. incarnata*, pela sua importância na produção de fitoterápicos.

Passiflora incarnata: estudos pré-clínicos

Um extrato etanólico das folhas e ramos de *P. incarnata*, administrado intraperitonealmente a ratos, nas doses de 80 e 160 mg/kg, aumentou significativamente o tempo de sono induzido por pentobarbital, protegeu os animais

dos efeitos pró-convulsivantes do pentilenotetrazol e reduziu a atividade locomotora (Speroni & Minghetti 1988). Este mesmo extrato reduziu a atividade motora espontânea e provocou um aumento na duração de sono induzido por pentobarbital em camundongos (65-250 mg/kg, v.o.) (Speroni *et al.* 1996a). Ambos os estudos indicaram um potencial efeito sedativo para essa espécie.

Dhawan *et al.* (2001c) demonstraram um efeito ansiolítico dose-dependente para o extrato metanólico de *P. incarnata*, sendo a atividade máxima observada na dose de 125 mg/kg (v.o.). Na dose de 300 mg/kg, não foi observado efeito ansiolítico. Os autores sugerem que em doses elevadas um efeito sedativo esteja mascarando o efeito ansiolítico, fazendo com que este não seja mais detectado. Esses mesmos autores, em trabalho adicional, avaliaram a atividade ansiolítica de extratos metanólicos obtidos a partir de diferentes partes da espécie vegetal. Extratos de folhas, ramos, flores e da planta inteira apresentaram atividade ansiolítica nas doses de 100, 125, 200 e 300 mg/kg, v.o., respectivamente. Não foi verificada atividade para o extrato obtido a partir das raízes. Os melhores resultados foram obtidos com o extrato das folhas (Dhawan *et al.* 2001b).

Outro estudo demonstrou que o extrato hidroetanólico (70%) de *P. incarnata* (250 mg/kg, v.o.) diminuiu a hiperatividade induzida por anfetamina e prolongou o tempo de sono induzido por barbitúricos, em camundongos. Em um segundo experimento, esses pesquisadores avaliaram o efeito da administração oral da combinação desse extrato (250 mg/kg) com o extrato etanólico de *Piper methysticum* (100 mg/kg). O efeito da associação entre os extratos foi superior aos resultados obtidos com cada extrato separadamente (Capasso & Sorrentino 2005).

A associação entre extrato secos de *P. incarnata*, *Salix alba* e *Crataegus oxyacantha* reduziu a atividade motora e exploratória e também aumentou o tempo de sono induzido por pentobarbital, indicando um possível efeito sedativo (De Mello *et al.* 2007a).

Um extrato das partes aéreas de *P. incarnata* comercializado como PasipayTM foi efetivo em proteger camundongos de convulsões induzidas por pentilenotetrazol (90 mg/kg) em camundongos. A dose efetiva 50% (DE₅₀) foi de 0,23 mg/kg. A pré-administração de flumazenil e naloxona bloquearam o efeito anticonvulsivante do extrato, indicando que tanto o sistema GABAérgico quanto o opióide estão envolvidos no mecanismo de ação deste extrato (Shariati-Rad *et al.* 2007, Nassiri-Asl *et al.* 2007).

Após a administração oral de um extrato padronizado de *P. incarnata* (375 mg/kg), verificou-se efeito ansiolítico comparável ao diazepam (1.5 mg/kg). Esse efeito foi antagonizado por flumazenil e não por WAY-100 635, um antagonista de receptores serotoninérgicos 5HT_{1A} (Grundmann *et al.* 2008).

Elsas e colaboradores (2010) demonstraram que um extrato de *P. incarnata* induziu correntes diretas via canal GABA_A em neurônios piramidais da região CA1 do hipocampo e que este efeito é dependente da presença de GABA no extrato. Nesse mesmo estudo, os autores

verificaram que a administração de extratos de *P. incarnata* por 1 semana induziu comportamento ansiogênico em camundongos, sem alterar a atividade motora.

Passiflora incarnata: estudos clínicos

Akhondzadeh *et al.* (2001a) demonstraram a eficácia ansiolítica de um extrato das partes aéreas de *P. incarnata* (45 gotas/dia), comparável ao oxazepam (30 mg/dia), no tratamento de ansiedade generalizada. O extrato apresentou um início de ação mais lento, porém, não foram relatados prejuízo nas funções cognitivas e no desempenho no trabalho durante o uso, ao contrário do oxazepam. Também foi demonstrado que pacientes tratados com associação de *P. incarnata* (60 gotas/dia) e clonidina (0,8 mg/dia) tiveram sintomas de ansiedade mais leves do que aqueles tratados somente com clonidina (0,8 mg/dia), durante o processo de detoxificação de drogas opióides (Akhondzadeh *et al.* 2001b). Em ambos os estudos foi utilizado o extrato comercial PassipayTM (Iran Darouk), sem descrição da preparação e padronização do extrato.

Um estudo randomizado comparou a eficácia da administração de PassipayTM (0,04 mg/kg/dia) e de metilfenidato (1 mg/kg/dia) durante 8 semanas em 34 crianças com diagnóstico de distúrbio déficit de atenção/hiperatividade TDAH. Ambos os tratamentos apresentados foram eficazes e o grupo que recebeu o extrato de *P. incarnata* apresentou menor incidência de efeitos adversos como ansiedade, irritabilidade e perda de apetite do que o grupo metilfenidato (Akhondzadeh *et al.* 2005).

Em um estudo clínico realizado em 60 indivíduos, verificou-se que essa mesma preparação reduziu a ansiedade pré-operatória quando administrada 90 minutos antes da realização da cirurgia. Além disso, esse tratamento não desencadeou comprometimento psicomotor pós-anestesia (Moyafegh *et al.* 2008).

Fiss *et al.* (2006) realizaram um estudo clínico, multicêntrico, prospectivo, duplo-cego randomizado, que avaliou a eficácia de uma formulação constituída de *P. incarnata*, *Crataegus oxyacantha* e *Salix alba* e outra, de *P. alata*, *Crataegus oxyacantha* e *Erythrina mulungu* em pacientes portadores de insônia e ansiedade leves. Ambas as formulações foram efetivas na redução dos sintomas dos pacientes.

No entanto, em 2008, uma revisão sistemática de trabalhos relativos à efetividade e segurança do uso de extratos *P. incarnata* concluiu que a garantia da eficácia destes extratos para o tratamento da ansiedade em seres humanos depende de estudos mais aprofundados (Miya-saka *et al.* 2008).

Passiflora actinia

Os extratos hidroetanólico (45%) (100 e 300 mg/kg) e metanólico (300 e 600 mg/kg) de *P. actinia* apresentaram efeito sedativo em camundongos quando administrados pela via intraperitoneal (Santos *et al.* 2005). Lolli *et al.* (2006) demonstraram que esta espécie também apresenta efeito ansiolítico: quando administrados pela via oral,

Tabela 1. Efeito da administração de doses repetidas de um extrato aquoso nebulizado de *P. alata* no labirinto em cruz elevado, em ratos. Tratamentos: SAL (solução salina, 1 mL/1000g, v.o.), PAQ300 (extrato aquoso de *P. alata*, 300 mg/kg, v.o.) e DZP (diazepam, 2 mg/kg, v.o.). Resultados são expressos pelas medianas e respectivos intervalos interquartis (parênteses). Asterisco indica diferença significativa em relação ao grupo SAL (Kruskal-Wallis; $H_{(2,24)} = 7,583$, $p=0,023$).

Tratamentos	Tempo de permanência (%)	
	Braços Abertos	Braços Fechados
SAL (n=8)	50,5 (28,5-77,0)	49,5 (23,0- 71,5)
DZP (n=8)	37,5 (12,5- 44,0)	62,5 (56,0- 87,5)
PAQ300 (n=9)	12,0 (3,0- 26,0)*	88,0 (74,0-97,0)*

tanto o extrato hidroetanólico (45%) (300 e 600 mg/kg) quanto o metanólico (100 e 300 mg/kg), apresentaram efeito no labirinto em cruz elevado, em camundongos; nas doses mais altas, ambos os extratos aumentaram o tempo de sono induzido por pentobarbital, indicando um efeito sedativo. Nesse caso, o efeito ansiolítico de ambos os extratos foi revertido pela pré-administração do antagonista benzodiazepínico flumazenil (10 mg/kg, i.p.), indicando que este é mediado pelo sistema benzodiazepínico-GABAérgico. O extrato metanólico (300 mg/kg), quando administrado em doses repetidas (2 vezes ao dia durante 7 dias), induziu o desenvolvimento de tolerância ao efeito ansiolítico. Nenhum dos extratos teve efeito sobre a memória (aquisição ou retenção).

Santos *et al.* (2005) observaram efeito catatônico, em camundongos, após a administração dos extratos metanólico e hidroetanólico (45 %) (300 mg/kg, i.p.) de *P. actinia*. Esse mesmo efeito foi observado para todas as frações purificadas a partir do extrato metanólico. Segundo esses autores, o efeito catatônico não parece estar relacionado à presença de flavonóides ou alcalóides no extrato. Eles consideraram que o efeito pode estar relacionado às saponinas. No entanto, não existem relatos da presença destes metabólitos nessa espécie.

Passiflora alata

Vários estudos pré-clínicos demonstrando o efeito depressor de *P. alata* sobre o Sistema Nervoso Central foram publicados. A administração intraperitoneal de um extrato fluido (75 e 150 mg/kg) prolongou o tempo de sono induzido por pentobarbital, reduziu a atividade motora espontânea e apresentou discreto efeito anti-convulsivante em camundongos (Oga *et al.* 1984). Em doses maiores (100 e 300 mg/kg), o extrato fluido, bem como uma fração aquosa obtida deste (100, 300 e 600 mg/kg) apresentou efeito sedativo caracterizado pela redução da atividade motora observada no labirinto em cruz elevado, no campo aberto e no teste da suspensão da cauda, em camundongos (Romanini *et al.* 2006). Foi verificada, também, a ação ansiolítica de extratos aquosos e hidroetanólicos das folhas de *P. alata* (100 e 150 mg/kg, i.p.) em ratos (Petry *et al.* 2001, De Paris *et al.* 2002,

Barbosa *et al.* 2008). Pela via oral, o mesmo efeito foi observado, porém em doses mais elevadas (640 e 800 mg/kg) (Reginatto *et al.* 2006).

Estudos com associação entre *P. alata* e *V. officinalis* (300 e 600 mg/kg) demonstraram, em ratos, efeito sedativo caracterizado pela redução da atividade motora. Efeito ansiolítico foi verificado somente após 15 dias de tratamento (20 mg/kg) (Otobone *et al.* 2005).

Nosso grupo de pesquisa também estuda o efeito central de extratos de *P. alata* obtidos a partir de diferentes processos de extração, bem como de frações enriquecidas em saponinas e flavonóides, cujos resultados obtidos serão sumarizados a seguir.

A administração aguda, em camundongos, de um extrato aquoso nebulizado das partes aéreas de *P. alata*, caracterizado em 2,6 % de flavonóides, provocou efeito hipnótico (300 mg/kg, v.o.) e hipotérmico (300 e 600 mg/kg, v.o.), não sendo observados efeitos ansiolítico e sedativo. Quando avaliada em ratos, a administração aguda desse extrato, surpreendentemente, resultou em uma tendência a um efeito ansiogênico para a dose de 300 mg/kg, que foi confirmada após administração diária por um período de 14 dias (Tab. 1; Fenner 2006).

Por outro lado, a administração aguda de um extrato hidroetanólico (EXT), além do efeito hipnótico-sedativo, causou efeito do tipo ansiolítico (300 mg/kg, v.o.) no labirinto em cruz elevado, o qual foi bloqueado pela administração de flumazenil (6 mg/kg, i.p.) (Fig. 5). Porém, esse extrato em concentrações até 1000 µg/mL não deslocou a ligação de [³H]-flunitrazepam, indicando que o efeito ansiolítico é mediado pelo sítio benzodiazepínico, mas não pela interação direta das substâncias presentes no extrato com este sítio (Provensi 2007).

Passiflora edulis

Esta espécie apresentou efeito depressor do sistema Nervoso Central em roedores (Bruschi *et al.* 2002). Extratos hidroetanólico (40%) e aquoso, nas doses de 50, 100 e 150 mg/kg i.p., apresentaram efeito ansiolítico no labirinto em cruz elevado, em ratos (Petry *et al.* 2001, De Paris *et al.* 2002). Em outro estudo foi verificado o efeito ansiolítico do extrato metanólico (75, 200 e 300 mg/kg, v.o.) no labirinto em cruz elevado, em camundongos (Dhawan *et al.* 2001a). Também foi verificado um efeito ansiolítico em ratos, após a administração oral de um extrato aquoso nebulizado nas doses de 400 e 800 mg/kg (Reginatto *et al.* 2006). Coleta *et al.* (2006) também verificaram efeito ansiolítico para o extrato aquoso de *P. edulis* em camundongos.

Usando o ensaio de discriminação claro/escuro, Sena e colaboradores (2009) verificaram efeito do tipo ansiolítico para o extrato aquoso bruto e para as frações butanólica e aquosa residual obtidas do pericarpo de *P. edulis*. Para o extrato bruto ainda foi verificado efeito sedativo. A análise da constituição química desse extrato e frações indicou a predominância de C-glicosilflavonoides.

Recentemente, Deng e colaboradores (2010) verificaram atividade ansiolítica após a administração do extrato

etanólico (300 mg/kg and 400 mg/kg), fração butanólica (125 mg/kg and 200 mg/kg), extrato aquoso (200 mg/kg and 300 mg/kg). Em doses mais altas foi verificado efeito sedativo para fração butanólica (300 mg/kg) e extrato etanólico (400 mg/kg). A mesma relação entre dose e efeito foi observada para a isoorientina (isolada do extrato etanólico). Na dose de 20 mg/kg, verificou-se efeito ansiolítico e nas doses de 40 e 80 mg/kg, efeito sedativo. Dessa forma os autores acreditam que os flavonóides sejam os principais responsáveis pelas atividades observadas para os extratos.

Substâncias isoladas e ação central

Apesar do volume de estudos existentes para o gênero *Passiflora*, ainda não está claro quais são as substâncias responsáveis pela ação central. Soulimani *et al.* (1997) investigaram o efeito ansiolítico de misturas de constituintes de *P. incarnata* em diferentes dosagens: alcalóides (harmano, harmina, harmalina e harmol) e maltol, flavonóides (vitexina, isovitexina, orientina e isoorientina) e maltol, bem como maltol isoladamente. Nenhum dos tratamentos empregados foi efetivo.

O derivado flavonol crisina, um ligante benzodiazepínico isolado de *P. caerulea* (Medina *et al.* 1990), também foi cogitado como constituinte ativo de *P. incarnata*. De fato, a crisina isoladamente apresentou atividade ansiolítica (Wolfman *et al.* 1994, Zanolini *et al.* 2000); contudo Speroni *et al.* (1996b) não detectaram a presença deste flavonóide em ambas as espécies, mesmo em traços (1

ppm). Brown e colaboradores (2007) também verificaram efeito do tipo ansiolítico para a crisina (2 mg/kg, i.p.) o qual foi bloqueado pela co-administração de flumazenil (3 mg/kg, i.p.)

Um derivado benzoflavônico tri-substituído isolado de *P. incarnata* foi ativo no labirinto em cruz elevado (10 mg/kg, v.o.) (Dahwan *et al.* 2001c). Também foram relatadas: ação na reversão da tolerância e dependência de psicotrópicos como morfina, nicotina, álcool, diazepam e Δ -9-tetraidrocanabinol; aumento da libido e virilidade em ratos machos de dois anos de idade (Dahwan *et al.* 2004). Recentemente Holbic e colaboradores (2010) avaliaram a presença desse composto em matérias primas provenientes da Índia, Itália e França. Somente no material italiano foi possível verificar traços desse composto que, por isso, não pode ser considerado a substância ativa dessa espécie.

Coleta *et al.* (2006) demonstraram efeito ansiolítico para o extrato aquoso de *P. edulis* e uma fração de flavonóides purificada a partir desse extrato. A continuação do fracionamento conduziu ao isolamento do flavonol luteolina-7-O-2-ramnosilglicosídeo, o qual apresentou efeito ansiolítico sem comprometimento da atividade motora dos animais.

O efeito central, em roedores, de frações enriquecidas em flavonóides e saponinas obtidas das partes aéreas de *P. alata* foi estudado por Provensi (2007). As duas frações apresentaram efeito do tipo ansiolítico no labirinto em cruz elevado, em doses variando de 300 a 900

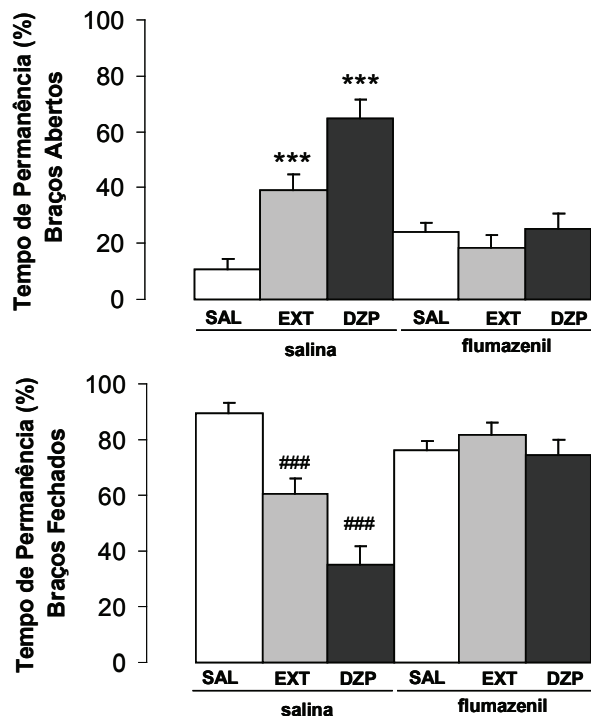


Figura 5. Efeito da administração de flumazenil (6 mg/kg, i.p.) no efeito do extrato hidroetanólico 70% de *P. alata* (EXT 300 mg/kg, v.o.) e diazepam (DZP - 2 mg/kg, v.o.) observado no labirinto em cruz elevado. Resultados expressos como média dos percentuais individuais + erro padrão (n= 12-13 animais/grupo). *** Diferença significativa em relação ao grupo controle (SAL+SAL) (ANOVA de duas vias, interação tratamento x pós-tratamento $F_{(2,72)}=14,629$, $p<0,001$). ### Diferença significativa em relação ao grupo controle (SAL+SAL), (ANOVA de duas vias, interação tratamento x pós-tratamento $F_{(2,72)}=14,693$, $p<0,001$).

mg/kg, pela via oral (Tab. 2). A fração de flavonóides também apresentou efeito hipnótico-sedativo. Estudos *in vitro*, por esse autor, demonstraram que as frações (CI₅₀ flavonóides= 181,2 µg/mL; CI₅₀ saponinas= 23,4 µg/mL) deslocaram a ligação específica de [³H]-TBOB em membranas sinaptossomais de córtex de ratos adicionadas de GABA (0,3 µM), indicando uma modulação positiva do canal de cloreto ativado por GABA. Porém, esse efeito não é mediado pelo sítio benzodiazepínico uma vez que ambas as frações não deslocaram a ligação de [³H]-flunitrazepam em concentrações até 300 µg/mL.

Atividade antioxidante

Foi verificada atividade antioxidante do suco de *P. edulis* (17,2 µM equivalentes de Trolox/mL), a qual pode estar relacionada com a fração lipofílica, constituída majoritariamente por carotenóides e polifenóis (Talcott *et al.* 2003).

Rudnicki *et al.* (2007a) demonstraram atividade antioxidante de extratos hidroetanólicos (40%) de *P. alata* e *P. edulis* (1-10 µg/mL). A capacidade antioxidante do extrato de *P. alata* (0,52 mM) foi superior a apresentada pelo extrato de *P. edulis* (0,23 mM). Foi observada uma relação linear entre a capacidade antioxidante e o conteúdo de fenóis totais de ambos os extratos (171 µg/g extrato *P. alata* e 92,5 µg/g para *P. edulis*) indicando que os compostos fenólicos são os principais componentes responsáveis pela atividade. Para estes mesmos extratos (1 µg/mL), também foi verificado por esses autores um efeito protetor frente ao dano oxidativo induzido por sulfato de ferro em fatias de fígado.

Adicionalmente, foi relatado um efeito protetor frente ao dano oxidativo hepático induzido por tetracloreto de carbono em ratos tratados com extrato aquoso de *P. alata* (1 e 5 mg/kg, v.o.) durante 30 dias (Rudnicki *et al.* 2007b).

Ferreres e colaboradores (2007) também demonstraram, para o extrato de *P. edulis*, a capacidade antioxidante frente a radicais DPPH e uma série de espécies reativas de oxigênio (como radicais superóxido e hidroxila).

Atividade antiinflamatória

A administração intraperitoneal de um extrato aquoso de *P. edulis* (250 mg/kg) resultou em um efeito antiinflamatório, caracterizado pela inibição da migração leucocitária na cavidade pleural associada a um bloqueio da atividade da enzima mieloperoxidase, redução dos níveis de óxido nítrico, fator de necrose tumoral *alfa* (TNF α) e interleucina 1-*beta* (IL-1 β) em um modelo de pleurisia induzida pela injeção intrapleural de carragenina. Esse mesmo extrato (250-500 mg/kg, i.p.) também inibiu a migração leucocitária na pleurisia induzida por bradicinina, histamina e substância P (Montanher *et al.* 2007, Vargas *et al.* 2007). Resultados semelhantes foram obtidos através da administração subcutânea do extrato aquoso (100 mg/kg), e das frações butanólica (50 mg/kg) e do resíduo aquoso (100 mg/kg) obtidas da partição do extrato bruto (Benicá *et al.* 2007).

Tabela 2. Efeito da fração de saponinas (SAP) e fração de flavonóides (FLA) obtidas a partir do extrato aquoso de *P. alata* no labirinto em cruz elevado, em camundongos. Tratamentos: SAL (solução salina, 1 mL/1000g, v.o.), SAP (fração enriquecida em saponinas de *P. alata*, 300, 600 e 900 mg/kg, v.o.), FLA (fração enriquecida em flavonóides, 300 mg/kg, v.o.) e DZP (diazepam, 2 mg/kg, v.o.). Resultados expressos como média \pm desvio padrão. Diferenças estatisticamente significativas determinadas por ANOVA, seguida de teste de Student Newman Keuls. *p<0,001 (F_(5,56) = 9,652); #p<0,001 (F_(5,56) = 9,600); §p<0,001 (F_(5,56) = 8,460); \$p<0,001 (F_(5,56) = 8,273) quando comparados aos respectivos grupos controle (SAL).

Tratamentos	Tempo de permanência (%)	
	Braços Abertos	Braços Fechados
SAL (n=10)	21,5 \pm 12,1	79,4 \pm 12,1
SAP300 (n=10)	18,8 \pm 9,9	81,2 \pm 9,9
SAP600 (n=9)	46,1 \pm 16,5*	53,9 \pm 16,5 [#]
SAP900 (n=9)	43,6 \pm 14,7*	56,5 \pm 14,7 [#]
FLA (n=8)	40,4 \pm 13,4*	59,6 \pm 13,4 [#]
DZP (n=10)	52,1 \pm 10,1*	47,9 \pm 10,1 [#]

Também para o extrato aquoso de *P. alata* (100 – 300 mg/kg, i.p.), foi descrita atividade antiinflamatória de modo similar a *P. edulis* (Vargas *et al.* 2007).

Atividade cicatrizante

No interior do Brasil, o cataplasma feito com folhas de *P. edulis* é usado como cicatrizante, para tratar infecções e inflamações cutâneas (Gonçalves Filho *et al.* 2006). O extrato hidroetanólico (70%) de *P. edulis* (250 mg/kg) quando administrado peroperatório na cavidade peritoneal de ratos influenciou favoravelmente a cicatrização de gastrorrafias (Da Silva *et al.* 2006), laparotomias medianas (Gomes *et al.* 2006) e anastomoses colônicas (Bezerra *et al.* 2006). Ainda, foi observada uma melhora na cicatrização da bexiga de ratos quando o extrato foi administrado pela via intraperitoneal 250 mg/kg pós-operatório (Gonçalves Filho *et al.* 2006). A aplicação tópica diária do extrato hidroetanólico (70%) de *P. edulis* (1 mL) não apresentou efeito significativo macroscopicamente na cicatrização de feridas cutâneas dorsais em ratos; entretanto, microscopicamente, observou-se um aumento na colagenização e proliferação de fibroblastos nessas feridas (Garros *et al.* 2006).

Atividade antimicrobiana

Foi verificada atividade antibacteriana para o extrato metanólico de *P. incarnata* (concentração inibitória mínima igual a 50 µg/mL) frente a *Helicobacter pylori*, bactéria relacionada ao desenvolvimento de gastrite e úlcera péptica (Mahady *et al.* 2005).

Pelegrini *et al.* (2006) descrevem a purificação e caracterização de um peptídeo (Pe-AFP1) com peso molecular de 5 kDa e estrutura bastante semelhante a 2S-albumina. Este peptídeo inibiu o desenvolvimento de fungos filamentosos: *Trichoderma harzianum*, *Fusarium oxysporum* e *Aspergillus fumigatus*, com valores de concentração inibitória 50% (CI₅₀) de 32, 34 e 40 µg/mL, respectivamente. Não foi verificada atividade anti-

fúngica frente a *Rhizoctonia solani*, *Paracoccidioides brasiliensis* e *Candida albicans*.

Extratos obtidos a partir das folhas e frutos de *P. foetida* apresentaram atividade antimicrobiana frente a *Pseudomonas putida*, *Vibrio cholerae*, *Shigella flexneri* e *Streptococcus pyogenes* (Moanasundari *et al.* 2007).

Ação sobre o sistema respiratório

O extrato metanólico das folhas de *P. incarnata* (100 e 200 mg/kg, v.o.) exibiu atividade antitussígena no modelo de tosse induzidas por dióxido de enxofre, em camundongos (Dahwan *et al.* 2002). O mesmo extrato, em um regime de tratamento de 7 dias, (100 mg/kg, v.o.), apresentou atividade espasmolítica em cobaias, num modelo de dispnéia induzida por cloridrato de acetilcolina (Dahwan *et al.* 2003).

Atividade anti-hipertensiva

Ichimura *et al.* (2006) observaram que a administração oral do extrato metanólico de *P. edulis* (10 e 50 mg/kg) resultou na redução da pressão sistólica em ratos espontaneamente hipertensos. Os autores sugerem que este efeito esteja relacionado, pelo menos em parte, à ação vasodilatadora de polifenóis presentes no extrato, como a luteolina e seus glicosídeos.

Efeito hipolipidemiante

O extrato aquoso de *P. alata* (1000 mg/kg, v.o.), administrado três vezes por semana a ratos, não modificou significativamente os níveis de colesterol LDL, mas alterou o metabolismo lipídico, aumentando significativamente os níveis de colesterol HDL sem alterar a concentração de colesterol total (Doyama *et al.* 2005).

Chau & Huang (2005) avaliaram em hamsters o efeito de uma dieta hipercolesterolêmica contendo 5 % de uma fração enriquecida em fibras insolúveis (pectinas), obtida a partir das sementes de *P. edulis*. O consumo dessa fração reduziu os níveis séricos de triglicerídeos e colesterol total, fato que pode ser atribuído, ao menos em parte, ao aumento da excreção de colesterol, ácidos biliares e lipídeos totais nas fezes.

Em um estudo clínico piloto conduzido numa amostra de 19 mulheres (30-60 anos) com altos níveis de colesterol (acima de 200 mg/dL) que receberam 30 g de farinha da casca de *P. edulis* (rica em pectinas) por 60 dias, verificou-se uma redução significativa nos níveis de colesterol LDL e colesterol total (Ramos *et al.* 2007).

Outras atividades

O extrato aquoso de *P. edulis* apresentou atividade antiherpética frente às cepas HSV-1, KOS e 29-R, com bons índices de seletividade (Muller *et al.* 2007).

Toxicidade

Os estudos de toxicidade de espécies do gênero *Passiflora* são escassos e preponderantemente observados em animais. Um extrato etanólico de *P. alata* apresentou DL₅₀

de 456 mg/kg, i.p., em camundongos (Oga *et al.* 1984). Um extrato aquoso dessa espécie, quando administrado na dose de 800 mg/kg/dia (v.o.) não apresentou toxicidade reprodutiva durante a gestação de ratas (Amaral *et al.* 2001). Nosso grupo de pesquisa avaliou a toxicidade aguda e de doses repetidas (300 mg/kg, v.o.) de um extrato aquoso liofilizado de *P. alata*. Quando considerados letalidade, parâmetros bioquímicos, histológicos e hematológicos, e sinais físicos gerais, o extrato apresentou uma toxicidade considerada baixa. No entanto, a administração de doses repetidas aos ratos prejudicou o desenvolvimento ponderal, o que poderia representar um indicio de toxicidade. Além disso, a administração aguda do extrato (150 – 600 mg/kg, v.o.) provocou aumento significativo no índice e frequência de dano no DNA em células de cérebro, fígado e sangue periférico e medula de camundongos avaliados no ensaio cometa alcalino e teste de micronúcleo (Fenner 2006, Boeira *et al.* 2010).

Não foi verificado efeito toxicogenético para *P. incarnata* quando ensaiada em sistemas de estudo mutagênico de curto prazo, tanto *in vitro*- modelo de *Aspergillus nidulans* D-30, que detecta dano primário ao DNA – quanto *in vivo* - ensaio de indução de micronúcleos em camundongos, que detecta efeitos clastogênicos e aneugênicos (Parra *et al.* 2002).

Um estudo toxicológico pré-clínico indicou a baixa toxicidade de um fitoterápico existente no mercado nacional, constituído da associação de *P. alata*, *Erythrina mulungu*, *Leptolobium elegans* e *Adonis vernalis*, na forma de solução e de cápsulas (De Mello *et al.* 2007a).

Uma outra formulação composta de *P. incarnata*, *Salix alba* e *Crataegus oxycantha*, também não causou efeitos tóxicos durante a gravidez ou na fertilidade de ratas Wistar (De Mello *et al.* 2007b).

Em humanos, há o relato de um paciente com alergia a *P. alata* e *Rhamnus purshiana*, cuja sensibilização foi confirmada pelo teste de reação na pele e por *Western blot*. Dessa forma, foi possível determinar uma associação causa-efeito entre as plantas (alergenos) e as doenças respiratórias do paciente (Giavina-Bianchi *et al.* 1997).

AGRADECIMENTOS

Aos alunos de iniciação científica, mestrandos e doutorandos que participaram com seu entusiasmo e dedicação aos projetos de nosso grupo de pesquisa cujos resultados estão citados nesse capítulo. Agradecemos aos professores Drs. Gilson R. P. Moreira (Departamento de Zoologia, UFRGS, Brasil) e Cláudio Mondin (Instituto de Biociências, PUC-RS, Brasil) pela localização, coleta e identificação das espécies. Às agências de fomento que contribuíram com bolsa e/ou financiamento nas diversas etapas dos projetos relacionados: IFS (Suécia) e CNPq, CAPES, FAPERGS e PPGCF/UFRGS (Brasil).

REFERÊNCIAS

ABOURASHED, E.A., VANDERPLANK, J.R. & KHAN, I.A. 2002. High-speed extraction and HPLC fingerprinting of medicinal plants – I.

- Application to *Passiflora* flavonoids. *Pharmaceutical Biology*, 40: 81-91.
- AKHONDZADEH, S., NAGHAVI, H.R., VAZIRIAN, M., SHAYEGANPOUR, A., RASHIDI, H. & KHANI, M. 2001a. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26: 363-367.
- AKHONDZADEH, S., KASHANI, L., MOBASRI, M., HOSSEINI, S.H., NIKZAD, S. & KHANI, M. 2001b. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 26: 369-373.
- AKHONDZADEH, S., MOHAMMADI, M.R. & MOMENI, F. 2005. *Passiflora incarnata* in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Therapy*, 2(4): 609-614.
- AMARAL, K.M., SCHENKEL, E.P. & LANGELOH, A. 2001. Avaliação da toxicidade reprodutiva dos extratos aquosos liofilizados de *Passiflora alata* Dryander e *Passiflora edulis* Sims em ratos Wistar. *Acta Farmacêutica Bonarense*, 20(3): 215-220.
- BARBOSA, P.R., VALVASSORI, S.S., BORDIGNON, C.L. JR, KAPPEL, V.D., MARTINS, M.R., GAVIOLI, E.C., QUEVEDO, J. & REGINATTO, F.H. 2008. The aqueous extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* reduce anxiety-related behaviors without affecting memory process in rats. *Journal of Medicinal Food*, 11(2):282-8.
- BENINCÁ, J.P., MONTANHER, A.B., ZUCOLOTTI, S.M., SCHENKEL, E.P. & FRÖDE, T.S. 2007. Evaluation of the anti-inflammatory efficacy of *Passiflora edulis*. *Food Chemistry*, 104(3): 1097-1105.
- BEZERRA, J.A., CAMPOS, A.C., VASCONCELOS, P.R., NICARETA, J.R., RIBEIRO, E.R., SEBASTIAO, A.P., URDIALES, A.I., MOREIRA, M. & BORGES, A.M. 2006. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de anastomose colônica em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21(3): 16-25.
- BIRK, C.D., PROVENSÍ, G., REGINATTO, F.H., SCHENKEL, E.P. & GOSMANN, G. 2005. TLC fingerprints of flavonoids and saponins from *Passiflora* species. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies*, 28: 2285-2291.
- BLUMENTHAL, M., GOLDBERG, A. & BRINCKMANN, J. 2000. Herbal Medicine— Expanded Commission E Monographs. Newton: American Botanical Council.
- BOKSTALLER, S. & SCHMIDT, P.C. 1997. A comparative study on the content of passionflower flavonoids and sesquiterpenes from Valerian roots extracts in pharmaceutical preparations by HPLC. *Pharmazie*, 52: 552-557.
- BOMBARDELLI, E., BONATTI, A., GABETTA, B., MARTINELLI, E. & MUSTICH, G. 1975. Passiflorine, a new glycoside from *Passiflora edulis*. *Phytochemistry*, 14: 2661-2665.
- BROWN, E., HURD, N.S., MCCALL, S., CEREMUGA, T.E. 2007. Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat. *AANA*, 75(5):333-337.
- BOEIRA, J.M., FENNER, R., BETTI, A.H., PROVENSÍ, G., LACERDA, A., BARBOSA, P.R., GONZÁLEZ, F.H., CORRÊA, A.M., DRIEMEIER, D., DALL'ALBA, M.P., PEDROSO, A.P., GOSMANN, G., DA SILVA, J., RATES, S.M. 2010. Toxicity and genotoxicity evaluation of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 128(2): 526-532.
- BRUSCHI, M.L., CARDOSO, M.L.C. & MILANI, H. 2002. Avaliação farmacológica de um extrato de *Passiflora edulis* variedade flavicarpa. *Revista de Ciências Farmacêuticas*, 23(2): 263-276.
- CAPASSO, A. & SORRENTINO, L. 2005. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kawa kawa and *Passiflora* extracts combination. *Phytomedicine*, 12: 39-45.
- CERVI, A.C. 2006. O gênero *Passiflora* L. (Passifloraceae) no Brasil, espécies descritas após o ano de 1950. *Adumbrationes ad Summae Editionem*, 16: 1-5.
- CHAU, C.F. & HUANG, Y.L. 2005. Effects of the insoluble fiber derived from *Passiflora edulis* seed on plasma and hepatic lipids and fecal output. *Molecular Nutrition and Food Research* 49(8): 786-790.
- CHRISTENSEN, J. & JAROSZEWSKI, J.W. 2001. Natural glycosides containing allopyranose from the passion fruit plant and circular dichroism of benzaldehyde cyanohydrin glycosides. *Organic Letters*, 12: 2193-5.
- COLETA, M., BATISTA, M.T., CAMPOS, M.G., CARVALHO, R., COTRIM, M.D., LIMA T.C. & CUNHA, A.P. 2006. Neuropharmacological evaluation of the putative anxiolytic effects of *Passiflora edulis* Sims, its sub-fractions and flavonoid constituents. *Phytotherapy Research*, 20(12): 1067-1073.
- CONRADO, D.J., FRONZA, T., PAIVA, R.M., DRESCH, A.P., GEREMIAS, D., FENNER, R., VIANA, A.F. & RATES, S.M.K. 2003. Aspectos químicos, farmacológicos e emprego terapêutico do gênero *Passiflora* (Maracujá). *Revista Afars 15*: 14-19.
- CRONQUIST, A. 1981. *An Integrated System of Classification of Flowering Plants*. New York: Columbia University Press.
- DA SILVA, J.R.S., CAMPOS, A.C.L., FERREIRA, L.M., ARANHA-JUNIOR, A.A., THIEDE, A., ZAGO-FILHO, L.A., BERTOLI, L.C., FERREIRA, M., TRUBIAN, P.S. & FREITAS, A.C.T. 2006. Efeito do extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de gastrorrafias em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21(2): 50-58.
- DE MELLO, F.B., LANGELOH, A. & DE MELLO, J.R.B. 2007a. Study of the toxicity and efficacy in wistar rats of a phytoterapic used as sedative and/or anxiolytic. *Latin American Journal of Pharmacy*, 26(1): 191-200.
- DE MELLO, F.B., LANGELOH, A. & DE MELLO, J.R.B. 2007b. Pre-clinic toxicity of a phytoterapic containing *Passiflora alata*, *Erihina mulungu*, *Leptolobium elegans* and *Adonis vernalis*. *Latin American Journal of Pharmacy*, 26(2): 38-44.
- DE PARIS, F., PETRY, R.D., REGINATTO, F.H., GOSMANN, G., QUEVEDO, J., SALGUEIRO, J.B., KAPCZINSKI, F., ORTEGA, G. & SCHENKEL, E.P. 2002. Pharmacochemical study of aqueous extracts of *Passiflora alata* Dryander and *Passiflora edulis* Sims. *Acta Farmacêutica Bonarense*, 21(1): 5-8.
- DENG, J., ZHOU, Y., BAI, M., LI, H., LI, L. 2010. Anxiolytic and sedative activities of *Passiflora edulis* f. flavicarpa. *Journal of Ethnopharmacology*, 128(1):148-53.
- DERMARDEROSIAN, A. & BEUTLER, J.A. (Eds.). 2002. *The Review of Natural Products®*, Third Edition. St. Louis, Facts and Comparisons®. p. 547-550.
- DHAWAN, K., KUMAR, S. & SHARMA, A. 2001a. Comparative biological activity study on *Passiflora incarnata* and *P. edulis*. *Fitoterapia*, 72(6): 698-702.
- DHAWAN, K., KUMAR, S. & SHARMA, A. 2001b. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnata*. *Fitoterapia*, 72(8): 922-926.
- DHAWAN, K., KUMAR, S. & SHARMA, A. 2001c. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linnaeus. *Journal of Ethnopharmacology*, 78: 165-170.
- DHAWAN, K., KUMAR, S. & SHARMA, A. 2002. Antitussive activity of the methanol extract of *Passiflora incarnata* leaves. *Fitoterapia*, 73: 397-399.
- DHAWAN, K., KUMAR, S. & SHARMA, A. 2003. Antiasthmatic activity of methanol extract of leaves of *Passiflora incarnata*. *Phytotherapy Research*, 17(7): 821-822.
- DHAWAN, K., KUMAR, S. & SHARMA, A. 2004. *Passiflora*: a review update. *Journal of Ethnopharmacology*, 94(1): 1-23.
- DOYAMA, J.T., RODRIGUES, H.G., NOVELLI, E.L.B., CEREDA, E. & VILEGAS, W. 2005. Chemical investigation and effects of the tea of *Passiflora alata* on biochemical parameters in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 96: 371-374.
- ECHEVERRI, F., ARANGO, V., QUIÑONES, W., TORRES, F., ESCOBAR, G., ROSERO, Y. & ARCHBOLD, R. 2001. Passifloricins, polyketides alpha-pyrone from *Passiflora foetida* resin. *Phytochemistry*, 56(8):881-5.
- ELSAS, S.M., ROSSI, D.J., RABER, J., WHITE, G., SEELEY, C.A.,

- GREGORY, W.L., MOHR, C., PFANKUCH, T. & SOUMYANATH, A. 2010. *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method. *Phytomedicine*, 17(12): 940-949.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 1959. São Paulo: Siqueira.
- FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 1977. São Paulo: Andrei.
- FENNER, R. 2006. *Avaliação do efeito hipnótico/sedativo e ansiolítico de um extrato seco nebulizado de Passiflora alata Curtis (Passifloraceae)*. 105f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.
- FERRERES, F., SOUSA, C., VALENTÃO, P., ANDRADE, P.B., SEABRA, R.M. & GIL-IZQUIERDO, A. 2007 New C-deoxyhexosyl flavones and antioxidant properties of *Passiflora edulis* leaf extract. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(25):10187-10193.
- FISCHER, F.C., FUNG, S.Y. & LANKHORST, P.P. 1982. Cyanogenesis in Passifloraceae. II. Cyanogenic compounds from *Passiflora capsularis*, *P. warmingii* and *P. perfoliata*. *Planta Medica*, 45: 42-45.
- FISS, E., GUELERE PARIS, E., DE CASTRO BRANDÃO, D. & GHORAYEB, N. 2006. *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*, 63(9): 489-496.
- GARROS, I.D.; CAMPOS, A.C.; TAMBARA, E.M.; TENORIO, S.B.; TORRES, O.J.; AGULHAM, M.A.; ARAUJO, A.C., SANTIS-ISOLAN, P.M., OLIVEIRA, R.M. & ARRUDA, E.C. 2006. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21(3) 55-65.
- GIAVINA-BIANCHI, P.F.J., CASTRO, F.F., MACHADO, M.L. & DUARTE, A.J. 1997. Occupational respiratory allergic disease induced by *Passiflora alata* and *Rhamnus purshiana*. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 79(5): 449-454.
- GOMES, C.S., CAMPOS, A.C.L., TORRES, O.J.M., VASCONCELOS, P.R.L., MOREIRA, A.T.R., TENÓRIO, S.B., TÂMBARA, E.M., SAKATA, K., JÚNIOR, H.M. & FERRER, A.L.S 2006. Efeito do extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização da parede abdominal de ratos: estudo morfológico e tensiométrico. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21(2): 7-14.
- GONÇALVES-FILHO, A., TORRES, O.J.M., CAMPOS, A.C.L, TÂMBARA-FILHO, R., ROCHA, L.C.A., THIEDE, A., LUNEDO, S.M.C., BARBOSA, R.E.A., BERNHARDT, J.A. & VASCONCELOS, P.R.L. 2006. Efeito do extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização da bexiga em ratos: estudo morfológico. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21(2): 1-6.
- GRICE, I.D., FERREIRA, L.A. & GRIFFITHS, L.R. 2001. Identification and simultaneous analysis of harmaline, harmine, harmol, isovitexin, and vitexin in *Passiflora incarnata* extracts with a novel HPLC method. *Journal of Liquid Chromatography and Related Technology*, 24: 2513-2523.
- 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 Medica*, 74(15): 1769-1773.
- HOLBIK, M., KRASTEVA, S., MAYER, N., KÄHLIG, H., KRENN, L. 2010. Apparently no sedative benzoflavone moiety in passiflorae herba. *Planta Medica*, 76(7): 662-664.
- JORDÁN, M.J., GOODNER, K.L. & SHAW, P.E. 2002 Characterization of the aromatic profile in aqueous essence and fruit juice of yellow passion fruit (*Passiflora edulis* Sims f. *Flavicarpa degner*) by GC-MS and GC/O. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50(6):1523-8.
- ICHIMURA, T., YOMANAKA, A., ICHIBA, T., TOYOKAWA, T., KAMADA, Y., TAMAMURA, T. & MARUYAMA, S. 2006. Antihypertensive effect of an extract of *Passiflora edulis* rind in spontaneously hypertensive rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 70(3): 718-721.
- KIDOY, L., NYGAARD, A.M., ANDERSEN, O.M., PEDERSEN, A.T., AKSNES, S.W. & KIREMIRE, B.T. 1997. Anthocyanins in fruits of *Passiflora edulis* and *P. suberosa*. *Journal of Food Composition and Analysis*, 10: 49-54.
- LOLLI, L.F., SATO, C.M., ROMANINI, C.V., VILLAS-BOAS, L.B., SANTOS, C.A.M. & DE OLIVEIRA, R.M.W. 2006. Possible involvement of GABA_A-benzodiazepine receptor in the anxiolytic-like effect induced by *Passiflora actinia* extracts in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 111(2): 308-314.
- MAHADY, G.B., PENDLAND, S.L., STOIA, A., HAMIL, F.A., FABRICANT, D., DIETZ, B.M. & CHADWICK, L.R. 2005. *In vitro* susceptibility of *Helicobacter pylori* to botanical extracts used for the treatment of gastrointestinal disorders. *Phytotherapy Research*, 19(11): 988-991.
- MEDINA, J.H., PALADINI, A.C., WOLFMAN, C., LEVI, M., CALVO, D., DIAZ, L.E. & PEÑA, C. 1990. Chrysin, a naturally occurring monoflavonoid, recognizes benzodiazepine receptors and possesses anticonvulsant properties. *Biochemical Pharmacology*, 40: 2227-2232.
- MIYASAKA, L., ATALLAH, A. & SOARES, B. 2007. *Passiflora* for anxiety disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 1. Art. No.: CD004518. DOI: 10.1002/14651858.CD004518.pub2. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/reviews/en/ab004518.html>>. Acesso em: 28 maio 2010.
- MOANASUNDARI, C., NATARAJAN, D., SRINIVASAN, K., UMA-MAHESWARI, S. & RAMACHANDRAN, A. 2007. Antibacterial properties of *Passiflora foetida* L. – A common exotic medicinal plant. *African Journal of Biotechnology*, 6(23): 2650-2653.
- MONDIN, C.; MOREIRA, G.R.P. & CERVI, A. 2011. Sinopse das espécies de *Passiflora* L. (Passifloraceae) do Rio Grande do Sul, Brasil. *Revista Brasileira de Biociências*, 9(s1): 3-27.
- MONTANHER, A.B., ZUCOLOTTI, S.M., SCHENKEL, E.P. & FRÖDE, T.S. 2007. Evidence of anti-inflammatory effects of *Passiflora edulis* in an inflammation model. *Journal of Ethnopharmacology*, 109(2): 281-288.
- 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. *Journal of Medicine Food*, 11(2):282-288.
- MÜLLER, S. D., VASCONCELOS, S.B., COELHO, M. & BIAVATTI, M.W. 2005. LC and UV determination of flavonoids from *Passiflora alata* medicinal extracts and leaves. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 37: 399-403.
- MULLER, V., CHÁVEZ, J.H., REGINATTO, F.H., ZUCOLOTTI, S.M., NIRO, R., NAVARRO, D., YUNES, R.A., SCHENKEL, E.P., BARRARDI, C.R.M., ZANETTI, C.R. & SIMÕES, C.M.O. 2007. Evaluation of antiviral activity of South American plant extracts against herpes simplex virus type 1 and rabies virus. *Phytotherapy Research*, 21(10): 970-974.
- 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 and Alternative Medicine*, 7: 26-31.
- OGA, S., DE FREITAS, P.C., SILVA, A.C.G. & HANADA, S. 1984. Pharmacological trials of crude extract of *Passiflora alata*. *Planta Medica*, 27: 303-306.
- OLAFSDOTTIR, E.S., JOERGENSEN, L.B. & JAROSZEWSKI, J.W. 1992. Natural cyclopentenoid cyanohydrin glycosides. Part 14. Substrate specificity in the biosynthesis of cyclopentenoid cyanohydrin glucosides. *Phytochemistry*, 31: 4129-4134.
- OTOBONE, F.J., MARTINS, J.V.C., TROMBELLI, M.A., ANDREATINI, R. & AUDI, E.A. 2005. Anxiolytic and sedative effects of a combined extract of *Passiflora alata* Dryander and *Valeriana officinalis* L. in rats. *Acta Scientiarum – Health Sciences*, 27(2): 145-150.
- PARAFITT, K (ED.). 1999. *Martindale: The complete drug reference*. London, Pharmaceutical Press, 2315p.
- PARRA, A.V., RUIZ, R.A., GONZÁLEZ, V.A., BADELL, J.B., LÓPEZ, A.G., FERRER, J.P. & MICHELENA, M.D. 2002. *Passiflora incarnata*

- L. y *Senna alata* (L) Roxo: Estudio toxicogenético que emplea 2 sistemas de ensayo a corto plazo. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, 7(1): 27-31.
- PELEGRINI, P.B., NORONHA, E.F., MUNIZ, M.A.R., VASCONCELOS, I.M., CHIARELLO, M.D., OLIVEIRA, J.T.A. & FRANCO, O.L. 2006. An antifungal peptide from passion fruit (*Passiflora edulis*) seeds with similarities to 2S albumin proteins. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1764: 1141-1146.
- PEREIRA, C.A., YARIWAKE, J.H., LANÇAS, F.M., WAUTERS, J.N., TITS, M. & ANGENOT, L. 2004. A HPLC densitometric determination of flavonoids from *Passiflora alata*, *P. edulis*, *P. incarnata* and *P. caerulea* and comparison with HPLC method. *Phytochemical Analysis*, 15(4): 241-248.
- PETRY, R.D., SOUZA, K.C.B. DE, BASSANI, V.L., PETROVICK, P.R. & GONZÁLEZ-ORTEGA, G. 1998. Doseamento do teor de flavonóides totais em extratos hidroalcoólicos de *Passiflora alata* Dryander (maracujá). *Revista Brasileira de Farmácia*, 79: 7-10.
- PETRY, R.D., REGINATTO, F.H., DE-PARIS, F., GOSMANN, G., SALGUEIRO, J.B., QUEVEDO, J., KAPCZINSKI, F., GONZÁLEZ ORTEGA, G. & SCHENKEL, E.P. 2001. Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. *Phytotherapy Research*, 15: 162-164.
- PHARMACOPEIA DOS ESTADOS UNIDOS DO BRASIL. 1926. São Paulo: Companhia Editora Nacional.
- PROVENSÍ, G. 2007. *Investigação da atividade ansiolítica de Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae). 135f. Dissertação. (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)– Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.
- PROVENSÍ, GUSTAVO ; LOPES, D. V. ; FENNER, RAQUEL ; BETTI, ANDRESA HEEMANN ; DE COSTA, F. ; MORAIS E.C. ; GOSMANN, GRACE ; RATES, S. M. K. 2008. Participation of GABA-benzodiazepine receptor complex in the anxiolytic effect of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae). *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 27: 845-851,
- RAMOS, A.T., CUNHA, M.A.L., SABAA-SRUR, A.U.O., PIRES, V.C.F., CARDOSO, M.A.A., DINIZ, M.D.F.M. & MEDEIROS, C.C.M. 2007. Use of *Passiflora edulis* f. flavicarpa on cholesterol reduction. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*, 17(4): 692-597.
- REGINATTO, F.H., KAUFFMANN, C., SCHRIPEMA, J., GUILLAUME, D., GOSMANN, G. & SCHENKEL, E.P. 2001. Steroidal and triterpenoidal glucosides from *Passiflora alata*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 12: 32-36.
- REGINATTO, F.H., GOSMANN, G., SCHRIPEMA, J. & SCHENKEL, E.P. 2004. HPLC/UV Assay of quadrangulose, the major saponin from *Passiflora alata* leaves. *Phytochemical Analysis*, 15: 195-197.
- REGINATTO, F.H., DE-PARIS, F., PETRY, R.D., QUEVEDO, J., ORTEGA, G.G., GOSMANN, G. & SCHENKEL, E.P. 2006. Evaluation of anxiolytic activity of spray dried powders of two South Brazilian *Passiflora* species. *Phytotherapy Research*, 20(5): 348-351.
- ROMANINI, V., WESZ MACHADO, M., WEBER BIAVATTI, M. & DE OLIVEIRA, R.M.W. 2006. Evaluation of anxiolytic and antidepressant activities in mice with fluid extracts and aqueous fraction obtained from the leaves of *Passiflora alata*. *Acta Scientiarum – Helth Sciences*, 28(2): 159-164.
- RUDNICKI, M., OLIVEIRA, M.R., PEREIRA, T.V., REGINATTO, F.H., DAL-PIZZOL, F. & MOREIRA, J.C.F. 2007a. Antioxidant and antiglycation properties of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* extracts. *Food Chemistry*, 100(2): 719-724.
- RUDNICKI, M., SILVEIRA, M.M., PEREIRA, T.V., OLIVEIRA, M.R., REGINATTO, F.H., DAL-PIZZOL, F. & MOREIRA, J.C.F. 2007b. Protective effects of *Passiflora alata* extract pretreatment on carbon tetrachloride induced oxidative damage in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 45(4): 665-661.
- SENA, L.M., ZUCOLOTTI, S.M., REGINATTO, F.H., SCHENKEL, E.P., DE LIMA, T.C. 2009. Neuropharmacological activity of the pericarp of *Passiflora edulis* flavicarpa degener: putative involvement of C-glycosylflavonoids. *Experimental & Biological Medicine*, 234(8): 967-975.
- SHARIATI-RAD, S., NASSIRI-ASL, M. & ZAMANSOLTANI, F. 2007. Anticonvulsant effects of Pasipay (prepared from passion flower) by PTZ model in the mice. *Journal of Medicinal Plants*, 6(23): 40-45.
- SANTOS, K.C., SANTOS, C.A.M. & DE OLIVEIRA, R.M.W. 2005. *Passiflora actinia* Hooker extracts and fractions induce catalepsy in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 100: 306-309.
- SCHMIDT, P.C. & GONZÁLEZ-ORTEGA, G. 1993. Passionsblumenkraut: Bestimmung des Gesamtflavonoidgehaltes von Passiflorae herba. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 133: 4457-4466.
- SEIGLER, D.S., SPENCER, K.C., STATIER, W.S., CONN, E.E. & DUNN, J.E. 1982. Tetraphyllin B and epitetraphyllin B sulphates: novel cyanogenic glucosides from *Passiflora caerulea* and *P. alata-caerulea*. *Phytochemistry*, 21: 2277-2282.
- SEIGLER, D. S., PAULI, G. F., NAHRSTEDT, A & LEEN, R. 2002. Cyanogenic allosides and glucosides from *Passiflora edulis* and *Carica papaya*. *Phytochemistry*, 60(8): 873-82.
- 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. *Journal of Ethnopharmacology*, 57: 11-20.
- SPERONI, E. & MINGHETTI, A. 1988. Neuropharmacological activity of extract from *Passiflora incarnata*. *Planta Medica* 54: 488-491.
- SPERONI, E., BILLI, R., MERCATI, V., BONCOMPAGNI, E. & TOJA, E. 1996a. Sedative effects of crude extract of *Passiflora incarnata* after oral administration. *Phytotherapy Research*, 10: 92-94.
- SPERONI, E., BILLI, R., PERRELLINO, N.C. & MINGHETTI, A. 1996b. Role of chrysin in the sedative effects of *P. incarnata* L. *Phytotherapy Research*, 10: 98-100.
- TALCOTT, S.T., PERCIVAL, S.S., PITTET-MOORE, J. & CELORIA, C. 2003. Phytochemical composition and antioxidant stability of fortified yellow passion fruit (*Passiflora edulis*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51: 935-941.
- ULUBELEN, A., OKSUZ, S., MABRY, T.J., DELLAMONICA, G. & CHOPIN, J. 1982. C-glycosylflavonoids from *Passiflora pittieri*, *P. alata*, *P. ambigua* and *Adenia manii*. *Journal of Natural Products*, 45, 783.
- WAGNER, H., BLADT, S. & ZGAINSKI, E.M. 1984. *Plant Drug Analysis*. Berlin, Springer. 320p.
- WOLFMAN, C., VIOLA, H., PALADINI, A.C., DAJAS, F. & MEDINA, J.H. 1994. A. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora coerulea*. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 47: 1-4.
- VARGAS, A.J., GEREMIAS, D.S., PROVENSÍ, G., FORNARI, P.E., REGINATTO, F.H., GOSMANN, G., SCHENKEL, E.P. & FRÖDE, T.S. 2007. *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* spray-dried aqueous extracts inhibit inflammation in mouse model of pleurisy. *Fitoterapia*, 78(2): 112-119.
- YOSHIKAWA, K., KATSUTA, S., MIZUMORI, J. & ARIHARA, S. 2000a. Four cycloartane triterpenoids and six related saponins from *Passiflora edulis*. *Journal of Natural Products*, 63: 1229-1234.
- YOSHIKAWA, K., KATSUTA, S., MIZUMORI, J. & ARIHARA, S. 2000b. New cycloartane triterpenoids from *Passiflora edulis*. *Journal of Natural Products*, 63: 1377-1380.
- ZANOLI, P., AVALLONE, R. & BARALDI, M. 2000. Behavioural characterization of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia*, 71: 5117-5123.