

**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

**MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Passiflora alata*  
(MARACUJÁ-DOCE)**

Organização: Ministério da Saúde e ANVISA

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

**Brasília**

**2015**

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 FOLHAS E FLORES DA <i>PASSIFLORA ALATA</i> .....	8
FIGURA 2 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA DA ESPÉCIE <i>PASSIFLORA ALATA</i> NO BRASIL .....	9
FIGURA 3 FOLHAS E FLOR DA ESPÉCIE <i>PASSIFLORA ALATA</i> .....	10
FIGURA 4 ASPECTOS MACROSCÓPICOS E MICROSCÓPICOS DE <i>PASSIFLORA ALATA</i> .....	11
FIGURA 5 ASPECTOS MICROSCÓPICOS DE <i>PASSIFLORA ALATA</i> .....	13
FIGURA 6A) FOLHAS, FLOR E FRUTO DA <i>PASSIFLORA EDULIS</i> VAR. <i>FLAVICARPA</i> .....	14
FIGURA 7 A) PARTES DA PLANTA UTILIZADAS NOS ESTUDOS RELACIONADAS AO SNC B) DERIVADOS VEGETAIS PRODUZIDOS COM AS FOLHAS DA ESPÉCIE <i>P. ALATA</i> .....	22

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 ESPECIFICAÇÕES CROMATOGRÁFICAS PARA IDENTIFICAÇÃO POR CCD E CLAE DA <i>P. ALATA</i> .....	18
TABELA 2 COMPOSTOS QUÍMICOS IDENTIFICADOS PARA <i>P. ALATA</i> E CORRELAÇÃO COM ENSAIOS FARMACOLÓGICOS.....	20
TABELA 3 INFORMAÇÕES REFERENTES AO USO POPULAR .....	26
TABELA 4 ESTUDOS DE ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS <i>IN VITRO</i> DE EXTRATOS DE <i>P. ALATA</i>	29
TABELA 5 ESTUDOS DE ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS <i>IN VIVO</i> DE EXTRATOS DE <i>P. ALATA</i> ..	34
TABELA 6 INFORMAÇÕES AO PACIENTE A RESPEITO DO USO DE <i>P. ALATA</i> .....	43
TABELA 7 MEDICAMENTOS REGISTRADOS NA ANVISA COM PRINCÍPIO ATIVO <i>P. ALATA</i> .....	44
TABELA 8 DEPÓSITO DE PATENTE PARA A ESPÉCIE <i>P. ALATA</i> NO INPI .....	47

## LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLAE	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência
CG	Cromatografia Gasosa
CG/MS	Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrômetro de Massas
EH	Extrato Hidroetanólico
g	Gramma
I.P.	Intraperitoneal
Kg	Kilograma
LC	Cromatografia Líquida
MS	Espectrômetro de Massas
min	Minuto
mL	Mililitro
mg	Miligrama
N.D.	Não descrito
OMS	Organização Mundial da Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução
<i>R<sub>f</sub></i>	Fator de Retenção
SUS	Sistema Único de Saúde
<i>T<sub>r</sub></i>	Tempo de retenção
UV/Vis	Ultravioleta/Visível
V.O.	Via oral
V	Volume
µg	Micrograma

## SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO .....	8
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA .....	8
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA.....	8
1.3 FAMÍLIA .....	8
1.4 FOTO DA PLANTA.....	8
1.5 NOMENCLATURA POPULAR.....	8
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA.....	9
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS .....	9
2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS .....	10
2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL.....	10
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA .....	10
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA.....	12
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES .....	14
3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE.....	14
3.1 ESPÉCIE VEGETAL/DROGA VEGETAL.....	14
3.1.1 Caracteres Organolépticos .....	14
3.1.2 Requisitos de pureza .....	14
3.1.3 Granulometria .....	16
3.1.4 Prospecção fitoquímica .....	16
3.1.5 Testes físico-químicos.....	16
3.1.6 Testes de identificação .....	16
3.1.7 Testes de quantificação .....	17
3.2 DERIVADO VEGETAL .....	22

3.3 PRODUTO FINAL (MEDICAMENTO FITOTERÁPICO).....	23
3.3.1 Formas farmacêuticas.....	23
3.3.2 Testes específicos para cada forma farmacêutica .....	23
4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA .....	23
4.1 INFORMAÇÕES SOBRE USOS POPULARES/TRADICIONAIS .....	23
4.2 PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS .....	24
4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS .....	24
4.3.1 Estudos Toxicológicos .....	24
4.3.2 Estudos Farmacológicos.....	28
4.4 ESTUDOS CLÍNICOS .....	39
4.4.1 Fase I.....	39
4.4.2 Fase II.....	39
4.4.3 Fase III .....	40
4.4.4 Fase IV .....	40
4.4.5 Estudos Observacionais .....	40
4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO.....	40
4.5.1 Vias de Administração .....	40
4.5.2 Dose Diária.....	41
4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo).....	41
4.5.4 Período de Utilização .....	41
4.5.5 Contra Indicações.....	41
4.5.6 Grupos de Risco .....	41
4.5.7 Precauções de Uso.....	41
4.5.8 Efeitos Adversos Relatados .....	42
4.5.9 Interações Medicamentosas .....	42
4.5.10 Informações de Superdosagem .....	42

5 INFORMAÇÕES GERAIS.....	44
5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS / FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA.....	44
5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS .....	44
5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO.....	45
5.4 ROTULAGEM.....	45
5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS .....	45
5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL.....	45
REFERÊNCIAS.....	48

## 1 IDENTIFICAÇÃO

### 1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

*Passiflora alata* Curtis (1, 2) (Figura 1).

### 1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

*Passiflora tetradena* Vand., *Passiflora latifolia* DC. e *Passiflora phoenicia* Lindl. (1-3).

### 1.3 FAMÍLIA

Passifloraceae (1, 2).

### 1.4 FOTO DA PLANTA

**Figura 1** Folhas e flores da *Passiflora alata*



**Fonte:** FLORA DO BRASIL (4)

### 1.5 NOMENCLATURA POPULAR

A espécie *Passiflora alata* é conhecida popularmente no Brasil como maracujá-doce, maracujá-açú (4).

## 1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

*Passiflora alata* é uma espécie nativa e endêmica do Brasil. É amplamente distribuída por todo o território brasileiro. No Brasil ocorre nos biomas Mata Atlântica, Cerrado e Amazônia. Há relatos da ocorrência da espécie na região Norte (Amazonas, Pará e Acre), Nordeste (Alagoas, Bahia, Ceará, Paraíba, Pernambuco e Sergipe), Centro-oeste (Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso do Sul e Mato Grosso), Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo) e Região Sul (Paraná, Rio Grande do Sul e Santa Catarina) (Figura 2). Também pode ser encontrada em países como Equador, México e Peru (1, 2, 4).

**Figura 2** Distribuição geográfica da espécie *Passiflora alata* no Brasil



Fonte: FLORA DO BRASIL (4)

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

O gênero *Passiflora* pertence à família Passifloreaceae, que contém 17 gêneros, e destes, quatro são aceitos como nativos do Brasil. Para a família Passifloreaceae são descritas mais de 600 espécies. Dentre as espécies, 142 são nativas do Brasil e 86 endêmicas no país. Diferentes sinônimas para as espécies de *Passiflora* são aceitas no Brasil. Além disto, no Brasil todas as espécies de *Passiflora* são conhecidas como maracujá. Destacando-se a

espécie *Passiflora alata* Curtis (maracujá-doce) e *Passiflora edulis* variedade *flavicarpa* Degener (maracujá-azedo) (5, 6).

## 2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

### 2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

Segundo a Farmacopeia Brasileira (5ª edição), o farmacógeno da espécie *Passiflora alata* são as folhas secas (Figura 3) (7).

**Figura 3 Folhas e flor da espécie *Passiflora alata***



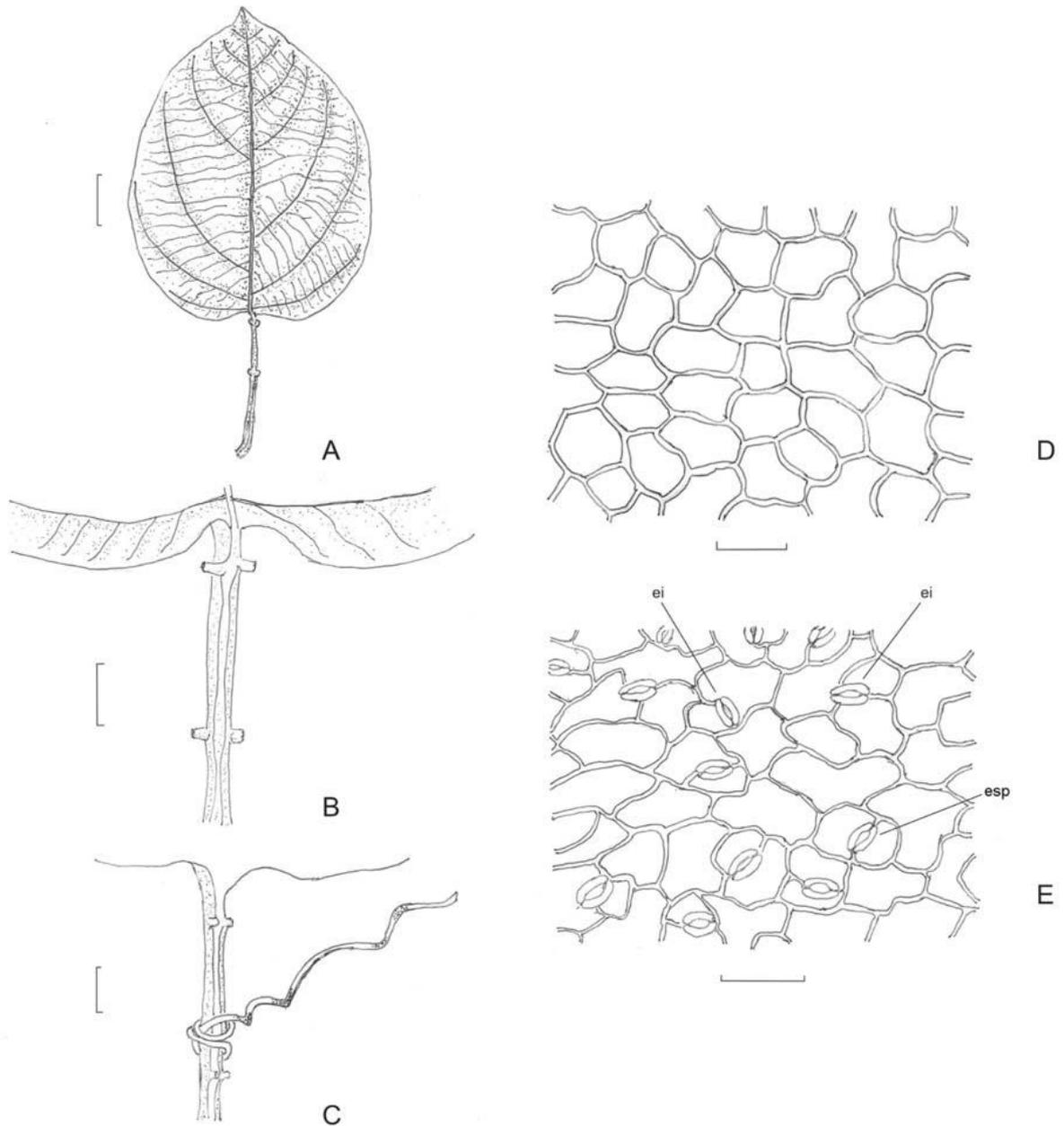
Fonte: TROPICOS (2)

### 2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Folhas simples, glabras, sub-coriáceas, de cor verde clara. Lâminas ovaladas ou oblongas, de 7,0 cm a 20,0 cm de comprimento e 4,0 cm a 15,0 cm de largura, base arredondada ou ligeiramente reentrante, ápice acuminado e margem lisa. Nervação peninérvea, nervuras salientes na face abaxial. Pecíolo com 2,0 cm a 7,0 cm de comprimento, profundamente canaliculado na parte superior, com um ou geralmente dois pares de nectários extraflorais. É comum a ocorrência de gavinhas no pecíolo. Difere de *Passiflora edulis*, pois esta apresenta folha trilobada, margem serrilhada, nervação palminérvea e apresenta tricomas tectores na região da nervura principal. A Figura 4 demonstra os aspectos macroscópicos e microscópicos da *P. alata* onde, **A** – aspecto geral da folha, mostrando a nervação peninérvea, ápice acuminado, base reentrante e margem lisa. **B** – detalhe do pecíolo com dois pares de nectários extraflorais. **C** – detalhe do pecíolo com gavinha aderida. **D** – epiderme voltada para

a face adaxial da lâmina foliar, em vista frontal. **E** – epiderme voltada para a face abaxial da lâmina foliar, em vista frontal: estômato anisocítico (ei); estômato paracítico (esp) (8, 9).

**Figura 4** Aspectos macroscópicos e microscópicos de *Passiflora alata*

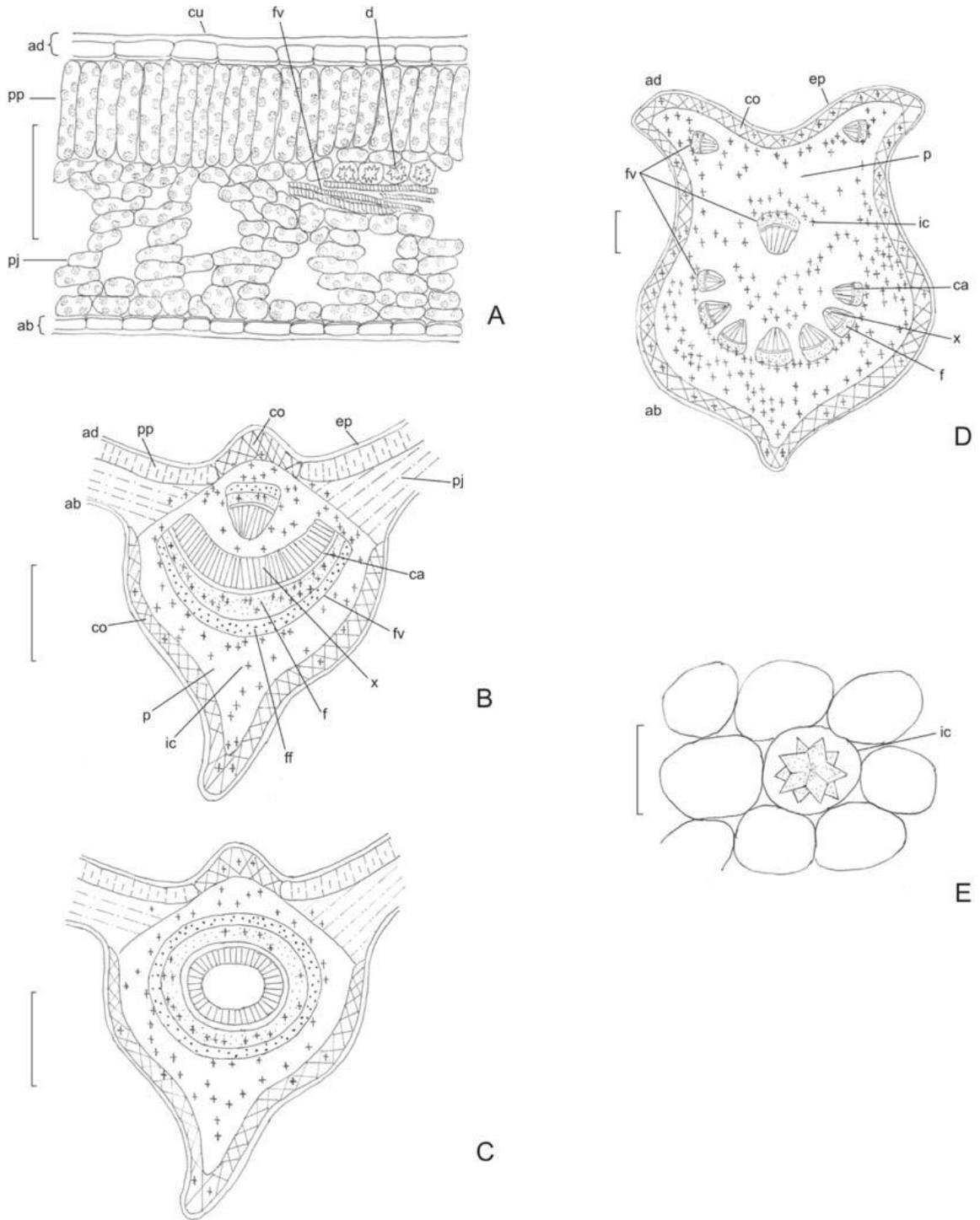


Fonte: (9)

### 2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Folhas hipoestomáticas e de simetria dorsiventral. A epiderme, em vista frontal, apresenta células de formato poliédrico, com paredes anticlinais levemente sinuosas em ambas as faces. A cutícula é lisa. Estômatos são dos tipos paracítico, anisocítico e anomocítico. Em secção transversal, a cutícula é espessa, a epiderme é uniestratificada e o mesofilo está constituído por uma a três camadas de parênquima paliçádico e várias camadas de parênquima esponjoso. Cristais de oxalato de cálcio do tipo drusa ocorrem nos parênquimas e especialmente na região das nervuras. Na região da nervura principal, em secção transversal, a face adaxial apresenta pouca convexidade e a face abaxial possui uma convexidade bastante angulosa. Sob ambas as epidermes, células de colênquima interrompem o parênquima clorofiliano, ocorrendo um anel vascular central circundado por células de esclerênquima ou um anel vascular contínuo. O câmbio fascicular é visível e idioblastos contendo drusas ocorrem em todo o tecido fundamental, no colênquima e também no floema. O pecíolo, em secção transversal, apresenta face adaxial côncava, com duas projeções laterais. A face abaxial é convexa, com uma única projeção central. Internamente à epiderme ocorre preenchimento por colênquima e o restante por parênquima. O sistema vascular é formado por feixes centrais e dois outros localizados nas projeções laterais da face adaxial. Grande quantidade de idioblastos com drusas ocorre em todo o colênquima, parênquima e feixes vasculares. A Figura 5 demonstra os aspectos microscópicos da *P. alata*, onde **A** – secção transversal do mesofilo: face abaxial (ab); face adaxial (ad); cutícula (cu); drusa (d); feixe vascular (fv); parênquima paliçádico (pp); parênquima esponjoso (pj). **B** e **C** – esquema de porção da lâmina foliar na nervura principal, em secção transversal, mostrando variação do feixe vascular: face abaxial (ab); face adaxial (ad); câmbio (ca); colênquima (co); epiderme (ep); floema (f); fibras do floema (ff); feixe vascular (fv); inclusão celular (ic); parênquima (p); parênquima esponjoso (pj); parênquima paliçádico (pp); xilema (x). **D** – esquema do aspecto geral da secção transversal do pecíolo: face abaxial (ab); face adaxial (ad); câmbio (ca); colênquima (co); epiderme (ep); floema (f); feixe vascular (fv); inclusão celular (ic); parênquima (p); xilema (x). **E** – detalhe da secção transversal do pecíolo mostrando drusa em célula parenquimática: inclusão celular (ic) (8, 9).

Figura 5 Aspectos microscópicos de *Passiflora alata*



Fonte: (9)

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

Devido à designação popular de maracujá que inclui diversas espécies do gênero *Passiflora*, aumenta a confusão entre espécies vegetais (8). Além disto, a ampla produção brasileira da *Passiflora edulis* var. *flavicarpa* conhecida popularmente como maracujá amarelo, a torna a espécie mais utilizada como adulterante de outras espécies de maracujá como *P. alata* (Figura 6) (8).

**Figura 6A) Folhas, flor e fruto da *Passiflora edulis* var. *flavicarpa***



Fonte: (10)

## 3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE

### 3.1 ESPÉCIE VEGETAL/DROGA VEGETAL

#### 3.1.1 Caracteres Organolépticos

O farmacógeno da *P. alata* são as folhas, que segundo a Farmacopeia Brasileira (5ª edição) possui sabor fortemente amargo e odor característico (9).

#### 3.1.2 Requisitos de pureza

##### 3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

Zuin e colaboradores (2004) descreveram a presença de materiais estranhos para *Passiflora* spp., tais como pêlos de animais, outros vegetais, pequenos fragmentos de plástico rígido, insetos mortos, dentre outros, mas não foi citado o percentual de material estranho

detectado (11). Entretanto, segundo a Farmacopeia Brasileira (5ª edição), os contaminantes macroscópicos devem ser avaliados, cujo limite máximo não pode exceder 2% (9).

#### 3.1.2.2 Microbiológicos

Não foram encontrados relatos específicos para *Passiflora alata* na literatura consultada e, desta forma, métodos gerais dispostos em compêndios oficiais devem ser utilizados. O teste deve ser realizado conforme especificado nos métodos gerais da Farmacopeia Brasileira (5ª edição) (9).

#### 3.1.2.3 Perda por dessecação (Umidade)

A perda por dessecação foi determinada em dois estudos. Zuin e colaboradores (2004) determinaram o teor de umidade de acordo com os métodos de determinação de água em drogas vegetais, determinação de água por destilação azeotrópica e determinação da perda por dessecação, e foi achado o valor de 10,5 % (12).

Segundo a Farmacopeia Brasileira (5ª edição), o teor máximo de água na droga vegetal deve ser de 11% (9).

#### 3.1.2.4 Metal pesado

Não foram encontrados relatos específicos para *P. alata* na literatura consultada e, desta forma, métodos gerais dispostos em compêndios oficiais devem ser utilizados. O teste deve ser realizado conforme os métodos gerais da Farmacopeia Brasileira (5ª edição) (9). A OMS recomenda um limite máximo de 10 mg/ kg de chumbo e 0,3 mg/ kg de cádmio em espécies vegetais (13).

#### 3.1.2.5 Resíduos Químicos

Não foram encontrados relatos específicos para *P. alata* na literatura consultada. Como não há especificação na Farmacopeia Brasileira, a monografia da OMS (2007) deve ser utilizada como referência (13).

### 3.1.2.6 Cinzas

Não foram encontrados relatos específicos para *P. alata* na literatura consultada e, desta forma, métodos gerais dispostos em compêndios oficiais devem ser utilizados. A Farmacopeia Brasileira (5ª edição) descreve como limite de cinzas totais um teor máximo de 10,0% e como cinzas insolúveis em ácido um teor no máximo de 0,4% (9).

### 3.1.3 Granulometria

Borges e colaboradores (2005) utilizaram nos seus estudos uma granulometria de 350 mesh pela técnica granulometria por tamisação, após cortes por moinhos de faca (14).

### 3.1.4 Prospecção fitoquímica

Para a espécie *P. alata* Curtis foram descritos os seguintes constituintes: flavonoides C-glicosídeos (15-18), alcaloides (19, 20), saponinas (15, 21), glicosídeos esteroidais e triterpenos (22).

### 3.1.5 Testes físico-químicos

A Farmacopeia Brasileira (5ª edição) (9) preconiza o uso do índice de espuma para caracterização físico-química do farmacógeno de *P. alata*. A determinação do índice de espuma deve ser realizada utilizando-se 1 g da droga pulverizada (180 µm). E, então, calcula-se o índice de espuma conforme a seguinte expressão:

$$E = \frac{1000}{P \times V}$$

Em que  $IE$  = índice de espuma,  $P$  = percentual da droga utilizada no preparo do decocto;  $V$  = volume, em mililitros, do decocto usado para preparação da diluição no tubo de ensaio com espuma de 1 cm de altura. O IE é de no máximo 5000 (9).

### 3.1.6 Testes de identificação

A Farmacopeia Brasileira 5ª edição, preconiza a técnica de Cromatografia em Camada Delgada (CCD) e da Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) para análise de *P. alata*. A Tabela 1 descreve as especificações utilizadas por cada técnica (9).

### 3.1.7 Testes de quantificação

A Farmacopeia Brasileira 5ª edição, quantifica os flavonoides totais presentes no farmacógeno da *P. alata* pelo método da complexação por cloreto de alumínio utilizando a Espectrofotometria de absorção no visível (9). Para esta técnica deve-se preparar a *solução estoque*, ou seja, o extrato do farmacógeno da seguinte forma: pesar, exatamente, cerca de 0,400 g de droga pulverizada (180 µm) e colocar em balão de fundo redondo de 50 mL. Adicionar 20 mL de etanol a 50% (v/v) e aquecer sob refluxo por 30 minutos. Filtrar a mistura para balão volumétrico de 50 mL utilizando algodão. Retornar o algodão para o mesmo balão de refluxo e adicionar 20 mL de etanol a 50% (v/v), mantendo em refluxo por mais 30 minutos. Filtrar, usando papel filtro, para o balão volumétrico de 50 mL, completando o volume com etanol a 50% (v/v). Transferir 0,8 mL da *solução estoque* para balão volumétrico de 10 mL. Adicionar 0,8 mL de cloreto de alumínio a 2% (p/v) em etanol a 50% (v/v), completando o volume com o mesmo solvente. Para zerar o aparelho prepara-se o branco da seguinte forma: transferir 0,8 mL da *solução estoque* para balão volumétrico de 10 mL e completar o volume com etanol a 50% (v/v) (9).

Então é medida a absorbância da solução do extrato em 397 nm, em cubeta de 1 cm, 30 minutos após seu preparo, utilizando a *solução branco* para o ajuste do zero. O cálculo do teor de flavonoides totais, é calculado como apigenina, em porcentual (p/p), segundo a expressão:

$$TFT = \frac{A \times FD \times 100}{E_{1\text{cm}}^{1\%} \times m(100 - PD)}$$

Onde  $A$  = absorvância;  $FD$  = fator de diluição (625);  $E_{1\text{cm}}^{1\%}$  = absorvância específica (365,3);  $m$  = massa da droga (g);  $PD$  = perda por dessecação (%; p/p).

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas contendo, no mínimo, 1,0 % de flavonoides totais, expressos em apigenina (9).

**Tabela 1 Especificações cromatográficas para identificação por CCD e CLAE da *P. alata***

CCD	
Fase estacionária	Sílica-gel G
Fase móvel	Mistura de acetato de etila, água e ácido fórmico anidro (80:10:10)
Detector	Difenilborato de aminoetanol SR, seguido de polietilenoglicol 4000 a 5% (p/v) em metanol. Examinar sob luz ultravioleta (365 nm).
Soluções para análise	Solução amostra: Dispersão de 50 mg/ mL do pó fino da droga vegetal em mistura de etanol e água (1:1) sonicado por 10 minutos. Solução referência: 5 µL da solução a 100 µg/ mL de vitexina e rutina em mistura de etanol e água (1:1). Aplicar em banda.
Resultado esperado	A região do cromatograma obtida com <i>Solução da amostra</i> apresenta fluorescência alaranjada na linha de chegada do solvente, com <i>Rf</i> de 1,0. As bandas obtidas com a <i>Solução da amostra</i> com <i>Rf</i> de 0,75 e de 0,45 correspondem em posição àquelas obtidas com a <i>Solução de referência</i> , referentes à vitexina e à rutina, respectivamente. Entre elas, a região do cromatograma obtida com a <i>Solução da amostra</i> apresenta duas bandas fluorescentes, uma alaranjada, com <i>Rf</i> de 0,62, e outra amarelo-esverdeada, com <i>Rf</i> de 0,53, além de uma banda amarelo-esverdeada, com <i>Rf</i> de 0,29, e outra alaranjada, com <i>Rf</i> de 0,22. Diferencia-se da <i>P. edulis</i> pela ausência de bandas fluorescentes amarelo-esverdeadas, com <i>Rf</i> de 0,8 e 0,85, acima da mancha referente à vitexina.
CLAE	
Fase estacionária	Coluna de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, empacotada com sílica quimicamente ligada a grupo octadecilsilano (5 µm);
Fase móvel	Mistura de solução aquosa de ácido fosfórico a 0,05% (v/v), tetraidrofurano e álcool isopropílico (80:17:3); Fluxo da fase móvel de 0,8 mL/ min
Detector	Detector ultravioleta a 340 nm
Soluções para análise	Solução amostra: pesar, exatamente, cerca de 0,5 g da droga seca e pulverizada (180 µm) e colocar em balão volumétrico de 50 mL. Adicionar aproximadamente 30 mL de solução de etanol e água (1:1), agitar por ultrassom por 10 minutos e completar o volume com o mesmo solvente. Agitar manualmente por mais cinco minutos e filtrar o extrato com papel filtro. Solução de referência 1: transferir, exatamente, 1 mg de isovitexina para balão volumétrico de 10 mL e adicionar cerca de 7 mL de solução de etanol e água (1:1). Agitar por ultrassom por 10 minutos. Solução de referência 2: transferir, exatamente, 1 mg de vitexina 4-ramnosil para balão volumétrico de 10 mL e adicionar cerca de 7 mL de solução de etanol e água (1:1). Agitar por ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com a mesma solução. Solução de referência 3: transferir, exatamente, 1 mg de isorientina para balão volumétrico de 10 mL e adicionar cerca de 7 mL de solução de etanol e água (1:1). Agitar por ultrassom por 10 minutos. Completar o volume com a mesma solução. Injetar, separadamente, 20 µL de cada Solução de referência e da Solução amostra.
Resultado esperado	Os tempos de retenção relativos são cerca de 0,75, 0,79 e 1 para vitexina-4-ramnosil, isorientina e isovitexina, respectivamente. Apresenta ainda dois picos bem definidos característicos de flavonoide com tempos de retenção relativos inferior a 0,75. Estes picos desconhecidos não correspondem à saponarina, orientina ou vitexina. Diferencia-se de <i>Passiflora edulis</i> pela presença de isorientina.

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

Em relação aos componentes químicos descritos para a espécie *P. alata*, destaca-se a classe dos flavonoides e saponinas como componentes majoritários para espécie, encontrados,

principalmente nas partes aéreas da planta (16, 21). A Tabela 2 demonstra os compostos químicos descritos para a espécie *P. alata* apontando ensaios farmacológicos correlacionados se existentes.

**Tabela 2 Compostos químicos identificados para *P. alata* e correlação com ensaios farmacológicos**

REFERÊNCIA	PARTE DA PLANTA	COMPONENTES	MÉTODO QUANTIFICAÇÃO	ATIVIDADE	MÉTODO DE ANÁLISE
(15)	Partes aéreas	Saponinas e flavonoides	Não quantitativo	N.D.	N.D.
(23)	Fruto	Compostos fenólicos (41,2 a 103 mg/ g de ácido gálico - 1)	UV	N.D.	N.D.
(24)	Fruto	Proteínas (1,35%), lipídios (0,10%), Carboidratos (13,05%), Carotenoides (licopeno 0,87 mg/ 100 g, $\beta$ -caroteno 1,31 mg/ 100 g) e ácido ascórbico (24,66 mg/ 100 g)	UV	N.D.	N.D.
(16)	Folhas	Flavonoides (flavonoides totais 1,90% p/p extrato seco)	UV	N.D.	N.D.
(25)	Folhas	2-xilosilvitexina, vitexina, isovitexina e orientina	Não quantitativo	N.D.	N.D.
(26)	Folhas	Saponinas (3-sophorosil e ácido oleanólico) e Flavonoides (vitexina-2-O-rhamnosídeo, scoparina-2-O-rhamnosídeo, orientina-2-O-rhamnosídeo, isoorientina e isovitexina).	Não quantitativo	N.D.	N.D.

Continuação Tabela 2 Compostos químicos identificados para a *P. alata* e correlação com ensaios farmacológicos

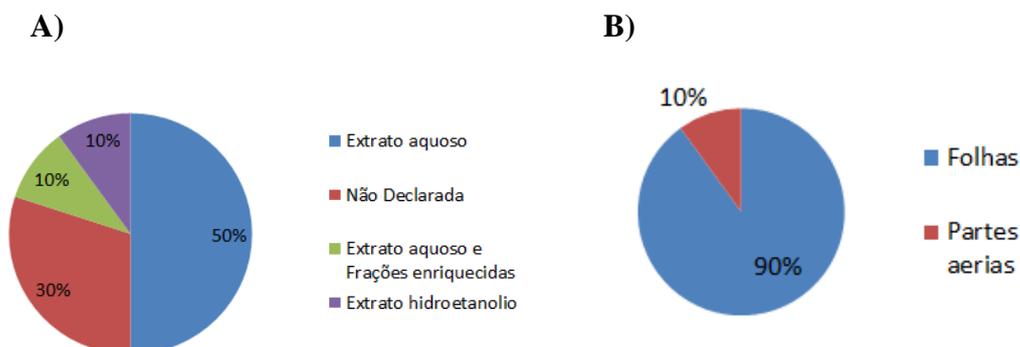
REFERÊNCIA	PARTE DA PLANTA	COMPONENTES	MÉTODO QUANTIFICAÇÃO	ATIVIDADE	MÉTODO DE ANÁLISE
(20)	Partes aéreas	Alcaloides $\beta$ -carbólicos	Não quantitativo	N.D.	N.D.
(19)	Folhas	Isovitexina (0,018 a 1,137% m/m), e vitexina (traços)	CLAE	N.D.	N.D.
(27)	Folhas	Flavonoides (110,5 a 233, 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	UV	N.D.	N.D.
(28)	Partes aéreas	Orientina, homoorientina, isovitexina, vitexina, 2''-xilossil-vitexina, harmana	Não quantitativo	N.D.	N.D.
(29)	Folhas	Orientina, isoorientina, isovitexina	Não quantitativo	N.D.	N.D.
(18)	Folhas	Isoorientina (7,92 $\mu\text{g}/\text{g}$ ) e orientina (0,21 $\mu\text{g}/\text{g}$ )	CLAE	N.D.	N.D.
(21)	Partes aéreas	Saponina quadragulose (22,2% p/p folhas secas)	CLAE	N.D.	N.D.
(22)	Partes aéreas	Glicosídeos esteroídais e triterpenos 3-O-b-D-glicopiranosil-stigmasterol, ácido 3-O-b-D-glicopiranosil-oleanólico, ácido 3-O-b-D-glicopiranosil-(1@3)-b-D-glicopiranosil-oleanólico, ácido 3-O-b-D-glicopiranosil-(1@2)-b-D-glicopiranosil-oleanólico e 9,19-ciclolanoste-24Z-en-3b,21,26-trihidroxi-3,26-di-O-gentiobiose	Não quantitativo	N.D.	N.D.
(17)	Folhas e pericarpo	Folhas (Vitezina-2''-O-ramnosídeo, orientina, isoorientina, isovitexina) Pericarpo (Vitezina-2''-O-ramnosídeo)	Não quantitativo	N.D.	N.D.

### 3.2 DERIVADO VEGETAL

Segundo o Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (FFFB) (30), 1ª edição, a espécie *Passiflora alata* Curtis pode ser utilizada como ansiolítico e sedativo leve, pela utilização do infuso das folhas na proporção de 1:50 (p/v). O seu uso é interno, e segundo o formulário, a posologia de utilização indicada é para pessoas acima de 12 anos, que devem tomar 150 mL do infuso, 10 a 15 minutos após o preparo, duas a quatro vezes ao dia. Há advertência que seu uso pode causar sonolência. Não usar em casos de tratamento com sedativos e depressores do sistema nervoso. Não utilizar cronicamente (3). , O uso por indivíduos de três a 12 anos deve ser sob orientação médica.

Por meio da análise dos estudos não-clínicos encontrados para *P. alata* verifica-se que 36% estão relacionados com as principais utilizações populares e com a indicação do FFFB, que é a utilização das folhas em atividades relacionadas ao Sistema Nervoso Central (SNC). Estes estudos utilizaram em 90% dos casos as folhas para a formulação dos derivados analisados, com o extrato aquoso correspondendo a 50% dos estudos (Figura 7).

**Figura 7 A) Partes da planta utilizadas nos estudos relacionadas ao SNC B) Derivados vegetais produzidos com as folhas da espécie *P. alata***



E em relação aos estudos clínicos com a espécie *P. alata*, apenas um estudo foi identificado, entretanto o estudo não foi focado no uso descrito pelo Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. O ensaio realizado por Giavina-Bianchi e colaboradores (1997) avaliava a ação da *P. alata* frente a alergias respiratórias sem citar a parte da planta que foi utilizada (31).

### 3.3 PRODUTO FINAL (MEDICAMENTO FITOTERÁPICO)

#### 3.3.1 Forma farmacêutica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

#### 3.3.2 Testes específicos para cada forma farmacêutica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

#### 3.3.3 Requisitos de pureza

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

#### 3.3.4 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

#### 3.3.5 Prospecção fitoquímica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

#### 3.3.6 Testes de Identificação

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

#### 3.3.7 Testes de quantificação

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

## 4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

### 4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS

Na literatura pesquisada foram encontrados dois estudos que apontam a utilização medicinal das folhas da *P. alata*. Brandão e colaboradores (2009) descrevem o uso da espécie para tratamento da convalescência e como sedativo (32). E Dhawan e colaboradores (2004) descrevem sua utilização como um ansiolítico, sedativo, diurético e analgésico (25).

A literatura etnobotânica relata o uso das folhas como infuso para o uso no tratamento da convalescência e como sedativo, ansiolítico, diurético e analgésico (25, 32).

## 4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

A espécie *P. alata* está presente no anexo I da RDC 10/2010 que dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto a Anvisa, a qual foi revogada pela RDC 26/2014. A espécie, no entanto, não consta na IN 02/2014, que dispõe sobre a “Lista de medicamentos fitoterápicos e produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado”. A Tabela 3 disponibiliza as informações.

## 4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS

### 4.3.1 Estudos Toxicológicos

#### 4.3.1.1 Toxicidade Aguda

De acordo com a revisão da literatura, foram encontrados três estudos de toxicidade aguda para extratos de *P. alata*.

No estudo de Amaral (2001), foi avaliada a toxicidade do extrato das folhas na dose de 800 mg/ kg administrado oralmente em ratas wistar. As fêmeas grávidas receberam, durante o período de gestação, doses diárias do extrato. Após o término da gestação, foram avaliados parâmetros referentes ao desenvolvimento do feto e sucesso da gravidez, e também as proles. Ao final do estudo foi observada a ausência de toxicidade reprodutiva dos extratos de *P. alata*, ou seja, os resultados dos parâmetros observados não foram alterados significativamente de forma negativa (33).

Em outro estudo, realizado por Boeira (2010) foi avaliado a toxicidade aguda do extrato das folhas de *P. alata* através de administração oral de diversas doses em camundongos CF1 machos e wistar machos. No ensaio de toxicidade aguda, os animais foram tratados com doses do extrato de 600 a 4800 mg/ kg ou salina e então foram observados pelas primeiras 2, 6 e 12h depois do tratamento e depois uma vez ao dia nos próximos 14 dias, sinais de toxicidade e morte foram recordados. No 15º dia os animais foram sacrificados e sangue e urina foram coletados para análise. Coração, fígado, rins e pulmões foram removidos para análise histopatológica posterior. *P. alata* pareceu possuir baixa toxicidade geral já que os animais não apresentaram alterações comportamentais, bioquímicas, histopatológicas e hematológicas (34).

Por último, no estudo realizado por Doyama (2005) foi verificado a toxicidade aguda em ratos machos wistar do extrato fluído das folhas de *P. alata* administrado via oral na dose de 1000 mg/ kg. Nesse estudo, os animais foram divididos em dois grupos A e B, sendo o A o controle e o B o grupo tratamento onde os animais receberam a dose do extrato. A água e o peso corporal foram mensurados diariamente, os animais foram então sacrificados depois dos 15 dias de tratamentos e foram medidos os parâmetros bioquímicos. Nos resultados, foi apresentado um valor significativamente alterado em relação ao controle apenas nos valores de HDL, os quais se encontraram aumentados após os 15 dias de tratamento com *P. alata* (26).

Tabela 3 Informações referentes ao uso popular

Nomenclatura botânica	Nomenclatura popular	Parte utilizada	Formas de utilização	Posologia e modo de usar	Via de administração	Uso (A = adulto, I = infantil)	Alegações*	Contra-indicações	Efeitos adversos	Informações adicionais de embalagem	Referências
<i>Passiflora alata</i>	Maracujá	Folhas	Infusão: 3 g (1 col sopa) em 150 mL (xíc chá)	Utilizar 1 xíc chá de 1 a 2 x ao dia	Oral	A/I	Quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave	—	Seu uso pode causar sonolência	Não deve ser usado junto com medicamentos sedativos e depressores do sistema nervoso. Nunca utilizar cronicamente	RDC 10/2010 (3)

#### 4.3.1.2 Toxicidade Subcrônica

De acordo com a revisão da literatura foram encontrados dois artigos de toxicidade subcrônica.

No estudo realizado por Mello (2007) o extrato de *P. alata* foi avaliado numa dose 10 vezes a preconizada por humanos, administrado oralmente em ratos e ratas Wistar e coelhos Nova Zelândia. Nesse estudo, os animais receberam as doses do extrato e em seguida foram avaliados os sinais de toxicidade de caráter geral. Ao final do experimento, as formulações fitoterápicas contendo *Passiflora alata* (maracujá), *Erythrina mulungu* (mulungu), *Leptolobium elegans* (perobinha do campo) e *Adonis vernalis* (adonis) não causaram efeitos tóxicos quando administradas por via oral em doses repetidas durante 44 dias às ratas Wistar, incluindo gestação e lactação, em ratos Wistar, e em coelhos Nova Zelândia, em doses 10 vezes maiores que as preconizadas para fins terapêuticos em seres humanos (35).

Em outro estudo realizado pelo mesmo grupo de pesquisadores, ratos e ratas Wistar receberam uma dose via oral 10 vezes as preconizadas para fins terapêuticos em seres humanos. Durante o experimento, os animais receberam as doses do extrato e em seguida foram avaliados sinais de toxicidade de caráter geral. Como resultado, foi verificado que a formulação fitoterápica contendo *Anemopaegma mirandum* (catuaba), *Cola nitida* (nóz de cola), *Passiflora alata* (maracujá), *Paullinia cupana* (guaraná), *Ptychopetalum olacoides* (marapuama) e cloridrato de tiamina não causou efeitos tóxicos quando administrado por via oral em doses repetidas durante 30 dias nos ratos e 44 dias nas ratas Wistar, incluindo gestação e lactação, em dose 10 vezes maior que a preconizada para fins terapêuticos em seres humanos (36).

#### 4.3.1.3 Toxicidade Crônica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

#### 4.3.1.4 Genotoxicidade

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

#### 4.3.1.5 Sensibilização dérmica

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

#### 4.3.1.6 Irritação cutânea

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

#### 4.3.1.7 Irritação ocular

### 4.3.2 Estudos Farmacológicos

Após a revisão da literatura foi encontrado um total de 29 estudos farmacológicos para a espécie *P. alata*. Estes estudos contemplam 28 estudos pré-clínicos: 11 ensaios *in vitro*, 16 ensaios *in vivo* e um ensaio *ex vivo*; e um relato de caso. Não foi encontrado na literatura pesquisada nenhum estudo clínico em humanos com a espécie *P. alata*.

#### 4.3.2.1 Ensaio *in vitro*

Foram encontrados 11 estudos *in vitro* com a espécie *P. alata*. A maioria dos estudos buscou avaliar o potencial antioxidante da espécie. A espécie também foi investigada em relação a sua atividade anti-inflamatória, hemolítica, antimicrobiana e para clareamento de pele. Os estudos estão descritos na Tabela 4.

Nos ensaios realizados observou-se uma boa atividade antioxidante de *P. alata* em alguns estudos (24, 27, 37, 38), no entanto, quando comparado com outras espécies o extrato de *P. alata* não parece apresentar resultados muito significativos em relação à atividade antioxidante (39-41). No ensaio de clareamento de pele, quando utilizado em associação com *Schinus terebinthifolius*, *P. alata* apresentou uma boa resposta para o modelo utilizado no experimento (42). Em outro trabalho, um extrato das folhas de *P. alata* enriquecido em saponinas apresentou uma atividade antifúngica importante contra o trofozoíto de *Tricomonas vaginalis* (43). Da mesma forma, apresentou uma atividade anti-inflamatória promissora (44) e certa atividade contra bactérias Gram (+) em ensaios *in vitro* (39).

Tabela 4 Estudos de atividades farmacológicas *in vitro* de extratos de *P. alata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato	Concentração	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Polpa, semente e casca	Antioxidante	Extrato metanólico	0,5 mg/ mL	Determinação do conteúdo total de fenólicos por equivalência de ácido gálico em espectrofotômetro de UV; Atividade sequestrante de radicais por DPPH; Sequestrante do radical anion superóxido; Capacidade antioxidante em um sistema biomimético de membrana e Mensuramento de peroxidação lipídica.	DPPH; ânion superóxido; sistema de membrana; peroxidação lipídica	O extrato mostrou capacidade antioxidante contra diferentes espécies reativas de oxigênio.	(38)
N.D.	Clareamento de pele	Óleo essencial	N.D.	Teste de clareamento através de ensaios bioquímicos e modelos <i>in vitro</i> incluindo cultura de células e pele equivalente (Células B16 produtoras de melanina, Epiderme reconstituída de humano e Tirosinase).	N.D.	Redução da atividade da tirosinase <i>in vitro</i> : redução de 89,9%; Produção de melanina pelas células B16: diminuição de 20%; Redução da melanina no modelo de epiderme reconstituída humana: redução de 23%. <i>P. alata</i> juntamente com <i>Schinus terebinthifolius</i> foram efetivas nos testes de clareamento com efeito sinérgico maior do que sozinhas.	(42)
Frutos	Antioxidante	Polpa	30 µL da polpa	Determinação de capacidade sequestradora de radicais pelo Ensaio do ABTS e pelo Conteúdo Total de Fenólicos.	Ensaio do ABTS	O maracujá doce foi a polpa que apresentou a segunda melhor atividade antioxidante (10,84 mol TE/g f.w.) pelo método, considerando que quanto menor o valor apresentado melhor a atividade uma vez que indica o quanto a polpa inibiu a atividade redutora do reagente.	(24)
N.D.	Anti-inflamatória	Extrato seco	N.D.	Determinação da atividade anti-inflamatória por análise em ELISA para IL-6 e IL-8 em um modelo <i>in vitro</i> de fibroblastos humanos com inflamação induzida por UVB ou LPS.	Determinação de interleucinas por ELISA	Os resultados indicam a utilização do extrato como um ingrediente cosmético anti-envelhecimento devido sua atividade anti-inflamatória	(44)

Continuação Tabela 4 Estudos de atividades farmacológicas *in vitro* de extratos de *P. alata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato	Concentração	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Folhas	Antioxidante	Extrato seco	N.D.	Determinação da atividade antioxidante através do método ORAC: um iniciador azo abstrai hidrogênio da fluoresceína sódica, que reduz a fluorescência. Na presença do antioxidante a inibição da fluorescência é inibida.	Método ORAC	Atividade antioxidante ( $\mu\text{mol eq. Trolox/g}$ ): $1109 \pm 62$ , o trolox é um padrão antioxidante que apresenta atividade de $4000 \mu\text{mol/g}$ , isto indica que <i>P. alata</i> teve uma atividade moderada.	(27)
Folhas	Antifúngica	Extrato enriquecido em saponinas ou flavonoides	Diluição de 0,1% a 0,0015%	Ensaio de susceptibilidade anti- <i>Trichomonas vaginalis in vitro</i> através do uso de soluções estoques dos extratos com concentrações conhecidas para avaliação da concentração inibitória mínima (CIM), a viabilidade do trofozoíta foi determinada por método de fluorescência quantitativa.	CIM e Viabilidade do trofozoíta	A fração enriquecida em saponinas causou redução da viabilidade do trofozoíta com 0,0125%, atingindo o máximo efeito citotóxico em 0,025%. A fração enriquecida em flavonoides não apresentou atividade anti-tricomonas.	(43)
Folhas	Antioxidante	Extrato etanólico a 40% (resíduo seco)	Concentrações finais de 0,1; 1 e $10 \mu\text{g/mL}$	Determinação da atividade antioxidante através do método de Potencial antioxidante reativo total, um teste colorimétrico que usam radicais livres e submete a ação do antioxidante para saber o grau de proteção.	Potencial antioxidante reativo total	O extrato teve uma quantidade total de fenólicos de $171 \text{ mg/g}$ de extrato e uma atividade antioxidante de 0,52 TEAC (Capacidade antioxidante equivalente de Trolox). Trolox é um reativo antioxidante padrão usado nessa reação.	(37)
Folhas	Hemolítica	Fração enriquecida em saponinas do extrato das folhas de <i>P. alata</i>	N.D.	Determinação da atividade hemolítica	N.D.	As saponinas testadas demonstraram muito fraca ou nenhuma atividade hemolítica sobre as concentrações testadas.	(45)

Continuação Tabela 4 Estudos de atividades farmacológicas *in vitro* de extratos de *P. alata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato	Concentração	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
Frutos	Antioxidante	Extrato metanólico da polpa do fruto	N.D.	Determinação de atividade antioxidante pelo método de habilidade de captura de radicais pelo DPPH, atividade antioxidante em neutrófilos de equinos PMA-estimulados e sobre mieloperoxidase (MPO) purificada de equinos.	DPPH, antioxidante em neutrófilos de equinos e MPO	A capacidade de eliminação de radicais seguiu a ordem : rutina > resveratrol > cascas <i>P. edulis</i> saudáveis > cascas <i>P. edulis</i> infectadas pelo PWV > <i>P. edulis</i> polpa > polpa <i>P. alata</i> , ou seja, nesse teste <i>P. alata</i> teve a menor atividade antioxidante. A atividade em MPO mostrou efeito inibitório dependente da dose. Nesse estudo o potencial do fruto de <i>P. alata</i> não foi muito satisfatório comparado as outras amostras testadas.	(41)
Frutos	Antioxidante	Extrato etanólico 60% seco	1, 10 e 100 mg/ L	Determinação de atividade antioxidante por neutrófilos e enzima mieloperoxidase (MPO). A espécie reativa de oxigênio produzida pelo estímulo neutrófilo foi avaliada pela quimiluminescência aprimorada por lucigenina (CL) e a atividade do MPO purificado foi mensurado pelo SIEFED (Extração imunológica específica seguida pela detecção enzimática).	Antioxidante em neutrófilos e MPO	Cascas de <i>P. edulis</i> apresentaram uma atividade maior do que o suco de <i>P. alata</i> para a resposta oxidativa de polimorfonucleares de equinos, incluindo a produção de ROS e atividade da MPO. Nesse estudo os frutos de <i>P. alata</i> não tiveram uma atividade significativa quando comparado as outras amostras estudadas.	(40)

Continuação Tabela 4 Estudos de atividades farmacológicas *in vitro* de extratos de *P. alata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato	Concentração	Metodologia	Modelo	Resultado	Referência
N.D.	Antioxidante e Antimicrobiana	Extrato etanólico, extrato acetato de etila e extrato em acetona, todos secos	2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62 µg/ mL	Determinação da atividade antioxidante através do Ensaio de capacidade de captura de radicais DPPH e Determinação da atividade antimicrobiana pelo método de Microdiluição onde objetiva-se saber a concentração inibitória mínima (MIC) e a concentração microbicida mínima (MMC)	Antioxidante pelo DPPH; antimicrobiana pelo MIC e MMC	A atividade antimicrobiana mais forte foi detectada em bactérias Gram+ enquanto as atividades em outras espécies foram moderadas. O extrato de acetato de etila apresentou o efeito mais forte. O efeito antioxidante pelo método do DPPH estava no intervalo de 808,69-1.107,79 µg/ mL para um determinado IC50 (50% dos radicais são capturados) e valores de AAI (determina por uma tabela o nível de atividade do antioxidante, onde menos que 0,5 significa uma baixa atividade) foram entre 0,07 e 0,10. Os melhores parâmetros foram mostrados pelo extrato etanólico.	(39)

#### 4.3.2.2 *Ensaio in vivo*

Na revisão da literatura foram encontrados 16 estudos *in vivo* realizados com *P. alata*. Os estudos referem-se à avaliação de atividade neurofarmacológica, antidiabética, anti-inflamatória, antioxidante, imunoestimuladora e expectorante. Os estudos estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. alata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Folhas	Ansiolítica e Anorexígena	Extrato aquoso seco por <i>spray-dried</i> contendo 2,5 % de flavonoides (p/v)	2,5; 25 ou 250 mg/ kg	Modelo ansiolítico no Labirinto em Cruz Elevado; Catalepsia e Tempo de sono induzido por barbitúrico; Comportamento alimentar	Ratos CF1 adultos machos	A dose mais elevada de <i>P. alata</i> não alterou o comportamento em campo aberto, labirinto em cruz elevado, catalepsia e tempo de sono de barbitúrico. Já a administração contínua de <i>P. alata</i> na dose de 250 mg/ kg diminuiu o comportamento alimentar e ganho de peso nos animais.	(46)
Casca do fruto	Antidiabética	Extrato aquoso da farinha da casca	1/4 da dieta	Mensuração de parâmetros bioquímicos: Foram medidos os níveis de glicose no sangue da 4a a 24a semana, níveis de ALT e AST e insulina para avaliar a proteção contra o diabetes exercida pela planta.	Camundongos fêmeas	Grupo teste apresentou redução dos níveis de ALT e AST e aumento da concentração de insulina no soro, assim como a redução na insulite observado por análise histológica do pâncreas.	(47)
Folhas	Ansiolítica e ações na aprendizagem e memória	Extrato aquoso	25, 50, 100, ou 150 mg/ kg	Labirinto em Cruz Elevado; tarefas de evitar inibição de descida e habituação em campo aberto (aprendizagem e memória)	Ratos machos Wistar	O extrato de <i>P. alata</i> (100 e 150 mg / kg) produziu ações ansiolíticas no teste do labirinto em cruz elevado semelhante ao diazepam; No teste de inibição evitada da descida não houve alteração significativa em relação ao controle negativo; No teste de habituação em campo aberto também não houve alteração significativa.	(48)

Continuação Tabela 5 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. alata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
N.D.	Antitussígena e Expectorante	Extrato fluído de jucá ( <i>Caesalpineia ferrea</i> ), agrião ( <i>Nasturtium officinale</i> ), guaco ( <i>Mikania glomerata</i> ), camará ( <i>Lantana camara</i> ), maracujá ( <i>Passiflora alata</i> ), erva silvina ( <i>Polipodium vacciniifolium</i> ) e óleo vermelho ( <i>Myrospermum erytroxilon</i> )	10 vezes a dose recomendada para humanos	Avaliação das secreções das vias aéreas; Avaliação do reflexo da tosse induzido pelo ácido cítrico (em ratos); Determinação da velocidade de transporte mucociliar na traquéia (em codornas)	Ratos albinos Wistar machos e Codornas	O extrato com as várias espécies incluindo <i>P. alata</i> não diminuiu a quantidade de secreção, no entanto ele apresentou atividade antitussígena pelo modelo do ácido cítrico. Tal fitoterápico não aumentou a taxa de transporte mucociliar no modelo utilizado.	(49)
Folhas	Antidiabética	Extrato aquoso das folhas	<i>ad libitum</i>	Mensuração de parâmetros bioquímicos: Os níveis de glicose sanguíneos foram mensurados da 4a a 24a semana de vida.	Camundongos fêmeas diabéticas não-obesas (NOD)	28% (4/14) dos animais tratados com o extrato aquoso de <i>P. alata</i> desenvolveram o diabetes, em frente a 60% (12/20) do grupo controle. Os resultados sugerem que a ingestão de <i>P. alata</i> reduz o diabetes em camundongos NOD.	(50)
Folhas	Ansiolítico e de Memória	Extrato aquoso das folhas	25, 50, 100 e 150 mg/ kg	Testes de memória: Esquiva Inibitória, Modelo de Avaliação de Memória Aversiva e Habituação em campo aberto; Labirinto em Cruz Elevado	Ratos machos Wistar	<i>P. alata</i> em doses de 100 e 150 mg/ kg mostrou efeito ansiolítico como o diazepam. Foi demonstrado que extrato de <i>P. alata</i> não interfere na formação da memória aversiva e de habituação, avaliada nos testes de esquiva inibitória e do braço aberto, respectivamente.	(51)
Folhas	Ansiolítica	Extrato aquoso das folhas	25, 50, 100 e 150 mg/ kg	Labirinto em Cruz Elevado	Ratos fêmeas Wistar	O extrato de <i>P. alata</i> nas doses de 100 e 150 mg/ kg mostrou aumento efeito ansiolítico de acordo com o modelo utilizado.	(16)

Continuação Tabela 5 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. alata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Folhas	Sedativa e Anticonvulsivante	Extrato seco das folhas padronizado com 0,217 mg% de harman como alcaloides e 44,8 mg% de flavonoides	75 e 150 mg/kg	Atividade motora espontânea e o tempo de sono prolongado induzido pelo pentobarbital sódico; Convulsão induzida por pentilenetetrazol e verificou-se o tempo de início da convulsão e período de sobrevivência.	Camundongos	As doses de 75 e 150 mg/ kg desse extrato reduziram atividade motora e prolongaram o tempo de sono induzido pelo pentobarbital. O extrato apresentou ação anticonvulsivante por aumentar o tempo de início da convulsão e o tempo de sobrevivência. O valor DL50 do extrato foi estimada como 456 (424-491) mg/ kg via I.P. nos animais.	(52)
Folhas	Sedativa e Ansiolítica	Extrato seco de <i>P. alata</i> e <i>Valeriana officinalis</i> padronizado em 0,02% de ácido valérico e 0,13% flavonoides (apigenina)	5, 10 ou 20 mg/ kg no tratamento repetido ou 150, 300 ou 600 mg/ kg no tratamento agudo	Labirinto em cruz elevado e 24 h depois no teste em Campo aberto depois do tratamento agudo ou no final do tratamento repetido.	Ratos machos Wistar	Nenhum efeito agudo foi observado com as doses de 5, 10 ou 20 mg/ kg. Entretanto, o tratamento repetido (15 dias) com a dose de 20 mg/ kg apresentou aumento do número de entrada e tempo gasto nos braços abertos no labirinto em cruz elevado mas não teve efeito em campo aberto. O tratamento agudo com 300 e 600 mg/ kg diminuiu a atividade locomotora no teste em campo aberto. Estes resultados mostram que o extrato das duas plantas produz efeito ansiolítico e sedativo.	(53)

Continuação Tabela 5 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. alata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Partes aéreas	Sedativa e Ansiolítica	Extrato aquoso e Extrato etanólico (70%)	300 ou 600 mg/ kg	Labirinto em cruz-elevado; Tempo de sono induzido por barbitúrico; Teste em campo aberto	Camundongos CF1 machos adultos	Foi verificado um efeito hipnótico do extrato aquoso na dose de 300 mg/ kg no teste do barbitúrico. O extrato hidroetanólico teve efeito sedativo, pois aumentou o tempo de sono e diminuiu a atividade locomotora nas doses de 300 e 600 mg/ kg e mostrou também efeito ansiolítico no teste do labirinto na dose de 300 mg/ kg.	(54)
N.D.	Ansiolítica	Extrato seco por <i>Spray-dry</i>	200, 400 ou 800 mg/ kg	Labirinto em cruz elevado	Ratos <i>Swiss</i> machos adultos	O extrato mostrou atividade ansiolítica nas doses de 400 e 800 mg/ kg.	(55)
Folhas	Ansiolítica e Antidepressiva	Extrato fluído (EF) e Fração aquosa (FA)	EF (30, 100, 300 mg/ kg) e FA (100, 300 e 600 mg/ kg)	Labirinto em cruz-elevado; Teste em campo aberto; Teste de suspensão pela cauda	Camundongos albinos <i>Swiss</i> machos	Efeitos sedativos foram observados com EF (100 e 300 mg/ kg) e FA (100, 300 e 600 mg/ kg), de acordo com o teste do labirinto e campo aberto. No Teste da cauda, a administração de EF (100 mg/ kg) ou FA (100 e 300 mg/ kg) resultou em aumento do tempo de imobilidade.	(56)
Folhas	Imunoestimuladora	Fração purificada em saponina do extrato das folhas de <i>P. alata</i>	N.D.	Abilidade imunoestimulatória em um modelo usando toxóide tetânico (TT) como modelo antigênico.	Camundongos	A saponina testada mostrou um efeito adjuvante semelhante ao do controle positivo para todos os parâmetros testados.	(45)

Continuação Tabela 5 Estudos de atividades farmacológicas *in vivo* de extratos de *P. alata*

Parte da planta utilizada	Atividade	Padronização do extrato e/ou forma farmacêutica	Dose	Modelo	Animais	Resultado	Referência
Folhas	Ansiolítica	Extrato etanólico 40% seco	50, 100 e 150 mg/ kg	Labirinto em cruz elevado	N.D.	O extrato apresentou atividade ansiolítica nas doses de 50, 100 e 150 mg/ kg	(57)
Folhas	Anti-inflamatória	Extrato aquoso seco por <i>Spray-dry</i>	50-300 mg/ kg	Peritonite induzida por carragenina (migração celular)	Camundongos <i>Swiss</i>	O extrato aquoso de <i>P. alata</i> (100-300 mg/ kg, I.P. teve uma atividade anti-inflamatória significativa na pleurisia induzida por carragenina em camundongos. Além disso, uma inibição significativa da atividade de mieloperoxidase e da adenosina-desaminase foi observado nas doses testadas (100 ou 250 mg/ kg, I.P.). Nas mesmas doses, foi observada uma diminuição significativa de proteína C-reativa de soro.	(58)
Folhas	Antioxidante	Extrato etanólico 40% seco	1 e 5 mg/ kg	Efeito protetor antioxidante depois de administração I.P. de tetracloreto de carbono.	Ratos machos Wistar	Verificou-se que o pré-tratamento com o extrato de <i>P. alata</i> inibiu danos agudos induzidos por Tetracloreto de carbono devido a atividades séricas diminuídas de AST e ALT, redução da peroxidação lipídica hepática e redução dos danos por observação histológica.	(59)

A maioria dos estudos *in vivo* avaliou o potencial da atividade neurofarmacológica do extrato das folhas de *P. alata*. Através de ensaios de atividade ansiolítica, sedativa, antidepressiva ou anticonvulsivante os extratos demonstraram uma boa ação das folhas da espécie nos modelos propostos nos estudos (16, 48, 51-57). Apenas em um estudo de avaliação de atividade ansiolítica o extrato não proporcionou atividade em nenhuma das doses utilizadas (46). No entanto, estudos clínicos são necessários para avaliar a permanência ou não dessa atividade em estudos em humanos, assim como os riscos inerentes a utilização do extrato da planta.

Os extratos de *P. alata* também apresentaram bons resultados em relação à avaliação de atividade antidiabética (47, 50), antioxidante (59) e anti-inflamatório (58) em testes *in vivo*.

#### 4.3.2.3 Ensaio *ex vivo*

A atividade antioxidante *ex vivo* do extrato hidroetanólico 40% seco das folhas de *P. alata* na dose de 1 µg/ mL foi avaliada por um ensaio realizado com sulfato férrico como indutor de estresse oxidativo em fígado de ratos. O fígado foi incubado, e logo após, sulfato férrico, extrato, extrato e sulfato férrico ou água foi adicionado a diferentes fatias de fígado. Depois da incubação foi retirada uma parte do fígado e centrifugado, a porção sobrenadante foi usada para avaliar a atividade lactato desidrogenase (LDH), peroxidação lipídica e ensaio de proteína carbonila. Ao final do estudo, foi observado que o extrato atenuou a morte celular induzida pelo ferro, quantificado pela perda de lactato-desidrogenase, e uma proteção eficaz contra os danos da proteína induzida por ferro e glicose (37).

## 4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

### 4.4.1 Fase I

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

### 4.4.2 Fase II

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

#### **4.4.3 Fase III**

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

#### **4.4.4 Fase IV**

Dado não encontrado na literatura pesquisada.

#### **4.4.5 Estudos Observacionais**

Foi encontrado um relato de caso de um paciente que desenvolveu um quadro alérgico de rinite e asma após um tempo de exposição à planta. O caso relata que o paciente trabalhava em uma farmácia dedicada à preparação manual de produtos fitoterápicos. Pelo teste cutâneo e *Western blot* confirmou-se a sensibilização mediada por IgE do paciente ao extrato *in vivo* e *in vitro*, respectivamente. Confirmando-se a relação causa-efeito entre a exposição ao alérgeno e a doença (31).

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

De acordo com os dados encontrados na literatura sobre atividades farmacológicas, foi observada uma atividade ansiolítica/sedativa importante para o extrato das folhas de *P. alata* (16, 48, 51-57), não tendo sido observado efeitos tóxicos significativos nos estudos toxicológicos realizados com o extrato das folhas (26, 33-36), indo ao encontro de informações constantes no FFFB. Assim, o extrato aquoso das folhas da espécie tem indicação como ansiolítico/sedativo leve (3).

#### **4.5.1 Vias de Administração**

Via oral (3).

#### **4.5.2 Dose Diária**

Não foi encontrado na literatura nenhum estudo clínico realizado em humanos que possa indicar uma dose diária recomendada.

Para o uso das folhas, o FFFB indica ingestão de 150 mL do infuso aquoso preparado a partir de 3 g de folhas para 150 mL de água, duas a quatro vezes por dia (3).

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

Para o uso das folhas, o FFFB indica para pessoas acima de 12 anos: tomar 150 mL do infuso, 10 a 15 minutos após o preparo, duas a quatro vezes ao dia (3). Para o preparo do infuso, seguir a metodologia descrita no FFFB.

#### **4.5.4 Período de Utilização**

O tempo máximo de utilização oral dos extratos das folhas de *P. alata* em animais foi de 44 dias, sem apresentar sinais de toxicidade (35, 36).

As folhas não apresentam estudos demonstrando seu tempo de utilização seguro. Contudo, o FFFB adverte para não utilizar o extrato cronicamente (3).

#### **4.5.5 Contra Indicações**

Para o uso das folhas, o FFFB contra indica para pacientes que fazem tratamento com sedativos e depressores do sistema nervoso (3).

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

Por não existir estudos que evidenciem os riscos do uso da *P. alata*, indica-se a não utilização por mulheres grávidas, pessoas idosas e crianças abaixo de 2 anos.

#### **4.5.7 Precauções de Uso**

Para o uso das folhas, o FFFB adverte que seu uso pode causar sonolência. Portanto, evitar o uso concomitante com sedativos e depressores do sistema nervoso central (3).

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

Não há relatos de interações medicamentosas.

#### **4.5.9 Interações Medicamentosas**

Não há relatos de interações medicamentosas.

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

Não há informações de superdosagem.

A tabela 6 foi elaborada com informações ao paciente.

**Tabela 6 Informações ao paciente a respeito do uso de *P. alata***

	EFEITOS ADVERSOS	INDICAÇÕES DE USO	ORIENTAÇÃO AOS PACIENTES
PACIENTE	Sonolência	O extrato das folhas de <i>P. alata</i> apresenta atividade sedativa e ansiolítica. As folhas de <i>P. alata</i> são indicas para a utilização como ansiolítico e sedativo leve.	Seu uso pode causar sonolência. Não usar em casos de tratamento com sedativos e depressores do sistema nervoso. Não utilizar cronicamente.

## 5 INFORMAÇÕES GERAIS

### 5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS / FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

Na literatura não foi encontrado nenhum estudo clínico com a *P. alata* para a análise da forma farmacêutica.

Existem dois medicamentos com *P. alata* com registro ativo na Anvisa que apresentam-se na forma farmacêutica de solução oral e comprimido simples, sendo um deles um fitofármaco e o outro um fitoterápico composto.

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

Nos bancos de dados da Anvisa encontram-se dois princípios ativos cadastrados para a espécie *P. alata* com os nomes de Extrato fluido de *Passiflora alata* e *Passiflora alata* Curtis. Foram encontrados sete medicamentos registrados para o termo “Extrato fluido de *Passiflora alata*” e “*Passiflora alata* Curtis” (Tabela 7).

**Tabela 7 Medicamentos registrados na Anvisa com princípio ativo *P. alata***

PRINCÍPIO ATIVO	CONCENTRAÇÃO E/OU PADRONIZAÇÃO	PROCESSO	VENCIMENTO
Salicilato de sódio / extrato fluido de <i>Passiflora alata</i> / extrato fluido de casca de laranja amarga / tintura Agoniada pluméria	Solução oral de 150 mL: (0,625 mL + 400 mg + 0,30 mL + 0,013 mL) em 15 mL de solução oral	25351668917201032	07/2019
<i>Erythrina mulungu</i> Mart. / <i>Melissa officinalis</i> L. / <i>Passiflora alata</i> Curtis	Elixir de 100 mL: (0,05+0,05+0,05) mL/ mL	2599201641470	01/2000
Salicilato de sódio / extrato seco de <i>Passiflora</i> / extrato seco de Agoniada	Drágea simples: (200+40+34) mg/ drágea	25351213644200287	07/2014
Comprimido: extrato seco de <i>Passiflora alata</i> / extrato seco de <i>Erythrina mulungu</i> / extrato seco de <i>Matricaria camomila</i> ;	Comprimido revestido: (0,1+0,05+0,05) g/ comprimido; Suspensão oral: (5+3+2) mL/ 10 mL de solução de 100 mL	2500100341283	02/2007

Continuação Tabela 8 Medicamentos registrados na Anvisa com princípio ativo *P. alata*

PRINCÍPIO ATIVO	CONCENTRAÇÃO E/OU PADRONIZAÇÃO	PROCESSO	VENCIMENTO
Suspensão: tintura de <i>Passiflora alata</i> / tintura de <i>Erythrina mulungu</i> / Alcoolatura de <i>Melissa officinalis</i>	<i>continuação</i>	<i>continuação</i>	<i>continuação</i>
<i>Matricaria chamomilla</i> / <i>Citrus aurantium</i> / <i>Cymbopogon citratus</i> / <i>Passiflora alata</i>	Solução oral	250000103469086	09/2005
<i>Avena sativa</i> / <i>Passiflora alata</i> / <i>Valeriana officinalis</i>	Comprimido simples: (0,25+0,33+0,05) g/ comprimido	25351585243200811	06/2020
<i>Avena sativa</i> / <i>Passiflora alata</i> / <i>Valeriana officinalis</i>	Solução oral: (250+500+250) mg/ g da solução em solução de 50 mL	253510043630129	06/2007

### 5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Em recipiente de vidro, bem fechado, ao abrigo da luz e do calor (9).

### 5.4 ROTULAGEM

É importante adicionar no rótulo do produto a seguinte informação: “*Não usar em caso de gravidez ou suspeita desta, e de amamentação*”.

### 5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

A espécie *P. alata* tem monografia contida na Farmacopeia Brasileira 5ª edição (9).

### 5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

Foi encontrado no banco de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) (60), em pesquisa realizada no dia 12 de março de 2015, 2 depósitos de patente para a espécie *P. alata*, conforme descrito na tabela 8.

No USPTO Patent (61), em pesquisa realizada no dia 12 de março de 2015 utilizando as palavras *Passiflora alata*, foram encontrados 4 registros de patentes para a espécie. Na

WIPO são encontradas 7 patentes depositadas e no banco de dados EPO foram encontrados 3 depositos.

**Tabela 9 Depósito de patente para a espécie *P. alata* no INPI**

PROCESSO	DEPÓSITO	TÍTULO
BR 10 2012 021728 7	29/08/2012	Nanopartícula
PI 0800544-3	01/02/2008	Tecnologia analítica baseada na pirólise acoplada à cromatografia gasosa/espectrometria de massa para caracterização e obtenção de compostos químicos a partir de extratos de <i>Passiflora alata</i> Curtis secos por nebulização.

## REFERÊNCIAS

1. Cervi AC. Passifloraceae do Brasil: estudo do gênero *Passiflora* L. subgênero *Passiflora*. Fontqueria. 1997;45.
2. Tropicos. 2013 [cited 2014 30/10/2013]. Available from: <http://www.tropicos.org/NameSearch.aspx?name=Passiflora+edulis&commonname=>.
3. Brasil. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. In: Sanitária ANdV, editor. Brasília: Anvisa; 2011. p. 126.
4. Bernacci LCC, A.C.; Milward-de-Azevedo, M.A.; Nunes, T.S.; Imig, D.C.; Mezzonato, A.C. Passifloraceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil <http://www.floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB125082015> [cited 2015 24 Ago].
5. Sacco. Páccifloreáceas. In: Reitz R, editor. Flora ilustrada catarinesse 1980. p. 123.
6. Cervi AC, Milward-de-Azevedo MA, Bernacci LC, Nunes TS. Passifloraceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Disponívem em [:http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2012/FB000182](http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2012/FB000182)). 2012. Jardim Botânico do Rio de Janeiro.
7. Brasil. Farmacopéia Brasileira In: Sanitária ANdV, editor. 5 ed2010.
8. Beraldo J, Kato ETM. Leaf and stem morphoanatomy of *passiflora edulis* sims, Passifloraceae. Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2010;20(2):233-9.
9. BRASIL. Farmacopéia Brasileira 5ªedição. 5ª Edição ed: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2010.
10. Lorenzi H, Mattos, F. J. . Plantas medicinais: nativas e exóticas. . Instituto Plantarum. 2002.
11. Zuin VG, Lopes AL, Yariwake JH, Augusto F. Application of a novel sol-gel polydimethylsiloxane-poly(vinyl alcohol) solid-phase microextraction fiber for gas chromatographic determination of pesticide residues in herbal infusions. Journal of chromatography A. 2004 Nov 12;1056(1-2):21-6. PubMed PMID: 15595528. Epub 2004/12/15. eng.
12. Zuin VG, Yariwake JH, Bicchi C. Evaluation of the vegetal dry quality in the base of *Passiflora* spp. Commercialized in Brazil with presence of pesticides remainder. Revista Brasileira de Plantas Medicinai. 2004;6(2):60-6.
13. OMS. WHA guidelines to asseing quality. 2007.
14. Borges DB, Farias MR, Simões CMO, Schenkel EP. Comparison of pharmacopeial methods for water determination in plant raw materials and validation of water determination by infrared drying for *Calendula officinalis*, *Foeniculum vulgare*, *Maytenus ilicifolia* and *Passiflora alata*. Rev bras farmacogn. 2005 09;15(3):229-36.
15. Birk CD, Provensi G, Gosmann G, Reginatto FH, Schenkel EP. TLC fingerprint of flavonoids and saponins from *Passiflora* species. Journal of Liquid Chromatography and Related Technologies. 2005;28(14):2285-91.
16. De-Paris F, Petry RD, Reginatto FH, Gosmann G, Quevedo J, Salgueiro JB, et al. Pharmacochemical study of aqueous extracts of *Passiflora alata* Dryander and *Passiflora edulis* Sims. Acta Farmaceutica Bonaerense. 2002;21(1):5-8.
17. Zucolotto SM, Fagundes C, Reginatto FH, Ramos FA, Castellanos L, Duque C, et al. Analysis of C-glycosyl flavonoids from South American *Passiflora* species by HPLC-DAD and HPLC-MS. Phytochemistry Analyses. 2012;23(3):232-9. PubMed PMID: 21858882. eng.
18. Pereira CAM, Yariwake JH, Lancas FM, Wauters JN, Tits M, Angenot L. A HPTLC densitometric determination of flavonoids from *Passiflora alata*, *P. edulis*, *P. incarnata* and *P. caerulea* and comparison with HPLC method. Phytochemical Analysis. 2004;15(4):241-8.

19. Müller SD. Determinação de Alcalóides e Flavonóides através de CLAE e UV de extratos de *Passiflora alata* Curtis, Passifloraceae - Maracujá-doce: UNIVALI; 2007.
20. Machado MW, Neto CS, Salgado J, Zaffari G, Barison A, Campos FR, et al. Search for alkaloids on callus culture of *Passiflora alata*. Brazilian Archives of Biology and Technology. 2010 //;53(4):901-10.
21. Reginatto FH, Gosmann G, Schripsema J, Schenkel EP. Assay of quadranguloside, the major saponin of leaves of *Passiflora alata*, by HPLC-UV. Phytochemical analysis : PCA. 2004 May-Jun;15(3):195-7. PubMed PMID: 15202605. Epub 2004/06/19. eng.
22. Reginatto FH, Kauffmann C, Schripsema J, Guillaume D, Gosmann G, Schenkel EP. Steroidal and Triterpenoidal Glucosides from *Passiflora alata*. Journal of the Brazilian Chemical Society. 2001;12(1):32-6.
23. de Oliveira AC, Valentim, I. B., Silva, C. A., Bechara, E. J. H., de Barros, M. P., Mano, C. M., Goulart, M. O. F. Total phenolic content and free radical scavenging activities of methanolic extract powders of tropical fruit residues. Food chemistry. 2009;115 (2):469-75.
24. De Souza VR, Pereira PAP, Queiroz F, Borges SV, De Deus Souza Carneiro J. Determination of bioactive compounds, antioxidant activity and chemical composition of Cerrado Brazilian fruits. Food chemistry. 2012;134(1):381-6.
25. Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. Passiflora: A review update. Journal of ethnopharmacology. 2004;94(1):1-23.
26. Doyama JT, Rodrigues HG, Novelli ELB, Cereda E, Vilegas W. Chemical investigation and effects of the tea of *Passiflora alata* on biochemical parameters in rats. Journal of ethnopharmacology. 2005;96(3):371-4.
27. Noriega P, Mafud DF, de Souza B, Soares-Scott M, Rivelli DP, Barros SBM, et al. Applying design of experiments (DOE) to flavonoid extraction from *Passiflora alata* and *P. edulis*. Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2012;22(5):1119-29.
28. Pereira CAM, Vilegas JHY. Chemical and pharmacological constituents of *Passiflora alata* Dryander, *Passiflora edulis* Sims and *Passiflora incarnata* L. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais. 2000;3(1):1-12.
29. Pereira CA, Yariwake JH, McCullagh M. Distinction of the C-glycosylflavone isomer pairs orientin/isorientin and vitexin/isovitexin using HPLC-MS exact mass measurement and in-source CID. Phytochemical analysis : PCA. 2005;16(5):295-301. PubMed PMID: 16223084. eng.
30. BRASIL. Formulário de Fitoterápicos Farmacopeia Brasileira. In: Sanitária ANdV, editor. Brasília: ANVISA; 2011. p. 126.
31. Giavina-Bianchi Jr PF, Castro FFM, Machado MLS, Duarte AJS. Occupational respiratory allergic disease induced by *Passiflora alata* and *Rhamnus purshiana*. Annals of Allergy, Asthma and Immunology. 1997;79(5):449-54.
32. Brandão MGL, Cosenza GP, Graef CFF, Netto Junior NL, Monte-Mór RLM. Traditional uses of American plant species from the 1st edition of Brazilian Official Pharmacopoeia. Brazilian Journal of Pharmacognosy. 2009;19(2A):478-87.
33. Amaral KM, Schenkel E, Langeloh A. Evaluation of reproductive toxicity of *passiflora alata* dryander and *passiflora edulis* sims lyophilized aqueous extracts in wistar rats. Acta Farmaceutica Bonaerense. 2001;20(3):215-20.
34. Boeira JM, Fenner R, Betti AH, Provensi G, Lacerda Lda, Barbosa PR, et al. Toxicity and genotoxicity evaluation of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae). Journal of ethnopharmacology. 2010;128(2):526-32.
35. De Mello FB, Langeloh A, De Mello JRB. Pre-clinic toxicity of a phytoterapic containing *Passiflora alata*, *Erythrina mulungu*, *Leptolobium elegans* and *Adonis vernalis*. Latin American Journal of Pharmacy. 2007;26(2):191-200.

36. De Mello JRB, De Mello FB, Langeloh A. Pre-clinic toxicity of a phytoterapic containing *Anemopaegma mirandum*, *Cola nitida*, *Passiflora alata*, *Paullinia cupana*, *Ptychopetalum olacoides* and thiamin chlorhydrate. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2010;29(1):57-63.
37. Rudnicki M, de Oliveira MR, Veiga Pereira Td, Reginatto FH, Dal-Pizzol F, Fonseca Moreira JC. Antioxidant and antiglycation properties of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* extracts. *Food chemistry*. 2007;100(2):719-24.
38. de Oliveira AC, Valentim IB, Silva CA, Bechara EJH, Barros MPd, Mano CM, et al. Total phenolic content and free radical scavenging activities of methanolic extract powders of tropical fruit residues. *Food chemistry*. 2009;115(2):469-75.
39. Vasic SM, Stefanovic OD, Licina BZ, Radojevic ID, Comic LR. Biological activities of extracts from cultivated granadilla *Passiflora alata*. *EXCLI Journal*. 2012;11:208-18.
40. Zeraik ML, Serateyn D, Deby-Dupont G, Wauters JN, Tits M, Yariwake JH, et al. Evaluation of the antioxidant activity of passion fruit (*Passiflora edulis* and *Passiflora alata*) extracts on stimulated neutrophils and myeloperoxidase activity assays. *Food chemistry*. 2011;128(2):259-65.
41. Yariwake J, Zeraik M, Serateyn D, Deby-Dupont G, Wauters J, Tits M, et al. Antioxidant activity of *Passiflora edulis* and *Passiflora alata* fruits. *Planta medica*. 2010;76(12).
42. Jorge A, et al. A mixture of *Schinus terebinthifolius* Raddi extract and linoleic acid from *Passiflora alata* oil synergically decreases the level of melanin synthesis in human reconstituted epidermis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132:S123-S.
43. Rocha TD, de Brum Vieira P, Gnoatto SC, Tasca T, Gosmann G. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of saponins from *Quillaja*, *Passiflora*, and *Ilex* species. *Parasitology research*. 2012 Jun;110(6):2551-6. PubMed PMID: 22218924. Epub 2012/01/06. eng.
44. Moreira P, Junior SD, Lorencini M, Gesztesi JL, Esteves SS, Ferrari CR, et al. Anti-inflammatory evidence of a standardized *Passiflora alata* dry extract. *Planta medica*. 2011;77(12).
45. Silveira F, Rossi S, Fernandez C, Gosmann G, Schenkel E, Ferreira F. Alum-type adjuvant effect of non-haemolytic saponins purified from *Ilex* and *Passiflora* spp. *Phytother Res*. 2011 Dec;25(12):1783-8. PubMed PMID: 21480409. Epub 2011/04/12. eng.
46. Braga A, Stein AC, Dischkaln Stolz E, Dallegrove E, Buffon A, do Rego JC, et al. Repeated administration of an aqueous spray-dried extract of the leaves of *Passiflora alata* Curtis (*Passifloraceae*) inhibits body weight gain without altering mice behavior. *Journal of ethnopharmacology*. 2013 Jan 9;145(1):59-66. PubMed PMID: 23107823. Epub 2012/10/31. eng.
47. Aparecida Vilella C, Cristina Colomeu T, Bau Betim Cazarin C, Roberto Marostica Junior M, Maria Molina Meletti L, De Lima Zollner R. Antihyperglycemic activity of *Passiflora alata* of diabetes in NOD-mice (Non-Obese Diabetic). *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2011;58:362-3.
48. Barbosa PR, Valvassori SS, Bordignon CL, Jr., Kappel VD, Martins MR, Gavioli EC, et al. The aqueous extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* reduce anxiety-related behaviors without affecting memory process in rats. *Journal of medicinal food*. 2008;11(2):282-8. PubMed PMID: 18598170. eng.
49. De Mello FB, De Mello JRB. Evaluation of antitussive/expectorant effects of two phytoterapic formulations existent in the brasilian market. *Acta Farmaceutica Bonaerense*. 2006;25(1):64-70.
50. Colomeu T, Bau Betim Cazarin C, Vilella C, De Lima Zollner R. Effect of aqueous extract of *passiflora alata* leaves in non-obese diabetic mice (NOD). *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2011;58:320.

51. Barbosa PR. Estudo da ação psicofarmacológica de extratos de passiflora alata dryander e passiflora edulis sims: UFSC; 2007.
52. Oga S, de Freitas PC, Gomes da Silva AC, Hanada S. Pharmacological trials of crude extract of *Passiflora alata*. *Planta medica*. 1984 Aug;50(4):303-6. PubMed PMID: 6505080. Epub 1984/08/01. eng.
53. Otobone FJ, Martins JVC, Trombelli MA, Andreatini R, Audi EA. Anxiolytic and sedative effects of a combined extract of *Passiflora alata* Dryander and *Valeriana officinalis* L. in rats. *Acta Scientiarum - Health Sciences*. 2005;27(2):145-50.
54. Provensi G, Noel F, Lopes DVS, Fenner R, Betti AH, de Costa F, et al. Participation of GABA-benzodiazepine receptor complex in the anxiolytic effect of *Passiflora alata* Curtis (*Passifloraceae*). *Latin American Journal of Pharmacy*. 2008;27(6):845-51.
55. Reginatto FH, De-Paris F, Petry RD, Quevedo J, Ortega GG, Gosmann G, et al. Evaluation of anxiolytic activity of spray dried powders of two South Brazilian *Passiflora* species. *Phytother Res*. 2006;20(5):348-51. PubMed PMID: 16619361. eng.
56. Romanini CV, Machado MW, Biavatti MW, Oliveira RMWd. Avaliação da atividade ansiolítica e antidepressiva do extrato fluido e fração aquosa de folhas de *Passiflora alata* Curtis em camundongos<sup>ipt</sup>. *Acta sci, Health sci*. 2006 12;28(2).
57. Petry RD, Reginatto F, de-Paris F, Gosmann G, Salgueiro JB, Quevedo J, et al. Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. *Phytother Res*. 15. England: 2001 John Wiley & Sons, Ltd.; 2001. p. 162-4.
58. Vargas AJ, Geremias DS, Provensi G, Fornari PE, Reginatto FH, Gosmann G, et al. *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* spray-dried aqueous extracts inhibit inflammation in mouse model of pleurisy. *Fitoterapia*. 2007;78(2):112-9.
59. Rudnicki M, Silveira MM, Pereira TV, Oliveira MR, Reginatto FH, Dal-Pizzol F, et al. Protective effects of *Passiflora alata* extract pretreatment on carbon tetrachloride induced oxidative damage in rats. *Food Chem Toxicol*. 2007;45(4):656-61. PubMed PMID: 17169472. eng.
60. Instituto Nacional de Propriedade Intelectual. [Internet]. Acesso em 20 mar 2014 [cited 20 mar 2014].
61. USPTOPatent. [20 mar 2014]. Available from: <http://www.uspto.gov/>.