

USO DA PASSIFLORA INCARNATA L. NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE ANSIEDADE GENERALIZADA EM HUMANOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

USE OF PASSIFLORA INCARNATA L. IN THE TREATMENT OF GENERALIZED ANXIETY DISORDER IN HUMANS: A LITERATURE REVIEW

Cláudia Daiane Miranda Ferreira¹

Letícia Lima²

José Fernando de Araújo Neto³

RESUMO: O Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) é uma patologia que atinge indivíduos em uma escala global, e tem índices crescentes a cada ano. Pessoas com essa patologia relatam sintomas como fadiga, tensão muscular, palpitação e suor excessivo, o que afeta diretamente a forma como o indivíduo interage com a sociedade ao seu redor. Diante do exposto, este estudo tem como objetivo apresentar uma revisão de literatura narrativa, com intuito de analisar o uso da *Passiflora incarnata L.* no tratamento do TAG. Foram utilizadas como base de dados os portais SciELO, PubMed, Lilacs, Google acadêmico, ScienceDirect e ANVISA, artigos publicados nos anos de 1993 a 2017. Os resultados foram obtidos através de cinco estudos, que demonstraram uma possível eficácia da *Passiflora incarnata L.* em indivíduos com TAG, uma vez que esta espécie é capaz de oferecer efeitos ansiolíticos através de sua atuação no Sistema Nervoso Central. Os estudos analisados mostraram que a espécie *Passiflora incarnata L.* demonstrou eficácia considerável no tratamento de pacientes com TAG.

318

Palavras-chave: *Passiflora incarnata L.* Ansiedade. Passion fruit. Ansiolítico. Plantas medicinais.

ABSTRACT: Generalized Anxiety Disorder (GAD) is a pathology that affects individuals on a global scale, and has increasing rates every year. People with this pathology report symptoms such as fatigue, muscle tension, palpitation and excessive sweating, which directly affects the way the individual interacts with the society around him. Given the above, this study aims to present a narrative literature review, with the aim of analyzing the use of *Passiflora incarnata L.* in the treatment of GAD. The portals SciELO, PubMed, Lilacs, Google Scholar, ScienceDirect and NHSA, articles published from 1993 to 2017, were used as the database. The results were obtained through five studies, which demonstrated a possible effectiveness of the *Passiflora incarnata L.* in individuals with GAD, since this species is able to offer anxiolytic effects through its action on the Central Nervous System. The analyzed studies showed that the species *Passiflora incarnata L.* demonstrated considerable efficacy in the treatment of patients with GAD.

Keywords: *Passiflora incarnata L.* Anxiety. Passion fruit. Anxiolytic. Medicinal plants.

¹Formação acadêmica, farmácia, Instituição: Universidade Salvador Unifacs

²Formação acadêmica, farmácia, Instituição: Universidade Salvador Unifacs

³Orientador, Formação acadêmica: farmácia, Instituição: Universidade Federal da Bahia (UFBA), Mestrado em química pela UFBA.

INTRODUÇÃO

Os distúrbios psicológicos são um dos principais motivos de preocupação na atualidade, uma vez que se tornam cada dia mais recorrente. Dentro os transtornos mais presentes na sociedade, o Transtorno de Ansiedade Generalizada é o mais presente na população, em especial entre os adolescentes e jovens adultos. Segundo a Organização Mundial da Saúde, 9,3% dos brasileiros sofrem do TAG.

Os sintomas mais comuns englobam preocupação constante, tensão e desconforto ocasionados por situações que virão a acontecer, a ansiedade possui diversos níveis, podendo ser mais ou menos intensa em alguns portadores. Alguns indivíduos conseguem controlá-la com auxílio psicológico, mudando seus hábitos de vida e executando atividades que contribuem com a melhora do quadro, entretanto, o acompanhamento e terapia psiquiátrica são necessários quando apenas mudanças de hábitos não são suficientes.

A terapia medicamentosa da TAG é normalmente realizada com benzodiazepínicos, que agem no complexo GABA, intensificando sua ação no sistema nervoso central. Os receptores benzodiazepínicos são receptores para o neurotransmissor GABA e nele existe um sítio de ligação onde os benzodiazepínicos se ligam. Em relação ao aspecto ansiolítico e sedativo da *Passiflora* que fazem ação sobre os receptores benzodiazepínicos, tal fato é devido à presença de flavonoides e alcaloides. Os tratamentos mais comumente utilizados para o TAG são os benzodiazepínicos, que intensificam as ações do neurotransmissor GABA no sistema nervoso central em um nível pós-sináptico, elevando a afinidade dos receptores GABA pelo neurotransmissor.

As plantas medicinais são amplamente utilizadas e conhecidas por desempenhar um papel importante na terapia complementar e intervenção de algumas doenças (VIANA; RAMOS, 2019), sendo uma prática milenar empregada por diversas populações. Após tantos anos de uso pela sociedade, a importância dos fitoterápicos e das drogas vegetais vem sendo reconhecida tanto pela OMS quanto pela ANVISA. Fitoterápico é o nome pelo qual são denominados os medicamentos onde se utilizam exclusivamente matérias-primas vegetais. Os princípios ativos encontrados nas plantas que permitem a cura ou tratamento de doenças variam de espécie para espécie. Essas substâncias, quando possuem ação farmacológica, dão à planta a classificação de medicinal (SANTOS; TRINDADE, 2017).

De acordo com os estudos, existem tratamentos alternativos para essa patologia, como a fitoterapia, cuja utilização tem sido crescente em diversos países. Dentre as substâncias mais utilizadas para o tratamento fitoterápico da ansiedade está a *Passiflora incarnata L.*, popularmente conhecida como maracujá-vermelho, flor da paixão e maracujá, é uma espécie de planta medicinal pertencente à família *Passifloraceae*, e seu cultivo é predominante em áreas da América do Sul. A *Passiflora* é descrita na literatura como um fitoterápico, sendo a *Passiflora incarnata L.* uma espécie oficial da Farmacopeia Brasileira, que apresenta efeito ansiolítico podendo auxiliar no tratamento da ansiedade, oferecendo uma opção de tratamento alternativo com efeitos adversos reduzidos, baixo custo, menor dependência e baixa reincidência da doença.

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão de literatura acerca da utilização da espécie *Passiflora incarnata L.*, também conhecida como maracujá-vermelho, como alternativa para o tratamento de pacientes com ansiedade.

Material e método

A vigente revisão narrativa trata-se de um estudo do tipo revisão bibliográfica. O artigo foi elaborado visando descrever a espécie *Passiflora incarnata L.* e sua atividade farmacológica e seu uso no tratamento da ansiedade. As bases bibliográficas utilizadas foram livros e artigos científicos utilizando para a busca bases de dados como, SciELO, ScienceDirect, PubMed, ANVISA e Google acadêmico.

Para a realização da busca, foram utilizadas as palavras-chave: *Passiflora incarnata L.*, ansiedade, passion fruit, ansiolítico e plantas medicinais. Foram incluídos artigos publicados em um período de 24 anos (1993 a 2017). Os critérios de exclusão utilizados foram assuntos que não estejam relacionados ao tema, artigos em outros idiomas que não sejam portugueses e ingleses e fora do período estabelecido.

RESULTADOS

Quadro 1: Efeito da *Passiflora incarnata Linneaus* no tratamento do transtorno da ansiedade.

Autor / Ano	Design Do Estudo	Amostra	Intervenção/ Dosagem (mg)	Duração / Semanas	Resultados

Mori, et al. (1993)	Ensaio controlado randomizado multicêntrico duplo-cego.	162 indivíduos com neurose/ansiedade (sem critérios diagnósticos específicos), idades igual ou superior a 16 anos.	Grupo 1: <i>Passiflora incarnata</i> L. 90mg/dia. Grupo 2: mexazolam 1,5mg/dia.	4 semanas.	37% do grupo de <i>Passiflora</i> e 44% do grupo mexazolam mostraram uma melhora moderada a acentuada.
Akhondzadeh, et al. (2001)	Ensaio controlado randomizado duplo-cego.	36 indivíduos com Transtorno de Ansiedade Generalizada (DSM-IV), com idade superior ou igual a 16 anos.	Grupo 1: 45 gotas/dia de <i>Passiflora incarnata</i> L. (+comprimido placebo). Grupo 2: oxazolam 30mg/dia (+gotas placebo).	4 semanas.	O estudo mostrou um início de ação mais rápido com o oxazolam em comparação com a <i>Passiflora</i> , mas nenhuma diferença detectada no final do estudo.
Pinar Aslanargun, Ozgun Cuvas, Bayazit Dikmen, Eymen Aslan &Mustafá Ugur Yuksel. (2011)	Estudo clínico Duplo-cego Randomizado	60 pacientes com idade entre 25-55 anos, que foram submetidos à anestesia raquidiana.	Extrato aquoso de <i>Passiflora incarnata</i> (700 mg/5 ml) ou placebo.	Pré-operatório, antes de iniciar a anestesia raquidiana.	Com o resultado verificou-se que a administração de <i>Passiflora</i> , como pré-medicação, é significativamente efetiva na redução da ansiedade.
Rokhtabnak et al. (2017)	Ensaio clínico randomizado	52 pacientes adultos da Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA), grau I e II.	Grupo 1: 1000mg de <i>Passiflora incarnata</i> L. Grupo 2: 6mg de melatonina.	Pré-medicação uma hora antes da anestesia.	Os resultados mostram que a pré-medicação com <i>Passiflora incarnata</i> reduz a ansiedade, bem como a melatonina. Entretanto, a melatonina causa menos comprometimento cognitivo em comparação à <i>Passiflora</i> .
Movafegh, et al. (2008)	Estudo duplo-cego controlado por placebo.	60 pacientes em quadro pré-operatório, de idade não informada.	Grupo 1: 500mg de <i>Passiflora incarnata</i> L. Grupo 2: Placebo.	Pré-medicação 90 minutos antes da cirurgia.	Em cirurgia ambulatorial, a administração oral de <i>Passiflora incarnata</i> como pré-operatório reduz a ansiedade sem induzir à sedação.

Mori et al. (1993), realizou um ensaio controlado randomizado multicêntrico duplo-cego em 162 indivíduos com neurose-ansiedade sem critérios de diagnóstico específico, num período de 4 semanas e dividido em dois grupos, sendo um grupo de intervenção e um grupo de controle. O grupo de intervenção recebeu 90mg/dia de *Passiflora*, enquanto o grupo de controle recebeu 1,5mg/dia de mexazolam. Tanto a *Passiflora* quanto o mexazolam apresentaram efeito ansiolítico, sendo que a *Passiflora incarnata* L. apresentou 37% de melhora moderada a acentuada, enquanto o mexazolam apresentou 44%. O estudo apresentou boa aceitabilidade, onde 81% do grupo passiflora e 79% do grupo mexazolam não relataram efeitos colaterais. A eficácia foi medida usando medidas de resultados clínicos, como a Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A).

Akhondzadeh et al. (2001), realizou um ensaio controlado randomizado duplo-cego com dupla intervenção, além de utilizar o método DSM-IV, um sistema diagnóstico e estatístico de classificação dos transtornos mentais. Além disso, a eficácia foi medida usando medidas resultados clínicos como a Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A). O estudo foi realizado com 36 indivíduos e dividido em dois grupos, sendo um grupo de intervenção e um grupo de controle. O grupo de intervenção recebeu 45 gotas/dia de *Passiflora incarnata* L. e um comprimido placebo, enquanto o grupo de controle recebeu 30mg/dia de oxazolam e gotas placebo. O estudo apresentou alguns dados que não puderam ser reanalisados, entretanto, foi relatado que o oxazolam mostrou um início de ação mais rápido quando comparado à *Passiflora incarnata* L. O autor conduziu a análise post-hoc para avaliar o desempenho no trabalho, e relatou que o comprometimento com o desempenho foi maior com o grupo do oxazolam (61%) quando comparado com o grupo *Passiflora incarnata* L. (44%), mas esse achado não atingiu significância estatística.

Segundo Pinnar et al. (2011), o objetivo nesse estudo foi investigar o efeito da administração oral pré-operatória de *Passiflora incarnata* Linneaus na ansiedade, funções psicomotoras, sedação e hemodinâmica em pacientes submetidos à raquianestesia. Sob aprovação do comitê de ética local, 60 pacientes com idade entre 25-55 anos e ASA-II e que foram programados para raquianestesia foram incluídos neste estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo.

Trinta minutos antes da raquianestesia, os parâmetros hemodinâmicos basais, o escore do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (STAI), o escore de sedação e os resultados

dos testes de função psicomotora foram medidos, então os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: extrato oral de *Passiflora incarnata* Linneaus ou placebo foi administrado a os pacientes.

Os testes foram repetidos imediatamente antes da raquianestesia. Hemodinâmica, escore de sedação, bloqueio sensorio-motor e efeitos colaterais foram avaliados durante a operação. Os testes de função psicomotora foram repetidos no final da operação e 60 minutos após a operação. Portanto, a administração oral pré-operatória de *Passiflora incarnata* Linneaus suprime o aumento da ansiedade antes da raquianestesia sem alterar os resultados dos testes de função psicomotora, nível de sedação ou hemodinâmica.

O estudo de Rokhtabnak et al. (2017), foi comparar os efeitos da pré-medicação de *Passiflora incarnata* L. e melatonina na função cognitiva e ansiedade dos pacientes que receberam as medicações, bem como o escore de dor após a administração. Ambos os grupos apresentaram redução da ansiedade, entretanto, o quesito dor e função cognitiva foi mais relevante com o uso da melatonina. Os autores relataram efeitos positivos de ambas as intervenções na redução da ansiedade do paciente.

Movafegh et al. (2008), realizaram o estudo com intuito de investigar os efeitos pré-operatórios ambulatoriais da administração de 500 mg de *Passiflora incarnata* L. nos pacientes que serão submetidos à cirurgia. Os autores concluem que *P. incarnata* na dose de 500 mg/dia proporciona um efeito ansiolítico seguro e eficaz, sem prejudicar a função psicomotora. Ao mesmo tempo, eles enfatizam fortemente que sua amostra foi muito pequena ($n = 60$) e insistem que a pesquisa deve continuar com um grupo maior.

DISCUSSÃO

Espécies de *Passiflora* são ricas em flavonoides, que possuem atividade ansiolítica, entre outras atividades. *P. incarnata* L. é a espécie mais estudada, devido a sua composição química e seus efeitos farmacológicos. No entanto, atividades biológicas semelhantes às descritas para *P. incarnata* têm sido relatadas para outras espécies brasileiras do mesmo gênero, fornecendo uma fonte alternativa para a formulação de fitoterápicos.

Apesar das muitas espécies diferentes de *Passiflora*, apenas duas são relatadas na Farmacopeia Brasileira, 6ª Edição, *Passiflora edulis* Sims e *Passiflora alata* Curtis. No Brasil, os fitoterápicos são preparados com as espécies nativas *P. alata*, *P. edulis* f. *flavicarpa*, e a

exótica *P. incarnata*. *P. incarnata* é a mais estudada do ponto de vista farmacológico e está presente nos códigos farmacêuticos oficiais de diversos países, entre eles a Farmacopeia Herbal Britânica, a Farmacopeia Homeopática dos Estados Unidos, a Farmacopeia Homeopática da Índia, a Farmacopeia Helvética, a Egípcia, a Francesa, Farmacopeias alemãs e suíça e o Compêndio de ervas britânico.

Seu mecanismo de ação é pela inibição da monoamina oxidase (MAO) e ao mesmo tempo, ativa os receptores GABA, com afinidade para os receptores GABA (A) e GABA (B). A atividade GABAérgica acontece através de neurônios que secretam o GABA com a ligação dos receptores GABA (A). Ações que a *P. incarnata* induz no SNC promovendo os efeitos farmacológicos da substância (Lucas Oliveira et al., 2020). Os constituintes químicos responsáveis pela atividade ansiolítica da *Passiflora incarnata* L. ainda não são totalmente compreendidos, mas a maioria dos trabalhos publicados sugere que substâncias fenólicas, como os flavonoides (orientina, isorientina, isovitexina e vitexina) encontrados no vegetal são os principais responsáveis pelas atividades farmacológicas. Junto com os alcaloides (harmina, harmana, harmol, harmolol e harmalina) também presentes, desenvolvem ações depressoras inespecíficas do SNC. Deste modo, o vegetal apresenta propriedades ansiolíticas, anticonvulsionantes e sedativas (Mayke Lopes et al., 2017).

324

O estudo mais completo é descrito por Mori e colegas, que foi avaliado por The Cochrane Collaboration e EMA. De acordo com essas avaliações, o estudo duplo-cego multicêntrico realizado no Japão durante um período de 4 semanas foi adequadamente randomizado e o escore de Jadad foi 5.

No estudo, 63 pacientes receberam *P. incarnata* extrato (Passiflamin) e 71 pacientes receberam mexazolam. As doses iniciais foram de 90 mg de Passiflamin ou 1,5 mg de mexazolam, que foram posteriormente duplicadas. Embora o mexazolam tenha sido mais eficaz, a eficácia do Passiflamin foi significativa no tratamento da ansiedade, tensão e irritação.

De acordo com o Memento Fitoterápico (2016), a forma farmacêutica para o tratamento com a *Passiflora incarnata* L. concebe planta fresca (*in natura*), droga vegetal (encapsulada), extrato fluido e tintura, esse manual disponível como documento oficial brasileiro, alega possíveis cuidados na utilização do extrato da erva, visto que o uso inadequado acarretará em possíveis efeitos adversos, como hipersensibilidade, asma

ocupacional mediada por IGE e rinite, além de doses elevadas que podem causar estados de sonolência excessiva.

A espécie vegetal ganha destaque quando comparada a outros medicamentos psicotrópicos por possuir menor probabilidade de efeitos colaterais e dependência. Além disso, as reações adversas do uso incluem fadiga, náuseas, vômitos, cólicas e sonolência, podendo também ser observado com certa frequência de cefaleia, febre/mialgia, epigastralgia, insônia, adinamia, dor torácica e agitação (Mayke Lopes et al., 2017; BRASIL, 2016).

Dentre as interações medicamentosas, a *Passiflora* potencializa os efeitos sedativos do pentobarbital e hexobarbital, aumentando o tempo de sono de pacientes. Há indícios de que as cumarinas presentes na espécie vegetal apresentam ação anticoagulante potencial e possivelmente interagem com varfarina. O uso desse fitoterápico associado a drogas inibidoras da monoamino oxidase (isocarboxazida, fenelzina e tranilcipromina) pode potencializar o efeito.

Estudos propõem que a administração concomitantemente com aspirina, varfarina ou heparina e antiplaquetários como clopidogrel e, ainda, com drogas anti-inflamatórias não esteroidais como ibuprofeno e naproxeno podem causar sangramento. A utilização dessa planta com cafeína, guaraná ou efedra poderá causar aumento da pressão arterial (ARAÚJO et al. 2021; Fabiana Ferreira, 2019).

Apesar dos benefícios comprovados do fitoterápico de origem natural, não se recomenda a automedicação da *passiflora*. É indispensável o acompanhamento e assistência por um profissional habilitado.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a OMS, o Brasil tem maior taxa de Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG) do mundo, atrapalhando diferentes áreas da vida, tornando-a disfuncional. De acordo com os estudos realizados demonstram que a *Passiflora* apresenta diversas propriedades terapêuticas, especialmente ansiolíticas.

Atualmente, houve uma grande crescente no uso de fitoterápicos por se tratar de um medicamento obtido de plantas medicinais vem despertando um grande interesse por ter uma grande vantagem como terapia alternativa, por possuir alto valor medicinal com

propriedades farmacológicas ansiolíticas, anticonvulsivantes e sedativas e com menor probabilidade de efeitos colaterais e dependência.

Para Ferreira (1998), apesar da riqueza da flora brasileira e da ampla utilização de plantas medicinais pela população, existe o consenso da insuficiência de estudos científicos acerca do assunto. Por tanto, é necessário a continuidade de estudos e investimento em novas pesquisas aprofundadas às propriedades terapêuticas da espécie *Passiflora incarnata* L., visando contribuir para o monitoramento das condições de saúde mental da população.

REFERÊNCIAS

AKHONDZADEH S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharmacol Ther.* 2001;26(5):363-7.

ASLANARGUN, Pınar et al. "Passiflora incarnata Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia." *Journal of anesthesia* vol. 26,1 (2012): 39-44. doi:10.1007/s00540-011-1265-6BRASIL.

BOKELMANN, Jean M. Passionflower (*Passiflora incarnata*). **Journal: Medicinal Herbs in Primary Care**, p. 515-522, 2022.

da Fonseca LR, Rodrigues RA, Ramos AS, da Cruz JD, Ferreira JLP, Silva JRA, Amaral ACF. Herbal Medicinal Products from *Passiflora* for Anxiety: An Unexploited Potential. *ScientificWorldJournal.* 2020 Jul 20; 2020:6598434. doi: 10.1155/2020/6598434. PMID: 32765195; PMCID: PMC7387951.

JANDA K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. *Passiflora incarnata* in Neuropsychiatric Disorders-A Systematic Review. *Nutrients.* 2020 Dec 19;12(12):3894. doi: 10.3390/nu12123894. PMID: 33352740; PMCID: PMC7766837.

LOPES, MAYKE WILLIAN, ROGERIO TIYO, and VINICIUS PEREIRA ARANTES. "Utilização de passiflora incarnata no tratamento da ansiedade." *Uningá Review* 29.2 (2017).

MEMENTO FITOTERÁPICO-BRASILIA. FARMACOPEIA BRASILEIRA 1 EDIÇÃO. Editor Copyright -2016 pag. 71-72. Acesso em: 04 de setembro 2022, 2016.

MINISTERIO da saúde. Política nacional de praticas integrativas e complementares no SUS. Disponível em: PNPIC.pdf. Acessado em: 20 de setembro de 2022. 2015.

Monografia da espécie *Passiflora incarnata* LINNAEUS. (Maracujá vermelho). Brasília, 2015.

MOVAFEGH A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehani F, Nejatfar M. Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: a double-blind,

placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2008 Jun;106(6):1728-32. doi: 10.1213/ane.0b013e318172c3f9. PMID: 18499602.

ROKHTABNAK F., Ghodraty MR, Kholdebarin A., Khatibi A., Seyed Alizadeh SS, Koleini ZS, Zamani MM, Pournajafian A. Comparando o efeito da administração pré-operatória de melatonina e *Passiflora Incarnata* em distúrbios cognitivos pós-operatórios em pacientes adultos submetidos a eletivos Cirurgia. *Anestesia. Dor Med.* 2017; 7 :e41238. doi: 10.5812/aapm.41238.