

Universidade Federal do Maranhão  
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
**Doutorado**

**ESTUDO DE REVISÃO E PROSPECÇÃO BIOTECNOLÓGICA  
DAS ESPÉCIES *Passiflora alata* Curtis E *Passiflora edulis* Sims**

LUDMILLA SANTOS SILVA DE MESQUITA

São Luís

2019

LUDMILLA SANTOS SILVA DE MESQUITA

**ESTUDO DE REVISÃO E PROSPECÇÃO BIOTECNOLÓGICA  
DAS ESPÉCIES *Passiflora alata* Curtis E *Passiflora edulis* Sims**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial para obtenção de título de Doutora em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Nilce de Sousa Ribeiro.

São Luís

2019

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

Mesquita, Ludmilla Santos Silva de.

Estudo de revisão e prospecção biotecnológica das espécies *Passiflora alata* Curtis e *Passiflora edulis* Sims / Ludmilla Santos Silva de Mesquita. - 2019.

81 f.

Orientador(a): Maria Nilce de Sousa Ribeiro.

Tese (Doutorado) - Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.

1. Antioxidante. 2. Esquistossomose. 3. Flavonoides. 4. Passiflora. 5. Planta medicinal. I. Ribeiro, Maria Nilce de Sousa. II. Título.

LUDMILLA SANTOS SILVA DE MESQUITA

**ESTUDO DE REVISÃO E PROSPECÇÃO BIOTECNOLÓGICA  
DAS ESPÉCIES *Passiflora alata* Curtis E *Passiflora edulis* Sims**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial para obtenção de título de Doutora em Ciências da Saúde.

Aprovada em: 29 / 03 / 2019

BANCA EXAMINADORA

---

Profa. Dra. Maria Nilce de Sousa Ribeiro (Orientadora)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Profa. Dra. Denise Fernandes Coutinho  
Universidade Federal do Maranhão

---

Profa. Dra. Sonia Malik  
Universidade Federal do Maranhão

---

Profa. Dra. Cláudia Quintino da Rocha  
Universidade Federal do Maranhão

---

Profa. Dra. Julliana Ribeiro Alves dos Santos  
Universidade CEUMA

“Recria tua vida, sempre, sempre.  
Remove pedras e planta roseiras e faz doces. Recomeça.”

Cora Coralina

Dedico este trabalho à minha família, que é o meu bem mais precioso, e em especial aos meus pais Marta e Tadeu pelo amor, incentivo e orações.

## AGRADECIMENTOS

À Professora Nilce pela orientação, carinho, por toda a ajuda e, especialmente, a infinita compreensão e confiança que depositou em mim, meus sinceros agradecimentos.

À professora Sonia Malik pelas oportunidades, ensinamentos, amizade e colaboração na minha formação acadêmica.

Aos professores do Departamento de Farmácia da Universidade Federal do Maranhão que colaboraram com sugestões ao trabalho e com material para realização dos experimentos.

Ao professor Arthur Fett-Neto por ter me recebido tão bem em seu laboratório durante o estágio e por me mostrar como fazer ciência de uma forma diferente e encantadora.

À professora Grace Gosmann pela acolhida em seu laboratório e ajuda nos experimentos.

Aos amigos do Laboratório de Farmacognosia pela disponibilidade, amizade e contribuições ao trabalho: Tássio, Dani, José Antônio, Paulo Gabriel, Edilene, Marisa, Mayara, Richard Dutra, Bruno, Josy, Alberto, André Felipe, Samara, Andreza, Wilany e Kleyton (membro eterno do LabGnosia).

Aos amigos dos laboratórios de Fisiologia Vegetal e de Fitoquímica e Síntese Orgânica da UFRGS pela ajuda, amizade, pelos almoços e chás, pela convivência agradável e por tornar minha estadia em Porto Alegre tão tranquila.

Ao Pablo Lima do DAPI/PPPGI da UFMA pela orientação prestada durante o processo de escrita e depósito da patente.

Ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão pelo suporte prestado e pela oportunidade da realização do doutorado, e em especial à Profa. Dra. Flávia Raquel Fernandes do Nascimento e ao Prof. Dr. Antonio Marcus de Andrade Paes.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) pelo auxílio financeiro.

Ao querido Will Mesquita. Obrigada por ser meu porto seguro. Te amo!

Aos meus pais, Marta e Tadeu, por todo o esforço e abnegação que fizeram por mim e pela minha educação, graças a eles eu consegui chegar aqui, pois não me faltou amor, incentivo, orações e apoio. Por me ensinarem a acreditar mais em mim, que eu poderia ser sempre mais, e que o conhecimento nos faz crescer. Deu certo, estou confiante!

Aos meus irmãos, Antonelli e Nina Isabella, pelo amor e pelas palavras de otimismo, incentivo e esperança. Por compartilharem a minha ansiedade. Por todas as vezes em que eu pensei que não conseguiria e eles me chamaram para a realidade – “Ludmilla, essa é a vida. Supere, vença!”.

À família Carvalho de Mesquita pela compreensão, carinho e todo o bem que me fazem.

Enfim, obrigada a todos que participaram e me acompanharam durante o doutorado.



## SUMÁRIO

<b>1 Introdução.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Referencial teórico.....</b>	<b>5</b>
2.1 O gênero <i>Passiflora</i> .....	5
2.1.1 Cultivo e produção de <i>Passiflora</i> .....	7
2.1.2 Uso popular de <i>Passiflora</i> .....	9
2.2 Padronização e prospecção de extratos de <i>Passiflora alata</i> e <i>Passiflora edulis</i> .....	11
2.3 Esquistossomose mansônica.....	13
2.4 Estudos de toxicidade de moluscidas de origem natural.....	22
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>28</b>
3.1 Objetivo geral.....	28
3.2 Objetivos específicos.....	28
<b>4 Resultados.....</b>	<b>29</b>
4.1 Capítulo I.....	29
4.2 Capítulo II.....	44
4.3 Capítulo III.....	54
4.4 Capítulo IV.....	71
<b>5 Considerações finais.....</b>	<b>73</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>74</b>
ANEXO A.....	103

## LISTA DE TABELAS

### Capítulo I

<b>Table 1.</b> <i>Passiflora alata</i> Curtis and <i>Passiflora edulis</i> Sims synonyms .....	31
<b>Table 2.</b> Compounds identified in <i>Passiflora alata</i> Curtis .....	33
<b>Table 3.</b> Compounds identified in <i>Passiflora edulis</i> Sims.....	35
<b>Table 4.</b> Biological properties of <i>Passiflora alata</i> and <i>Passiflora edulis</i> .....	38

### Capítulo II

<b>Table 1.</b> Total phenolics and flavonoids content, and antioxidant activity in the extracts of <i>Passiflora edulis</i> .....	48
<b>Table 2.</b> Tentative identification of flavonoids compounds in extract of <i>Passiflora edulis</i> leaves (M1:8) by LC-MS/MS data .....	51

### Capítulo III

<b>Table 1.</b> Compounds identified in <i>Passiflora alata</i> Curtis leaf extracts by LC-MS/MS.....	63
<b>Table 2.</b> The lethal concentrations and 95% confidence intervals of <i>Passiflora alata</i> Curtis leaf extracts to <i>Biomphalaria glabrata</i> adults and non-target organisms. ....	65

## LISTA DE FIGURAS

### Referencial teórico

<b>Figura 1.</b> Folhas, flor e frutos de <i>Passiflora alata</i> Curtis.....	6
<b>Figura 2.</b> Folhas, flor e frutos de <i>Passiflora edulis</i> Sims. ....	6
<b>Figura 3.</b> Estruturas da apigenina (A) e luteolina (B) .....	12
<b>Figura 4.</b> Ciclo biológico de <i>Schistosoma mansoni</i> .....	14
<b>Figura 5.</b> Distribuição geográfica da esquistossomose no mundo em 2012.....	16
<b>Figura 6.</b> Distribuição da esquistossomose na área endêmica, por faixa de positividade, por município. Brasil, 2009 – 2017 .....	17

### Capítulo I

<b>Figure 1.</b> Chemical structures of the compounds reported in the review. ....	34
--	----

### Capítulo II

<b>Figure 1.</b> Pearson correlation coefficient between the total phenolic content, total flavonoid content, and DPPH and FRAP methods .....	49
<b>Figure 2.</b> Characteristic chromatographic profiles of extracts of <i>Passiflora edulis</i> .....	50
<b>Figure 3.</b> HPLC chromatogram of compounds detected in the hydroalcoholic extract obtained by maceration, 1:8 drug/solvent ratio (M1:8) of <i>Passiflora edulis</i> leaves. Peak numbers correspond to the compounds tentatively identified shown in the Table 2. ....	50

## RESUMO

*Passiflora alata* Curtis e *Passiflora edulis* Sims (Passifloraceae), conhecidas como maracujá doce e azedo, respectivamente, são espécies vegetais bastante utilizadas na terapêutica popular e por indústrias alimentícia e farmacêutica. Possuem amplo espectro de atividades biológicas, atribuídas principalmente aos seus metabólitos secundários. Para fins industriais, a utilização de extratos vegetais requer a padronização, que avalia as variáveis que influenciam na estabilidade da composição química e conseqüentemente na ação pretendida. Considerando a necessidade de produtos naturais com atividade antioxidante e de agentes moluscicidas que contribuam para redução da esquistossomose no mundo, este trabalho teve como objetivo padronizar extratos das folhas de *Passiflora edulis*; avaliar a composição química e a atividade moluscicida de extratos das folhas de *Passiflora alata* em *Biomphalaria glabrata* bem como a toxicidade aos organismos não-alvo, *Artemia salina* e *Danio rerio*. Na revisão de literatura sobre *P. alata* e *P. edulis* são reportados a identificação e o isolamento de vários compostos, especialmente das classes dos flavonoides, saponinas, terpenos e glicosídeos cianogênicos; para os extratos de *P. alata* e *P. edulis* foram demonstradas diversas atividades biológicas principalmente relacionadas a ação sobre o sistema nervoso central; variações na composição química e na ação biológica foram observadas entre estudos que empregaram extratos preparados de formas diferentes; os estudos validam o uso popular e apontam o potencial tecnológico destas duas espécies vegetais. No estudo de padronização de extratos de *P. edulis* foram empregados três diferentes métodos extrativos e relação droga:solvente, em seguida os extratos foram avaliados quanto ao teor de compostos fenólicos e flavonoides, atividade antioxidante pelo ensaio *in vitro* com 2,2-difenil-1-picril-hidrazila (DPPH) e da capacidade redutora do ferro (FRAP). O teor de fenólicos variou entre 11,98 e 16,30% e o de flavonoides entre 2,49 e 4,11%; o extrato que apresentou maior teor de compostos fenólicos e flavonoides, assim como atividade antioxidante foi o obtido por maceração no hidromódulo 1:8. A análise química deste extrato revelou a presença de flavonoides, dos quais seis flavonas C-glicosiladas e uma flavona O-glicosilada. Os resultados do estudo de avaliação da atividade moluscicida do extrato e frações das folhas de *P. alata* estão dispostos na terceira parte desta tese, onde foram obtidos valores de concentração letal média (CL<sub>50</sub>) para *B. glabrata* de 28,6, 14,3 e 8,7 mg L<sup>-1</sup>, para o extrato aquoso, fração butanólica e fração acetato de etila, respectivamente. De modo geral, as amostras apresentaram baixa toxicidade para *A. salina* e *D. rerio*. Os flavonoides foram identificados em todas as amostras analisadas, e a saponina quadrangulosídeo no extrato aquoso e fração butanólica. Como resultado deste trabalho foi depositado pedido de patente de produto moluscicida a base de extrato vegetal das folhas de *P. alata*. Portanto, o estudo de revisão evidenciou a necessidade de realização de estudos de padronização de extratos de *Passiflora*; foi demonstrado que o método de extração e a relação droga:solvente influenciam na obtenção dos extratos das folhas de *P. edulis*; os resultados mostraram pela primeira vez a possibilidade de utilização das folhas de *P. alata* para produção de agentes moluscicidas a serem usados no controle do caramujo *B. glabrata*, hospedeiro intermediário do parasita *Schistosoma mansoni*.

**Palavras-chave:** *Passiflora*; planta medicinal; antioxidante; flavonoides; quadrangulosídeo; esquistossomose; toxicidade.

## ABSTRACT

*Passiflora alata* Curtis and *Passiflora edulis* Sims (Passifloraceae), known as sweet and sour passion fruit, respectively, are plant species widely used in folk medicine and by food and pharmaceutical industries. They have a broad spectrum of biological activities, mainly attributed to their secondary metabolites. For industrial purposes, the use of plant extracts requires standardization, which evaluates the variables that influence the stability of the chemical composition and consequently the desired action. Considering the need of natural products with antioxidant activity and molluscicidal agents that contribute to the reduction of schistosomiasis in the world, this work aimed to standardize extracts of the leaves of *Passiflora edulis*; to evaluate the chemical composition and molluscicidal activity of *Passiflora alata* leaf extracts in *Biomphalaria glabrata* as well as the toxicity to non-target organisms, *Artemia salina* and *Danio rerio*. In the review of the literature on *P. alata* and *P. edulis* was reported the identification and isolation of various compounds, especially the classes of flavonoids, saponins, terpenes and cyanogenic glycosides; for the extracts of *P. alata* and *P. edulis*, several biological activities mainly related to action on the central nervous system were demonstrated; variations in chemical composition and biological action were observed among studies that used extracts prepared in different ways; the studies validate the popular use and point out the technological potential of these two plant species. In the standardization study of *P. edulis* extracts was employed three different extractive methods and drug:solvent ratio, after the extracts were evaluated for the content of phenolic compounds and flavonoids, antioxidant activity by the *in vitro* assay with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) and the iron reducing capacity (FRAP). Phenolic content varied between 11.98 and 16.30% and flavonoid content between 2.49 and 4.11%; the extract with the highest content of phenolic compounds and flavonoids, as well as antioxidant activity was obtained by maceration in the 1: 8 hydromodule. Chemical analysis of this extract revealed the presence of flavonoids, of which six C-glycosylated flavones and one O-glycosylated flavone. The results of the evaluation of molluscicidal activity of leaf extract and fractions of *P. alata* are in third part of this thesis, where median lethal concentrations (LC<sub>50</sub>) were obtained for *B. glabrata* of 28.6, 14.3 and 8.7 mg L<sup>-1</sup>, for the aqueous extract, butanolic fraction and ethyl acetate fraction, respectively. In general, the samples showed low toxicity for *A. salina* and *D. rerio*. Flavonoids were identified in all analyzed samples, and the saponin quadranguloside in the aqueous extract and butanolic fraction. As a result of this work was filed patent application of molluscicidal product based on plant extract of *P. alata* leaves. Therefore, the review study evidenced the need of standardization of *Passiflora* extracts; it was demonstrated that the extraction method and the drug:solvent ratio influence the quality of *P. edulis* leaves extracts; the results showed for the first time the possibility of using *P. alata* leaves for the production of molluscicidal agents to be used in control of *B. glabrata* snail, intermediate host of the parasite *Schistosoma mansoni*.

**Keywords:** *Passiflora*; medicinal plant; antioxidant; flavonoids; quadranguloside; schistosomiasis; toxicity.

## 1 Introdução

Durante as últimas décadas foram realizadas muitas pesquisas com plantas usadas na terapêutica popular. De fato, os produtos naturais continuam a desempenhar um papel significativo no processo de descoberta e desenvolvimento de drogas, pois uma parte considerável de agentes farmacologicamente ativos recentemente desenvolvidos para as diversas indicações médicas é de origem natural, derivada da natureza ou tem pelo menos alguma relação com compostos naturais (NEWMAN; CRAGG, 2016).

Uma grande quantidade de moléculas oriundas de plantas provém do metabolismo secundário, sendo responsáveis pela sobrevivência dos vegetais em condições ambientais adversas. O homem aproveita dessas substâncias para diversas finalidades, como agentes flavorizantes, pigmentos, essências e fármacos (FACCHINI et al., 2012).

Exemplos de compostos derivados de plantas particularmente relevantes e que se tornaram indispensáveis para a farmacoterapia são os agentes anticancerígenos, como paclitaxel (diterpeno de *Taxus* spp.), vinblastina e vincristina (alcaloides de *Catharanthus roseus*), camptotecina (alcalóide de *Camptotheca acuminata*) e podofilotoxinas (lignanas de *Podophyllum*), bem como os seus derivados semissintéticos (MORAES et al., 2017). Outros exemplos importantes são a galantamina (alcaloide de *Galanthus nivalis*) usada no tratamento de doença de Alzheimer e morfina (alcaloide de *Papaver somniferum*) usada para tratar dores agudas e crônicas severas (DIAS et al., 2012).

Portanto, a pesquisa com produtos naturais tem exercido um papel importante para a ciência e saúde humana, como referido no trabalho de Shen (2015) intitulado “*A New Golden Age of Natural Products Drug Discovery*”, onde ele destaca que as descobertas premiadas pelo Prêmio Nobel em Fisiologia e Medicina de 2015 servem de inspiração e otimismo para os pesquisadores da área de produtos naturais em todo o mundo na busca por drogas que possam trazer a cura para doenças que não tem tratamento e mudar a história. O prêmio foi concedido a cientistas que direcionaram suas pesquisas a descoberta de moléculas para o tratamento de doenças tropicais, que afetam as pessoas mais pobres do mundo. Dr. William C. Campbell e Dr. Satoshi Omura pela identificação da avermectina, e Dr. Youyou Tu pela identificação de artemisinina (BANERJEE; BANDOPADHYAY, 2017).

Dentre as abordagens para a seleção de material vegetal na descoberta de novos *hits* incluem abordagem aleatória, etnofarmacológica, quimiosistemática, ecológica e computacional (ATANASOV et al., 2015). Após a etapa de seleção, os métodos tradicionais, como o guiado por bioatividade, estão entre os mais aplicados para descobrir produtos naturais. Consiste na coleta, extração com solventes e partição líquido-líquido para produzir frações com diferentes polaridades. Se necessário, separações usando várias técnicas cromatográficas, como cromatografia em coluna e cromatografia líquida de alta eficiência, fornecem compostos biologicamente ativos puros (LI; LOU, 2018).

Com relação a escolha dos bioensaios, *in vitro* e/ou *in vivo*, esta é determinada pelos objetivos do estudo, que devem combinar simplicidade, sensibilidade e reprodutibilidade. Aqueles extratos que exibem atividade biológica são submetidos a fracionamento guiado por bioensaios até os respectivos compostos bioativos serem identificados (ATANASOV et al., 2015).

Quanto a análise química, a identificação rápida de compostos conhecidos por estudos de derreplicação tem evitado a replicação de esforços anteriores (ZANI; CARROLL, 2017). Novas informações sobre compostos bioativos derivados de plantas tem ocorrido graças as contribuições de abordagens ômicas em que a metabolômica contribui na determinação da diversidade química dos metabólitos (RAI et al., 2017; YOSHIDA, 2019).

Tendo em vista que a matéria-prima dos fitomedicamentos é constituída majoritariamente por extratos, e estes, por sua vez, de drogas vegetais que podem apresentar variabilidade na composição, justificam a padronização dos extratos a fim de garantir a qualidade, segurança e os efeitos terapêuticos (KLEIN et al., 2010). A padronização avalia por meio do planejamento fatorial, as variáveis que influenciam na obtenção deste produto, como método extrativo, tipo de solvente, relação droga:solvente, entre outros (MARQUES, 2005).

Normalmente, a metodologia de avaliação destes fatores tem como base o teor de uma substância marcadora presente no extrato, indicando a estabilidade dos constituintes químicos e a atividade terapêutica (OLIVEIRA et al., 2006). Mas como o extrato é uma mistura complexa de várias substâncias é adequado o estabelecimento de um perfil químico das outras substâncias presentes que sejam estáveis no material (BOTT, 2008).

Nosso grupo de pesquisa desenvolve estudos de padronização, análise fitoquímica e avaliação de atividades biológicas de plantas medicinais, incluindo espécies do gênero *Passiflora*, o maior da família Passifloraceae, de ocorrência em regiões tropicais. No Brasil, a principal espécie cultivada é *Passiflora edulis* Sims seguida por *Passiflora alata* Curtis. Os frutos são utilizados pelos setores alimentício e cosmético, e as folhas pelo setor farmacêutico na produção de medicamentos para o tratamento da ansiedade (MORERA et al., 2018).

São plantas amplamente usadas na prática popular, como demonstrado em estudo etnofarmacológico realizado pelo grupo, em que *P. edulis* foi uma das plantas mais relatadas pela população para o tratamento de diarreia e disenteria, manifestações clínicas típicas de giardíase. Este uso foi validado ao verificar que o extrato hidroetanólico das folhas de *P. edulis* apresentou forte atividade giardicida, com concentração inibitória média de 75,13 µg/ml (NEIVA et al., 2014).

Em um outro estudo, avaliamos a comercialização e controle de qualidade de produtos à base de folhas de *Passiflora* spp., e percebemos problemas de autenticidade e a ocorrência da substituição das espécies oficiais por outras (GODINHO et al., 2015). Assim, esse projeto padronizou extratos das folhas da espécie *Passiflora edulis* Sims, o que resultou no segundo capítulo desta tese.

Considerando a diversidade da composição química de espécies de *Passiflora*, foram investigados extratos e frações de *P. alata*, que apesar de ser cultivada comercialmente, o seu potencial é menos explorado. Dentre as conhecidas atividades biológicas das classes de metabólitos secundários presentes em *P. alata* tem-se a ação moluscicida (HOSTETTMANN et al., 1982; LAHLOU, 2004).

Para que um produto natural seja considerado moluscicida, além de apresentar letalidade aos caramujos em concentrações inferiores a 100 ppm deve apresentar baixa toxicidade a outras espécies aquáticas (OMS, 2017). Logo, é importante avaliar a toxicidade de produtos moluscicidas em organismos não-alvos, como microcrustáceos e peixes.

No Brasil, a cadeia de produção de maracujá vem se organizando no sentido de inovação do arranjo produtivo para criação de novos produtos, de maior valor agregado e mais aplicações, inclusive para fins medicinais (MORERA et al., 2018). Por exemplo, no mesmo sistema de cultivo do maracujazeiro para produção dos frutos podem ser obtidas as



folhas durante a poda sem qualquer prejuízo para a produtividade da planta (SILVA et al., 2004).

As folhas apresentam aplicabilidade e vantagens em termos econômicos, sociais e ambientais. Podem ser comercializadas como matéria-prima para diversos fins industriais. Neste cenário, há a geração de emprego e renda desde o campo com o aproveitamento das folhas, até a chegada do produto ao consumidor. Além da contribuição positiva para a saúde da população por apresentarem propriedades terapêuticas.

Dessa forma, o presente trabalho está organizado em quatro capítulos:

Capítulo I: Trata de uma revisão de literatura sobre aspectos químicos e farmacológicos das espécies *Passiflora alata* Curtis e *Passiflora edulis* Sims, que foi submetida à revista *Current Medicinal Chemistry*.

Capítulo II: Apresenta resultados do estudo químico e avaliação da atividade antioxidante de diferentes extratos das folhas de *Passiflora edulis* Sims e foi publicado no *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*.

Capítulo III: Aborda a investigação da atividade moluscicida e a toxicidade em *Artemia salina* e *Danio rerio*, de extratos das folhas de *Passiflora alata* Curtis, e foi submetido à revista *Chemosphere*.

Capítulo IV: Consiste na patente de produto moluscicida a base de extrato vegetal.

## 2 Referencial teórico

### 2.1 O gênero *Passiflora*

A família Passifloraceae, amplamente distribuídas por todo neotrópico (TROPICOS, 2018), divide-se em duas tribos, *Paropsieae* DC. e *Passiflorieae* DC. (ESCOBAR, 1988). Na América do Sul há registros somente da tribo *Passiflorieae* (IMIG, 2013), onde no Brasil ocorrem quatro gêneros: *Ancistrothyrsus* Harms, *Mitostemma* Mast., *Dilkea* Mast. e *Passiflora* L., presente em todos os estados e em praticamente todas as formações vegetacionais (CERVI et al., 2000; BERNACCI et al., 2015).

O gênero *Passiflora* é numericamente o maior gênero da família, sendo subdivido em quatro subgêneros: *Deidamioides* (Harms) Killip, *Decaloba* (DC.) Rchb., *Astrophea* (DC.) Mast e *Passiflora* (MACDOUGAL; FEUILLET, 2004), com cerca de 520 espécies de distribuição pantropical (KILLIP, 1938; CERVI, 1997, 2000; MACDOUGAL; FEUILLET, 2004) das quais 150 são nativas do Brasil (BERNACCI et al., 2015). Dentre as já descritas, *Passiflora edulis* Sims, *Passiflora alata* Curtis, *Passiflora ligularis* Juss. e *Passiflora quadrangularis* L. são as mais difundidas (MELETTI, 2011).

As espécies de *Passiflora* são popularmente conhecidas como maracujás, podendo ocorrer variações de acordo com a espécie. A palavra maracujá é de origem tupi, e significa “alimento em forma de cuia”. Na língua inglesa são conhecidos como *passion flower*, que significa flor-da-paixão, devido a correlação da morfologia da flor e das folhas com os símbolos da Paixão de Cristo (FALEIRO et al., 2005).

São plantas escandentes, herbáceas ou lenhosas, expandindo-se geralmente, mediante gavinhas axilares. Têm caule cilíndrico, folhas alternas, pecioladas, simples, inteiras ou lobadas, nectários extraflorais, estípulas setáceas. Flores actinomorfas, andróginas, normalmente muito vistosas. Fruto indeiscente, na forma de baga, contendo polpa mucilagínosa e sementes envolvidas por um arilo mucilaginoso (CERVI, 1997).

Muitas espécies são cultivadas para uso do fruto na alimentação, na sua forma *in natura* ou no preparo de sucos, refrescos e sobremesas, como planta ornamental, devido à beleza das flores, e com propósito medicinal, em que as folhas são empregadas na produção de medicamentos. No Brasil, devido ao amplo uso terapêutico e às comprovadas atividades farmacológicas, as espécies *P. alata* e *P. edulis* foram incluídas em bibliografias oficiais, como na Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2010). No Formulário de Fitoterápicos, há

indicação do uso das folhas de *P. alata*, *P. edulis* e *P. incarnata* no preparo de infusões com propriedades ansiolíticas e sedativas leve (BRASIL, 2011).

*Passiflora alata* Curtis (Figura 1), conhecida popularmente como maracujá-doce, é nativa da América do Sul, onde pode ser encontrada no Brasil, Peru, Paraguai e Argentina (BERNACCI et al., 2003). O seu fruto tem um sabor doce, pronto para o consumo, mas ainda é pouco cultivada quando comparado ao maracujazeiro-azedo. Além do cultivo para comercialização do fruto, a planta é cultivada para fins ornamentais, e para utilização das folhas em preparações farmacêuticas (JUNQUEIRA et al., 2005).



**Figura 1.** Folhas, flor e frutos de *Passiflora alata* Curtis.  
Fonte: elaborada pela autora.

*Passiflora edulis* Sims (Figura 2), comumente conhecida como maracujá, maracujá-azedo ou maracujá-amarelo, ocorre em regiões de clima tropical, representando espécie nativa do Brasil e de ocorrência em diversos países das Américas. Ao contrário de *P. alata* o seu fruto tem o sabor azedo. É uma planta bastante cultivada por seu valor econômico (CERVI, 1997).



**Figura 2.** Folhas, flor e frutos de *Passiflora edulis* Sims.  
Fonte: elaborada pela autora.

### 2.1.1 Cultivo e produção de *Passiflora*

O Brasil é considerado o centro da diversidade de espécies do gênero *Passiflora* (CERVI, 2005) e o maior produtor e consumidor de maracujá, detendo cerca de 70% da produção mundial (LARANJEIRA, 2004; FALEIRO, et al., 2005; COELHO et al., 2011). Segundo Faleiro et al. (2005), as espécies *P. edulis* e *P. alata* ocupam 90% da área cultivada de maracujá no mundo. No Brasil, são responsáveis por 95% da área plantada (FALEIRO et al., 2018a).

O destaque no cenário global deve-se ao fato de o país possuir condições edafoclimáticas ideais para o cultivo do maracujazeiro (PAIVA, 2013). Entre os fatores do ambiente de maior influência para o crescimento e desenvolvimento das plantas de maracujá estão a umidade do solo, temperatura, altitude, umidade relativa e a luminosidade. Por ser uma planta tropical, a intensidade luminosa garante produção abundante de frutos com qualidade (COSTA et al., 2008).

Um outro fator que propiciou essa posição de destaque do país foi o desenvolvimento do maracujá nas últimas décadas. A instalação de agroindústrias processadoras de sucos ocasionou aumento na compra de sucos processados, influenciando no mercado de fruta *in natura*. O consistente crescimento da cultura do maracujá nos anos seguintes decorreu do desempenho das novas áreas de cultivo e da melhoria tecnológica dos pomares em quase todos estados brasileiros, resultando no aumento da produtividade (GONÇALVES; SOUZA, 2006; FALEIRO et al., 2018a).

De acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a produção brasileira de maracujá no ano de 2017 foi de 554.598 toneladas, em uma área cultivada de 41.090 ha, dos quais 60,9% da produção ocorreu na região Nordeste, liderado pelo estado da Bahia. Quando se compara a produção ao longo das décadas percebe-se a evolução da área cultivada com conseqüente elevação da produção até o ano de 2010, porém após esse período observa-se uma discreta queda na produção nacional.

A produção comercial de maracujá, especialmente *P. alata* e *P. incarnata*, para utilização das folhas apresenta alta rentabilidade para o produtor. O sistema de cultivo é orgânico e a primeira colheita é realizada em torno de 90 dias após o plantio, depois as folhas e ramos secos são destinados às indústrias de fitoterápicos e cosméticos, sendo comercializados a R\$ 10,8 mil a tonelada (CARDOSO, 2016; SNA, 2017).

Em relação a produção mundial, o maracujá é cultivado no Equador, Colômbia, Peru, África do Sul e Austrália. Estima-se que sejam produzidos anualmente em torno de 800 mil toneladas de maracujá por ano (FALEIRO et al., 2018a). No mercado internacional o maracujá apresenta uma boa aceitação, sendo bastante apreciado por suas características organolépticas (JIMÉNEZ et al., 2011). Os principais mercados consumidores são Alemanha e Holanda, e os principais exportadores de produtos derivados de maracujá, como suco concentrado e polpa, são Equador, Colômbia e Peru (FURLANETO et al., 2010).

Apesar de no Brasil existir cerca de um terço das espécies do gênero *Passiflora*, o número de cultivares comerciais é pequeno, restringindo-se às espécies *P. edulis* e *P. alata* (JESUS et al., 2018). A fim de explorar melhor o potencial desta cultura e contribuir com o melhoramento genético do maracujazeiro comercial, têm sido utilizadas espécies silvestres de *Passiflora* em programas de hibridações (MELETTI et al., 2005; JUNQUEIRA et al., 2006), pois estas apresentam vantagens como resistência a doenças, longevidade superior, autocompatibilidade e período de florescimento ampliado (JESUS et al., 2018).

Estudos de caracterização fenotípica e de avaliação da diversidade genética são necessários para quantificar a diversidade existente e definir a clara separação entre as espécies do gênero *Passiflora* silvestres e comerciais (OLIVEIRA et al., 2017). Os resultados destas pesquisas ajudam a subsidiar a utilização prática dos acessos, fornecendo genes de interesse para programas de melhoramento genético, como alternativas para diversificação dos sistemas de produção, e como novos alimentos funcionais para consumo *in natura* e para uso como plantas ornamentais e medicinais (FALEIRO; JUNQUEIRA, 2009; FALEIRO et al., 2011).

Desta forma, a incorporação de características interessantes de passifloras silvestres no maracujazeiro comercial contribuiria para reduzir as perdas na lavoura por conta de pragas, aumentar a produtividade, reduzir custos com mão-de-obra para a polinização manual, possibilitar a produção de frutos durante o ano todo em regiões com condições climáticas adversas, a ainda melhorar características físicas, químicas ou sensoriais da polpa do maracujá para novas opções de mercado, seja como fruta exótica ou para incrementar propriedades funcionais (FALEIRO et al., 2011; FALEIRO et al., 2018b).

Como produto de trabalho de melhoramento genético, novas cultivares de maracujá tem sido lançadas no mercado pela Embrapa Cerrados e parceiros, o que vem se tornando uma alternativa rentável para os produtores, especialmente para os agricultores familiares,

como a cultivar de maracujazeiro silvestre, *Passiflora setacea* cultivar BRS Pérola do Cerrado, que apresenta polpa com propriedades funcionais ligadas ao teor de antioxidantes e sais minerais, podendo ser utilizada para consumo *in natura* e para fins agroindustriais (EMBRAPA, 2019).

A adoção de novas cultivares, de ações pós-melhoramento, e uso de tecnologias no sistema de produção, envolvendo adequadas práticas de manejo, beneficiaria toda a cadeia produtiva (FALEIRO et al., 2018a). Além disso, o desenvolvimento de tecnologias que permitam o aproveitamento integral da planta (casca, sementes e partes aéreas) promoveria novas oportunidades de renda para os segmentos produtivos, e auxiliaria na redução do desperdício de alimentos e matérias primas que poderiam estar sendo aproveitados (COSTA et al., 2018).

### 2.1.2 Uso popular de *Passiflora*

As Passifloráceas têm sido utilizadas pelos seres humanos desde a época das antigas civilizações, conforme demonstrado pela descoberta de sementes de *Passiflora* em sítios arqueológicos na América do Norte e na Amazônia (GREMILLION, 1989; SCHEEL-YBERT et al., 2010). Existem alguns relatos que descrevem sobre o uso terapêutico de *Passiflora* por povos do continente americano. O registro mais antigo é de 1569, quando missionários espanhóis estiveram no Peru e encontraram uma planta que posteriormente foi identificada como *P. incarnata* (DER MARDEROSIAN, 2004).

Após ser levado para a Europa, o maracujá passou a ser cultivado e introduzido como planta medicinal e em medicamentos homeopáticos para tratar sintomas leves de estresse mental, ansiedade e distúrbios do sono. O uso popular está documentado em uma série de livros publicados ao longo de anos, e oficialmente incluída nas farmacopeias francesa, alemã, suíça e britânica, bem como nas farmacopeias homeopáticas alemã e americana (MIRODDI et al., 2013).

Além do difundido consumo dos frutos na alimentação, as outras partes da planta são empregadas na prática popular de diferentes regiões do mundo, com finalidade terapêutica. Apresenta uso como sedativo, diurético, anti-helmíntico, antidiarreico, antitumoral, anti-hemorroidário, tônico para hipertensão e no tratamento de doenças da pele e sintomas relacionados à menopausa (CHOPRA et al., 1956; KIRTIKAR; BASU, 1975; CERVI, 1997).

Na Índia, o extrato de folhas frescas é usado para o tratamento de disenteria, hipertensão (JAMIR et al., 1999), e da dependência a morfina (INGALE; HIVRALE, 2010). No Peru, o suco do maracujá é usado para tratar infecções urinárias e como sedativo leve (TAYLOR, 2005). Na Polônia, tem sido prescrita para histeria e neurastenia. Na Turquia, para dismenorreia, epilepsia, insônia, neurose e neuralgia (TAYLOR, 1996). Na Argentina e no México, é consumido por seus efeitos sedativos (RODRIGUEZ-FRAGOSO, et al., 2008). Na América do Norte, para o tratamento de diarreia, síndrome pré-menstrual, dismenorréia, neuralgia, queimaduras e como analgésico (DHAWAN et al., 2004). Em países africanos é empregado como remédio natural devido seus efeitos sedativo, antiespasmódico e analgésico (NEUWINGER, 2000).

No Brasil, o maracujá está entre os grupos vegetais mais utilizados pela população brasileira com finalidades terapêuticas (CARLINI, 2003). Os frutos de *P. edulis* são consumidos para aliviar a constipação, como estimulante digestivo e sedativo. O chá das folhas como calmante, sedativo e antiespasmódico (LORENZI; MATOS, 2008). O mesocarpo do fruto seco e pulverizado é utilizado para tratar diabetes (AGRA et al., 2007). A raiz e as sementes são anti-helmínticas (CERVI, 1997). As folhas e caules de *P. alata* são usados como tranquilizante, e as sementes trituradas como anti-helmíntico (BRAGA; JUNQUEIRA, 2000). A infusão das folhas para o tratamento da ansiedade, espasmos e nervosismo (SOARES et al., 2004). Há relatos de uso de todas as partes da planta, principalmente das folhas, para tratar pressão alta, problemas do coração, como calmante, sedativa e contra a insônia (VENDRUSCOLO et al., 2005)

O emprego do maracujá também se dá como componente ativo de fitoterápicos, separadamente ou em formulações compostas com outras espécies vegetais, na forma de comprimidos, tinturas, xaropes e soluções, indicadas principalmente para tratamento de insônia, distúrbios do sono e ansiedade. De Paris et al. (2002) comprovaram as propriedades ansiolíticas das folhas secas das três espécies mais usadas, *P. incarnata*, *P. alata* e *P. edulis*.

Dentre os medicamentos fitoterápicos derivados de *Passiflora*, o Pasalix® (Laboratório Marjan) e o Passiflorine® (Laboratório Millet Roux), obtidos das folhas de *P. incarnata*, são os mais comercializados, e mantem posição de destaque no índice de medicamentos fitoterápicos mais prescritos em receitas médicas (FREITAS, 2006).

Por serem espécies vegetais bastante empregadas na terapêutica popular, principalmente *P. incarnata*, *P. edulis* e *P. alata*, são muito estudadas quanto à composição

química e às propriedades farmacológicas. Além disso, as três referidas espécies estão incluídas na Relação Nacional de Plantas Medicinais do Sistema Único de Saúde (RENISUS), por apresentarem potencial para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos de interesse para a saúde pública (BRASIL, 2009).

Os primeiros estudos de investigação das atividades farmacológicas referenciadas pelo uso popular de espécies de *Passiflora* ocorreram na década de 70. Os autores associaram a ação tranquilizante observada a presença de alcaloides indólicos do tipo harmano (LUTOMSKI et al., 1975). Ao longo do tempo os estudos passaram a ser direcionados principalmente para a pesquisa de flavonoides, sendo atribuídas a essa classe de compostos a atividade ansiolítica (SAKALEM et al., 2012) e anti-inflamatória (ZUCOLOTTO et al., 2012).

Embora as substâncias de interesse farmacêutico mais estudadas no gênero *Passiflora* sejam os flavonoides e os alcaloides, estudos relatam a presença de outros fitoconstituintes, como glicosídeos cianogênicos, saponinas, ácidos graxos e compostos voláteis, que variam conforme a espécie e a parte da planta (DHAWAN et al., 2004).

Mais detalhes sobre a composição química, assim como as atividades biológicas de *Passiflora*, com ênfase nas espécies *P. alata* e *P. edulis* são apresentados no Capítulo I.

## 2.2 Padronização e prospecção de extratos de *Passiflora alata* e *Passiflora edulis*

Diante do potencial de espécies de *Passiflora* no desenvolvimento de bioprodutos, da caracterização química já realizada até o momento, da validação das atividades farmacológicas, da necessidade de aproveitar integralmente a planta, e ainda, da inclusão de *P. alata* e *P. edulis* na RENISUS, é necessário a realização de estudos de padronização com estas espécies.

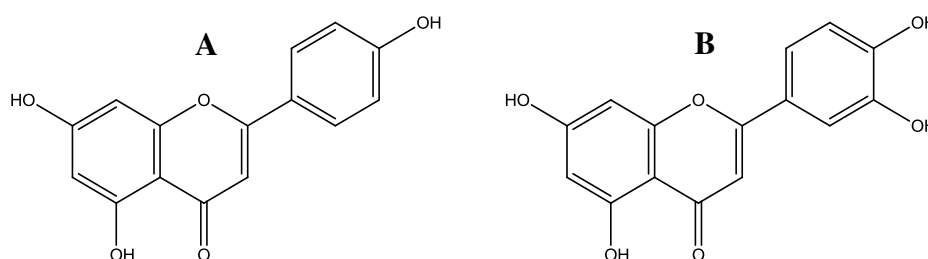
Nesse contexto, uma opção seria a utilização de diferentes partes das plantas, como as folhas, para o desenvolvimento de produtos com aplicação na área da saúde. Para que indústria farmacêutica empregue as folhas de maracujá na elaboração de produtos bioativos, é necessário que as etapas de produção sejam devidamente controladas e padronizadas a fim de garantir o cumprimento de critérios de qualidade, eficácia e segurança.

Os estudos de padronização avaliam a influência das variáveis das etapas operacionais na estabilidade dos constituintes químicos e atividades biológicas (SOUZA et al., 2007;



NEIVA et al., 2011; NORIEGA et al., 2012). A padronização pode ser fundamentada na determinação de perfil químico do extrato, e na identificação das substâncias químicas, denominadas de marcadores, relacionando a composição aos efeitos terapêuticos (NEIVA et al., 2011).

Diversos autores revelaram a presença de flavonoides em extratos das folhas de *P. alata* e *P. edulis*, principalmente da classe das flavonas C-glicosiladas, derivadas de apigenina e luteolina (FERRERES et al., 2007; ZUCOLOTTI et al., 2012; FARAG et al., 2016; GOMES et al., 2017) (Figura 3).



**Figura 3.** Estruturas da apigenina (A) e luteolina (B).

De fato, os flavonoides são considerados os melhores marcadores químicos de controle de qualidade de matéria-prima e fitoterápicos de *Passiflora* (BOKSTALLER; SCHMIDT, 1997). Como cada espécie tem seu próprio perfil fitoquímico, é imprescindível a distinção inequívoca entre elas (PEREIRA et al., 2004). A investigação de flavonoides em *Passiflora* segue as etapas comuns do estudo fitoquímico, onde o material vegetal é submetido a secagem, moagem, extração e por fim análise da composição química (STALIKAS, 2007).

Quanto a análise dos flavonoides, diversas técnicas são descritas na literatura, das mais baratas e mais simples para implantação na rotina analítica, como a espectrofotometria no ultravioleta, método oficial na Farmacopeia Brasileira, a técnicas mais sofisticadas e de escolha para a separação e caracterização de compostos fenólicos, como a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (CHABARIBERI et al., 2009).

Silva e Bottoli (2015) ao revisarem as técnicas analíticas usadas para a avaliação dos compostos presentes nas diferentes partes da planta de espécies de *Passiflora* verificaram que para determinação de *fingerprint* a cromatografia em camada delgada (CCD) tem sido usada com sucesso. Para a análise quantitativa a escolha tem sido CLAE acoplada a diversos tipos

de detectores, os mais usados são ultravioleta/visível (UV/Vis), por arranjo de diodos (DAD) e por espectrometria de massas (EM/EM). Como fase estacionária normalmente são usadas colunas do tipo C18, e fases móveis compostas de acetonitrila, metanol e água acidificada.

A espécie *P. alata* apresenta em sua composição uma saponina denominada quadrangulosídeo como componente majoritário, em um teor que corresponde a 8,2% (m/m) das folhas secas (REGINATTO et al., 2004). A presença de saponinas é restrita a poucas espécies de *Passiflora*, portanto essa molécula também poderia ser usada como marcador (BIRK et al., 2005; COSTA et al., 2013; COSTA et al., 2016).

Os principais métodos empregados para análise de saponinas em extrato são CLAE e CCD (CHEOK et al., 2014). Birk et al. (2005) caracterizaram o perfil de saponinas de *P. alata* por CCD. Reginatto et al. (2004) usaram CLAE com detector de ultravioleta para quantificar quadrangulosídeo no extrato aquoso das folhas de *P. alata*. Enquanto Costa et al. (2013) analisaram as saponinas de *P. alata* por CLAE acoplada a detector de arranjo de diodos.

Com relação às propriedades farmacológicas, a comprovação e validação dos efeitos ansiolítico e sedativo de extratos de *Passiflora* favoreceu a produção de medicamentos para estas finalidades. Para além destas indicações, estudos recentes têm demonstrado a possibilidade de utilização de *P. alata* e *P. edulis* na elaboração de medicamentos para o tratamento de outras patologias.

O conhecimento da composição química de extratos possibilita fazer uma correlação com a atividade biológica. Os flavonoides, por exemplo, apresentam ação antioxidante, antiproliferativa, antitumoral, antimicrobiana, anti-inflamatória, antiviral e antifúngica (SINGH et al., 2014). As saponinas encontram várias aplicações farmacológicas, como imunoadjuvante, anti-inflamatória, antimicrobiana, inseticida (DE COSTA et al., 2011) e moluscicida (HOSTETTMANN et al., 1982; LAHLOU, 2004).

Agentes moluscicidas de origem natural tem sido pesquisados para promover a redução dos casos de esquistossomose em todo o mundo. Apesar da eficiência dos moluscicidas sintéticos existentes, o alto custo de aplicação e os impactos negativos ao meio-ambiente, desestimularam a utilização destes produtos em campanhas de controle da esquistossomose, apontando para a necessidade do desenvolvimento de produtos que superassem essas desvantagens (CANTANHEDE et al., 2010). Desta forma, extratos vegetais de *Passiflora* poderiam contribuir com novos e efetivos agentes moluscicidas de interesse industrial.

### 2.3 Esquistossomose mansônica

A esquistossomose é uma doença infecciosa tropical causada por helmintos do gênero *Schistosoma* (REY, 2008), que são vermes que têm sexos separados e habitam o plexo venoso mesentérico (*Schistosoma mansoni*) ou o plexo vesical (*Schistosoma hematobium*) onde alimentam-se de sangue e regurgitam o que não é aproveitável no sangue do hospedeiro, sendo conhecidos no inglês como *blood flukes* (Figura 4) (GRYSEELS et al., 2006).



**Figura 4.** Ciclo biológico de *Schistosoma mansoni*.

Fonte: Carvalho et al. (2008).

No Brasil, a doença é causada pela espécie *S. mansoni*, sendo conhecida popularmente por xistossomose, xistosa, doença dos caramujos, ou “barriga d’água”, devido à ascite que acompanha as formas mais graves, com fibrose hepática (REY, 2008). A distribuição geográfica da doença está condicionada a presença de caramujos do gênero *Biomphalaria*, hospedeiro intermediário mais suscetível ao helminto, que apresenta altas taxas de infecção e eficiência de transmissão (SCHOLTE et al., 2012).

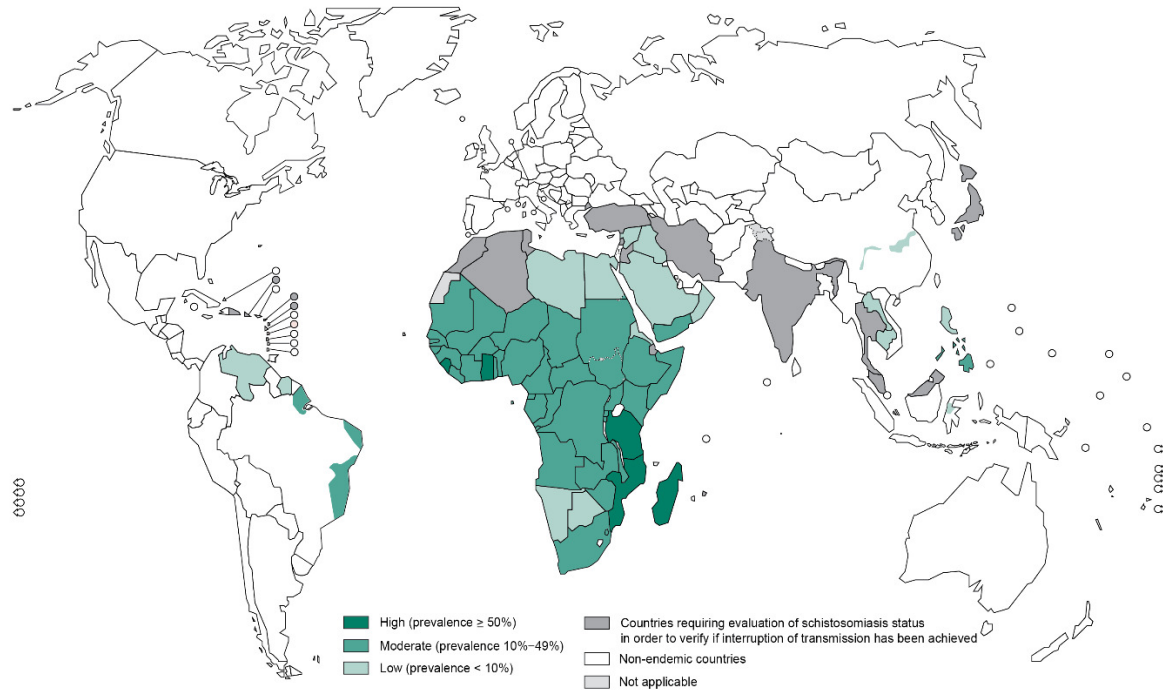
As fêmeas de *S. mansoni* produzem centenas de ovos por dia, que ao serem eliminados pelas fezes do hospedeiro definitivo infectado, podem contaminar a água e eclodirem como miracídios. Ao infectar o caramujo *Biomphalaria*, os miracídios reproduzem-se assexuadamente para produzir cercárias. As pessoas ficam expostas quando praticam alguma atividade aquática, e as cercárias penetram a pele do hospedeiro definitivo, migram pelo sangue até o fígado onde se transformam em vermes adultos (GRYSEELS et al., 2006).

Apesar do homem ser o principal hospedeiro, *S. mansoni* pode infectar outros animais, como roedores silvestres dos gêneros *Holochilus* e *Nectomys*, que habitam ambientes semiaquáticos e peridomiciliares. Estes animais são capazes de estabelecer infecção produtiva, funcionando como um reservatório natural de *S. mansoni*, logo a importância epidemiológica deles na transmissão da esquistossomose requer pesquisas adicionais (LIRA et al., 2016; MIRANDA et al., 2016; MIRANDA et al., 2017).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a esquistossomose afeta mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo, especialmente na África, Oriente Médio, América do Sul e Caribe (Figura 5) (OMS, 2017). Dentre as doenças causadas por helmintos humanos é a mais importante em termos de morbidade e mortalidade (HOTEZ et al., 2010), e a doença parasitária mais comum depois da malária, matando cerca de 280.000 pessoas por ano. Em 2015 pelo menos 218 milhões de pessoas necessitaram de tratamento preventivo para a esquistossomose, e mais de 66,5 milhões de pessoas teriam sido tratadas (OMS, 2017a).

A esquistossomose, assim como outras doenças negligenciadas, é uma doença da pobreza, em que o acesso limitado à água limpa e ao saneamento contribuem para a propagação da doença e para a perpetuação da condição de miséria em uma dinâmica circular. A infecção exerce impacto significativo em múltiplas dimensões do desempenho humano tanto na infância quanto na vida adulta, e no desenvolvimento econômico de muitos países (KING; DANGERFIELD-CHA, 2008; FIOCRUZ, 2012). King (2010) demonstrou uma forte

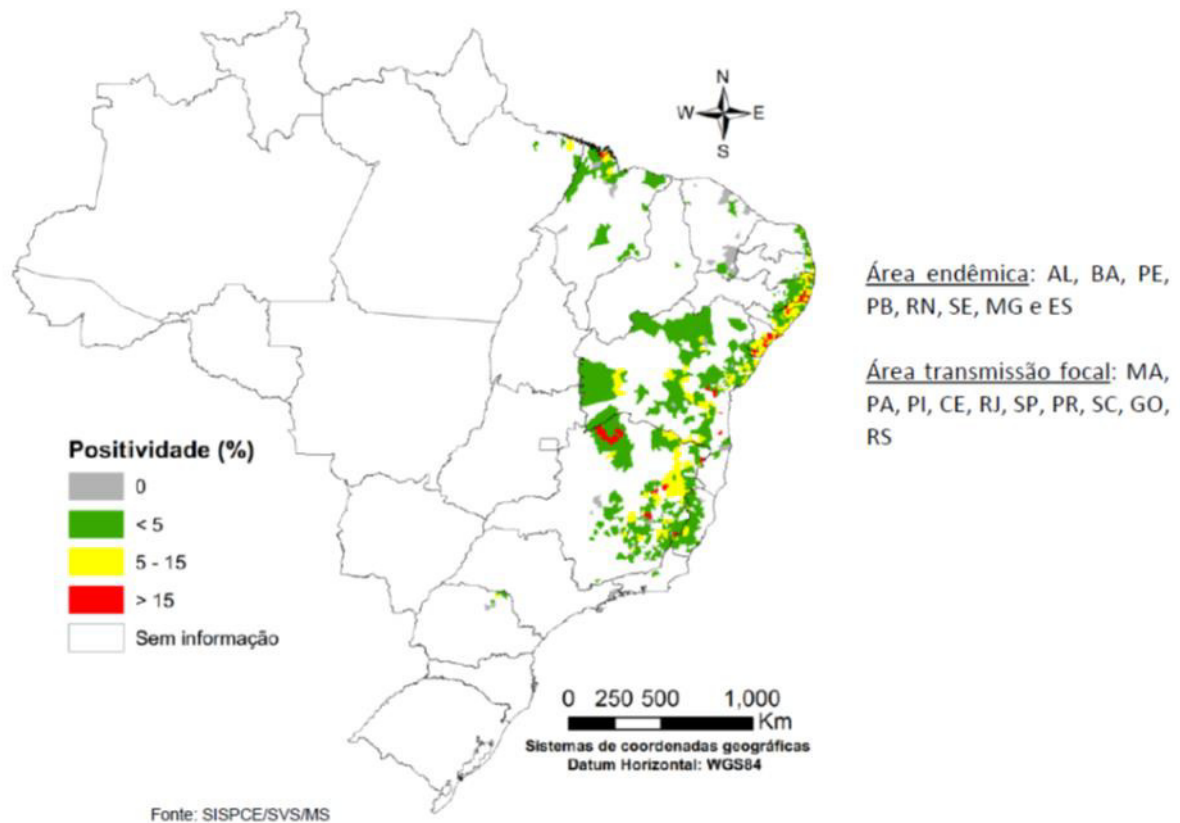
sobreposição da distribuição mundial da pobreza e da esquistossomose, incluindo o Brasil nessa perspectiva.



**Figura 5.** Distribuição geográfica da esquistossomose no mundo em 2012.  
Fonte: Organização Mundial de Saúde (2014).

Estima-se que no Brasil existem cerca de 1,5 milhões de pessoas vivendo em locais com risco de contrair a doença. No ano de 2017 foram confirmados e notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação 21.962 casos de esquistossomose em áreas endêmicas e 3.836 casos em áreas não-endêmicas. As áreas endêmicas abrangem alguns estados da região nordeste e os estados do Espírito Santo e Minas Gerais (Figura 6) (BRASIL, 2019). As regiões mais afetadas são aquelas caracterizadas por apresentarem condições precárias ou inexistentes de saneamento básico, pobreza e baixos níveis de escolaridade (TIBIRIÇÁ et al., 2011).

Estas condições são comuns em muitas cidades do estado do Maranhão, o que potencialmente favorece a manutenção de “criadouros artificiais” de caramujos hospedeiros infectados por *S. mansoni*. No estado, o percentual de positividade dos exames para esquistossomose foi de 2,73% em 2016. As cidades com maiores índices de positividade são Paço do Lumiar, Bacuri, Palmeirândia, Apicum-Açu, São Bento e Mirinzal (BRASIL, 2017).



**Figura 6.** Distribuição da esquistossomose na área endêmica, por faixa de positividade, por município. Brasil, 2009 – 2017.  
Fonte: SISPCE/SVS/MS, 2019.

Na capital maranhense, há locais próximos às residências onde ocorre o acúmulo de água e esgoto abrigando numerosas quantidades do caramujo (MIRANDA et al., 2016). David et al. (2018) coletaram em São Luís, no período entre 2012 e 2014, 2.487 caramujos, dos quais 1.046 eram espécimes de *Biomphalaria glabrata*. Os autores observaram existir uma relação entre a alta densidade de ocupação e alta precipitação com a expansão e densidade das populações de *Biomphalaria* spp.

Portanto, a distribuição focal (prevalência altamente variável e intensidade da infecção, mesmo dentro de uma pequena área) é uma das principais características epidemiológicas da esquistossomose, que é influenciada pela interação humana, presença do hospedeiro intermediário e padrão de contato do homem com a água. A falta de acesso a água limpa, falta de saneamento e higiene e atividades envolvendo contato com a água, seja com finalidade doméstica, recreativa ou profissional, colocam pessoas de todas as faixas etárias e classes sociais em risco de infecção pelo esquistossomo (GRIMES et al., 2014).

A infecção humana por *S. mansoni* costuma ser, na maioria das vezes, assintomática ou oligossintomática; mas pode produzir alterações de caráter e gravidade bastante variável, imprimindo a essa doença grande polimorfismo e prognóstico incerto (REY, 2008). A progressão da infecção pode ser dividida em três estágios influenciados pela duração da infecção no indivíduo: aguda, ativa estabelecida e infecção crônica tardia. Estas fases diferem nas taxas de excreção de ovos nas fezes bem como nas manifestações clínicas e sintomas (MCMANUS et al., 2018).

Na fase aguda inicial, a penetração das cercárias provoca exantema, prurido e outras manifestações alérgicas locais. Após penetração bem-sucedida das cercárias e maturação dos esquistossômulos, a infecção pode prosseguir para um estágio agudo sintomático, também conhecido como Febre de Katayama. Os sintomas são causados por reações de hipersensibilidade sistêmica e formação de complexos imunes em resposta aos antígenos liberados durante a migração dos esquistossômulos ou início da deposição de ovos. Na maioria dos casos, especialmente em pessoas que vivem em áreas endêmicas a fase aguda sintomática não é observada e a doença atinge um estágio de infecção ativa estabelecida, com vermes adultos maduros e produção de ovos bem estabelecida. Esta etapa é caracterizada pela excreção de ovos nas fezes. Os principais sintomas e lesões são causados por respostas inflamatórias contra os ovos dos parasitas. Já na fase crônica a lesão típica e o elemento anatomopatológico básico é o granuloma que se forma em torno dos ovos do parasito, o que demonstra a importância do ovo como agente patogênico, superando os efeitos nocivos produzidos diretamente pelos vermes adultos (REY, 2008; MCMANUS et al., 2018).

Diante da gravidade da doença, que pode levar a um acentuado déficit orgânico e resultar em invalidez ou morte, a esquistossomose é considerada um dos mais sérios problemas de saúde pública, em escala mundial, e pesado fardo para as populações que vivem em áreas endêmicas (REY, 2008). Comparada a outras doenças tropicais negligenciadas como malária e tuberculose, a esquistossomose continua a ser um problema verdadeiramente negligenciado (UTZINGER et al., 2011).

O contexto socio-ecológico no qual a esquistossomose está inserida, bem como o alcance em áreas anteriormente não endêmicas devido a transformações ecológicas e de engenharia, tem ocasionado a manutenção ou até mesmo o aumento da prevalência da doença em todo mundo. Por esta razão as discussões e os esforços sobre estratégias de como controlar e eliminar a doença persistem (ROLLINSON et al., 2013).

Uma das primeiras ações para o controle da esquistossomose aconteceu no Egito, na década de 1920, com campanhas de tratamento em massa em adultos usando tártaro emético intravenoso. Seguido por uma estratégia que incluía o tratamento quimioterápico e o controle de caramujo (INOBYA et al., 2014).

Desde a década de 50 a OMS tem elaborado diretrizes para o controle da esquistossomose em todo o mundo. Ao longo do tempo as prioridades foram sofrendo mudanças com base nos resultados que foram sendo alcançados. Dentre as principais estratégias de controle que foram recomendadas estão o controle de transmissão, de morbidade, do caramujo, controle quimioterápico seletivo e controle quimioterápico dirigido aos grupos mais vulneráveis (BARBOSA et al., 2008).

Em 2001, a Assembleia Mundial da Saúde (WHA) aprovou a resolução WHA 54.19, em que a estratégia global enfatizava a ampliação global da administração em massa de medicamentos para controle da morbidade da esquistossomose. Essa resolução estabeleceu uma meta de em até 2010 alcançar 75% a 100% de cobertura de quimioterapia para crianças em idade escolar (entre 5 e 14 anos) em risco de morbidade (OMS, 2001).

Passados mais de dez anos da aprovação da resolução, observou-se durante a 65ª Assembléia Mundial da Saúde que essa meta não havia sido alcançada. Então, foram solicitadas as seguintes condutas a todos os países endêmicos para a esquistossomose: (1) dar importância à prevenção e controle da esquistossomose, analisar e desenvolver planos aplicáveis com metas progressivas, intensificar as intervenções de controle e fortalecer a vigilância; (2) aproveitar ao máximo os programas de melhoria do meio ambiente, a fim de reduzir a transmissão da esquistossomose e acelerar a eliminação do hospedeiro intermediário; (3) assegurar o fornecimento de medicamentos essenciais (WHA, 2012).

Apesar do insucesso da meta, muitos países endêmicos intensificaram suas ações de controle para obter reduções significativas na transmissão, como China (SUN et al., 2017), Egito (ABOU-EL-NAGA, 2018) e Marrocos (AMARIR et al., 2011). Os programas nacionais destes países têm combinado o controle de caramujos através do uso de moluscidas ou gestão ambiental e uso em larga escala de praziquantel.

Uma reunião de esforços da OMS, países parceiros e fundações tem sido feita para a eliminação desta doença. Lo et al. (2017) propuseram uma chamada imediata para fortalecer a estratégia global para eliminação da doença. Savioli et al. (2017) destacaram a necessidade de abordar o problema de eliminação da esquistossomose, e ao mesmo tempo unir forças para



lutar contra a desigualdade e pobreza rural. Os autores então apresentaram a criação da Aliança Global contra a Esquistossomose (GSA).

Por ser uma doença com forte determinação social, cultural e biológica, o controle da esquistossomose deve agir sobre as causas que mantêm a estrutura epidemiológica, por meio de políticas públicas que priorizem a melhoria das condições de vida e de saúde das populações atingidas pela doença. Como também intervir em ações curativas nos doentes ou intervenções emergenciais no meio ambiente, que são necessárias para minimizar o agravo da doença nos indivíduos (BARBOSA et al., 2008).

Para o tratamento dos doentes o único medicamento recomendado pela OMS nos programas de administração em massa de medicamentos é o praziquantel, que tem um histórico de uso de mais de 40 anos. Ensaios clínicos randomizados mostraram que praziquantel é seguro e eficaz contra vermes adultos de todas as espécies de *Schistosoma*. O praziquantel induz contrações tetânicas nos parasitas e o aparecimento de vacúolos tegumentares, resultando em danos superficiais que fazem com que os vermes adultos se desprendam das paredes dos vasos e morram. Pressupõe-se que ao ficarem expostos, os antígenos dos vermes são reconhecidos pelos anticorpos do hospedeiro, o que contribui para a eficácia do medicamento (DOENHOFF et al., 2008; MCMANUS et al., 2018).

No entanto, o praziquantel não tem efeito sobre alguns estágios de desenvolvimento do parasita, e não é capaz de prevenir a reinfeção. Há relatos de infecções refratárias ao tratamento com este fármaco em áreas onde há uso intenso do fármaco. Adicionalmente, existe uma real preocupação com o desenvolvimento de ampla resistência ao medicamento (DOENHOFF et al., 2008; CRELLEN et al., 2016).

Desta forma, a identificação de novas alternativas terapêuticas contra a esquistossomose tem sido impulsionada. Esta busca inclui formulações aperfeiçoadas de praziquantel, testes com compostos naturais, descoberta de fármacos baseada no alvo, ou uso de compostos comercializados para outras indicações (BERGQUIST et al., 2017).

Uma importante opção para redução dos casos de esquistossomose é baseada na interrupção da transmissão, que consiste na redução ou eliminação do caramujo pela utilização de substâncias químicas, organismos predadores ou eliminação de criadouros através de alterações no ambiente (KING; BERTSCH, 2015). A redução do número de caramujos infectados nos locais onde as pessoas entram em contato com a água poderia

reduzir substancialmente a frequência de exposição e, portanto, de reinfecção (KING et al., 2015).

Um estudo de avaliação das estratégias utilizadas em todo o mundo ao longo dos últimos 100 anos para reduzir a prevalência de esquistossomose, verificou que a maneira mais efetiva é baseada no controle de caramujos. Os países que adotaram o controle de caramujos juntamente com o tratamento quimioterápico tiveram mais sucesso na redução da esquistossomose, enquanto os países que não o fizeram foram menos bem sucedidos (SOKOLOW et al., 2016).

Geralmente o controle de caramujos é realizado com a aplicação de agentes moluscicidas, que são substâncias utilizadas para eliminação de moluscos que vivem em jardins, lavouras, estufas e campos, assim como as utilizadas para controlar caramujos vetores de parasitas importantes em saúde pública. Sendo a aplicação de moluscicidas em criadouros naturais dos caramujos hospedeiros de *S. mansoni* uma prática recomendada pela OMS (OMS, 2017).

No passado, o uso da niclosamida, um moluscicida sintético, era preconizado pelos programas oficiais de controle de esquistossomose do Brasil, mas seu uso foi descontinuado em 2002 devido à crescente pressão global para preservar o meio ambiente e as dificuldades de obter licenças do Ministério do Meio Ambiente para uso de substâncias tóxicas em ecossistemas aquáticos (COELHO; CALDEIRA, 2016).

A preocupação com os danos ambientais, bem como o desenvolvimento de resistência dos caramujos aos moluscicidas sintéticos disponíveis, têm incentivado o desenvolvimento de novos agentes moluscicidas, que sejam mais seletivos para as espécies de *Biomphalaria*, menos prejudiciais a outros organismos e mais facilmente degradados (CANTANHEDE et al., 2010; COELHO; CALDEIRA, 2016).

Neste sentido, espécies vegetais têm sido estudadas na tentativa de encontrar um produto que possua atividade moluscicida e supere os problemas do uso da niclosamida. Com isto, algumas plantas tem apresentado resultados promissores, como *Alternanthera sessilis* (extrato aquoso das folhas,  $CL_{50} < 50$  mg/L) (AZARE et al., 2007), *Dalbergia sissoo* (extrato etanólico dos frutos e das raízes,  $CL_{90} < 100$  mg/L) (ADENUSI; ODAIBO, 2008), *Syzygium cumini* (óleo essencial das folhas,  $CL_{50} = 90$  mg/L) (DIAS et al., 2013) e *Glinus lotoides* (extrato aquoso do fruto,  $CL_{50} = 44,1$  mg/L) (KIROS et al., 2014).

Em estudo de revisão realizado por Cantanhede et al. (2010) foi demonstrado o potencial moluscicida de 38 espécies vegetais. Um outro estudo avaliou a atividade moluscicida de plantas medicinais brasileiras e verificou que dentre as espécies estudadas, algumas apresentaram atividade moluscicida significativa, com  $CL_{50}$  menor que 50 ppm frente caramujos adultos *B. glabrata*. A espécie que se mostrou mais ativa foi *Annona muricata* com valor de  $CL_{50}$  igual a 11,86 ppm (DOS SANTOS; SANT'ANNA, 2000). Resultado similar foi encontrado por Luna et al. (2005) que testaram 23 extratos de plantas medicinais do nordeste do Brasil e verificaram que o extrato de *A. muricata* e de *Marsdenia altissima*, mostraram atividade frente caramujos adultos na concentração de 100 ppm.

Segundo as diretrizes estabelecidas pela OMS (1983) para moluscicidas vegetais, para que uma planta seja considerada ativa deve causar 90% de mortalidade em concentrações de até 100  $\mu\text{g/mL}$ . Além disso, as plantas ativas precisam ser abundantes em áreas endêmicas, de fácil cultivo, o produto ativo deve estar presente em partes da planta que se regenerem com facilidade e ser extraído de preferência com água, mantendo a estabilidade da atividade (KLOOS; MCCULLOUGH, 1982; OMS, 1983).

Embora muitas plantas venham demonstrando potencial como agente moluscicida poucos trabalhos tem avaliado a toxicidade em organismos não-alvos. Pois mesmo que sejam ativos frente os caramujos *Biomphalaria* em concentrações preconizadas pela OMS, os produtos vegetais podem ser tóxicos para a fauna e flora que co-habitam as mesmas áreas. Logo, a OMS recomenda que após a obtenção do produto moluscicida sejam realizados testes de toxicidade (OMS, 1983).

#### 2.4 Estudos de toxicidade de moluscicidas de origem natural

A ecotoxicologia é definida como a ciência que estuda os efeitos das substâncias naturais ou sintéticas sobre os organismos vivos, populações e comunidades, animais ou vegetais, terrestres ou aquáticos, que constituem a biosfera, incluindo assim a interação das substâncias com o meio nos quais os organismos vivem num contexto integrado (TRUHAUT, 1977).

Segundo Walker et al. (2014), a ecotoxicologia é o estudo dos efeitos nocivos dos produtos químicos sobre ecossistemas, inclui os efeitos sobre os indivíduos bem como os efeitos consequentes nos níveis de população e acima. O objetivo científico da ecotoxicologia

é organizar o conhecimento, baseado em princípios explicativos, sobre contaminantes na biosfera e seus efeitos com abordagens bem estabelecidas (NEWMAN, 2009).

Protocolos padronizados de testes de toxicidade com organismos aquáticos começaram a ser desenvolvidos a partir da década de 80 por agências ambientais principalmente dos Estados Unidos da América (EUA) e da Europa. A Agência Nacional de Proteção Ambiental dos Estados Unidos (USEPA) apresentou em 1984 um documento com os princípios para a proteção da vida aquática e proteção da vida humana dos impactos causados pela liberação de substâncias tóxicas lançadas na água, incluindo o uso de testes de toxicidade. Na Europa, a Organização para Cooperação Econômica e Desenvolvimento (OECD) publicou guias para avaliação da toxicidade de substâncias químicas com organismos aquáticos (MAGALHÃES; SERRÃO-FILHO, 2008).

No Brasil, a partir da década de 90, os testes ecotoxicológicos começaram a ser consolidados com a elaboração de procedimentos e normas técnicas elaborados pela Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT). Os métodos padronizados preveem a utilização de alguns grupos e espécies de organismos, como peixes, microcrustáceos e algas (ABNT, 1992; 1993; 2004).

Sendo assim, a ecotoxicologia funciona como uma ferramenta de monitoramento ambiental, ao simular em laboratório os efeitos que podem ser causados por uma amostra no corpo receptor (ARENZON; GERBER; PEREIRA NETO, 2011). Como a análise química de amostras não demonstra os efeitos sobre os ecossistemas, o uso de sistemas biológicos é essencial. Permitindo avaliar em que medida as substâncias são nocivas (MAGALHÃES; FERRÃO-FILHO, 2008).

Os ensaios de toxicidade são realizados com organismos indicadores e são classificados de acordo com a duração, método de adição da solução-teste e propósito. No teste de toxicidade aguda a exposição acontece uma única vez, e ocasiona efeitos mais severos, como a morte ou estado de moribundo e de imobilidade, e os resultados são expressos como a concentração letal média ( $CL_{50}$ ). São de fácil execução, curta duração, baixo custo e constituem a base de dados ecotoxicológicos. Enquanto no teste de toxicidade crônica o organismo é exposto a amostra por um período maior, em concentrações subletais e os efeitos observados são mais sutis (BERTOLETTI; ZAGATTO, 2006; RUBINGER, 2009).

A avaliação da sensibilidade relativa de organismos aquáticos para um determinado agente tóxico e as concentrações seguras de agentes químicos para a preservação da vida

aquática e do ambiente pode ser obtida por testes de toxicidade aguda (MAGALHÃES; FERRÃO-FILHO, 2008). O objetivo da ecotoxicologia é então investigar o quanto uma substância, pura ou em mistura, pode ser nociva, além de verificar a forma e o local onde os efeitos nocivos ocorrem (GUARANTINI et al., 2004).

Para Rand et al. (1995), a ecotoxicologia visa proteger populações e comunidade, porém a utilização de todas as espécies existentes não é possível. Assim a escolha do organismo-teste deve se basear na sensibilidade deste a diversos agentes químicos, na sua importância na cadeia alimentar, sua ampla disseminação, fácil disponibilidade, assim como em boa experiência de seu manuseio (BERTOLETTI; ZAGATTO, 2006). Recomenda-se que o bioensaio empregue espécies de diferentes níveis tróficos e que sejam representativos do ambiente. Dentre os organismos-teste mais utilizados em ensaio de toxicidade aquática estão o microcrustáceo *Artemia salina* L. (Artemiidae) e o peixe *Danio rerio* (Cyprinidae) (COSTA et al., 2008).

*Artemia salina* L. (Artemiidae), é um microcrustáceo amplamente distribuído em ambientes salinos em todo mundo. Desempenha um papel importante na cadeia alimentar (COSTA et al., 2008) por alimentar-se principalmente de fitoplâncton, sendo um importante consumidor primário (SORGELLOOS, 1980)

É um dos mais valiosos organismos-testes disponíveis para testes de ecotoxicidade. Apresenta ciclo de vida curto, alta adaptabilidade a condições ambientais adversas, tamanho corporal pequeno, o que permite acomodá-lo em pequenos recipientes, e fácil manipulação e manutenção sob condições de laboratório (NUNES et al., 2006).

O teste com *A. salina* é rápido, econômico e simples. Os ovos de *A. salina* estão prontamente disponíveis a baixo custo e permanecem viáveis por anos em condições de estocagem. Nenhum equipamento especial é necessário. Além disso, este ensaio evita o uso desnecessário de animais em experimentos científicos (RAJABI et al., 2015).

Essa espécie tem sido utilizada em experimentos laboratoriais como um bioindicador (GAMBARDELLA et al., 2014; LAVTIZAR et al., 2018), em pesquisas de monitoramento de atividades biológicas de produtos derivados de plantas (ALVES et al., 2000; ARCANJO et al., 2012; CANSIAN et al., 2017) e na verificação da toxicidade de plantas usadas na terapêutica popular (HOCAYEN et al., 2012; DIAS et al., 2017). Apresentando boa correlação com testes *in vivo* que empregam roedores ( $r = 0,85$   $p < 0,05$ ), sendo uma ferramenta útil para prever a toxicidade aguda oral (PARRA et al., 2001).

Os testes de toxicidade aguda com *A. salina* avaliam os efeitos com base em concentrações relativamente altas de exposição (ou seja, mg/L) em condições estáticas por não mais do que 96 h. A toxicidade é geralmente expressa como concentração letal causando a morte de 50% do grupo em teste (CL<sub>50</sub>). A mortalidade é definida como uma total ausência de movimentos após estimulação mecânica por aproximadamente 10 segundos de observação (LIBRALATO et al., 2016). Extratos vegetais que apresentam valores de CL<sub>50</sub> inferiores a 200 mg/L são considerados altamente tóxicos (DOLABELA et al., 2009).

Albuquerque et al. (2014) avaliaram a toxicidade da lectina do rizoma de *Microgramma vacciniifolia* em embriões e adultos de *B. glabrata* bem como em *A. salina*, e observaram que na concentração de 100 mg/mL a lectina foi capaz de matar 17,7% dos embriões e 25% dos adultos. A CL<sub>50</sub> para *A. salina* foi de 159,9 mg/mL. Os resultados mostraram que a lectina foi tóxica em caramujos adultos na mesma faixa de concentração tóxica para *A. salina* e, portanto, não é seguro para o ambiente aquático, o que representa uma desvantagem para seu uso como agente moluscicida.

Em estudo com *Schinopsis brasiliensis* as frações clorofórmica e acetato de etila foram ativas frente *B. glabrata* (CL<sub>90</sub> = 68 e 73 µg/mL, respectivamente), enquanto no ensaio com *A. salina* apresentaram moderada (fração clorofórmica) e baixa toxicidade (fração acetato de etila) (SANTOS et al., 2014). No entanto, esta planta está na lista oficial das espécies da flora brasileira ameaçadas de extinção e ainda apresenta crescimento muito lento (CARVALHO, 2008), o que pode dificultar a sua exploração para fabricação de produtos moluscicidas.

Com relação aos testes com peixes, a espécie mais usada no Brasil como bioindicador é *Danio rerio* (Cyprinidae), conhecido popularmente como paulistinha, *zebrafish* ou peixe-zebra (COSTA et al., 2008). Os ensaios com peixes como organismos-teste têm como objetivo compreender como um agente tóxico afeta organismos de maior grau de estruturação como os vertebrados e como estas alterações podem afetar ciclos mais complexos ao longo de ecossistemas aquáticos (BERTOLETTI; ZAGATTO, 2006).

Inúmeras vantagens são apresentadas no uso de *D. rerio* como modelo de estudo de toxicidade sobre outras espécies de vertebrados. O paulistinha tem tamanho pequeno, o que reduz custo com espaço para criação e manejo, além de reduzir a quantidade de material de laboratório, como substâncias testadas e reagentes, e resíduos gerados para realização dos testes. Por ser um modelo estudado há algum tempo, condições ótimas de reprodução e manutenção já estão bem estabelecidas (HILL et al., 2005).

O paulistinha tem um ciclo de vida curto e uma boa capacidade de reprodução, um par de peixes adultos é capaz de produzir 200 a 300 embriões em uma manhã, o que garante um suprimento constante de animais para fins de pesquisa. Logo, os ensaios com peixe-zebra podem ter amostras maiores e alcançar maior poder estatístico que estudos com mamíferos, o que significa que respostas biologicamente significativas são mais prováveis de serem detectadas (GARCIA et al., 2016).

Além disso, a capacidade de reproduzir com mais precisão as condições sociais naturais de um modelo de vertebrados reduz o estresse da habitação e seu impacto no resultado experimental (BALCOMBE et al., 2004). Desta forma, o modelo de peixe-zebra representa uma alternativa viável aos modelos de mamíferos atualmente utilizados em testes de toxicidade (GARCIA et al., 2016).

O peixe *D. rerio* adulto é usado para avaliação de toxicidade aguda de vários compostos químicos que causam contaminações no ambiente aquático, e no *screening* de toxicidade aguda de drogas, incluindo produtos naturais (HENRICH; BEUTLER, 2013). O parâmetro avaliado nos testes de toxicidade aguda é a mortalidade dos peixes expostos ao produto por até 96 horas e o resultado é dado pelo valor de  $CL_{50}$  e  $CL_{90}$  que é a concentração letal média e a concentração necessária para causar morte em 90% dos organismos, respectivamente (ABNT, 2003).

Produtos naturais como extratos vegetais, suas frações e compostos isolados tem sido avaliados quanto ao seu potencial de toxicidade (MAYORGA et al., 2010; MILLAN et al., 2013; PEREIRA et al., 2017). O resultados obtidos permitem obter uma melhor compreensão sobre segurança de sua utilização, como também predizer os efeitos ambientais quando o objetivo é a sua aplicação em ambientes naturais, porém sem causar danos em organismos não-alvo.

Alguns estudos de avaliação da atividade moluscicida de produtos derivados de plantas verificaram o potencial tóxico em *D. rerio*, como os estudos com látex de *Euphorbia umbellata*, em que a concentração que matou 90% dos peixes (10,70 mg/L) foi maior que o  $CL_{90}$  do moluscicida (3,69 mg/L) (PEREIRA et al., 2017). A piplartina isolada de *Piper tuberculatum* exibiu forte atividade contra todos os estágios de desenvolvimento do caramujo *B. glabrata*, porém apresentou toxicidade frente *D. rerio* ( $CL_{50} = 1,69 \mu\text{g/mL}$ ) (RAPADO et al., 2013).

Dada a necessidade de produtos que possam substituir a niclosamida no controle do caramujo, e dos resultados promissores que vem sendo demonstrados nos estudos com espécies vegetais, a comprovação de plantas que tenham potencial moluscicida e que apresentem também características essenciais, como ser economicamente viável, de fácil cultivo e que possam estar presentes no mesmo local em que o produto será aplicado representariam um avanço na pesquisa de moluscicidas naturais.

As pesquisas com plantas apontam forte efeito moluscicida para muitas espécies, no entanto, apresentam desvantagens relacionadas por exemplo a exploração comercial ou toxicidade ambiental. As espécies de *Passiflora*, ao contrário, exibem facilidade no cultivo (JUNQUEIRA et al., 2005) e reduzida toxicidade (AMARAL et al., 2001), entretanto não há indicações do uso de extratos com ação moluscicida, o que justifica a investigação do potencial moluscicida de espécies do gênero.

Assim, diante do exposto, como o amplo emprego popular, as propriedades biológicas, a variada composição química e ao uso em preparações farmacêuticas das espécies *Passiflora alata* e *Passiflora edulis*, torna-se evidente a necessidade do desenvolvimento de estudos para sistematizar as informações contidas na literatura, propor a padronização de extratos de *Passiflora* e a investigação da atividade moluscicida de extratos e frações das folhas de *P. edulis* e *P. alata*.



### 3 Objetivos

#### 3.1 Objetivo Geral

Realizar um estudo de revisão de literatura das espécies *Passiflora alata* Curtis e *Passiflora edulis* Sims, padronizar os extratos das folhas de *P. edulis*, e avaliar a atividade moluscicida de extratos das folhas de *P. alata*.

#### 3.2 Objetivos Específicos

- Realizar um estudo de revisão da literatura sobre os aspectos botânicos, econômicos, químicos, farmacológicos e toxicológicos das espécies *P. alata* e *P. edulis*.
- Caracterizar quimicamente os extratos das folhas de *P. alata* e *P. edulis*;
- Padronizar a obtenção de extratos das folhas de *P. edulis*;
- Avaliar a atividade antioxidante *in vitro* de extratos das folhas de *P. edulis*;
- Investigar a ação moluscicida de extratos das folhas *P. alata*;
- Estudar a toxicidade em larvas de *Artemia salina* e em peixes *Danio rerio* de extratos das folhas de *P. alata*.

## **4 Resultados**

### 4.2 Capítulo II

Título do artigo: Extraction Parameters Affect Flavonoids Content and Antioxidant Activities in *Passiflora edulis*

Artigo publicado na Revista: Journal of Chemical and Pharmaceutical Research

Qualis em Medicina I: B2



## Extraction Parameters Affect Flavonoids Content and Antioxidant Activities in *Passiflora edulis*

Ludmilla Santos Silva de Mesquita<sup>1</sup>, José Wilson Carvalho de Mesquita<sup>1</sup>, Richard Pereira Dutra<sup>1</sup>, Marisa Cristina Aranha Batista<sup>1</sup>, Sonia Malik<sup>2</sup>, Flavia Maria Mendonça do Amaral<sup>1</sup> and Maria Nilce de Sousa Ribeiro<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Pharmacognosy, Department of Pharmacy, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil

<sup>2</sup>Health Sciences Graduate Program, Biological & Health Sciences Centre, Federal University of Maranhão, São Luís, MA, Brazil

### ABSTRACT

*Passiflora edulis* Sims (Passifloraceae) is a widely distributed species ranging from tropical and sub-tropical regions of the world. It has been commonly used as a food and possesses various medicinal properties. This research aims to see the effect of different extraction methods and drug/solvent ratio on phenolics and flavonoids content as well as the antioxidant capacity in *P. edulis* leaves. The powdered leaves of *P. edulis* were extracted with hydroalcoholic solution employing maceration, percolation and Soxhlet extraction and three drug/solvent ratios (1:8, 1:10; 1:12). The total phenolics and flavonoids contents of different extracts were determined by Folin-Ciocalteu and colorimetric AlCl<sub>3</sub> methods, respectively. Antioxidant activity was investigated by using in vitro DPPH and FRAP assays. Flavonoids were identified by LC-MS/MS on the basis of mass spectral analysis. The highest content of phenolics (16.30%), flavonoids (3.88%) and antioxidant activity (DPPH IC<sub>50</sub> 84.23 µg ml<sup>-1</sup>; FRAP value 1.89 mmol Fe<sup>2+</sup> g<sup>-1</sup>) were obtained with maceration at drug/solvent ratio of 1:8. Six C-glycosyl flavones and one O-glycosyl flavone were tentatively identified. A correlation was demonstrated between the total phenolics and flavonoids content, and antioxidant activity. The results obtained here provide a useful technique to extract the natural substances from *P. edulis* that may serve as a potential source of antioxidants from natural origin.

**Keywords:** Extraction method; Medicinal plant; Phenolic compounds; LC-MS/MS; Passifloraceae

### INTRODUCTION

The genus *Passiflora* L. is one of the largest genus of the family Passifloraceae, comprising about 520 species distributed worldwide [1]. *Passiflora edulis*, commonly called as passion fruit or maracujá, is the most popular among them. This plant species is native to Brazil, which is the largest consumer and producer of passion fruit in the world [2]. It is also cultivated in other countries for its edible fruit and presents ornamental and pharmaceutical interest. The leaves of this plant species have been widely used in folk medicine due to pharmacological properties, such as sedative or tranquillizer [3, 4]. *P. edulis* is known to possess several pharmacological effects, such as central nervous system depressant [5, 6], anxiolytic [7, 8, 9], antimicrobial [10,

11], antitumor [12], anti-inflammatory [13, 14], anti-hypertensive [15], and antioxidant [16, 17, 18]. These properties are attributed to the presence of bioactive compounds, mainly flavonoids in this plant species.

Phytochemical studies have shown the presence of cyanogenic glycosides [19, 20], alkaloids [5, 21], triterpenes [6, 22, 23] and flavonoids [24] in various parts of this plant species. Specifically, in relation to flavonoids, apigenin and luteolin glycosides derivatives have been characterized, including C-glycosides (orientin, isoorientin, vitexin, isovitexin) [24, 25] and O-glycosides flavonoids derivatives (luteolin-7-O-[2- rhamnosyl]glucoside) [8].

In addition, *P. edulis* has been included in the list (prepared by the Brazilian Ministry of Health) of medicinal plants having potential to generate functional and pharmacological products [26].

In this regard, it is important to ensure the quality of raw materials and their derivatives products, which can be achieved through the evaluation of chemical constituents in the quality control analysis.

The selection of suitable extraction method is one of the main requirements for characterization of bioactive compounds from plant material. The most common factors affecting the extraction processes are solvent, temperature, pressure, time and plant characteristics, so it might be necessary to use various conditions or extraction procedures for proper extraction of chemical markers, which will determine the quality and effectiveness of herbal medicines from plants [27, 28].

Considering that plant extracts represent the most commonly used preparations in herbal formulations; involving operational stages with several variables that may change the stability of the chemical constituents and their therapeutic activities. Therefore, it is essential to determine the optimized set of parameters for the extraction of chemical markers from plant species in order to prove safety, efficacy and quality [29].

Currently there is a demand for standardized herbal extracts in order to be used as a chemical marker or to check the authenticity of material. There are only a few reports on leaves of *Passiflora* sp. describing the standardization of its extracts. Oliveira et al. [30] studied the spouted-bed and spray drying performance to see their efficacy on standardized dried leaf extracts of three Brazilian plant species including *P. alata*. Another study evaluated the effect of extraction conditions on total phenolics content and antioxidant activity in passion fruit peel [31].

The aim of the study was to investigate the influence of extraction procedures affecting the flavonoid extraction, phenolic content as well as antioxidant activity in *P. edulis* leaves. The present study would be helpful in development of *P. edulis* as a phytopharmaceuticals as well as in cosmeceutical preparations. Further, antioxidant compounds, such as flavonoids identified from this plant species can help in protection against various diseases in which the oxidative species are involved and it may further lead to the search for a new natural product with antioxidant properties.

## EXPERIMENTAL SECTION

### Collection and botanical identification

Leaves of *Passiflora edulis* Sims were collected at the city of Paço do Lumiar, Maranhão State, Brazil (2°30'9" S; 44°9'27" W), in January 2013. The voucher specimens were deposited in the Ático Seabra Herbarium (SLS), of the Federal University of Maranhão, under the number of 1155/SLS017213, and were authenticated by Ana Zélia Silva.

### Preparation of *P. edulis* extracts

Leaves of *P. edulis* were dried at 40° C in an oven with circulating air and powdered with a knife mill to obtain a moderately coarse powder. In brief, the extracts of *P. edulis* were obtained using factorial design: extraction process and hydromodule (drug/solvent ratio). The powder of *P. edulis* leaves (50g) were extracted with 70% ethanol, separately, by maceration (M), percolation (P) and in a Soxhlet (S) apparatus, using 1:8, 1:10 and 1:12 drug/solvent ratio. Each extractive solution was concentrated to a small volume at 40 °C in a rotary evaporator under vacuum, to obtain the hydroalcoholic extracts of *P. edulis* (M1:8, M1:10, M1:12, P1:8, P1:10, P1:12, S1:8, S1:10 and S1:12 respectively).

### Total Phenolic Content (TPC)

The TPC of all samples was determined with the Folin-Ciocalteu reagent and 20% sodium carbonate. The reaction mixture was kept in the dark for 2 h at room temperature and absorbance was then measured at 760 nm in a Lambda 35 UV-vis spectrophotometer (Perkin Elmer, Inc., Waltham, MA, USA) [32]. TPC was calculated from the calibration curve constructed with standard solutions of gallic acid (1.0-30.0 µg ml<sup>-1</sup>) and is expressed as gallic acid equivalent (%).

### Total Flavonoid Content (TFC)

The TFC of all samples was determined with methanolic solution of aluminum chloride (AlCl<sub>3</sub>) 5%. The reaction mixture was kept in the dark for 30 min at room temperature and absorbance was then measured at 425 nm in a Lambda 35 UV-vis spectrophotometer (Perkin Elmer, Inc.) [33]. TFC was calculated from the calibration curve constructed with standard solutions of quercetin (1.0-30.0 µg ml<sup>-1</sup>) and is expressed as quercetin equivalent (%).

### DPPH Radical scavenging activity

The antioxidant activity of the samples of *P. edulis* was evaluated by using the DPPH free radical scavenging assay as already described by Brand-Williams et al. [34] with some modifications. The samples were diluted in methanol at different concentrations (1.0-100.0 µg ml<sup>-1</sup>) and added to a methanol solution of DPPH (40.0 µg ml<sup>-1</sup>). After 30 min of reaction at room temperature in the dark, the absorbance of each solution was read at 517 nm

in a Lambda 35 UV-vis spectrophotometer (Perkin Elmer, Inc.). Standard of Trolox<sup>®</sup> was treated under the same conditions as the samples. The percent inhibition was calculated using the formula:

$$\text{DPPH scavenging activity (\%)} = 100 - [(A_{\text{sample}} - A_{\text{blank}}) \times 100 / A_{\text{control}}],$$

Where  $A_{\text{sample}}$  = absorbance of the sample after 30 min of reaction,  $A_{\text{blank}}$  = absorbance of the blank, and  $A_{\text{control}}$  = absorbance of the control.

The percentage of scavenging activity was plotted against the sample concentration to obtain the  $IC_{50}$ , defined as the concentration of sample necessary to cause 50% inhibition. All experiments were done in triplicate.

#### **Ferric Reducing Antioxidant Power Assay (FRAP)**

The method described by Benzie and Strain [35], with some modifications, was used to determine the antioxidant activity based on iron reduction using the FRAP assay. FRAP measures the ferric-reducing ability of a sample in acidic medium (pH 3.6), forming an intense blue color as the ferric tripyridyltriazine ( $Fe^{3+}$ -TPTZ) complex, which is reduced to the ferrous ( $Fe^{2+}$ ) form. FRAP reagent was prepared immediately before analysis by mixing 25 ml of acetate buffer (300 mM, pH 3.6), 2.5 ml of TPTZ solution (10 mM TPTZ in 40 mM HCl), and 2.5 ml of  $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$  (20 mM) in aqueous solution. Different concentrations of 100  $\mu$ l of the samples (1– 100  $\mu$ g/ml) were added to 300  $\mu$ l of distilled water and 3.0 ml FRAP reagent, and the mixtures were incubated in a water bath at 37°C for 30 min. The absorbance of the reaction mixture was read at 593 nm in a Lambda 35 UV-vis spectrophotometer (Perkin Elmer, Inc.) using FRAP solution as a blank. The calibration curve was drawn using different concentrations of  $FeSO_4 \cdot 7H_2O$  (0–2000  $\mu$ M) ( $r^2 = 0.9987$ ) and the results are expressed as millimoles of  $Fe^{2+}$  per gram of sample. Standard of Trolox<sup>®</sup> was treated under the same conditions as the samples.

#### **UV/vis analysis**

The UV spectra were recorded in triplicate from 200 to 600 nm with a Lambda 35 UV-vis spectrophotometer (Perkin Elmer, Inc.). Quartz cells (1 cm) were used for absorbance measurements.

#### **HPLC/UV-vis analysis**

HPLC analysis was carried out in a Thermo Finnigan Surveyor Autosampler liquid chromatograph (San Jose, CA, USA) equipped with an injector with a 25- $\mu$ L loop and a UV detector. A Hypersil BDS C-18 column (250 x 4.6 mm, 5  $\mu$ m; Thermo Electron Corporation, Waltham, MA, USA) was used. The compounds from *P. edulis* extracts were separated at room temperature using a gradient elution program at a flow rate of 1.0 ml/min. The mobile phases consisted of purified water containing 0.1% formic acid (A) and acetonitrile (B). The injection volume into the HPLC system was 25  $\mu$ L and UV-vis detection was performed at 254 nm.

#### **LC-MS/MS analysis**

The M1:8 was analyzed with an HPLC system (CBM-20A, Shimadzu) equipped with a UV/vis detector which was coupled to an Esquire 3000 Plus ion-trap mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany) using electrospray ionization (ESI). The mobile phase composition was the same as described above. The ionization conditions were adjusted as follows: electrospray voltage of the ion source of 40 eV, capillary voltage of 4.0 kV, and capillary temperature of 320°C. Ultrahigh pure helium (He) was used as the collision gas and high-purity nitrogen ( $N_2$ ) as the nebulizing gas. Nebulization was aided with a coaxial nitrogen sheath gas provided at a pressure of 27 psi. Desolvation was facilitated using a counter current nitrogen flow set at a rate of 7.0 L/min. Analysis were carried out using full-scan mass spectra in the negative ionization mode and data-dependent  $MS^2$  scans from  $m/z$  100 to 3000. The compounds were tentatively identified on the basis of the molecular ion mass, fragmentation and compared to those described in the literature.

#### **Statistical analysis**

All analysis were performed in triplicates. The results are expressed as the mean  $\pm$  standard deviation and were analyzed using the GraphPad Prism 5.0 program. One-way analysis of variance (ANOVA) and Tukey's multiple comparisons test were used to determine significant differences between means. A level of significance of  $p < 0.05$  was adopted. Pearson's correlation test was used to evaluate the correlation between TPC (%), TFC (%), DPPH free radical-scavenging activity ( $IC_{50}$ ), and ferric-reducing ability (mmol  $Fe^{2+} g^{-1}$  sample).

## **RESULTS AND DISCUSSION**

#### **Total phenolic, flavonoid content and antioxidant activity**

Extraction is a key step involved in obtaining bioactive compounds from plants. Different extraction procedures have been employed to extract the compounds from plants. Concentration, quality as well as biological activities of plant extract showed significant variations depending on the extraction method used [36]. Therefore, it is quite important to select the suitable extraction method for obtaining plant extract with optimum concentration

and activities. In the present study, three extraction methods, namely maceration (M), percolation (P) and Soxhlet (S) along with three drug/solvent ratios (1:8, 1:10 and 1:12) have been used to see their efficacy on extraction of chemical constituents and antioxidant activities in *P. edulis*. Among the different extraction and solvent methods, M in 1:8 drug/solvent ratio provided the best results as compared to P or S (in all the drug/solvent ratios) (Table 1). The results of the *P. edulis* extracts obtained by analysis of total phenolic (TPC), and total flavonoid contents (TFC) as well as antioxidant capacity as estimated by the radical-scavenging activities in the DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) and by the ferric reducing ability power (FRAP) using the ferric-tripyridyltriazine ( $\text{Fe}^{3+}$ -TPTZ) complex are presented in Table 1.

**Table 1: Total phenolics and flavonoids content, and antioxidant activity in the extracts of *Passiflora edulis***

Sample	TPC (%)	TFC (%)	DPPH	FRAP value
			( $\text{IC}_{50} \mu\text{g ml}^{-1}$ )	( $\text{mmol Fe}^{2+} \text{g}^{-1}$ )
M1:8	16.30 ± 0.32 <sup>a</sup>	3.88 ± 0.04 <sup>a</sup>	84.23 ± 0.77 <sup>a</sup>	1.89 ± 0.06 <sup>a</sup>
M1:10	11.32 ± 0.13 <sup>b</sup>	2.49 ± 0.01 <sup>b</sup>	99.92 ± 0.91 <sup>b</sup>	1.02 ± 0.01 <sup>b</sup>
M1:12	14.91 ± 0.36 <sup>c</sup>	3.37 ± 0.01 <sup>c</sup>	90.27 ± 3.02 <sup>b,c</sup>	1.55 ± 0.05 <sup>c</sup>
P1:8	13.79 ± 0.04 <sup>d</sup>	2.94 ± 0.01 <sup>d</sup>	94.77 ± 0.96 <sup>b,c</sup>	1.43 ± 0.11 <sup>c,d</sup>
P1:10	13.09 ± 0.07 <sup>e</sup>	2.90 ± 0.35 <sup>e</sup>	97.37 ± 0.40 <sup>b,c</sup>	1.24 ± 0.03 <sup>b,e</sup>
P1:12	11.98 ± 0.06 <sup>f</sup>	2.58 ± 0.01 <sup>f</sup>	97.75 ± 1.06 <sup>b,d</sup>	1.12 ± 0.02 <sup>b</sup>
S1:8	12.21 ± 0.04 <sup>f</sup>	3.34 ± 0.01 <sup>g</sup>	97.61 ± 3.83 <sup>b,e</sup>	1.15 ± 0.01 <sup>b</sup>
S1:10	13.93 ± 0.10 <sup>d</sup>	4.11 ± 0.01 <sup>a</sup>	92.39 ± 5.23 <sup>c,d,e</sup>	1.45 ± 0.02 <sup>c</sup>
S1:12	13.77 ± 0.16 <sup>d</sup>	3.35 ± 0.01 <sup>g</sup>	88.69 ± 1.73 <sup>a</sup>	1.30 ± 0.08 <sup>d,e</sup>
Trolox <sup>o</sup>	-	-	5.11 ± 0.04 <sup>f</sup>	9.09 ± 0.10 <sup>f</sup>

Different letters indicate significant differences ( $p < 0.05$ ; One way ANOVA; Tukey's test)

The TFC and TPC values of extract tested with different methods and drug: solvent ratios were found to ranged between 2.49 - 4.11% and 11.32 - 16.30%, respectively. The M1:8 extract showed the highest value of TPC (16.30%) followed by M1:12 (14.91%), while TFC values were found to be higher in M1:8 (3.88%) and S1:10 (4.11%) extracts. Maceration and Soxhlet extraction methods are versatile, relatively simple, safe and inexpensive and thus have been followed for efficient extraction of bioactive compounds from several plant species including *Azadirachta indica*, *Cynara scolymus*, *Punica granatum*, *Salacia lehmbachii* and *Spondias mombin* [28, 37, 38, 39, 40, 41].

Earlier studies with *P. edulis* (collected in southern Brazil) showed the TFC of 4.60% (w/w) in hydroalcoholic extract obtained by extraction at reflux [7]. In literature aqueous extracts of leaves of *P. edulis* obtained by reflux, reported TFC of 4.04% (w/w) [42] and 3.9% (w/w) [4]. The synthesis of secondary metabolites in plants is the result of interaction with the environment. Thus, the difference of quantitative chemical composition of flavonoids in plant sample collected from different regions could be due to various extrinsic factors, such as time, weather and place of collection [43].

A stable free radical, DPPH has been used to estimate the free radical-scavenging activities of plant extracts. In the analysis of DPPH, a lower  $\text{IC}_{50}$  value indicates greater antioxidant activity, as a smaller quantity of extract is required to inhibit 50% of the DPPH radical. The results obtained during present investigation showed that extract obtained by maceration in a lower drug/solvent ratio (M1:8) are able to significantly ( $\text{IC}_{50}$  value  $84.23 \mu\text{g ml}^{-1}$ ) reduce *in vitro* DPPH concentration and hence imply strong antioxidant activity. Earlier studies by Sunitha and Devaki [44] have also reported the antioxidant potential of ethanolic extract of *P. edulis* leaves with DPPH  $\text{IC}_{50}$  of  $875 \mu\text{g ml}^{-1}$ . The antioxidant potentials of the *P. edulis* extracts were also estimated from their ability to reduce TPTZ-Fe (III) complex to TPTZ-Fe (II) (FRAP assay). The extract obtained with M1:8 showed the highest ferric-reducing ability ( $1.89 \text{ mmol Fe}^{2+} \text{g}^{-1}$ ) as compared to P and S extraction method with all the drug solvent ratios.

However, aqueous extracts of leaves of *P. edulis*, have showed the values  $128 \mu\text{g ml}^{-1}$  [25] and  $1100 \mu\text{g ml}^{-1}$  [18]. Some studies have shown that binary solvent system, especially water alcohol mixture was more effective than mono-solvent system in extracting the antioxidant compounds as observed in mention plant species [31, 45, 46].

In the present study, high antioxidant activity was observed in M1:8, both by DPPH radical scavenging and FRAP assays. Likewise, this extract had the highest contents of TPC and TFC. Several studies have indicated a

relationship between the antioxidant activity and contents of phenolic compounds, such as the flavonoids [17, 47, 48, 49].

Phenolic compounds have been highlighted as important antioxidant substances of natural origin, especially by inhibiting the process of lipid peroxidation in cell membranes. The chemical properties of polyphenols in terms of availability of phenolic hydrogens to act as hydrogen donor, reducing agents of singlet oxygen predicts their antioxidant activity [50].

The Pearson's correlation coefficients between TPC and TFC as well as DPPH and FRAP assays are presented in Figure 1. A negative correlation was observed between the DPPH–FRAP (–0.8911), DPPH–flavonoid content (–0.7358), DPPH–phenolic content (–0.9288), whereas in the DPPH assay a low  $IC_{50}$  value has relation with high contents of phenolic compounds and flavonoid, and a high value of FRAP [51]. However, a positive correlation was found between FRAP–TPC (0.9803), FRAP–flavonoid (0.7259), and TPC–TFC (0.7152). These findings reveal that the reducing power by FRAP assay could be presence of phenolic compounds, and that the content of phenolic compounds is due to flavonoids. These results suggest that total phenols, particularly flavonoids, present in the extracts of *P. edulis* are mainly responsible for the antioxidant activity.

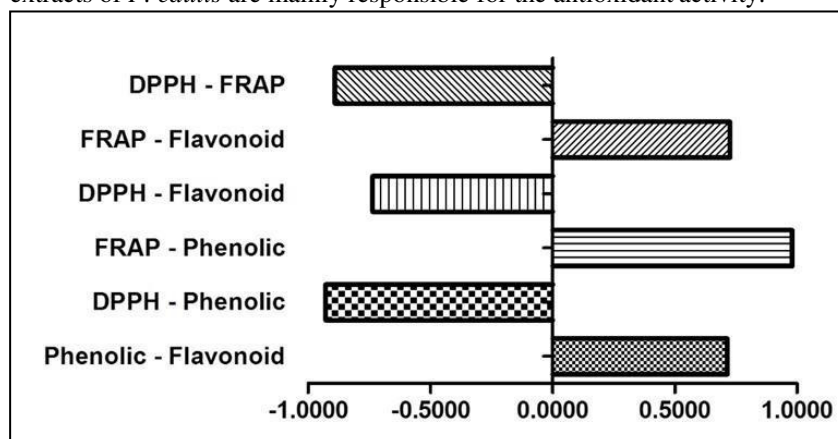


Figure 1: Pearson correlation coefficient between the total phenolic content, total flavonoid content, and DPPH and FRAP methods

In general, a higher TPC value gave a stronger antioxidant activity. Some authors have mentioned this relationship [32, 52, 53] and described important antioxidant activity of *P. edulis*, which has been correlated with the content of phenolic compounds [49, 54, 55]. It has been reported that the antioxidant activity of the extract from *P. edulis* ( $0.23 \pm 0.02$  TEAC) is significantly correlated with the content of polyphenols ( $92.5 \pm 2.2 \mu\text{g mg}^{-1}$  of extract) [16].

The extraction procedure is an important step in the study of bioactive constituents from medicinal plants. Which the main purpose is to separate plant metabolites from insoluble residue, giving a complex mixture of metabolites. Therefore, among the commonly used extraction methods, maceration is a simple, popular and inexpensive way to obtain bioactive compounds [28, 56], such as phenolics. The most common methods of phenolic extraction employ organic solvents such as methanol, ethanol, acetone, ethyl acetate [57] and their combinations, often with different proportions of water. Our results suggest that the leaf extract of *P. edulis* obtained by maceration with hydroalcoholic solution could be a good choice of natural compounds with antioxidant activities.

#### UV-vis Spectra and chromatographic profile of *P. edulis* extracts

In the analysis of *P. edulis*, all samples showed similar UV spectra and HPLC profiles. The UV-vis spectra obtained for the extracts exhibited maximum absorption wavelength at 271 and 333 nm. The typical UV-vis spectra of flavones include Band A in the 310-350 nm range and Band B in the 250-290 nm range [58]. Therefore, these data suggest that compounds in extracts of *P. edulis* are flavonoids, and these in turn are the class of flavones. Flavonoids are reported to be the major phytoconstituents of the genus *Passiflora* [59] and has been shown to be rich sources of C-glycosyl flavones [25].

Despite the variation of peak intensity, the chromatographic profiles of the nine extracts from *P. edulis* leaves were similar (Figure 2).

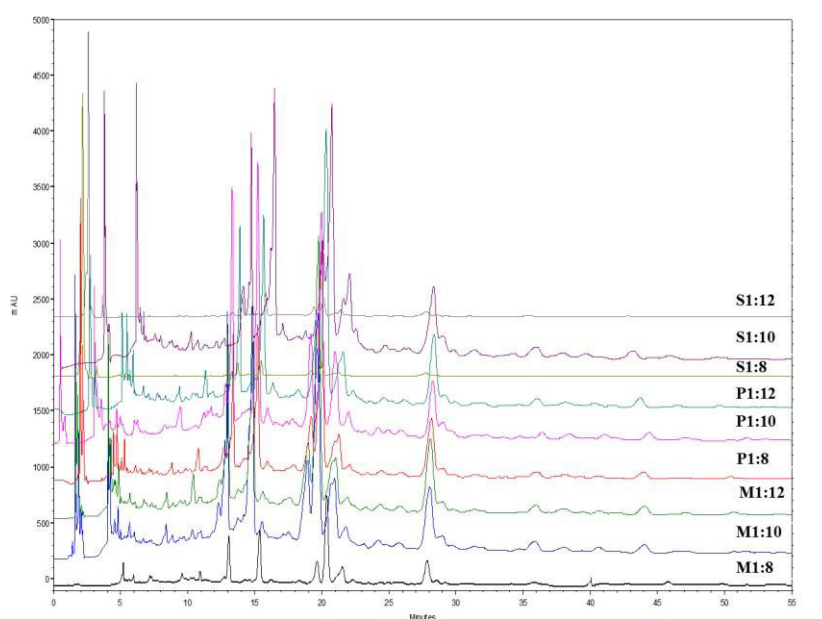


Figure 2: Characteristic chromatographic profiles of extracts of *Passiflora edulis*

Chemical fingerprints obtained by spectral and chromatographic techniques represent an important tool for quality control of herbal medicines and its products. It demonstrates the both sameness and differences between various samples. HPLC fingerprint is considered a useful approach to identification and authentication of plant species and their extracts [60].

#### Chemical composition of M1:8 by LC-MS/MS

Since, M1:8 had higher TPC, and was more effective against the DPPH radical and FRAP assay, the chemical composition of this sample was analyzed by LC-MS/MS, identification was based on fragmentary ions  $m/z$  compared to those described in the literature.

In this study, we tentatively identified seven constituents (compounds 1-7) (Figure 3). Their retention time, molecular weight, molecular ion  $[M - H]^-$ , and main product ions obtained by LC-MS/MS for the fragmentation peaks of hydroalcoholic extract of *Passiflora edulis* leaves are summarized in Table 2.

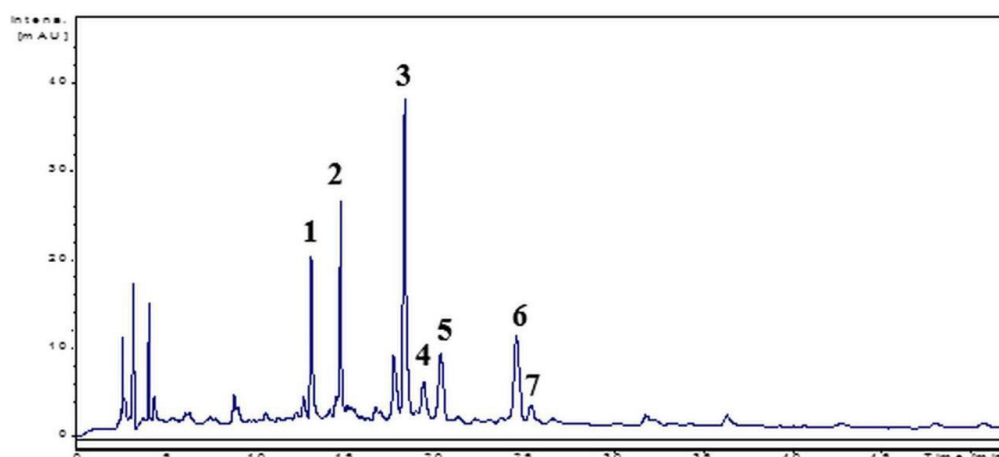


Figure 3: HPLC chromatogram of compounds detected in the hydroalcoholic extract obtained by maceration, 1:8 drug/solvent ratio (M1:8) of *Passiflora edulis* leaves. Peak numbers correspond to the compounds tentatively identified shown in the Table 2.



Table 2: Tentative identification of flavonoids compounds in extract of *Passiflora edulis* leaves (M1:8) by LC-MS/MS data

Compound no.	$t_R$	MW	[M - H] <sup>-</sup> (m/z)	MS/MS (m/z)	Tentative identification	Reference
	(min)					
1	13,1	610	609	519, 489, 369	luteolin-6-C-hexoside-8-C-hexoside (lucenin-2)	[61, 62, 63]
2	14,7	594	593	575, 503, 473, 383, 353	apigenin 6-C-hexoside-8-C-hexoside (vicenin-2)	[61, 63, 64]
3	17,7	564	563	545, 503, 473, 443, 383, 353	apigenin 6-C-pentoside-8-C-hexoside (isoschaftoside)	[61, 65]
4	18,4	448	894	447	luteolin 6-C-hexoside (isoorientin)	[61, 66]
5	20,3	578	577	559, 487, 457, 367	vitexin 2''-O-rhamnoside	[67, 68]
6	24,7	432	431	341, 311	apigenin 8-C-hexoside (vitexin)	[62, 69]
7	25,4	594	593	475, 391, 285	luteolin-7-O-rutinoside (scolymoside)	[70, 71, 72]

$t_R$ , Retention time; MW, molecular weight; [M - H]<sup>-</sup> molecular ion

The use of hyphenated techniques provided indicative data for structural determination of the compounds present in the extract of *P. edulis*, as confirmed with literature data. It was possible to identify three 6,8-di-C-glycosyl flavones (vicenin-2, lucenin-2 and isoschaftoside), two mono C-glycosyl flavones (vitexin and isoorientin) frequently reported for *Passiflora* species, one O-diglycosyl flavone (luteolin 7-O-rutinoside) and a C-diglycosyl flavone (vitexin-2''-O-rhamnoside), as far as we know, vitexin-2''-O-rhamnoside is detected for the first time in *P. edulis* leaves in the present study.

Flavonoids and their glycosides has gaining importance in quality control of herbal medicines and medicinal plants and the application of mass spectrophotometry seems to be a valuable technique for structural analysis of these compounds in plant extracts [73, 75]. Whereas the marker is selected as a characteristic component of the plant, the C-glycosyl flavonoids, which prevail in the leaves of *P. edulis*, could be used as chemical markers for the standardization of products derived from this plant species.

A positive correlation was observed among all the parameters analyzed i.e. phenolic and flavonoid contents, DPPH and FRAP. Furthermore, the M1:8 extract exhibited the best results during the analysis, demonstrating that the process of extraction by maceration, in a drug/solvent ratio of 1:8 can be considered as a good option for the extraction of flavonoids, having antioxidant activity. Therefore, the antioxidant activity could be due to the synergistic interactions between these flavonoids.

## CONCLUSIONS

The knowledge of the chemical composition of *P. edulis* is essential for standardization of extraction parameters, relevant tool in contributing to safety, efficacy and high quality of products derived from species to be developed by the pharmaceutical industries. With regard to the extraction method the best results were obtained with maceration at drug/solvent ratio of 1:8. Here, we used HPLC combined with MS to study the phenolic constituents of *P. edulis*. The results revealed the presence of several flavones in extract of *P. edulis* leaves with moderate antioxidant activity, which shows that *P. edulis* may serve as an additional natural source of bioactive compounds. In conclusion, we suggest that *P. edulis* could be considered as one of the natural antioxidant sources and dietary nutritional supplements to prevent oxidation-related diseases.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to acknowledge Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) and Fundação de Amparo à Pesquisa e Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) for financial support.

## REFERENCES

- [1] AC Cervi. *Estud. Biol.*, **2005**, 27(61), 19-24.
- [2] LMM Meletti. *Rev. Bras. Frutic.*, **2011**, special volume, E, 83-91.
- [3] M Pio Corrêa. Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Imprensa Nacional, Rio de Janeiro, **1984**; 238-239.
- [4] PR Barbosa; SS Valvassori; CL Jr Bordignon; VD Kappel; MR Martins; EC Gavioli; J Quevedo; FH Reginatto. *J. Med. Food*, **2008**, 11(2), 282-288.
- [5] J Lutomski; B Malek; L Rybacka. *Planta Med.*, **1975**, 27(2), 112-121.
- [6] C Wang; FQ Xu; JH Shang; H Xiao; WW Fan; FW Dong; JM Hu; J Zhou. *J. Ethnopharmacol.*, **2013**, 148(3), 812-817.
- [7] RD Petry; FH Reginatto; F De-Paris; G Gosmann; JB Salgueiro; J Quevedo; F Kapczinski; GG Ortega; EP Schenkel. *Phytother. Res.*, **2001**, 15(2), 162-164.
- [8] M Coleta; MT Batista; MG Campos; R Carvalho; MD Cotrim; TCM de Lima; AP da Cunha. *Phytother. Res.*, **2006**, 20(12), 1067-1073.
- [9] J Deng; Y Zhou; M Bai; H Li; L Li. *J. Ethnopharmacol.*, **2010**, 128(1), 148-153.
- [10] M Johnson; M Maridass; V Irudayaraj. *Ethnobot. Leaflets*, **2008**, 12(1), 425-432.
- [11] S Kannan; DB Parimala; B Jayakar. *Hygeia J. D. Med.*, **2011**, 3(1), 46-49.
- [12] J Zhang; R Koike; A Yamamoto; M Ukiya; M Fukatsu; N Banno; M Miura; S Motohashi; H Tokuda; T Akihisa. *Chem. Biodiversity*, **2013**, 10(10), 1851-1863.
- [13] AJ Vargas; DS Geremias; G Provensi; PE Fornari; FH Reginatto; G Gosmann; EP Schenkel; TS Fröde. *Fitoterapia*, **2007**, 78(2), 112-119.
- [14] SM Zucolotto; S Goulart; AB Montanher; FH Reginatto; EP Schenkel; TS Fröde. *Planta Med.*, **2009**, 75(11), 1221-1226.
- [15] EM Konta; MR Almeida; CL Amaral; JDC Darin; VV Rosso; AZ Mercadante; LMG Antunes; MLP Bianchi. *Phytother. Res.*, **2014**, 28(1), 28-32.
- [16] M Rudnick; MR Oliveira; TV Pereira; FH Reginatto; F Dal-Pizzol; JCF Moreira. *Food Chem.*, **2007**, 100(2), 719-724.
- [17] ML Zeraik; D Serteyn; G Deby-Dupont; JN Wauters; M Tits; JH Yariwake; L Angenot; T Franck. *Food Chem.*, **2011**, 128(2), 259-265.
- [18] JK Silva; CBB Cazarin; TC Colomeu; ÂG Batista; LMM Meletti; JAR Paschoal; SB Júnior; MF Furlan; FGR Reyes; F Augusto; MRM Júnior; RL Zollner. *Food Res. International*, **2013**, 53(2), 882-890.
- [19] D Chassagne; JA Crouzet. *Phytochemistry*, **1998**, 49(3), 757-759.
- [20] DS Seigler; GF Pauli; A Nahrstedt; R Leen. *Phytochemistry*, **2002**, 60(8), 873-882.
- [21] J Lutomski; B Malek. *Planta Med.*, **1975**, 27(3), 222-225.
- [22] K Yoshikawa; S Katsuta; J Mizumori; S Arihara. *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63(9), 1229-1234.
- [23] K Yoshikawa; S Katsuta; J Mizumori; S Arihara. *J. Nat. Prod.*, **2000**, 63(9), 1377-1380.
- [24] SM Zucolotto; C Fagundes; FH Reginatto; FA Ramos; L Castellanos; C Duque; EP Schenkel. *Phytochem. Anal.*, **2012**, 23(3), 232-239.
- [25] F Ferreres; C Sousa; P Valentão; PB Andrade; RM Seabra; A Gil-Izquierdo. *J. Agric. Food Chem.*, **2007**, 55(25), 10187-10193.
- [26] Brazil. Ministry of Health. Plants of interest to SUS. Health Portal [Internet]. Brasília, **2009** [Cited 10 January 2016]. Available from: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/07/renisus.pdf>.
- [27] S Sasidharan; Y Chen; D Saravanan; KM Sundram; LY Latha. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.*, **2011**, 8(1), 1-10.
- [28] J Azmir; ISM Zaidul; MM Rahman; KM Sharif; A Mohamed; F Sahena; MHA Jahurul; K Ghafoor; NAN Norulaini; AKM Omar. *J. Food Eng.*, **2013**, 117(4), 426-436.
- [29] VA Neiva; MNS Ribeiro; MSS Cartágenes; DF Moraes-Coutinho; FRF Nascimento; AS Reis; FMM Amaral. *Rev. Ciênc. Saúde*, **2011**, 13(2), 155-165.
- [30] WP Oliveira; RF Bott; CRF Souza. *Drying Technol.*, **2006**, 24(4), 523-533.
- [31] YS Wong; CM Sia; HE Khoo; YK Ang; SK Chang; SK Chang; HS Yim. *Acta Sci. Pol. Technol. Aliment.*, **2014**, 13(3), 257-265.
- [32] RP Dutra; BVB Abreu; MS Cunha; MCA Batista; LMB Torres; FRF Nascimento; MNS Ribeiro; RNM Guerra. *J. Agric. Food Chem.*, **2014**, 62(12), 2549-2557.
- [33] RP Dutra; AMC Nogueira; RRO Marques; MCP Costa; MNS Ribeiro. *Rev. Bras. Farmacogn.*, **2008**, 18(4), 557-562.
- [34] W Brand-Williams; ME Cuvelier; C Berst. *Lebensm-Wiss Technol*, **1995**, 28(1), 25-30.
- [35] IF Benzie; J Strain. *Anal. Biochem.*, **1996**, 239(1), 70-76.
- [36] A Hayouni; M Abedrabba; M Bouix; M Hamdi. *Food Chem.*, **2007**, 105(3), 1126-1134.
- [37] JER Chanfrau; ML González; ML Armas. *Rev. Cubana Plant Med.*, **2013**, 47(2), 252-263.
- [38] MA Hossain; WAS Al-Toubia; AM Welia; QA Al-Riyamia; JN Al-Sabahi. *J. Taibah. Univ. Sci.*, **2013**, 7(4), 181-

188.

- [39] AD Essien; GC Akuodor; AE Edidara; EC Asika; KC Chilaka; SK Nwadam. *Asian J. M. Sci.*, **2015**, 7(2), 22-25.
- [40] B Cabral; EMS Siqueira; MAO Bitencourt; MCJS Lima; AK Lima; CF Ortmann; VC Chaves; MF Fernandes-Pedrosa; HAO Rocha; KC Scortecci; FH Reginatto; RB Giordani; SM Zucolotto. *Rev. Bras. Farmacogn.*, **2016**, 26(3), 304-311.
- [41] AD Essien; GA Essiet; GC Akuodor; DOJ Aja; ET Edidara; KI Nwadike; DC Nwachukwu; KC Chilaka. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.*, **2016**, 10(20), 451-457.
- [42] F De-Paris; RD Petry; FH Reginatto; G Gosmann; J Quevedo; JB Salgueiro; F Kapczynski; GG Ortega; EP Schenkel. *Acta Farm. Bon.*, **2002**, 21(1), 5-8.
- [43] L Gobbo-Neto; NP Lopes. *Quim. Nova*, **2007**, 30(2), 374-381.
- [44] M Sunitha; K Devaki. *Indian J. Pharm. Sci.*, **2009**, 71(3), 310-311.
- [45] Y Choi; SM Lee; J Chun; HB Lee; J Lee. *Food Chem.*, **2006**, 99(2), 381-387.
- [46] K Ghafoor; YH Choi; JY Jeon; IH Jo. *J. Agric. Food Chem.*, **2009**, 57(11), 4988-4994.
- [47] L Zhu; J Tana; B Wang; R Hea; Y Liu; C Zheng. *Chem. Biodiversity*, **2009**, 6(10), 1716-1726.
- [48] ML Zeraik; JH Yariwake; JN Wauters; M Tits; L Angenot. *Quim. Nova*, **2012**, 35(3), 541-545.
- [49] SD Ramaiya; JS Bujang; MH Zakaria; WS Kinga; MAS Sahrira. *J. Sci. Food Agric.*, **2012**, 93(5), 1198-1205.
- [50] CA Rice-Evans; NJ Miller; G Paganga. *Free Radic. Biol. Med.*, **1996**, 20(7), 933-956.
- [51] SM Cottica; ACHF Sawaya; MN Eberlin; SL Franco; LM Zeoula; JV Visentainer. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2011**, 22(5), 929-935.
- [52] SP Stella; AC Ferrarezi; KO Santos; M Monteiro. *J. Food Sci.*, **2011**, 76(3), 392-397.
- [53] LLO Pineli; CL Moretti; JSQ Rodrigues; DB Ferreira; MD Chiarello. *J. Sci. Food Agric.*, **2012**, 92(4), 831-838.
- [54] C Vasco; J Ruales; A Kamal-Eldin. *Food Chem.*, **2008**, 111(4), 816-823.
- [55] MS Macoris; R De Marchi; NS Janzantti; M Monteiro. *J. Sci. Food Agric.*, **2012**, 92(9), 1886-1891.
- [56] NN Azwanida. *Med. Aromat. Plants*, **2015**, 4(3), 196.
- [57] M Naczki; F Shahidi. *J. Chromatogr. A*, **2004**, 1054(1-2), 95-111.
- [58] D Tsimogiannis; M Samiotaki; G Panayotou; V Oreopoulou. *Molecules*, **2007**, 12(3), 593-606.
- [59] K Dhawan; S Kumar; A Sharma. *Fitoterapia*, **2001**, 72(6), 698-702.
- [60] L Giri; HC Andola; VK Purohit; MSM Rawat; RS Rawal; ID Bhatt. *R. J. Phytochem.*, **2010**, 4(4), 234-241.
- [61] F Ferreres; BM Silva; PB Andrade; RM Seabra; MA Ferreira. *Phytochem. Anal.*, **2003**, 14(6), 352-359.
- [62] G Gattuso; C Caristi; C Gargiulli; E Bellocco; G Toscano; U Leuzzi. *J. Agric. Food Chem.*, **2006**, 54(11), 3929-3935.
- [63] MJ Simirgiotis; G Schmeda-Hirschmann; J Bórquez; EJ Kennelly. *Molecules*, **2013**, 18(2), 1672-1692.
- [64] RJ Grayer; GC Kite; M Abou-Zaid; LJ Archer. *Phytochem. Anal.*, **2000**, 11(4), 257-267.
- [65] GC Kite; EA Porter; FC Denison; RJ Grayer; NC Veitch; I Butler; MSJ Simmonds. *J. Chromatogr. A*, **2006**, 1104(1-2), 123-131.
- [66] F Sánchez-Rabanaeda; O Jáuregui; I Casals; C Andrés-Lacueva; M Izquierdo-Pulido; RM Lamuela-Raventós. *J. Mass. Spectrom.*, **2003**, 38(1), 35-42.
- [67] P Waridel; J-L Wolfender; K Ndjoko; KR Hobby; HJ Major; K Hostettmann. *J. Chromatogr. A*, **2001**, 926(1), 29-41.
- [68] S Prinz; A Ringl; A Huefner; E Pemp; B Kopp. *Chem. Biodiversity*, **2007**, 4(12), 2920-2931.
- [69] X Wang; Y Liang; L Zhu; H Xiao; WW Fan; FW Dong; JM Hu; J Zhou. *J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol.*, **2010**, 33(4), 462-480.
- [70] M Wolbis; M Krolikowska; P Bednarek. *Acta Pol. Pharm.*, **1993**, 50, 153-158.
- [71] DA Van Elswijk; UP Schobel; EP Lansky; H Irth; J van der Greef. *Phytochemistry*, **2004**, 65(2), 233-241.
- [72] D De Beer; E Joubert. *Food Compos. Anal.*, **2010**, 23(3), 289-297.
- [73] M Stobiecki. *Phytochemistry*, **2000**, 54(3), 237-256.
- [74] Y Güzel; E Aktoklu; V Roumy; E Aktoklu; V Roumy; R Alkhatib; T Hennebelle; F Bailleul; S Sahpaz. *Biochem. System Ecology*, **2011**, 39(4), 781-786.

## REFERÊNCIAS

- ABNT, 1992. Associação Brasileira de Normas técnicas. NBR12648. Água-Ensaio de toxicidade com *Chlorella vulgaris* (Chlorophyceae). 8p. 1992.
- ABNT, 1993. Associação Brasileira de Normas técnicas. NBR12648. Água-Ensaio de toxicidade aguda com *Daphnia similis* Claus, 1876 (Cladorcera, Crustácea). 16p. 1993.
- ABNT, 2004. Associação Brasileira de Normas técnicas. NBR15088. Toxicidade aguda - Método de ensaio com peixes. 19p. 2004.
- ABNT, 2016. Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 15088:2016. Ecotoxicologia aquática - Toxicidade aguda - Método de ensaio com peixes (Cyprinidae). 25p. 2016.
- ABOU-EL-NAGA IF. Towards elimination of schistosomiasis after 5000 years of endemicity in Egypt. *Acta tropica*, 2018.
- ABOURASHED EA, VANDERPLANK J, KHAN IA. High-speed extraction and HPLC fingerprinting of medicinal plants–II. Application to harman alkaloids of genus *Passiflora*. *Pharmaceutical Biology*, 41: 100-106; 2003.
- ADENUSI AA, ODAIBO AB. Laboratory assessment of molluscicidal activity of crude aqueous and ethanolic extracts of *Dalbergia sissoo* plant parts against *Biomphalaria pfeifferi*. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 6: 219-227; 2008.
- AGRA MF, FREITAS PF, BARBOSA-FILHO JM. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 17: 114-140; 2007.
- AGUILLÓN OJ, ARANGO SS, URIBE DF, LOANGO N. Citotoxic and apoptotic activity of extracts from leaves and juice of *Passiflora edulis*. *Journal of Liver Research, Disorders & Therapy*, 4: 70-74, 2018.
- AGUILLÓN OJ, MALDONADO ME, CHAMORRO NL, VARELA SSA, LANDÁZURI P. Antioxidant and antiproliferative activity of ethanolic and aqueous extracts from leaves and fruits juice *Passiflora edulis*. *Perspectivas en Nutrición Humana*, 15: 13-25; 2013.
- ALVES TMDA, SILVA AF, BRANDÃO M, GRANDI TSM, SMÂNIA EDFA, SMÂNIA JÚNIOR A, ZANI CL. Biological screening of Brazilian medicinal plants. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 95: 367-373; 2000.
- AMARAL KM, SCHENKEL EP, LANGELOH A. Avaliação da toxicidade reprodutiva dos extratos aquosos liofilizados de *Passiflora alata* Dryander e *Passiflora edulis* Sims em ratas Wistar. *Acta Farmacéutica Bonarense*, 20: 215-220; 2001.
- AMARIR F, EL MANSOURI B, FELLAH H, SEBTI F, MOHAMMED L, HANDALI S, WILKINS P, EL IDRISSE AL, SADAK A, RHAJAOU M. National serologic survey of haema-tobium schistosomiasis in Morocco: evidence for elimination. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 84: 15-19; 2011.
- ARCANJO DDR, ALBUQUERQUE ACM, MELO-NETO B, SANTANA LCLR, MEDEIROS M, CITÓ AMGL. Bioactivity evaluation against *Artemia salina* Leach of medicinal plants used in Brazilian Northeastern folk medicine. *Brazilian Journal of Biology*, 72: 505-509; 2012.

ARENZON A, GERBER W, PEREIRA NETO TJA et. al. Manual sobre toxicidade em efluentes industriais. Manual Técnico. Porto Alegre: SENAI de Artes Gráficas, 2011. 39 p.

ARMAS JR, ACEVEDO JA, VALIENTE MAV. Actividad diurética del extracto metanólico de hojas de maracuyá (*Passiflora edulis* Sims) en ratas. Revista Cubana Plantas Medicinai, 14, 2009.

ATANASOV AG, WALTENBERGER B, PFERSCHY-WENZIG EM, LINDER T, WAWROSCH C, UHRIN P. et al. Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: a review. Biotechnology Advances, 33: 1582-1614; 2015.

AYRES AS, DE ARAÚJO LL, SOARES TC, COSTA GM, REGINATTO FH, RAMOS FA, CASTELLANOS L, SCHENKEL EP, SOARES-RACHETTI VP, ZUCOLOTTO SM, GAVIOLI EC. Comparative central effects of the aqueous leaf extract of two populations of *Passiflora edulis*. Revista Brasileira de Farmacognosia, 25: 499-505; 2015.

AYRES AS, SANTOS WB, JUNQUEIRA-AYRES DD, COSTA GM, RAMOS FA, CASTELLANOS L, ALVES JSF, ASTH L, MEDEIROS IU, ZUCOLOTTO SM, GAVIOLI EC. Monoaminergic neurotransmission is mediating the antidepressant-like effects of *Passiflora edulis* Sims fo. *edulis*. Neuroscience Letters, 660: 79-85; 2017.

AZARE AB, OKWUTE SK, KELA SL. Molluscicidal activity of crude water leaf extracts of *Alternanthera sesselis* on *Bulinus* (phy) *globosus*. African Journal of Biotechnology, 6: 441-444; 2007.

AZMIR J, ZAIDUL ISM, RAHMAN MM, SHARIF KM, MOHAMED A, SAHENA F, OMAR AKM. Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: a review. Journal of Food Engineering, 117: 426-436; 2013.

AZWANIDA NN. A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. Medicinal and Aromatic Plants, 4: 3-8; 2015.

BALCOMBE JP, BARNARD ND, SANDUSKY C. Laboratory routines cause animal stress. Contemporary Topics in Laboratory Animal Science, 43: 42-51; 2004.

BANERJEE A, BANDOPADHYAY R. Avermectin and artemisinin: weapons to antiparasitic disease-free tropical world. Science and Culture, 2017.

BARBALHO SM, DAMASCENO DC, SPADA APM, LIMA IERN, ARAÚJO AC, GUIGUER EL, et al. Effects of *Passiflora edulis* on the metabolic profile of diabetic wistar rat offspring. Journal of Medicinal Food, 14: 1490-1495; 2011.

BARBOSA CS, FRAVE TC, AMARAL RS, PIERI OS. Epidemiologia e controle da esquistossomose mansoni. In: OS CARVALHO, PMZ COELHO, HL LENZI (eds.). *Schistosoma mansoni* e esquistossomose: uma visão multidisciplinar. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2008. p. 981.

BARBOSA PR, VALVASSORI SS, KAPPEL VD, BORDIGNON JR CL, 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, 11: 282-288; 2008.

BARRALES FM, REZENDE CA, MARTÍNEZ J. Supercritical CO<sub>2</sub> extraction of passion fruit (*Passiflora edulis* sp.) seed oil assisted by ultrasound. Journal of Supercritical Fluids, 104: 183-192; 2015.

- BENINCÁ JP, MONTANHER AB, ZUCOLOTTO SM, SCHENKEL EP, FRÖDE TS. Evaluation of the anti-inflammatory efficacy of *Passiflora edulis*. Food Chemistry, 104: 1097-1105; 2007.
- BENZIE IF, STRAIN J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay. Analytical Biochemistry, 239: 70-76; 1996.
- BERALDO J, KATO ETM. Leaf and stem morphoanatomy of *Passiflora edulis* Sims, Passifloraceae. Revista Brasileira de Farmacognosia, 20: 233-239, 2010.
- BERGQUIST R, ZHOU XN, ROLLINSON D, REINHARD-RUPP J, KLOHE K. Elimination of schistosomiasis: the tools required. Infectious Diseases of Poverty, 6: 158; 2017.
- BERNACCI LC, CERVI AC, MILWARD-DE-AZEVEDO MA, NUNES TS, IMIG, DC, MEZZONATO AC. (2015). Passifloraceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB182>>. Acesso em 08 de maio de 2015.
- BERNACCI LC, SOARES-SCOTT MD, JUNQUEIRA NTV, PASSOS IRS, MELETTI LMM. *Passiflora edulis* Sims: the correct taxonomic way to cite the yellow passion fruit (and of others colors). Revista Brasileira de Fruticultura, 30: 566-576; 2008.
- BERNACCI LC. Passifloraceae. In: WANDERLEY MGL, SHEPHERD GJ, GIULIETTI AM, MELHEM TS (Ed.). Flora fanerogâmica do Estado de São Paulo. São Paulo: RiMa, FAPESP, 2003. 3: 247-248.
- BERTOLETTI E, ZAGATTO PA. Ecotoxicologia Aquática: Princípios e Aplicações. São Carlos: Rima, 2006. 468p.
- BEZERRA JA, CAMPOS AC, VASCONCELOS PR, NICARETA JR, RIBEIRO ER, SEBASTIAO AP. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de anastomose colônica em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. Acta Cirúrgica Brasileira, 21: 16-25; 2006.
- BEZERRA JL, COSTA GC, LOPES TC, CARVALHO ICDS, PATRICIO FJ, SOUSA SM, AMARAL FMM, REBELO JMM, GUERRA RNM, RIBEIRO MNS, NASCIMENTO FRF. Avaliação da atividade leishmanicida in vitro de plantas medicinais. Revista Brasileira de Farmacognosia, 16: 631-637, 2006.
- BIRK CD, PROVENSÍ G, GOSMANN G, REGINATTO FH, SCHENKEL EP. TLC fingerprint of flavonoids and saponins from *Passiflora* species. Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies, 28: 2285-2291; 2005.
- BOEIRA JM, FENNER R, BETTI AH, PROVENSÍ G, LACERDA LA, BARBOSA PR, et al. Toxicity and genotoxicity evaluation of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae). Journal of Ethnopharmacology, 128:526-532; 2010.
- BOKSTALLER S, SCHMIDT PC. A comparative study on the content of passionflower flavonoids and sesquiterpenes from valerian roots extracts in pharmaceutical preparations by HPLC. Pharmazie, 52: 552-557; 1997.
- BOMBARDELLI E, BONATI A, GABETTA B, MARTINELLI EM, MUSTICH G. Passiflorine, a new glycoside from *Passiflora edulis*. Phytochemistry, 14: 2661-2665; 1975.
- BOTT RF. **Influência do processo de obtenção, das condições de armazenamento e das propriedades físico-químicas sobre a estabilidade de extratos secos padronizados de**

**plantas medicinais.** 2008. 181f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

BRAGA A, MEDEIROS TP, ARAÚJO BV. Investigação da atividade antihiperlipemizante da farinha da casca de *Passiflora edulis* Sims, Passifloraceae, em ratos diabéticos induzidos por aloxano. Revista Brasileira de Farmacognosia, 20: 186-191; 2010.

BRAGA A, STEIN AC, STOLZ E D, DALLEGRAVE 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, 145: 59-66; 2013.

BRAGA MF, JUNQUEIRA NTV. Potencial de outras espécies do gênero *Passiflora*. Informe Agropecuário, 21: 72-75; 2000.

BRAND-WILLIAMS W, CUVELIER ME, BERSET C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. Lebensmittel-Wissenschaft & Technologie, 28: 25-30; 1995.

BRASIL. Ministério da Saúde. Plantas de interesse ao SUS. Portal da saúde: Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus. PCE - Programa de Controle da Esquistossomose - Maranhão. Porcentagem de positividade por município em 2016. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinan/pce/cnv/pceMA.def>> Acesso em 31 de maio de 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Esquistossomose: causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/esquistossomose>. Acesso em: 23 de fevereiro de 2019.

BUSSMANN RW, MALCA G, GLENN A, SHARON D, NILSEN B, PARRIS B, DUBOSE D, RUIZ D, SALEDA J, MARTINEZ M, CARILLO L, WALKER K, KUHLMAN A, TOWNESMITH A. Toxicity of medicinal plants used in traditional medicine in Northern Peru. Journal of Ethnopharmacology, 137:121-140; 2011.

CABRAL B, SIQUEIRA E, BITENCOURT MA, LIMA MC, LIMA AK, ORTMANN CF, CHAVES VC, FERNANDES-PEDROSA MF, ROCHA HAO, SCORTECCI KC, REGINATTO FH, GIORDANI RB, ZUCOLOTTI SM. Phytochemical study and anti-inflammatory and antioxidant potential of *Spondias mombin* leaves. Revista Brasileira de Farmacognosia, 26: 304-311; 2016.

CANSIAN RL, VANIN AB, ORLANDO T, PIAZZA SP, PUTON BMS, CARDOSO RI, GONÇALVES IL, HONAISSER TC, PAROUL N, OLIVEIRA D. Toxicity of clove essential oil and its ester eugenyl acetate against *Artemia salina*. Brazilian Journal of Biology, 77: 155-161; 2017.

CARDOSO, H. Na Biodiversidade uma oportunidade de negócio. A *Passiflora incarnata* traz tranquilidade a produtor de Palmital. Boletim Informativo do Sistema FAEP, 14-15, 2016.

CARLINI EA. Plants and the central nervous system. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 75: 501-512; 2003.

CARVALHO PER. Braúna-do-Sertão - *Schinopsis brasiliensis*. In: CARVALHO PER. Espécies arbóreas brasileiras. Brasília-DF: Embrapa Informação Tecnológica; Colombo: Embrapa Florestas, 2008.

- CARVALHO-OKANO RM, VIEIRA MF. Maracujá. Tecnologia de produção, pós-colheita, agroindústria, mercado. Porto Alegre: Ed. Cinco Continente, 2001. p. 33.
- CAZARIN CBB, DA SILVA JK, COLOMEU TC, BATISTA ÂG, MELETTI LMM, PASCHOAL JAR, BOGUSZ JR S, BRAGA PAC, REYES FGR, AUGUSTO F, MEIRELLES LR, ZOLLNER RL, MARÓSTICA JR MR. Intake of *Passiflora edulis* leaf extract improves antioxidant and anti-inflammatory status in rats with 2, 4, 6-trinitrobenzenesulphonic acid induced colitis. *Journal of Functional Foods*, 17: 575-586; 2015.
- CAZARIN CBB, DA SILVA JK, COLOMEU TC, BATISTA ÂG, VILELLA CA, FERREIRA AL, BOGUSZ JR S, FUKUDA K, AUGUSTO F, MEIRELLES LR, ZOLLNER RL, MARÓSTICA JR MR. *Passiflora edulis* peel intake and ulcerative colitis: approaches for prevention and treatment. *Experimental Biology and Medicine*, 239: 542-551; 2014.
- CAZARIN CBB, SILVA JKD, COLOMEU TC, ZOLLNER RDL, MARÓSTICA JR, MR. Antioxidant capacity and chemical composition of passion fruit peel (*Passiflora edulis*). *Ciência Rural*, 44: 1699-1704; 2014.
- CERQUEIRA-SILVA CBM, JESUS ON, SANTOS ESL, CORRÊA RX, SOUZA AP. Genetic Breeding and Diversity of the Genus *Passiflora*: Progress and Perspectives in Molecular and Genetic Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 15: 14122-14152; 2014.
- CERVI AC. Espécies de *Passiflora* L. (Passifloriaceae) publicadas e descritas nos últimos 55 anos (1950-2005) na América do Sul e principais publicações brasileiras. *Estudos de Biologia*, 27: 19-24; 2005.
- CERVI AC. Estudo das Passifloraceae Brasileiras: o subgênero *Dysosmioides* Killip do gênero *Passiflora* para o Brasil. *Estudos de Biologia*, 45: 91-115; 2000.
- CERVI AC. Passifloraceae do Brasil: estudo do gênero *Passiflora* L. subgênero *Passiflora*. *Fontqueria*. Madrid, 45: 1-92, 1997.
- CHABARIBERI RAO, POZZI ACS, ZERAIK ML, YARIWAKE JH. Determinação espectrométrica dos flavonoides das folhas de *Maytenus* (Celastraceae) e de *Passiflora* (Passifloraceae) e comparação com método CLAE-UV. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19: 860-864; 2009.
- CHANFRAU JER, GONZÁLEZ ML, ARMAS LM. Development of a lab-scale technological process for total polyphenol extraction from *Punica granatum* L. fruit. *Revista Cubana de Farmacia*, 47: 252-263; 2013.
- CHASSAGNE D, CROUZET J. A cyanogenic glycoside from *Passiflora edulis* fruits. *Phytochemistry*, 49: 757-759; 1998.
- CHASSAGNE D, CROUZET JC, BAYONOVE CL, BAUMES RL. Identification and quantification of passion fruit cyanogenic glycosides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44: 3817-3820; 1996.
- CHAU CF, HUANG YL. Effects of the insoluble fiber derived from *Passiflora edulis* seed on plasma and hepatic lipids and fecal output. *Molecular Nutrition & Food Research*, 49: 786-790; 2005.



- CHEN CC, KUO MC, HWANG LS, WU JSB, WU CM. Headspace components of passion fruit juice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 30: 1211-1215; 1982.
- CHEOK CY, SALMAN HAK, SULAIMAN R. Extraction and quantification of saponins: A review. *Food Research International*, 59: 16-40; 2014.
- CHOI Y, LEE SM, CHUN J, LEE HB, LEE J. Influence of heat treatment on the antioxidant activities and polyphenolic compounds of Shiitake (*Lentinus edodes*) mushroom. *Food Chemistry*, 99: 381-387; 2006.
- CHOPRA RN, NAYAR SL, CHOPRA IC. Glossary of Indian Medicinal Plants. New Delhi: CSIR, 1956. p. 186-187.
- CHRISTENSEN J, JAROSZEWSKI JW. Natural glycosides containing allopyranose from the passion fruit plant and circular dichroism of benzaldehyde cyanohydrin glycosides. *Organic Letters*, 3: 2193-2195; 2001.
- COELHO AC, CENCI SA, RESENDE ED. Rendimento em suco e resíduos do maracujá em função do tamanho dos frutos em diferentes pontos de colheita para o armazenamento. *Revista Brasileira de Produtos Agroindustriais*, Campina Grande, 13: 55-63; 2011.
- COELHO PM, CALDEIRA RL. Critical analysis of molluscicide application in schistosomiasis control programs in Brazil. *Infectious Diseases of Poverty*, 5:57; 2016.
- COLETA M, BATISTA MT, CAMPOS MG, CARVALHO R, COTRIM MD, LIMA TCM. et al. Neuropharmacological evaluation of the putative anxiolytic effects of *Passiflora edulis*, its sub-fractions and flavonoid constituents. *Phytotherapy Research*, 20: 1067-1073; 2006.
- COLOMEU TC, FIGUEIREDO D, CAZARIN CBB, SCHUMACHER NSG, MARÓSTICA JR MR, MELETTI LMM, ZOLLNER RL. Antioxidant and anti-diabetic potential of *Passiflora alata* Curtis aqueous leaves extract in type 1 diabetes mellitus (NOD-mice). *International Immunopharmacology*, 18: 106-115; 2014.
- CÓRDOVA KRV, GAMA TMMTB, WINTER CMG, KASKANTZIS-NETO G, DE FREITAS RJS. Características físico-químicas da casca do maracujá amarelo (*Passiflora edulis flavicarpa* Degener) obtida por secagem. *Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos*, 23: 221-230; 2005.
- COSTA ADFS, COSTA AN, VENTURA JA, FANTON CJ, MELO LIMA IM, CAETANO LCS, ENILTON SANTANA EN. Recomendações técnicas para o cultivo do maracujazeiro. Vitória: Incaper, 2008. 56 p. (Incaper. Documentos, 162).
- COSTA AM, LIMA HC, FALEIRO FG. Avanços e Perspectiva para Aproveitamento Integral de Frutos do Maracujazeiro. In: MORERA MP, MORERA M, COSTA A, FALEIRO F, CARLOSAMA A, CARRANZA C. Maracujá: dos recursos genéticos ao desenvolvimento tecnológico. Embrapa Cerrados-Livro técnico. Brasília, DF: ProImpress, 2018. p. 73-83.
- COSTA CR, OLIVI P, BOTTA CM, ESPINDOLA EL. A toxicidade em ambientes aquáticos: discussão e métodos de avaliação. *Química Nova*, 31: 1820-1830; 2008.
- COSTA GM, GAZOLA AC, MADÓGLIO FA, ZUCOLOTTO SM, REGINATTO FH, CASTELLANOS L. et al. Vitexin derivatives as chemical markers in the differentiation of the closely related species *Passiflora alata* Curtis and *Passiflora quadrangularis* Linn. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 36: 1697-1707; 2013.

COSTA GM, GAZOLA AC, ZUCOLOTTO SM, CASTELLANOS L, RAMOS FA, REGINATTO FH, SCHENKEL EP. Chemical profiles of traditional preparations of four South American *Passiflora* species by chromatographic and capillary electrophoretic techniques. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26: 451-458; 2016.

COTTICA SM, SAWAYA ACHF, EBERLIN MN, FRANCO SL, ZEOULA LM, VISENTAINER JV. Antioxidant activity and composition of Propolis obtained by different methods of extraction. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 22: 929-935; 2011.

CRELLEN T, WALKER M, LAMBERTON PH, KABATEREINE NB, TUKAHEBWA EM, COTTON JA, WEBSTER JP. Reduced efficacy of praziquantel against *Schistosoma mansoni* is associated with multiple rounds of mass drug administration. *Clinical Infectious Diseases*, 63: 1151-1159; 2016.

D'INCAO MP, GOSMANN G, MACHADO V, FIUZA LM, MOREIRA GR. Effect of Saponin Extracted from *Passiflora alata* Dryander (Passifloraceae) on development of the *Spodoptera frugiperda* (JE Smith) (Lepidoptera, Noctuidae). *International Journal of Plant Research*, 2: 151-159; 2012.

DA SILVA JK, CAZARIN CBB, BATISTA ÂG, MARÓSTICA JR M. Effects of passion fruit (*Passiflora edulis*) byproduct intake in antioxidant status of Wistar rats tissues. *LWT - Food Science and Technology*, 59: 1213-1219; 2014.

DA SILVA JK, CAZARIN CBB, JUNIOR SB, AUGUSTO F, JUNIOR MRM. Passion fruit (*Passiflora edulis*) peel increases colonic production of short-chain fatty acids in Wistar rats. *LWT - Food Science and Technology*, 59: 1252-1257; 2014.

DA SILVA MAP, DE SOUSA CARVALHO B, DA SILVA RM, CAGNIN C, DE LIMA MS, DO CARMO RM. Physical and chemical characteristics and instrumental color parameters of passion fruit (*Passiflora edulis* Sims). *African Journal of Agricultural Research*, 10: 1119-1126; 2015.

DAVID NF, CANTANHEDE SPD, MONROE NB, PEREIRA LPLA, SILVA-SOUZA N, ABREU-SILVA AL, OLIVEIRA VM, TCHAICKA L. Spatial distribution and seasonality of *Biomphalaria* spp. in São Luís (Maranhão, Brazil). *Parasitology research*, 117: 1495-1502; 2018.

DE ALBUQUERQUE LP, PONTUAL EV, DE SÁ SANTANA GM, SILVA LRS, DOS SANTOS AGUIAR J, COELHO LCBB, RÊGO MJB, PITTA MGR, SILVA TG, MELO AMMA, NAPOLEÃO TH, PAIVA PMG. Toxic effects of *Microgramma vacciniifolia* rhizome lectin on *Artemia salina*, human cells, and the schistosomiasis vector *Biomphalaria glabrata*. *Acta tropica*, 138: 23-27; 2014.

DE ARAÚJO MFM, VERAS VS, DE FREITAS RWJF, DE PAULA MDL, DE ARAÚJO TM, UCHÔA LRA, GASPAR MWG, CUNHA MCSO, SERRA MAAO, CARVALHO CML, COSTA EC. The effect of flour from the rind of the yellow passion fruit on glycemic control of people with diabetes mellitus type 2: a randomized clinical trial. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 16: 18; 2017.

DE BEER D, JOUBERT E. Development of HPLC method for *Cyclopia subternata* phenolic compound analysis and application to other *Cyclopia* spp. *Journal of Food Composition and Analysis*, 23: 289-297, 2010.

- DE COSTA F, ACA YENDO, FLECK JD, GOSMANN G, FETT-NETO AG. Immuno-adjunct and anti-inflammatory plant saponins: characteristics and biotechnological approaches towards sustainable production. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 11: 857-880; 2011.
- DE PAIVA MAGALHÃES, FERRAO-FILHO A. A ecotoxicologia como ferramenta no biomonitoramento de ecossistemas aquáticos. *Oecologia brasiliensis*, 12: 3; 2008.
- DE QUEIROZ MDSR, JANEIRO DI, DA CUNHA MAL, DOS SANTOS MEDEIROS J, SABAA-SRUR AU, MARGARETH DE FATIMA FM, DOS SANTOS SC. Effect of the yellow passion fruit peel flour (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa* deg.) in insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus patients. *Nutrition Journal*, 11: 89; 2012.
- DENG J, ZHOU Y, BAI M, LI H, LI L. Anxiolytic and sedative activities of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa*. *Journal of Ethnopharmacology*, 128: 148-153, 2010.
- DE-PARIS F, PETRY RD, REGINATTO FH, GOSMANN G, QUEVEDO J, SALGUEIRO JB. Pharmacochemical study of aqueous extracts of *Passiflora alata* Dryander and *Passiflora edulis* Sims. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 21: 5-8; 2002.
- DER MARDEROSIAN A. The review of natural products. St. Louis: Facts and Comparisons. 2004. p. 455-458.
- DEVAKI K, BEULAH U, AKILA G, GOPALAKRISHNAN VK. Effect of aqueous extract of *Passiflora edulis* on biochemical and hematological parameters of wistar albino rats. *Toxicology International*, 19: 63-67; 2012.
- DHAWAN K, DHAWAN S, SHARMA A. *Passiflora*: a review update. *Journal of Ethnopharmacology*, 94: 1-23; 2004.
- DHAWAN K, KUMAR S, SHARMA A. Comparative biological activity study on *P. incarnata* and *P. edulis*. *Fitoterapia*, 72: 698-702; 2001.
- DIAS CN, RODRIGUES KA, CARVALHO FA, CARNEIRO SM, MAIA JG, ANDRADE EH, et al. Molluscicidal and leishmanicidal activity of the leaf essential oil of *Syzygium cumini* (L.) Skeels from Brazil. *Chemistry & Biodiversity*, 10: 1133-1141, 2013.
- DIAS DA, URBAN S, ROESSNER U. A historical overview of natural products in drug discovery. *Metabolites*, 2: 303-336; 2012.
- DIAS GT, LIMA CMBL, LIRA AB, RAMALHO JA, OLIVEIRA KM, DINIZ MFFM. Toxicidade do extrato hidroalcoólico das folhas de *Cissus sicyoides*. *Acta Brasiliensis*, 1: 8-12; 2017.
- DO NASCIMENTO EM, MULET A, ASCHERI JLR, DE CARVALHO CWP, CÁRCEL JA. Effects of high-intensity ultrasound on drying kinetics and antioxidant properties of passion fruit peel. *Journal of Food Engineering*, 170: 108-118; 2016.
- DO V, NITTON B, LEITE JR. Psychopharmacological effects of preparations of *Passiflora edulis* (Passion flower). *Ciência e Cultura*, 35: 11-24; 1983.
- DOENHOFF MJ, CIOLI D, UTZINGER J. Praziquantel: mechanisms of action, resistance and new derivatives for schistosomiasis. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 21:659-667; 2008.

- DOLABELA MF, COSTA EDS, PÓVOA MM, OLIVEIRA DDJ, MÜLLER AH. Estudos farmacognósticos, fitoquímicos, atividade antiplasmódica e toxicidade em *Artemia salina* de extrato etanólico de folhas de *Montrichardia linifera* (Arruda) Schott, Araceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19: 834-838, 2009.
- DOS SANTOS AF, SANT'ANA AEG. The molluscicidal activity of plants used in Brazilian folk medicine. *Phytomedicine*, 6: 431-438; 2000.
- DOSS A, DOSS PA, DHANABALAN R. In vitro antimicrobial activity of extracts of *Passiflora edulis* (Passifloraceae) and *Sphaeranthus indicus* (Asteraceae). *Ethnobotanical Leaflets*, 12: 728-733; 2008.
- 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*, 96: 371-374; 2005.
- DUTRA RP, ABREU BVB, CUNHA MS, BATISTA MCA, TORRES LMB, NASCIMENTO FRF, RIBEIRO MNS, GUERRA RNM. Phenolic acids, hydrolyzable tannins, and antioxidant activity of geopropolis from the stingless bee *Melipona fasciculata* Smith. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 62: 2549-2557, 2014.
- DUTRA RP, NOGUEIRA AMC, MARQUES RRO, COSTA MCP, RIBEIRO MNS. Avaliação farmacognóstica de geoprópolis de *Melipona fasciculata* Smith (tiúba) em municípios da Baixada maranhense, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18: 557-562; 2008.
- EMBRAPA CERRADOS. Lançamento da cultivar de maracujazeiro silvestre BRS Pérola do Cerrado. Disponível em: <<http://www.cpac.embrapa.br/lancamentoperola/>>. Acesso em: 22 de fevereiro de 2019.
- ESCOBAR LK. Flora de Colombia - Passifloraceae. Universidade Nacional da Colômbia, 1988. 138p.
- ESSIEN AD, AKUODOR GC, AJA DOJ, NWADIKE KI, NWACHUKWU DC, CHILAKA, KC. Studies on gastrointestinal properties of ethanolic leaf extract of *Salacia lehmbachii* in Wistar rats. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 10: 451-457; 2016.
- ESSIEN AD, AKUODOR GC, EDIDARA AE, ASIKA EC, CHILAKA KC, NWADUM SK. Evaluation of antipyretic potential of the ethanolic leaf extract of *Salacia lehmbachii* Loes. *Asian Journal of Medical Sciences*, 7: 22-25; 2015.
- FACCHINI PJ, BOHLMANN J, COVELLO PS, DE LUCA V, MAHADEVAN R, PAGE J. E, RO DK, SENSEN CW, STORMS R, MARTIN VJ. Synthetic biosystems for the production of high-value plant metabolites. *Trends in biotechnology*, 30: 127-131; 2012.
- FALEIRO FG, JUNQUEIRA NTV, BRAGA MF, DE OLIVEIRA EJ, PEIXOTO JR, COSTA AM. Germoplasma e melhoramento genético do maracujá-histórico e perspectivas. Planaltina-DF: Embrapa Cerrados, 2011.
- FALEIRO FG, JUNQUEIRA NTV, BRAGA MF, PEIXOTO JR. Pré-melhoramento do maracujá. In: LOPES MA, FAVERO AP, FERREIRA MAJF, FALEIRO FG, FOLLE SM, GUIMARÃES EP. (Eds.) Pré-melhoramento de plantas: estado da arte e experiências de sucesso. Brasília-DF: Embrapa Informação Tecnológica, 2011. p. 550-570.

FALEIRO FG, JUNQUEIRA NTV, BRAGA MF. Maracujá: germoplasma e melhoramento genético. Planaltina-DF: Embrapa Cerrados, 2005, 677 p.

FALEIRO FG, JUNQUEIRA NTV, BRAGA MF. Pesquisa e desenvolvimento do maracujá. In: Agricultura Tropical: Quatro Décadas de Inovações Tecnológicas, Institucionais e Políticas; ALBUQUERQUE ACS, SILVA RC. Brasília-DF: Embrapa, 2008; p. 411-416.

FALEIRO FG, JUNQUEIRA NTV, JESUS ON, COSTA AM. Avanços e Perspectivas do Melhoramento Genético de *Passifloras* no Brasil. In: MORERA MP, MORERA M, COSTA A, FALEIRO F, CARLOSAMA A, CARRANZA C. Maracujá: dos recursos genéticos ao desenvolvimento tecnológico. Embrapa Cerrados-Livro técnico. Brasília-DF: ProImpress, 2018a. p. 73-83.

FALEIRO FG, JUNQUEIRA NTV. Passion fruit (*Passiflora* spp.) improvement using wild species. In: MARIANTE AS, SAMPAIO MJA, INGLIS MCV. The state of Brazil's plant genetic resources. Second National Report. Conservation and Sustainable Utilization for food and agriculture. Embrapa Technological Information: Brasília-DF. 2009. p. 101-106.

FALEIRO FG, OLIVEIRA EJ, ANDRADE SEM, COSTA AM, JUNQUEIRA NTV. Biotecnologia Aplicada ao Maracujazeiro. In: MORERA MP, MORERA M, COSTA A, FALEIRO F, CARLOSAMA A, CARRANZA C. Maracujá: dos recursos genéticos ao desenvolvimento tecnológico. Embrapa Cerrados-Livro técnico. Brasília-DF: ProImpress, 2018b. p. 73-83.

FALEIRO FG. Aplicações de marcadores moleculares como ferramenta auxiliar em programas de conservação, caracterização e uso de germoplasma e melhoramento genético vegetal. In: FALEIRO FG, ANDRADE SEM, REIS JÚNIOR FB. Biotecnologia: estado da arte e aplicações na agropecuária. Planaltina-DF: Embrapa Cerrados, 2011. p. 55-118.

FARAG MA, OTIFY A, PORZEL A, MICHEL CG, ELSAYED A, WESSJOHANN LA. Comparative metabolite profiling and fingerprinting of genus *Passiflora* leaves using a multiplex approach of UPLC-MS and NMR analyzed by chemometric tools. Analytical and Bioanalytical Chemistry, 408: 3125-3143; 2016.

FARID R, REZAEYAZDI Z, MIRFEIZI Z, HATEF MR, MIRHEIDARI M, MANSOURI H, ESMAELLI H, BENTLEY G, LU Y, FOO LY, WATSON RR. et al. Oral intake of purple passion fruit peel extract reduces pain and stiffness and improves physical function in adult patients with knee osteoarthritis. Nutrition Research, 30: 601-606; 2010.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5.ed. Brasília: Editora Atheneu Ltda, 2010.

FERRERES F, SILVA BM, ANDRADE PB, SEABRA RM, FERREIRA MA. Approach to the study of C-glycosylflavones by ion trap HPLC-PAD-ESI/MS/MS: Application to seeds of quince (*Cydonia oblonga*). Phytochemical Analysis, 14: 352-359; 2003.

FERRERES F, SOUSA C, VALENTÃO P, ANDRADE PB, SEABRA RM, GIL-IZQUIERDO Á. New C-deoxyhexosyl flavones and antioxidant properties of *Passiflora edulis* leaf extract. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 55: 10187-10193; 2007.

FIGUEIREDO D, COLOMEU TC, SCHUMACHER NSG, STIVANIN-SILVA LG, CAZARIN CBB, MELETTI LMM, FERNANDES LGR, PRADO MA, ZOLLNER RL. Aqueous leaf extract of *Passiflora alata* Curtis promotes antioxidant and anti-inflammatory effects and consequently preservation of NOD mice beta cells (non-obese diabetic). International Immunopharmacology, 35: 127-136; 2016.

FIOCRUZ. Conheça as principais doenças tropicais negligenciadas. 2012. Disponível em: <http://www.fiocruz.br/ioc/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?infoid=1585&sid=32> Acesso em 30 março 2018.

FREITAS JCO, ALMEIDA AAF, LAGO MF, SOUZA MM, SOUZA JÚNIOR JO. Morphophysiological characteristics of clonal plants *Passiflora alata* grown in different doses of nitrogen and shading levels. *Revista Brasileira de Fruticultura*, 34:859-872; 2012.

FREITAS MSM, MONNERAT PH, VIEIRA IJC, CARVALHO, AC. Flavonóides e composição mineral de folhas de maracujazeiro amarelo em função da posição da folha no ramo. *Ciência rural*, 37: 1634-1639; 2007.

FREITAS MSM. **Flavonoides e nutrientes minerais em folhas de maracujazeiro amarelo e deficiência de macronutrientes e boro em maracujazeiro doce.** 2006. Tese (Doutorado em Produção Vegetal) - Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Campos dos Goytacazes, 2006.

FURLANETO FPB, ESPERANCINI MST, MARTINS NA, VIDAL AA. Características técnicas e econômicas do cultivo de maracujazeiros. 2010. Artigo em Hypertexto. Disponível em: <[http://www.infobibos.com/Artigos/2010\\_4/maracuja/index.htm](http://www.infobibos.com/Artigos/2010_4/maracuja/index.htm)>. Acesso em: 18 de fevereiro de 2016

GADIOLI IL, DA CUNHA MDSB, DE CARVALHO MVO, COSTA AM, PINELI LDLDO. A systematic review on phenolic compounds in *Passiflora* plants: Exploring biodiversity for food, nutrition, and popular medicine. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 58: 785-807; 2018.

GAMBARDELLA C, MESARIČ T, MILIVOJEVIĆ T, SEPČIĆ K, GALLUS L, CARBONE S, FERRANDO S, FAIMALI M. Effects of selected metal oxide nanoparticles on *Artemia salina* larvae: evaluation of mortality and behavioural and biochemical responses. *Environmental Monitoring and Assessment*, 186: 4249-4259; 2014.

GARCIA GR, NOYES PD, TANGUAY RL. Advancements in zebrafish applications for 21st century toxicology. *Pharmacology & therapeutics*, 161:11-21; 2016.

GARROS ID, CAMPOS AC, TAMBARA EM, TENÓRIO SB, TORRES OJ, AGULHAM MA, et al. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21: 55-65; 2006.

GATTUSO G, CARISTI C, GARGIULLI C, BELLOCCO E, TOSCANO G, LEUZZI U. Flavonoid glycosides in bergamot juice (*Citrus bergamia* Risso). *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 54: 3929-3935; 2006.

GHAFOOR K, CHOI YH, JEON JY, JO IH. Optimization of ultrasound-assisted extraction of phenolic compounds, antioxidants, and anthocyanins from grape (*Vitis vinifera*) seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57: 4988-4994; 2009.

GIRI L, ANDOLA HC, PUROHIT VK, RAWAT MSM, RAWAL RS, BHATT ID. Chromatographic and spectral fingerprinting standardization of traditional medicines: an overview as modern tools. *Research Journal of Phytochemistry*, 4: 234-241; 2010.

GOBBO-NETO L, LOPES NP. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. *Química nova*, 30: 374-381; 2007.

- GODINHO JWLS, MESQUITA LSS, MESQUITA JWC, FERREIRA TTD, SILVA ON, OLIVEIRA MA, RIBEIRO MNS, AMARAL FMM. Atenção farmacêutica em fitoterapia: avaliação da comercialização e controle de qualidade de produtos a base de folhas de *Passiflora* spp. In: Anais do V Congresso Norte Nordeste de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2015.
- GOMES CS, CAMPOS ACL, TORRES OJM, VASCONCELOS PRL, MOREIRA ATR, TENÓRIO, SB. Efeito do extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização da parede abdominal de ratos: estudo morfológico e tensiométrico. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21: 7-14; 2006.
- GOMES SV, PORTUGAL LA, DOS ANJOS JP, DE JESUS ON, DE OLIVEIRA EJ, DAVID JP, DAVID JM. Accelerated solvent extraction of phenolic compounds exploiting a Box-Behnken design and quantification of five flavonoids by HPLC-DAD in *Passiflora* species. *Microchemical Journal*, 132: 28-35; 2017.
- GONÇALVES JS, SOUZA SAM. Fruta da Paixão: panorama econômico do maracujá no Brasil. *Informações Econômicas*, 36: 29-36; 2006.
- GONÇALVES-FILHO A, TORRES OJM, CAMPOS ACL, TÂMBARA-FILHO R, ROCHA LCA, THIEDE A, et al. Efeito do extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização da bexiga em ratos: estudo morfológico. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21: 1-6; 2006.
- GOSMANN G, PROVENSI G, COMUNELLO LN, RATES SMK. Composição química e aspectos farmacológicos de espécies de *Passiflora* L. (Passifloraceae). *Revista Brasileira de Biociências*, 9: 88-99; 2011.
- GOSS MJ, NUNES MLO, MACHADO ID, MERLIN L, MACEDO NB, SILVA AMO, BRESOLIN TMB, SANTIN JR. Peel flour of *Passiflora edulis* Var. *Flavicarpa* supplementation prevents the insulin resistance and hepatic steatosis induced by low-fructose diet in young rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 102: 848-854; 2018.
- GRAYER RJ, KITE GC, ABOU-ZAID M, ARCHER LJ. The application of atmospheric pressure chemical ionisation Liquid Chromatography-Mass Spectrometry in the chemotaxonomic study of flavonoids: Characterisation of flavonoids from *Ocimum gratissimum* var. *gratissimum*. *Phytochemical Analysis*, 11: 257-267; 2000.
- GREMILLION KJ. The development of a mutualistic relationship between humans and maypops (*Passiflora incarnata* L.) in the Southeastern United States. *Journal of Ethnobiology*, 9:135-155, 1989.
- GRIMES JE, CROLL D, HARRISON WE, UTZINGER J, FREEMAN MC, TEMPLETON MR. The relationship between water, sanitation and schistosomiasis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS neglected tropical diseases*, 8:e3296; 2014.
- GRYSEELS B, POLMAN K, CLERINX J, KESTENS L. Human schistosomiasis. *The Lancet*, 368: 1106-1118; 2006.
- GUARANTINI T. Fundamentos de Toxicologia. Capítulo 2.1, Toxicologia Ambiental. 3ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
- GÜZEL Y, AKTOKLU E, ROUMY V, ALKHATIB R, HENNEBELLE T, BAILLEUL F, ŞAHPAZ S. Chemotaxonomy and flavonoid profiling of *Torilis* species by HPLC/ESI/MS2. *Biochemical Systematics and Ecology*, 39: 781-786; 2011.

- HADAS E, OZAROWSKI M, DERDA M, THIEM B, CHOLEWINSKI M, SKRZYPCZAK L, GRYSZCZYNSKA A, PIASECKA A. The use of extracts from *Passiflora* spp. in helping the treatment of Acanthamoebiasis. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 74: 921-928; 2017.
- HAYOUNI EA, ABEDRABBA M, BOUIX M, HAMDY M. The effects of solvents and extraction method on the phenolic contents and biological activities in vitro of Tunisian *Quercus coccifera* L. and *Juniperus phoenicea* L. fruit extracts. *Food Chemistry*, 105: 1126-1134; 2007.
- HENRICH CJ, BEUTLER JA. Matching the power of high throughput screening to the chemical diversity of natural products. *Natural product reports*, 30: 1284-1298; 2013.
- HILL AJ, TERAOKA H, HEIDEMAN W, PETERSON RE. Zebrafish as a model vertebrate for investigating chemical toxicity. *Toxicological Sciences*, 86: 6-19; 2005.
- HIROTA BCK, MIYAZAKI CMS, MERCALI CA, VERDAM MC, KALEGARI M, GEMIN C, LORDELLO ALL, MIGUEL MD, MIGUEL OG. C-glycosyl flavones and a comparative study of the antioxidant, hemolytic and toxic potential of *Jatropha multifida* leaves and bark. *International Journal of Phytomedicine*, 4:1-5; 2012.
- HOCAYEN PDAS, CAMPOS LA, POCHAPSKI MT, MALFATTI CRM. Avaliação da Toxicidade do extrato bruto metanólico de *Baccharis dracunculifolia* por meio do bioensaio com *Artemia salina*. *INSULA Revista de Botânica*, 41: 23-31; 2012.
- HOSSAIN MA, AL-TOUBI WA, WELI AM, AL-RIYAMI QA, AL-SABAHI JN. Identification and characterization of chemical compounds in different crude extracts from leaves of *Omani neem*. *Journal of Taibah University for Science*, 7: 181-188; 2013.
- HOSTETTMANN K, KIZU H, TOMIMORI T. Molluscicidal properties of various saponins. *Planta medica*, 44: 34-35, 1982.
- HOTEZ PJ, ALVARADO M, BASÁÑEZ MG, BOLLIGER I, BOURNE R, BOUSSINESQ M, BROOKER SJ, et al. The global burden of disease study 2010: interpretation and implications for the neglected tropical diseases. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8: e2865; 2014.
- HOTEZ PJ, BETHONY JM, DIEMERT DJ, PEARSON M, LOUKAS A. Developing vaccines to combat hookworm infection and intestinal schistosomiasis. *Nature Reviews Microbiology*, 8: 814; 2010.
- ICHIMURA T, YAMANAKA A, ICHIBA T, TOYOKAWA T, KAMADA Y, TAMAMURA T, et al. Antihypertensive effect of an extract of *Passiflora edulis* rind in spontaneously hypertensive rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 70: 718-721; 2006.
- IMIG DC. Estudo taxonômico da família Passifloraceae Juss. no Distrito Federal, Brasil. 2013. Dissertação (Mestrado em Botânica) - Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2013.
- INGALE AG, HIVRALE AU. Pharmacological studies of *Passiflora* sp. and their bioactive compounds. *African Journal of Plant Science*, 4: 417-426; 2010.
- INOBAYA MT, OLVEDA RM, CHAU TN, OLVEDA DU, ROSS AG. Prevention and control of schistosomiasis: a current perspective. *Research and Reports in Tropical Medicine*, 2014: 65-75; 2014.



INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Maracujá: área plantada e quantidade produzida. (Produção Agrícola Municipal, 2006 e 2016). Disponível em [www.sidra.ibge.gov.br](http://www.sidra.ibge.gov.br). Acesso em 10 maio 2018.

JAMIR TT, SHARMA HK, DOLUI AK. Folklore medicinal plants of Nagaland, India. *Fitoterapia*, 70: 395-401; 1999.

JANEIRO DI, QUEIROZ MSR, RAMOS AT, SABAA-SRUR AUO, CUNHA MAL, DINIZ MFF. Efeito da farinha da casca do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis flavicarpa* Deg) nos níveis glicêmicos e lipídicos de pacientes diabéticos tipo 2. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 18: 724-732; 2008.

JANZANTTI NS, MACORIS MS, GARRUTI DS, MONTEIRO M. Influence of the cultivation system in the aroma of the volatile compounds and total antioxidant activity of passion fruit. *LWT - Food Science and Technology*, 46: 511-518; 2012.

JESUS ON, SOARES TL, GIRARDI EA, FALEIRO FG. Descritores Morfoagronômicos para Caracterização de Recursos Genéticos de Passifloras. In: MORERA MP, MORERA M, COSTA A, FALEIRO F, CARLOSAMA A, CARRANZA C. Maracujá: dos recursos genéticos ao desenvolvimento tecnológico. Embrapa Cerrados-Livro técnico. Brasília-DF: ProImpress, 2018. p. 73-83.

JIMÉNEZ AM, SIERRA CA, RODRÍGUEZ-PULIDO FJ, GONZÁLEZ-MIRET ML, HEREDIA FJ, OSORIO C. Physicochemical characterisation of gulupa (*Passiflora edulis* Sims. fo *edulis*) fruit from Colombia during the ripening. *Food Research International*, 44: 1912-1918; 2011.

JOHNSON M, MARIDASS M, IRUDAYARAJ V. Preliminary phytochemical and antibacterial studies on *Passiflora edulis*. *Ethnobotanical Leaflets*, 12: 425-432; 2008.

JORDÁN MJ, GOODNER KL, SHAW PE. Characterization of the aromatic profile in aqueous essence and fruit juice of yellow passion fruit (*Passiflora edulis* Sims F. *flavicarpa* degener) by GC-MS and GC/O. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50: 1523-1528, 2002.

JUNQUEIRA NTV, BRAGA MF, FALEIRO FG, PEIXOTO JR, BERNACCI LC. Potencial de espécies silvestres de maracujazeiro como fonte de resistência a doenças. In: FALEIRO FG, JUNQUEIRA NTV, BRAGA MF. (Eds.) Maracujá: germoplasma e melhoramento genético. Planaltina-DF: Embrapa Cerrados, 2005. p. 81-108.

JUNQUEIRA NTV, FALEIRO FG, BRAGA MF, PEIXOTO JR. Uso de espécies silvestres de *Passiflora* no pré-melhoramento do maracujazeiro. In: LOPES MA, FÁVERO AP, FERREIRA MAJF, FALEIRO FG. (Eds.) Curso Internacional de pré-melhoramento de plantas. Brasília: Embrapa, 2006. p. 133-137.

KANDANDAPANI S, BALARAMAN AK, AHAMED HN. Extracts of passion fruit peel and seed of *Passiflora edulis* (Passifloraceae) attenuate oxidative stress in diabetic rats. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 13: 680-686; 2015.

KANNAN S, PARIMALA DB, JAYAKAR B. Antibacterial evaluation of the methanolic extract of *Passiflora edulis*. *Hygeia: Journal of Drugs and Medicines*, 3: 46-49; 2011.

KILLIP EP. The American species of Passifloraceae. *Publications of the Field Museum of Natural History, Botanical Series*, 19: 1-613; 1938.

- KING CH, BERTSCH D. Historical perspective: snail control to prevent schistosomiasis. PLoS Neglected Tropical Diseases, 9: e0003657; 2015.
- KING CH, DANGERFIELD-CHA M. The unacknowledged impact of chronic schistosomiasis. Chronic illness, 4: 65-79; 2008.
- KING CH, SUTHERLAND LJ, BERTSCH D. Systematic review and meta-analysis of the impact of chemical-based mollusciciding for control of *Schistosoma mansoni* and *S. haematobium* transmission. PLoS Neglected Tropical Diseases, 9: e0004290; 2015.
- KING CH. Parasites and poverty: the case of schistosomiasis. Acta Tropica, 113: 95-104, 2010.
- KIROS G, ERKO B, GIDAY M, MEKONNEN Y. Laboratory assessment of molluscicidal and cercariacidal effects of *Glinus lotoides* fruits. BMC Research Notes, 7: 220; 2014.
- KIRTIKAR KR, BASU BD. Indian Medicinal Plants. Dehradun: Periodical Experts, 1975. 1103p.
- KITE GC, PORTER EA, DENISON FC, GRAYER RJ, VEITCH NC, BUTLER I, SIMMONDS MSJ. Data-directed scan sequence for the general assignment of C-glycosylflavone O-glycosides in plant extracts by liquid chromatography-ion trap mass spectrometry. Journal of Chromatography A, 1104: 123-131; 2006.
- KLEIN N, GAZOLA AC, DE LIMA TC, SCHENKEL E, NIEBER K, BUTTERWECK V. Assessment of sedative effects of *Passiflora edulis* f. *flavicarpa* and *Passiflora alata* extracts in mice, measured by telemetry. Phytotherapy Research, 28: 706-713; 2014.
- KLEIN T, LONGHINI R, BRUSCHI ML, MELLO JCPD. Fitoterápicos: um mercado promissor. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, 30: 241-248; 2010.
- KLOOS H, MCCULLOUGH FS. Plant molluscicides. Planta medica, 46:195-209; 1982.
- KONTA EM, ALMEIDA MR, AMARAL CLD, DARIN JDC, ROSSO VV, MERCADANTE AZ, ANTUNES LMG, BIANCHI MLP. Evaluation of the antihypertensive properties of yellow passion fruit pulp (*Passiflora edulis* Sims f. *flavicarpa* Deg.) in spontaneously hypertensive rats. Phytotherapy Research, 28: 28-32; 2014.
- KOSCHNITZKE C, SAZIMA M. Biologia floral de cinco espécies de *Passiflora* L. (Passifloraceae) em mata semidecídua. Brazilian Journal of Botany, 20: 119-126; 1997.
- KUETE V, DZOTAM JK, VOUKENG IK, FANKAM AG, EFFERTH T. Cytotoxicity of methanol extracts of *Annona muricata*, *Passiflora edulis* and nine other Cameroonian medicinal plants towards multi-factorial drug-resistant cancer cell lines. SpringerPlus, 5: 1666; 2016.
- LARANJEIRA FF. Apresentação. Maracujá: produção e qualidade na passicultura. Cruz das Almas: Embrapa Mandioca e Fruticultura. 2004. p.10.
- LAVTIZAR V, KIMURA D, ASAOKA S, OKAMURA H. The influence of seawater properties on toxicity of copper pyriithione and its degradation product to brine shrimp *Artemia salina*. Ecotoxicology and Environmental Safety, 147: 132-138; 2018.
- LEWIS BJ, HERRLINGER KA, CRAIG TA, MEHRING-FRANKLIN CE, DEFREITAS Z, HINOJOSA-LABORDE C. Antihypertensive effect of passion fruit peel extract and its major

bioactive components following acute supplementation in spontaneously hypertensive rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24: 1359-1366; 2013.

LI F, LI S, LI HB, DENG GF, LING WH, WU S, XU XR, CHEN F. Antiproliferative activity of peels, pulps and seeds of 61 fruits. *Journal of Functional Foods*, 5: 1298-1309; 2013.

LI G, LOU H- X. Strategies to diversify natural products for drug discovery. *Medicinal research reviews*, 38: 1255-1294; 2018.

LI HW, ZHOU P, YANG QQ, SHEN Y, DENG J, LI L, ZHAO D. Comparative studies on anxiolytic activities and flavonoid compositions of *Passiflora edulis* 'edulis' and *Passiflora edulis* 'flavicarpa'. *Journal of Ethnopharmacology*, 133: 1085-1090; 2011.

LIBRALATO G, PRATO E, MIGLIORE L, CICERO AM, MANFRA L. A review of toxicity testing protocols and endpoints with *Artemia* spp. *Ecological Indicators*, 69: 35-49; 2016.

LIM TK. *Edible Medicinal and Non-Medicinal Plants. Volume 4, Fruits*. New York: Springer, 2012.

LIMA AA, CUNHA MAP. Maracujá: produção e qualidade na passicultura. Cruz das Almas: Embrapa Mandioca e Fruticultura, 2004. p.13-36.

LIMA GC, VUOLO MM, BATISTA ÂG, DRAGANO NR, SOLON C, JUNIOR MRM. *Passiflora edulis* peel intake improves insulin sensitivity, increasing incretins and hypothalamic satietogenic neuropeptide in rats on a high-fat diet. *Nutrition*, 32: 863-870; 2016.

LIRA MGS, MIRANDA GS, RODRIGUES JGM, NOGUEIRA RA, GOMES GCC, CANTANHÊDE LG, SILVA-SOUZA N. Aspectos biológicos de *Holochilus* sp., hospedeiro natural da esquistossomose. *Ciência Animal Brasileira*, 17: 143-153; 2016.

LO NC, ADDISS DG, HOTEZ PJ, KING CH, STOTHARD JR, EVANS DS, RASO G. A call to strengthen the global strategy against schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: the time is now. *The Lancet Infectious Diseases*, 17: e64-e69; 2017.

LÓPEZ-VARGAS JH, FERNÁNDEZ-LÓPEZ J, PÉREZ-ÁLVAREZ JA, VIUDA-MARTOS M. Chemical, physico-chemical, technological, antibacterial and antioxidant properties of dietary fiber powder obtained from yellow passion fruit (*Passiflora edulis* var. *flavicarpa*) co-products. *Food Research International*, 51: 756-763; 2013.

LORENZI H, MATOS FJA. *Plantas Mediciniais no Brasil: nativas e exóticas*. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008. 544p.

LOURITH N, KANLAYAVATTANAKUL M, CHINGUNPITAK J. Development of sunscreen products containing passion fruit seed extract. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 53: e16116; 2017.

LUNA JDS, DOS SANTOS AF, DE LIMA MRF, DE OMENA MC, DE MENDONÇA FAC, BIEBER LW, SANT'ANA AEG. A study of the larvicidal and molluscicidal activities of some medicinal plants from northeast Brazil. *Journal of Ethnopharmacology*, 97: 199-206; 2005.

LUTOMSKI J, MALEK B, RYBACKA L. Pharmacochemical investigation of the raw materials from *Passiflora* genus. 2. The pharmacochemical estimation of juices from the fruits of *Passiflora edulis* and *Passiflora edulis* forma *flavicarpa*. *Planta Medica*, 27: 112-121; 1975.

- LUTOMSKI J, MALEK B. Pharmacological investigations on raw materials of the genus *Passiflora*. *Planta Medica*, 27: 381-384; 1975.
- LUTOMSKI J, MALEK B. Pharmakochemische untersuchungen von drogen der gattung *Passiflora* L. 3. Mitteilung: Phytochemische forschung der drogen aus *Passiflora edulis* Sims forma *flavicarpa*. *Planta Medica*, 27: 222-225; 1975.
- MACDOUGAL JM, FEUILLET C. Systematics. In: ULMER T, MACDOUGAL JM. (eds). *Passiflora: passionflowers of the world*. Portland: Timber Press, 2004. p 27-31.
- MACHADO MW, STERN NETO C, SALGADO J, ZAFFARI G, BARISON A, CAMPOS FR, CORILO YE, EBERLIN MN, BIAVATTI MW. Search for alkaloids on callus culture of *Passiflora alata*. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 53: 901-910; 2010.
- MACORIS MS, DE MARCHI R, JANZANTTI NS, MONTEIRO M. The influence of ripening stage and cultivation system on the total antioxidant activity and total phenolic compounds of yellow passion fruit pulp. *Journal of Science Food and Agriculture*, 92: 1886-1891; 2012.
- MALUF E, BARROS, HMT, FROCHTENGARTEN, ML, BENTI R, LEITE JR. Assessment of the hypnotic/sedative effects and toxicity of *Passiflora edulis* aqueous extract in rodents ad humans. *Phytotherapy Research*, 5: 262-266; 1991.
- MAMEDE AM, SOARES AG, OLIVEIRA EJ, FARAH A. Volatile Composition of Sweet Passion Fruit (*Passiflora alata* Curtis). *Journal of Chemistry*, 2017: 1-9; 2017.
- MARECK U, GALENSA R, HERRMANN K. Identifizierung von Passionsfruchtsaft in Fruchtprodukten mittels HPLC. *Z Lebensm Unters Forsch*, 191: 269-274; 1990.
- MARECK U, HERRMANN K, GALENSA R, WRAY V. The 6-c-chinovoside and 6-c-fucoside of luteolin from *Passiflora edulis*. *Phytochemistry*, 30: 3486-3487; 1991.
- MARQUES LC. Preparação de extratos vegetais. *Jornal Brasileiro de Fitomedicina*, 3: 74-76; 2005.
- MARQUES SDSF, LIBONATI RMF, SABAA-SRUR AUO, LUO R, SHEJWALKAR P, HARA K, DOBBS T, SMITH RE. Evaluation of the effects of passion fruit peel flour (*Passiflora edulis* fo. *flavicarpa*) on metabolic changes in HIV patients with lipodystrophy syndrome secondary to antiretroviral therapy. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 26: 420-426; 2016.
- MARTÍNEZ R, TORRES P, MENESES MA, FIGUEROA JG, PÉREZ-ÁLVAREZ JA, VIUDA-MARTOS M. Chemical, technological and in vitro antioxidant properties of mango, guava, pineapple and passion fruit dietary fibre concentrate. *Food Chemistry*, 135: 1520-1526; 2012.
- MARTINS CFR, SALLES BCC, BRIGAGÃO MRPL, RODRIGUES MR, FERREIRA EB, DUARTE SMDS, PAULA FBDA. Ethanolic extract of *Passiflora edulis* Sims leaves inhibits protein glycation and restores the oxidative burst in diabetic rat macrophages after *Candida albicans* exposure. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51: 869-878; 2015.
- MARTINS L, SILVA WR, MELETTI LMM. Conservação de sementes de maracujá-amarelo (*Passiflora edulis* Sims. F. *flavicarpa* DEG.). *Revista Brasileira de Sementes*, 27: 183-189; 2005.

- MARTINS MC, SILVA MC, SILVA LR, LIMA VL, PEREIRA EC, FALCÃO EP, et al. Usnic acid potassium salt: an alternative for the control of *Biomphalaria glabrata* (Say, 1818). *PloS One*. 9: e111102; 2014.
- MATSUI Y, SUGIYAMA K, KAMEI M, TAKAHASHI T, SUZUKI T, KATAGATA Y, ITO T. Extract of passion fruit (*Passiflora edulis*) seed containing high amounts of piceatannol inhibits melanogenesis and promotes collagen synthesis. *Journal of Agricultural Food and Chemistry*, 58: 11112-11118; 2010.
- MAYORGA P, PÉREZ KR, CRUZ SM, CÁCERES A. Comparison of bioassays using the anostracan crustaceans *Artemia salina* and *Thamnocephalus platyurus* for plant extract toxicity screening. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 20: 897-903; 2010.
- MCCULLOUGH FS, GAYRAL P, DUNCAN J, CHRISTIE JD. Molluscicides in schistosomiasis control. *Bulletin of the World Health Organization*, 58:681; 1980.
- MCMANUS DP, DUNNE DW, SACKO M, UTZINGER J, VENNERVALD BJ, ZHOU X-N. Schistosomiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4, Article number: 13; 2018.
- MEDEIROS JS, DINIZ MFFM, SRUR AUOS, PESSOA MB, CARDOSO MAAC, CARVALHO DF. Ensaio toxicológico clínico da casca do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis* f. *flavicarpa*), como alimento com propriedade de saúde. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 19: 394-399; 2009.
- MELETTI LMM, BRÜCKNER CH. Melhoramento Genético. In: BRÜCKNER CH, PIKANÇO MC. Maracujá: tecnologia de produção, pós-colheita, agroindústria, mercado. Porto Alegre: Cinco Continentes, 2001. p. 345-385.
- MELETTI LMM, OLIVEIRA JC, RUGGIERO C. Maracujá. (Série Frutas Nativas, v. 6). Jaboticabal: FUNEP, 2010.
- MELETTI LMM, SOARES-SCOTT MD, BERNACCI LC, PASSOS IRS. Melhoramento genético do maracujá: passado e futuro. In: FALEIRO FG, JUNQUEIRA NTV, BRAGA MF. (Org.). Maracujá: germoplasma e melhoramento genético. Planaltina-DF: Embrapa Cerrados, 2005, v. 1. p. 55-78.
- MELETTI LMM. Avanços na cultura do maracujá. *Revista Brasileira de Fruticultura*, volume especial, E: 83-91; 2011.
- MELLO JRBD, MELLO FBD, LANGELOH A. Toxicity study of a phytotherapeutic with *Anemopaegma mirandum*, *Cola nitida*, *Passiflora alata*, *Paullinia cupana*, *Ptychopetalum olacoides* and thiamin in rabbits. *Latin American Journal of Pharmacy*, 29: 1431-1435; 2010.
- MESQUITA LSS, MESQUITA JWC, DUTRA RD, BATISTA MCB, MALIK S, AMARAL FMM, RIBEIRO MNS. Extraction parameters affect flavonoids content and antioxidant activities in *Passiflora edulis*. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 8: 99-107; 2016.
- MEYER BN, FERRIGNI NR, PUTNAM JE, JACOBSEN LB, NICHOLS DE, MCLAUGHLIN JL. Brine Shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. *Planta Medica*, 45: 31-34; 1982.
- MILLAN DC, SHIOGIRI NS, SOUZA NEDSD, SILVA HRD, FERNANDES MN. Ecotoxicity and hematological effects of a natural insecticide based on tobacco (*Nicotiana*

*tabacum*) extract on Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). Acta Scientiarum. Biological Sciences, 35: 157-162; 2013.

MIRANDA GS, MIRANDA BS, RODRIGUES JGM, LIRA MGS, NOGUEIRA RA, VIEGAS-MELO D, SILVA-SOUZA N. Research Note. The wild water-rats and their relevance in the context of schistosomiasis mansoni in Brazil: what we know and recommendations for further research. Helminthologia, 54: 165-169; 2017.

MIRANDA GS, RODRIGUES JGM, LIRA MGS, NOGUEIRA RA, GOMES GCC, MIRANDA BS, ARAÚJO A, SILVA-SOUZA N. Moluscos límnicos como hospedeiros de trematódeos digenéticos de uma região metropolitana da ilha do Maranhão, Brasil. Scientia Plena, 12: 1-11; 2016.

MIRODDI M, CALAPAI G, NAVARRA M, MINCIULLO PL, GANGEMI S. *Passiflora incarnata* L.: ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. Journal of ethnopharmacology, 150: 791-804; 2013.

MONTANHER AB, ZUCOLOTO SM, SCHENKEL EP, FRÖDE TS. Evidence of anti-inflammatory effects of *Passiflora edulis* in an inflammation model. Journal of Ethnopharmacology, 109: 281- 288; 2007.

MORAES DFC, DE MESQUITA LSS, DO AMARAL FMM, RIBEIRO MNS, MALIK S. Anticancer Drugs from Plants. In: MALIK S (eds.) Biotechnology and Production of Anti-Cancer Compounds. Springer, Cham, 2017. p. 121-142.

MORAES MDLL, VILEGAS JHY, LANÇAS FM. Supercritical fluid extraction of glycosylated flavonoids from *Passiflora* leaves. Phytochemical Analysis, 8: 257-260; 1997.

MORERA MP, MORERA M, COSTA A, FALEIRO F, CARLOSAMA A, CARRANZA C. Maracujá: dos recursos genéticos ao desenvolvimento tecnológico. Embrapa Cerrados-Livro técnico. Brasília, DF: ProImpress, 2018.

MOWREY D. Herbal Tonic Therapies. New Canaan: Keats Publishing Incorporation, 1993.

MULLER V, CHÁVEZ JH, REGINATTO FH, ZUCOLOTO SM, NIERO R, NAVARRO D, YUNES RA, SCHENKEL EP, BARARDI CRM, ZANETTI CR, SIMÕES CMO. Evaluation of antiviral activity of South American plant extracts against herpes simplex virus type 1 and rabies virus. Phytoterapy Research, 21: 970-974; 2007.

NACZK M, SHAHIDI F. Extraction and analysis of phenolics in food. Journal of Chromatography A, 1054: 95-111; 2004.

NARAIN N, ALMEIDA JDN, GALVÃO MDS, MADRUGA MS, BRITO ESD. Volatile compounds in passion fruit (*Passiflora edulis* forma *Flavicarpa*) and yellow mombin (*Spondias mombin* L.) fruits obtained by dynamic headspace technique. Food Science and Technology, 24: 212-216; 2004.

NEIVA VDA, RIBEIRO MNS, NASCIMENTO FRF, CARTÁGENES MDSS, COUTINHO-MORAES DF, DO AMARAL FMM. Plant species used in giardiasis treatment: ethnopharmacology and in vitro evaluation of anti-*Giardia* activity. Revista Brasileira de Farmacognosia, 24: 215-224; 2014.

NEIVA, VA, RIBEIRO, MNS, CARTÁGENES MDSS, MORAES DFC, NASCIMENTO FRF, REIS AS, DO AMARAL FMM. Estudos pré-clínicos de atividade giardicida de

*Chenopodium ambrosioides* L. e a padronização dos extratos na pesquisa e desenvolvimento de fitoterápicos. *Revista de Ciências da Saúde*, 13: 155-165; 2011.

NEUWINGER HD. African traditional medicine: a dictionary of plant use and applications. With supplement: search system for diseases. Medpharm, 2000.

NEWMAN DJ, CRAGG GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *Journal of Natural Products*, 79: 629-661; 2016.

NEWMAN MC. Fundamentals of ecotoxicology. Boca Raton: CRC press, 2009.

NORIEGA P, MAFUD DDF, SOUZA BD, SOARES-SCOTT M, RIVELLI DP, BARROS SBDM, BACCHI EM. Applying design of experiments (DOE) to flavonoid extraction from *Passiflora alata* and *P. edulis*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22: 1119-1129; 2012.

NORIEGA P, MAFUD DF, STRASSER M, KATO ET, BACCHI EM. *Passiflora alata* Curtis: a Brazilian medicinal plant. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 10: 398-413; 2011.

NUNES BS, CARVALHO FD, GUILHERMINO LM, VAN STAPPEN G. Use of the genus *Artemia* in ecotoxicity testing. *Environmental Pollution*, 144: 453-462; 2006.

OCAMPO J, COPPENS D'EECKENBRUGGE G, JARVIS A. Distribution of the genus *Passiflora* L. diversity in Colombia and its potential as an indicator for biodiversity management in the Coffee Growing Zone. *Diversity*, 2: 1158-1180; 2010.

OGA S, DE FREITAS PCD, SILVA ACG, HANADA S. Pharmacological trials of crude extract of *Passiflora alata*. *Planta Medica*, 50: 303-306; 1984.

OLIVEIRA DA, ANGONESE M, GOMES, C.; FERREIRA, S.R. Valorization of passion fruit (*Passiflora edulis* sp.) by-products: sustainable recovery and biological activities. *Journal of Supercritical Fluids*, 111: 55-62; 2016.

OLIVEIRA JS, FALEIRO FG, JUNQUEIRA NTV, VIEIRA EA, VIANA ML. Caracterização fenotípica e diversidade genética de *Passiflora* spp. baseada em descritores multicategóricos. *Revista de Ciências Agrárias Amazonian Journal of Agricultural and Environmental Sciences*, 60: 223-234; 2017.

OLIVEIRA WP, BOTT RF, SOUZA CRF. Manufacture of standardized dried extracts from medicinal Brazilian plants. *Drying Technology*, 24: 523-533; 2006.

OLIVEIRA-FILHO EC, PAUMGARTTEN FJ. Toxicity of *Euphorbia milii* latex and niclosamide to snails and nontarget aquatic species. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 46: 342-350; 2000.

ORGANISATION FOR ECONOMIC CO-OPERATION AND DEVELOPMENT (OECD). Guidelines for Testing of Chemicals. Effects on Biotic Systems. Method 203. Fish, Acute Toxicity Test. Adopted July 17, 1992. Disponível em: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/assessmentofchemicals/1948241.pdf>. Acesso em 25 de outubro de 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Field use of molluscicides in schistosomiasis control programmes: an operational manual for programme managers. Geneva: World Health Organization, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Memoranda: molluscicide screening and evaluation. 1965. Bulletin of the World Health Organization, 33: 567-576; 1965.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Report of the scientific working group on plant molluscicides. Bulletin of the World Health Organization, 12: 1-11; 1983.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Schistosomiasis and soil-transmitted helminth infections. Resolution WHA54.19. Fifty-fourth World Health Assembly. Geneva, 2001. Disponível em: [http://apps.who.int/gb/archive/pdf\\_files/WHA54/ea54r19.pdf](http://apps.who.int/gb/archive/pdf_files/WHA54/ea54r19.pdf). Acesso em 28 maio 2018.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). Schistosomiasis. Fact sheet Updated January 2017. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs115/en/>. Acesso em 29 de maio de 2017.

OTIFY A, GEORGE C, ELSAYED A, FARAG MA. Mechanistic evidence of *Passiflora edulis* (Passifloraceae) anxiolytic activity in relation to its metabolite fingerprint as revealed via LC-MS and chemometrics. Food & Function, 6: 3807-3817; 2015.

OZAROWSKI M, PIASECKA A, PASZEL-JAWORSKA A, CHAVES DSDA, ROMANIUK A, RYBCZYNSKA M, GRYSZCZYNSKA A, SAWIKOWSKA A, KACHLICKI P, MIKOLAJCZAK PL, SEREMAK-MROZIKIEWICZ A, KLEJEWSKI A, THIEM B. Comparison of bioactive compounds content in leaf extracts of *Passiflora incarnata*, *P. caerulea* and *P. alata* and *in vitro* cytotoxic potential on leukemia cell lines. Revista Brasileira de Farmacognosia, 28: 179-191; 2018.

PAIVA CMM. **Descritores morfológicos e marcadores microssatélites na caracterização de germoplasma de *Passiflora* spp.** 2013. Dissertação (Mestrado em Genética e Melhoramento de plantas) - Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro. Campos dos Goytacazes, 2013.

PARRA LA, YHEBRA, RS, SARDIÑAS, IG, BUELA, LI. Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD<sub>50</sub> value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. Phytomedicine, 8: 395-400; 2001.

PELEGRINI PB, NORONHA EF, MUNIZ MAR, VASCONCELOS IM, CHIARELLO MD, OLIVEIRA JTA, FRANCO OL. An antifungal peptide from passion fruit (*Passiflora edulis*) seeds with similarities to 2S albumin proteins. Biochimica et Biophysica Acta, 1764: 1141-1146; 2006.

PEREIRA CA, RODRIGUES TR, YARIWAKE JH. Quantification of harman alkaloids in sour passion fruit pulp and seeds by a novel dual SBSE-LC/Flu (stir bar sorptive extraction-liquid chromatography with fluorescence detector) method. Journal of the Brazilian Chemical Society, 25: 1472-1483, 2014.

PEREIRA CA, YARIWAKE JH, MCCULLAGH M. Distinction of the C- glycosylflavone isomer pairs orientin/isoorientin and vitexin/isovitexin using HPLC- MS exact mass measurement and in- source CID. Phytochemical Analysis, 16: 295-301; 2005.

PEREIRA CAM, YARIWAKE JH, LANÇAS FM, WAUTERS J-N, TITS M, ANGENOT L. Comparison of HPTLC densitometric and HPLC-UV determination of flavonoids from *Passiflora alata*, *P. edulis*, *P. incarnata* and *P. caerulea* and Comparison with HPLC Method. Phytochemical Analysis, 15: 241-248; 2004.



- PEREIRA LPLA, DIAS CN, MIRANDA MV, FIRMO WDCA, ROSA CDS, SANTOS PF, BRITO MCA, ARARUNA FOS, ARARUNA FB, SILVA-SOUZA N, COUTINHO DF. Molluscicidal effect of *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns latex on *Biomphalaria glabrata*, *Schistosoma mansoni* host snail. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 59: 1-5; 2017.
- PETRY RD, REGINATTO F, DE- PARIS F, GOSMANN G, SALGUEIRO JB, QUEVEDO JB, KAPCZINSKI F, GONZÁLEZ-ORTEGA G, SCHENKEL EP. Comparative pharmacological study of hydroethanol extracts of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* leaves. *Phytotherapy Research*, 15: 162-164; 2001.
- PIMENTEL LD, SANTOS CEMD, FERREIRA ACC, MARTINS AA, WAGNER JÚNIOR A, BRUCKNER CH. Cost of production and profitability of the passion fruit plant in the agroindustrial market of the Zona da Mata of Minas Gerais State, Brazil. *Revista Brasileira de Fruticultura*, 31: 397-407; 2009.
- PINELI LLO, MORETTI CL, RODRIGUES JSQ, FERREIRA DB, CHIARELLO MD. Variations in antioxidant properties of strawberries grown in Brazilian savannah and harvested in different seasons. *Journal of Science Food and Agriculture*, 92: 831-838; 2012.
- PIO-CORRÊA M. Dicionário de plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1984. p. 238-239.
- PRINZ S, RINGL A, HUEFNER A, PEMP E, KOPP B. 4''''-Acetylviitexin-2''''-O-rhamnoside, isoorientin, orientin, and 8-Methoxykaempferol-3-O-glucoside as markers for the differentiation of *Crataegus monogyna* and *Crataegus pentagyna* from *Crataegus laevigata* (Rosaceae). *Chemistry & Biodiversity*, 4: 2920-2931; 2007.
- PROVENSI G, NOËL F, LOPES DVS, FENNER R, BETTI AH, COSTA F, MORAIS EC, et al. Participation of GABA-benzodiazepine receptor complex in the anxiolytic effect of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae). *Latin American Journal of Pharmacy*, 27: 845-851; 2008.
- PURICELLI L, DELL`AICA I, SARTOR L. Preliminary evaluation of inhibition of matrix-metalloprotease MMP-2 and MMP-9 by *Passiflora edulis* and *P. foetida* aqueous extracts. *Fitoterapia*, 74: 302-304; 2003.
- RAI A, SAITO K, YAMAZAKI M. Integrated omics analysis of specialized metabolism in medicinal plants. *The Plant Journal*, 90: 764-787; 2017.
- RAJABI S, RAMAZANI A, HAMIDI M, NAJI T. *Artemia salina* as a model organism in toxicity assessment of nanoparticles. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23: 20; 2015.
- RAMAIYA SD, BUJANG JS, ZAKARIA MH, KINGA WS, SAHRIRA MAS. Sugars, ascorbic acid, total phenolic content and total antioxidant activity in passion fruit (*Passiflora*) cultivars *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 93: 1198-1205; 2012.
- RAMOS AT, CUNHA MAL, SABAA-SRUR AUO, PIRES VCF, CARDOSO MAA, DINIZ MFM, et al. Uso de *Passiflora edulis flavicarpa* na redução do colesterol. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 17: 592-597; 2007.
- RAND GM. *Fundamentals of aquatic toxicology: effects, environmental fate and risk assessment*. North Palm Beach: CRC press, 1995.

- RAPADO LN, DE SÁ PINHEIRO A, LOPES PODMV, FOKOUE HH, SCOTTI MT, MARQUES JV, OHLWEILER FP, BORRELY SI, PEREIRA CAB, KATO MJ, NAKANO E, YAMAGUCHI LF. Schistosomiasis control using pipartine against *Biomphalaria glabrata* at different developmental stages. PLoS Neglected Tropical Diseases, 7: e2251; 2013.
- REGINATTO FH, DE-PARIS F, PETRY RD, QUEVEDO J, GONZÁLEZ-ORTEGA G, GOSMANN G, SCHENKEL EP. Evaluation of anxiolytic activity of spray dried powders of two south brazilian *Passiflora* species. Phytotherapy Research, 20: 348-351; 2006.
- REGINATTO FH, GOSMANN G, SCHRIPSEMA J, SCHENKEL EP. Assay of quadranguloside, the major saponin of leaves of *Passiflora alata*, by HPLC- UV. Phytochemical Analysis, 15: 195-197; 2004.
- REGINATTO FH, KAUFFMANN C, SCHRIPSEMA J, GUILLAUMEC D, GOSMANN G, SCHENKEL EP. Steroidal and triterpenoidal glucosides from *Passiflora alata*. Journal of the Brazilian Chemical Society, 12: 32-36; 2001.
- REY L. Parasitologia. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2008.
- RICE-EVANS CA, MILLER NJ, PAGANGA G. Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free Radical Biology and Medicine, 20: 933-956; 1996.
- RIPA FA, HAQUE M, NAHAR L, ISLAN MM. Antibacterial, cytotoxic and antioxidant activity of *Passiflora edulis* Sims. European Journal of Scientific Research, 31: 592-598; 2009.
- ROCHA TD, DE BRUM VIEIRA P, GNOATTO SCB, TASCA T, GOSMANN G. Anti-*Trichomonas vaginalis* activity of saponins from *Quillaja*, *Passiflora*, and *Ilex* species. Parasitology Research, 110: 2551-2556; 2012.
- ROCHA-FILHO CA, ALBUQUERQUE LP, SILVA LR, SILVA PC, COELHO LC, NAVARRO DM, ALBUQUERQUE MCPA, MELO AMMA, NAPOLEÃO TH, PONTUAL EV, PAIVA PM. Assessment of toxicity of *Moringa oleifera* flower extract to *Biomphalaria glabrata*, *Schistosoma mansoni* and *Artemia salina*. Chemosphere, 132: 188-192; 2015.
- RODRIGUEZ-FRAGOSO L, REYES-ESPARZA J, BURCHIEL SW, HERRERA-RUIZ D, TORRES E. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. Toxicology and applied pharmacology, 227: 125-135; 2008.
- ROJAS J, RONCEROS S, PALOMINO R, SALAS M, AZAÑERO R, CRUZ H. Efecto coadyuvante del extracto liofilizado de *Passiflora edulis* (maracuyá) em la reducción de la presión arterial em pacientes tratados com enalapril. Anales de la Facultad de Medicina, 70: 103-108; 2009.
- ROJAS J, RONCEROS S, PALOMINO R, TOMÁS G, JULIO CHENGUAYEN J. Efecto antihipertensivo y dosis letal 50 del jugo del fruto y del extracto etanólico de las hojas de *Passiflora edulis* (maracuyá), en ratas. Anales de la Facultad de Medicina, 67: 206-213; 2006.
- ROLLINSON D, KNOPP S, LEVITZ S, SHOTARD JR, TCHUENTÉ LAT, GARBA A, et al. Time to set the agenda for schistosomiasis elimination. Acta Tropica, 128: 423-440; 2013.
- ROMANINI CV, MACHADO MW, BIAVATTI MW, OLIVEIRA RMW. Avaliação da atividade ansiolítica e antidepressiva do extrato fluido e fração aquosa de folhas de *Passiflora alata* Curtis em camundongos. Acta Scientiarum Health Sciences, 28: 159-164; 2006.

ROSS AGP, BARTLEY PB, SLEIGH AC, OLDS GR, LI Y, WILLIAMS GM, MCMANUS DP. Schistosomiasis. *The New England Journal of Medicine*, 346:1212-1220; 2002.

ROWE CA, NANTZ MP, DENIERA C, GREEN K, TALCOTT ST, PERCIVAL SS. Inhibition of neoplastic transformation of benzo[alpha]pyrene-treated BALB/c 3T3 murine cells by a phytochemical extract of passionfruit juice. *Journal of Medicinal Food*, 7: 402-407; 2004.

RUBINGER CF. **Seleção de métodos biológicos para avaliação toxicológica de efluentes industriais**. 2009. Dissertação (Mestrado em Saneamento) - Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2009.

RUDNICK M, OLIVEIRA MR, PEREIRA TV, REGINATTO FH, DAL-PIZZOL F, FONSECA MOREIRA JC. Antioxidant and antiglycation properties of *Passiflora alata* and *Passiflora edulis* extracts. *Food Chemistry*, 100: 719-724; 2007.

RUDNICKI M, SILVEIRA MM, PEREIRA TV, OLIVEIRA MR, REGINATTO FH, DAL-PIZZOL, F, MOREIRA JCF. Protective effects of *Passiflora alata* extract pretreatment on carbon tetrachloride induced oxidative damage in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 45: 656-661; 2007.

SACCO JC. Passifloráceas. In: REITZ R. *Flora ilustrada Catarinense*. Itajaí: Herbário Barbosa Rodrigues, 1980. 132p.

SAKALEM ME, NEGRI G, TABACH R. Chemical composition of hydroethanolic extracts from five species of the *Passiflora* genus. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 22: 1219-1232; 2012.

SÁNCHEZ-RABANEDA F, JÁUREGUI O, CASALS I, ANDRÉS-LACUEVA C, IZQUIERDO-PULIDO M, LAMUELA-RAVENTÓS RM. Liquid chromatographic /electrospray ionization tandem mass spectrometric study of the phenolic composition of cocoa (*Theobroma cacao*). *Journal of Mass Spectrometry*, 38: 35-42; 2003.

SANTOS C, ARAÚJO SS, SANTOS AL, ALMEIDA EC, DIAS AS, DAMASCENA NP, SANTOS DM, SANTOS MIS, JÚNIOR KALR, PEREIRA CKB, LIMA ACB, SHAN AYKV, SANT'ANA AEG, ESTEVAM CS, ARAUJO BS. Evaluation of the toxicity and molluscicidal and larvicidal activities of *Schinopsis brasiliensis* stem bark extract and its fractions. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 24: 298-303; 2014.

SASIDHARAN S, CHEN Y, SARAVANAN D, SUNDRAM KM; LATHA LY. Extraction, isolation and characterization of bioactive compounds from plants' extracts. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 8: 1-10; 2011.

SAVIOLI L, ALBONICO M, COLLEY DG, CORREA-OLIVEIRA R, FENWICK A, GREEN W, LOVERDE PT. Building a global schistosomiasis alliance: an opportunity to join forces to fight inequality and rural poverty. *Infectious Diseases of Poverty*, 6: 65; 2017.

SCHEEL-YBERT R, CAROMARO CF, CASCON LM, BIANCHINI GF, BEAUCLAIR M, PEREIRA E, GUAPINDAIA VB. Estudos de paleoetnobotânica, paleoambiente e paisagem na Amazônia Central eo exemplo do sudeste-sul do Brasil. *Arqueologia Amazônica*, 2:909-935; 2010.

SCHOLTE RG, GOSONI L, MALONE JB, CHAMMARTIN F, UTZINGER J, VOUNATSOU P. Predictive risk mapping of schistosomiasis in Brazil using Bayesian geostatistical models. *Acta Tropica*, 132: 57-63; 2014.

- SCHOLTE RG, CARVALHO OS, MALONE JB, UTZINGER J, VOUNATSOU P. Spatial distribution of *Biomphalaria* spp., the intermediate host snails of *Schistosoma mansoni*, in Brazil. *Geospatial Health*, 6: 95-101; 2012.
- SEIGLER DS, PAULI GF, NAHRSTEDT A, LEEN R. Cyanogenic allosides and glucosides from *Passiflora edulis* and *Carica papaya*. *Phytochemistry*, 60: 873-882; 2002.
- SENA LM, ZUCOLOTTO SM, REGINATTO FH, SCHENKEL EP, DE LIMA LTCM. Neuropharmacological activity of the pericarp of *Passiflora edulis flavicarpa* degener: Putative involvement of C-glycosyl flavonoids. *Experimental Biology and Medicine*, 234: 967-975; 2009.
- SHEN B. A new golden age of natural products drug discovery. *Cell*, 163: 1297-1300, 2015.
- SILVA BTF, NUNES SFLC, FREIRE, SMF. Efeito antiinflamatório, analgésico e antipirético do extrato etanólico de folhas de *Passiflora edulis* var. *flavicarpa* (maracujá amarelo). *Cadernos de Pesquisa (UFMA)*, 12: 28-37; 2001.
- SILVA DC, FREITAS AL, PESSOA CD, PAULA RC, MESQUITA JX, LEAL LK, BRITO GAC, GONÇALVES DO, VIANA GS. Pectin from *Passiflora edulis* shows anti-inflammatory action as well as hypoglycemic and hypotriglyceridemic properties in diabetic rats. *Journal of Medicinal Food*, 14: 1118-1126; 2011.
- SILVA DC, FREITAS ALP, BARROS FCN, LINS KO, ALVES APN, ALENCAR NM, FIGUEIREDO IST, PESSOA C, MORAES MO, COSTA-LOTUFO LV, FEITOSA JPA, MACIEL JS, PAULA RCM. Polysaccharide isolated from *Passiflora edulis*: Characterization and antitumor properties. *Carbohydrate Polymers*, 87: 139-145; 2012.
- SILVA GC, BOTTOLI CBG. Analyses of *Passiflora* compounds by chromatographic and electrophoretic techniques. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 45: 76-95; 2015.
- SILVA HÁ, CORRÊA, LS, BOLIANI AC. Efeitos do sistema de condução, poda e irrigação na produção do maracujazeiro doce. *Revista Brasileira de Fruticultura*, 450-453; 2004.
- SILVA JK, CAZARIN CBB, COLOMEU TC, BATISTA ÂG, MELETTI LMM, PASCHOAL JAR, JÚNIOR SB, FURLAN MF, REYES FGR, AUGUSTO F, JÚNIOR MRM, ZOLLNER RL. Antioxidant activity of aqueous extract of passion fruit (*Passiflora edulis*) leaves: In vitro and in vivo study. *Food Research International*, 53: 882-890; 2013.
- SILVA JRS, CAMPOS ACL, FERREIRA LM, ARANHA-JUNIOR AA, THIEDE A, ZAGO-FILHO LA, BERTOLI LC, FERREIRA M, TRUBIAN OS, FREITAS ACT. Efeito do extrato da *Passiflora edulis* na cicatrização de gastrorrafias em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. *Acta Cirúrgica Brasileira*, 21: 50-58; 2006.
- SILVA RO, DAMASCENO SR, BRITO TV, DIAS JM, FONTENELE AM, BRAÚNA IS, JÚNIOR JSC, MACIEL JS, PAULA RCM, RIBEIRO RA, SOUZA MHL, FREITAS ALP, MEDEIROS JVR, SILVA DC, BARBOSA ALR. Polysaccharide fraction isolated from *Passiflora edulis* inhibits the inflammatory response and the oxidative stress in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 67: 1017-1027; 2015.
- SIMIRGIOTIS MJ, SCHMEDA-HIRSCHMANN G, BÓRQUEZ J, EDWARD J, KENNELLY EJ. The *Passiflora tripartita* (Banana Passion) Fruit: A Source of bioactive flavonoid C-Glycosides isolated by HSCCC and characterized by HPLC–DAD–ESI/MS/MS. *Molecules*, 18: 1672-1692; 2013.

- SINGH A, SINGH DK, MISRA TN, AGARWAL RA. Molluscicides of plant origin. *Biological Agriculture and Horticulture*, 13: 205-252; 1996.
- SINGH M, KAUR M, SILAKARI O. Flavones: An important scaffold for medicinal chemistry. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 84: 206-239; 2014.
- SIQUEIRA KMM, KIILL LHP, MARTINS CF, LEMOS IB, MONTEIRO SP, FEIROZA EA. Ecologia da polinização do maracujá-amarelo, na região do vale do submédio São Francisco. *Revista Brasileira de Fruticultura*, Jaboticabal, 31: 1-12; 2009.
- SNA. Sociedade Nacional de Agricultura. A Lavoura Online: pesquisadores lançam primeira cultivar de maracujá-doce do País. 2017. Disponível em: <https://www.sna.agr.br/a-lavoura-online-pesquisadores-lancam-primeira-cultivar-de-maracuja-doce-do-pais/>. Acesso em: 19 de fevereiro de 2019.
- SOARES ELC, VENDRUSCOLO GS, EISINGER SM, ZÁCHIA RA. Estudo etnobotânico do uso dos recursos vegetais em São João do Polêsine, RS, Brasil, no período de outubro de 1999 a junho de 2001. I–Origem e fluxo do conhecimento. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, 6: 69-95; 2004.
- SOKOLOW SH, WOOD CL, JONES IJ, SWARTZ SJ, LOPEZ M, HSIEH MH, LAFFERTY KD, KURIS AM, RICKARDS C, DE LEO GA. Global assessment of schistosomiasis control over the past century shows targeting the snail intermediate host works best. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10: e0004794; 2016.
- SORGELOOS P. The use of the brine shrimp *Artemia* in aquaculture. *The brine shrimp Artemia*, 3: 25-46; 1980.
- SOUZA CRF, BOTT RF, OLIVEIRA WP. Optimization of the extraction of flavonoids compounds from herbal material using experimental design and multi-response analysis. *Latin American Journal of Pharmacy*, 26: 682; 2007.
- SOUZA MDSS, BARBALHO SM, DAMASCENO DC, RUDGE MVC, DE CAMPOS KE, MADI ACG, COELHO BR, OLIVEIRA RC, MELO RC, DONDA VC. Effects of *Passiflora edulis* (yellow passion) on serum lipids and oxidative stress status of wistar rats. *Journal of Medicinal Food*, 15: 78-82; 2012.
- SPENCER KC, SEIGLER DS. Cyanogenesis of *Passiflora edulis*. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 31: 794-796; 1983.
- STALIKAS CD. Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *Journal of Separation Science*, 30: 3268-3295; 2007.
- STELLA SP, FERRAREZI AC, SANTOS KO, MONTEIRO M. Antioxidant activity of commercial ready-to-drink orange juice and nectar. *Journal of Food Science*, 76: 392-397; 2011.
- STOBIECKI M. Application of mass spectrometry for identification and structural studies of flavonoid glycosides. *Phytochemistry*, 54: 237-256; 2000.
- SUN LP, WANG W, HONG QB, LI SZ, LIANG YS, YANG HT, ZHOU XN. Approaches being used in the national schistosomiasis elimination programme in China: a review. *Infectious Diseases of Poverty*, 6: 55; 2017.
- SUNITHA M, DEVAKI K. Antioxidant activity of *Passiflora edulis* Sims leaves. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 71: 310-311, 2009.

- TALCOTT ST, PERCIVAL SS, PITTET-MOORE J, CELORIA C. Phytochemical composition and antioxidant stability of fortified yellow passion fruit (*Passiflora edulis*). *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51: 935-941; 2003.
- TAYLOR L. Maracujá. *Herbal Secrets of the Rainforest*. Austin, TX: Prime Publishing Inc., 1996.
- TAYLOR, L. **The healing power of rainforest herbs: A guide to understanding and using herbal medicinals**. New York: Square One Publishers, 2005.
- TIBIRIÇÁ SHC, GUIMARÃES, FB, TEIXEIRA, MTB. *Schistosoma mansoni* in the context of the Brazilian health policy. *Ciência & Saúde Coletiva*, 16:1375-1381; 2011.
- TROPICOS.ORG. Missouri Botanical Garden. *Passiflora alata* Curtis. Disponível em [www.tropicos.org/Name/24200180](http://www.tropicos.org/Name/24200180). Acesso em 15 maio 2018.
- TROPICOS.ORG. Missouri Botanical Garden. *Passiflora edulis* Sims. Disponível em [www.tropicos.org/Name/24200158](http://www.tropicos.org/Name/24200158). Acesso em 15 maio 2018.
- TROPICOS.ORG. Missouri Botanical Garden. Passifloraceae. Disponível em <http://www.tropicos.org/SpecimenGeoSearch.aspx>. Acesso em 02 julho 2018.
- TRUHAUT R. Ecotoxicology: objectives, principles and perspectives. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 1: 151-173; 1977.
- TSIMOGLIANNIS D, SAMIOTAKI M, PANAYOTOU G, OREOPOULOU V. Characterization of flavonoid subgroups and hydroxy substitution by HPLC-MS/MS. *Molecules*, 12: 593-606; 2007.
- ULMER T, MACDOUGAL JM. *Passiflora: passionflowers of the world*. Portland Oregon: Timber Press, 2004. 430 p.
- ULUBELEN A, OKSUZ S, MABRY TJ, DELLAMONICA G, CHOPIN J. C-Glycosylflavonoids from *Passiflora pittieri*, *P. alata*, *P. ambigua* and *Adenia mannii*. *Journal of Natural Products*, 45: 783-783; 1982.
- UTZINGER J, N'GORAN EK, CAFFREY CR, KEISER J. From innovation to application: social-ecological context, diagnostics, drugs and integrated control of schistosomiasis. *Acta Tropica*, S120: S121-137; 2011.
- VAN ELSWIJK DA, SCHOBEL UP, LANSKY EP, IRTH H, VAN DER GREEF J. Rapid dereplication of estrogenic compounds in pomegranate (*Punica granatum*) using on-line biochemical detection coupled to mass spectrometry. *Phytochemistry*, 65: 233-241; 2004.
- VARGAS AJ, GEREMIAS DS, PROVENSÍ 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*, 78: 112-119; 2007.
- VASCO C, RUALES J, KAMAL-ELDIN A. Total phenolic compounds and antioxidant capacities of major fruits from Ecuador. *Food Chemistry*, 111: 816-823; 2008.
- VASIC SM, STEFANOVIC OD, LICINA BZ, RADOJEVIC ID, COMIC LR. Biological activities of extracts from cultivated granadilla *Passiflora alata*. *EXCLI Journal*, 11:208-218; 2012.

- VENDRUSCOLO GS, SIMÕES CMO, MENTZ LA. Etnobotânica no Rio Grande do Sul: análise comparativa entre o conhecimento original e atual sobre as plantas medicinais nativas. *Pesquisa Botânica*, 56: 285-320; 2005.
- VON DER LINDEN UM. The Passionfruit Market-Is It Controllable. *Fruit Processing*, 1: 6; 2007.
- WALKER C. *Ecotoxicology: effects of pollutants on the natural environment*. Boca Raton: CRC Press, 2014.
- WANG C, XU FQ, SHANG JH, XIAO H, FAN WW, DONG FW et al. Cycloartane triterpenoid saponins from water soluble of *Passiflora edulis* Sims and their antidepressant-like effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 148: 812-817; 2013.
- WANG X, LIANG Y, ZHU L, XIE H, LI H, HE J, PAN M, ZHANG T, ITO Y. Preparative isolation and purification of flavone C-glycosides from the leaves of *Ficus microcarpa* L. f by medium-pressure liquid chromatography, High-speed countercurrent chromatography, and preparative liquid chromatography. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 33: 462-480; 2010.
- WARIDEL P, WOLFENDER J-L, NDJOKO K, HOBBY KR, MAJOR HJ, HOSTETTMANN K. Evaluation of quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry and ion-trap multiple-stage mass spectrometry for the differentiation of C-glycosidic flavonoid isomers. *Journal of Chromatography A*, 926: 29-41; 2001.
- WASICKY A, HERNANDES LS, VETORE-NETO A, MORENO PR, BACCHI EM, KATO ETM, YOSHIDA M. Evaluation of gastroprotective activity of *Passiflora alata*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 25: 407-412; 2015.
- WATSON RR, ZIBADI R, RAFATPANAH H, JABBARI F, GHASEMI R, GHAFARI J, AFRASIABI H, FOO LY, FARID HOSSEINI R. Oral administration of the purple passion fruit peel extract reduces wheeze and cough and improves shortness of breath in adults with asthma. *Nutrition Research*, 28: 166-171; 2008.
- WATT JM, BREYER-BRANDWIJK MG. *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa*. Edinburg, Livingston, 1962. p. 826-830.
- WEKESA NMN, CHHABRA SC, THAIRU HM. Determination of l-ascorbic acid in Kenyan fresh and processed fruits and vegetables by differential pulse anodic stripping voltammetry. *Bulletin of Chemical Society of Ethiopia*, 10: 165-169; 1996.
- WHITFIELD FB, LAST JH. The flavour of passion fruit – a review. In: *Progress in Essential Oil Research*. BRUNKE EJ. ed.; New York: Walter de Gruyter: Berlin, 1986. p. 3-48.
- WINTERHALTER P. Bound terpenoids in the juice of the purple passion fruit (*P. edulis* Sims). *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 38: 452-455; 1990.
- WOLBIS M, KROLIKOWSKA M, BEDNAREK P. Polyphenolic Compounds in *Taraxacum officinale*. *Acta Poloniae Pharmaceutica*, 50: 153-158; 1993.
- WONG YS, SIA CM, KHOO HE, ANG YK, CHANG SK, YIM HS. Influence of extraction conditions on antioxidant properties of passion fruit (*Passiflora edulis*) peel. *Acta scientiarum polonorum. Technologia alimentaria*, 13: 257-265; 2014.

- WOSCH L, IMIG DC, CERVI AC, MOURA BB, BUDEL JM, DE MORAES SANTOS, CA. Comparative study of *Passiflora* taxa leaves: I. A morpho-anatomic profile. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 25: 328-343; 2015.
- XU F, WANG C, YANG L, LUO H, FAN W, ZI C, DONG F, HU J, ZHOU J. C-dideoxyhexosyl flavones from the stems and leaves of *Passiflora edulis* Sims. *Food Chemistry*, 136: 94-99; 2013.
- XU FQ, WANG N, FAN WW, ZI CT, ZHAO HS, HU JM, ZHOU J. Protective effects of cycloartane triterpenoides from *Passiflora edulis* Sims against glutamate-induced neurotoxicity in PC12 cell. *Fitoterapia*, 115: 122-127; 2016.
- YOSHIDA M. Recent advances in target identification of bioactive natural products. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 83: 1-9; 2019.
- YOSHIKAWA K, KATSUTA S, MIZUMORI J, ARIHARA S. Four cycloartane triterpenoids and six related saponins from *Passiflora edulis*. *Journal of Natural Products*, 63: 1229-1234; 2000a.
- YOSHIKAWA K, KATSUTA S, MIZUMORI J, ARIHARA S. New cycloartane triterpenoids from *Passiflora edulis*. *Journal of Natural Products*, 63: 1377-1380; 2000b.
- ZANI CL, CARROLL AR. Database for rapid dereplication of known natural products using data from MS and fast NMR experiments. *Journal of Natural Products*, 80: 1758-1766; 2017.
- ZERAIK ML, SERTEYN D, DEBY-DUPONT G, WAUTERS JN, TITS M, YARIWAKE JH, ANGENOT L, FRANCK T. Evaluation of the antioxidant activity of passion fruit (*Passiflora edulis* and *Passiflora alata*) extracts on stimulated neutrophils and myeloperoxidase activity assays *Food Chemistry*, 128: 259-265; 2011.
- ZERAIK ML, YARIWAKE JH, WAUTERS JN, TITS M, ANGENOT L. Analysis of passion fruit rinds (*Passiflora edulis*): isoorientin quantification by HPTLC and evaluation of antioxidant (radical scavenging) capacity. *Química Nova*, 35: 541-545; 2012.
- ZERAIK ML, YARIWAKE, JH. Quantification of isoorientin and total flavonoids in *Passiflora edulis* fruit pulp by HPLC-UV/DAD. *Microchemical Journal*, 96: 86-91; 2010.
- ZHANG J, KOIKE R, YAMAMOTO A, UKIYA M, FUKATSU M, BANNO N, MIURA M, MOTOHASHI S, TOKUDA H, AKIHISA T. Glycosidic inhibitors of melanogenesis from leaves of *Passiflora edulis*. *Chemistry & Biodiversity*, 10: 1851-1865; 2013.
- ZHANG L, RAVIPATI AS, KOYYALAMUDI SR, JEONG SC, REDDY N, SMITH PT, BARTLETT J, SHANMUGAM K, MÜNCH G, WU MJ. Antioxidant and anti-inflammatory activities of selected medicinal plants containing phenolic and flavonoid compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59: 12361-12367; 2011.
- ZHU L, TAN J, WANG B, HE R, LIU Y, ZHENG C. Antioxidant activities of aqueous extract from *Agrimonia pilosa* Ledeb and its fractions. *Chemistry & biodiversity*, 6: 1716-1726; 2009.
- ZIBADI S, FARID R, MORIGUCHI S, LU Y, FOO LY, TEHRANI PM et al. Oral administration of purple passion fruit peel extract attenuates blood pressure in female spontaneously hypertensive rats and humans. *Nutrition Research*, 27: 408-416; 2007.



ZONI AC, CATALÁ L, AULT SK. Schistosomiasis prevalence and intensity of infection in Latin America and the Caribbean countries, 1942-2014: a systematic review in the context of a regional elimination goal. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 10: e0004493; 2016.

ZUCOLOTTO SM, FAGUNDES C, REGINATTO FH, RAMOS FA, CASTELLANOS L, CARMENZA D, SCHENKEL EP. Analysis of C-glycosyl flavonoids from South American *Passiflora* species by HPLC-DAD and HPLC-MS. *Phytochemical Analysis*, 23: 232-239; 2012.

ZUCOLOTTO SM, GOULART S, MONTANHER AB, REGINATTO FH, SCHENKEL EP, FRÖDE TS. Bioassay-guided isolation of anti-inflammatory C-glycosylflavones from *Passiflora edulis*. *Planta Medica*, 75: 1221-1226; 2009.

ZUCOLOTTO SM, PALERMO JA, SCHENKEL EP. Estudo fitoquímico das raízes de *Passiflora edulis* forma *flavicarpa* Degener. *Acta Farmaceutica Bonaerense*, 25: 5-9; 2006.