

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA**  
**NUTRIÇÃO**

**JANILSON AVELINO DA SILVA**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA *PASSIFLORA***  
***INCARNATA* L. SOBRE A ANSIEDADE EM HUMANOS**

**JOÃO PESSOA-PB**

**2015**

**JANILSON AVELINO DA SILVA**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA *PASSIFLORA*  
*INCARNATA* L. SOBRE A ANSIEDADE EM HUMANOS**

**JOÃO PESSOA-PB**

**2015**

**JANILSON AVELINO DA SILVA**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA *PASSIFLORA*  
*INCARNATA* L. SOBRE A ANSIEDADE EM HUMANOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, Departamento de Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba em cumprimento aos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Nutrição.  
Área de concentração: Ciências da Nutrição.

**Orientador (a): Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Liana Clébia de Moraes Pordeus**

**Co-orientador (a): Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Caliandra Maria Bezerra Luna Lima**

**JOÃO PESSOA-PB**

**2015**

**JANILSON AVELINO DA SILVA**

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DA *PASSIFLORA INCARNATA* L. SOBRE A  
ANSIEDADE EM HUMANOS**

Dissertação \_\_\_\_\_ em \_\_\_\_/\_\_\_\_/2015.

**BANCA EXAMINADORA**

---

**Profª. Dra. Liana Clébia de Moraes Pordeus - PPGCN/CCS/UFPB**  
**Coordenador da Banca Examinadora**  
**(Orientadora)**

---

**Profª. Dra. Caliandra Maria Bezerra Luna Lima - PPGMDS/CCEN/UFPB**  
**(Co-orientadora)**

---

**Profª. Dra. Maria José de Carvalho Costa - PPGCN/CCS/UFPB**  
**Examinador Interno**

---

**Prof. Dr. João Euclides Fernandes Braga - DESPP/CCS/UFPB**  
**Examinador Externo**

---

**Profª. Dra. Maria da Conceição Rodrigues Gonçalves - PPGCN/CCS/UFPB**  
**Examinador Suplente Interno**

---

**Profª. Dra. Flávia Cristina Fernandes Pimenta - DMI/CCM/UFPB**  
**Examinador Suplente Externo**

**Aos meus pais,  
Dedico.**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelo dom da vida, pela coragem e bênçãos transmitidas durante toda minha trajetória de vida.

Aos meus pais Irene e Jandir, pelo alicerce, dedicação e educação dada a mim, sem nada em troca.

Ao meu irmão Jandilson, pelo apoio de sempre.

À minha família (bisavós, avós, tios, primos e parentes), pela presença e apoio nesta caminhada.

Aos meus professores do Ensino Fundamental, Médio e graduação, pela contribuição dada durante o meu desenvolvimento como ser humano.

Aos meus professores da universidade que me apresentaram o conhecimento da Nutrição e áreas correlacionadas, alguns considerados amigos, especialmente Artur, Patrícia Moreira, Fernanda Cristina, Leylliane Interaminense, Jailane, Sônia Cristina, Maria José Costa, Christiane Leite, Jákina Guimarães, Veruscka Pedrosa, Ângela, Conceição, Laine Guerra.

As minhas orientadoras: Liana e Caliandra, pelo profissionalismo e dedicação em me orientar na realização deste sonho.

A Bruno, que me ajudou na utilização do fisiógrafo.

Aos amigos e colegas: Felipe, Henrique, Gustavo, Jadgleison, Eliseuda, Simone, Emília, Esther, Maria José, Eliane, Kely, Leonardo, Vanessa, Regina, Betânia que me forneceram muitos motivos para risadas.

Aos participantes desta pesquisa, pela disponibilidade, pela confiança e colaboração, o que tornou este trabalho possível.

A quem acreditou em mim.

“Ser feliz é encontrar força no perdão, esperanças nas batalhas, segurança no palco do medo, amor nos desencontros. É agradecer a Deus a cada minuto pelo milagre da vida.”

## RESUMO

Os transtornos da ansiedade são os mais prevalentes e economicamente dispendiosos no âmbito dos transtornos mentais, contudo estão entre os mais comumente subdiagnosticados e subtratados. A ansiedade, em sua forma “natural”, é considerada como uma reação emocional normal na vida das pessoas, servindo como ação protetora, enquanto que, em sua apresentação patológica, é caracterizada por um sentimento de preocupação persistente que dificulta a capacidade do indivíduo relaxar. Este estudo teve como objetivo investigar os efeitos de uma única dose e de doses múltiplas (500 mg) do extrato seco encapsulado da planta inteira da *Passiflora incarnata* L. sobre a ansiedade em humanos. O estudo se caracteriza como sendo ensaio clínico, randômico, duplo-cego, placebo-controlado. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos a um dos seguintes grupos: Placebo ou Experimental, n =30, única administração, bem como Placebo ou Experimental, n =15, doses múltiplas. A ansiedade humana experimental foi induzida pelo Teste de Simulação de Falar em Público (TSFP) sob as fases: Basal (B), Estressora (A), Discurso 1(S1), Discurso 2(S2) e Final (F) e avaliada por meio de medidas fisiológicas (Pressão arterial sistólica e diastólica, Frequência Cardíaca, Condutância Elétrica da Pele e Temperatura das Extremidades) e psicológicas (Inventário de ansiedade Traço-Estado). No delineamento de única administração, os parâmetros fisiológicos e psicológicos foram comparados entre os grupos Placebo e Experimental pelo teste *t* (Student) ou correspondente não-paramétrico (U Mann-Whitney). Entre as fases de cada grupo para esses mesmos parâmetros foi utilizado o ANOVA de medidas repetidas de um fator, com *post hoc* de Bonferroni ou correspondente não-paramétrico (ANOVA de Friedman), com *post hoc* de Dunn's. Adotou-se o nível de significância de 5% ( $P < 0,05$ ). Durante a única administração, em relação aos parâmetros fisiológicos a FC foi aumentada na fase Estressora ( $78 \pm 3,0$  bpm) do grupo experimental em relação ao grupo placebo ( $68 \pm 3,0$  bpm) ( $p < 0,05$ ), entretanto apresentou redução durante todo

o discurso ( $92\pm 3,0$  para  $80\pm 2,0$  bpm e  $86\pm 2,2$  para  $74\pm 3,0$  bpm, S1 e S2, respectivamente) no grupo experimental em relação ao grupo placebo ( $p < 0,05$ ); as medidas psicológicas não sofreram alterações. No delineamento de múltiplas doses, a PAS foi reduzida, em mmHg, no grupo experimental em relação ao grupo placebo durante todas as fases. Experimental:  $106\pm 1,0$  (B),  $111\pm 1,0$  (A),  $121\pm 2,0$  (S1),  $115\pm 3$  (S2),  $104\pm 2,0$  (F) e Placebo:  $121\pm 3,0$ ;  $127\pm 3,0$ ;  $130\pm 3,0$ ;  $130\pm 4,5$ ;  $117\pm 3,0$  ( $p < 0,05$ ). Entre as fases, no grupo experimental houve uma redução da TE na fase F ( $29,7\pm 0,7^{\circ}\text{C}$ ) em relação às fases A ( $30,5\pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ) e S1 ( $30,6\pm 0,6^{\circ}\text{C}$ ). No grupo experimental houve uma redução dos escores do IDATE durante a segunda parte do discurso (42 (39-44 pontos)) e na fase F (41(40-45 pontos)) em relação à fase Basal (45(42-48 pontos)). Sugere-se que a suplementação utilizando cápsulas da *Passiflora incarnata* L. (500 mg) diminuiu os sinais cardiovasculares, tanto em dose única como em doses múltiplas, associados ao estresse de falar em público.

**Palavras-chave:** Ansiedade. *Passiflora incarnata* L. Ansiolítico. Nutracêutico.

## ABSTRACT

Anxiety disorders are the most prevalent and economically costly in the context of mental disorders, yet they are among the most commonly underdiagnosed and undertreated. Anxiety in its "natural" way, is considered as a normal emotional reaction in people's lives, serving as protective action, while in his pathological presentation, is characterized by a feeling of persistent concern that hinders the ability of the individual relax . This study aimed to investigate the effects of a single dose and multiple doses (500 mg) of the encapsulated dry extract of the whole plant *Passiflora incarnata* L. on anxiety in humans. The study is characterized as clinical trial, randomized, double-blind, placebo-controlled. The subjects were randomly assigned to one of the following groups: Placebo or Experimental, n = 30, single dose and placebo or experimental, n = 15, multiple doses. The experimental human anxiety was induced by simulated public speaking test in the following phases: Basal (B), stressful (A), speech 1 (S1), speech 2 (S2) and Final (F); evaluated by through physiological measurements (systolic and diastolic blood pressure, heart rate, Electrical skin conductance and extremities temperature and psychological (State-trait anxiety inventory). In the design of single administration, the physiological and psychological parameters were compared between the placebo and experimental groups by test t (Student) or nonparametric corresponding (Mann-Whitney U). Between phases of each group for these same parameters we used the repeated measures ANOVA of a factor, with post hoc Bonferroni or nonparametric corresponding (Friedman ANOVA) with post hoc Dunn's. We adopted the significance level of 5% (P <0.05). During the single administration in relation to physiological parameters HR was increased in stressful phase ( $78 \pm 3.0$  bpm) in the experimental group compared to the placebo group ( $68 \pm 3.0$  bpm) (p <0.05), however decreased throughout the speech ( $92 \pm 3.0$  to  $80 \pm 2.0$  bpm and  $86 \pm 2.2$  to  $74 \pm 3.0$  bpm, S1 and S2, respectively) in the experimental group compared to the placebo group (p <0.05);

psychological measures have not changed. In the design of multiple doses, SBP was reduced in mmHg, in the experimental group compared to the placebo group during all phases. Experimental:  $106 \pm 1.0$  (B)  $111 \pm 1.0$  (A)  $121 \pm 2.0$  (S1)  $115 \pm 3$  (S2)  $104 \pm 2.0$  (F) and Placebo:  $121 \pm 3$  0;  $127 \pm 3.0$ ;  $130 \pm 3.0$ ;  $130 \pm 4.5$ ;  $117 \pm 3.0$  ( $p < 0.05$ ). Between phases in the experimental group there was a reduction in TE in phase F ( $29.7 \pm 0.7$  ° C) in relation to the phases A ( $30.5 \pm 0.5$  ° C) and S1 ( $30.6 \pm 0.6$  ° C). In the experimental group there was a reduction of STAI scores during the second part of speech (42 (39-44 points)) and phase F (41 (40-45 points)) in relation to the baseline phase (45 (42-48 points)). It is suggested that supplementation using *Passiflora incarnata* L. capsules (500 mg) cardiovascular signals decreased in both single dose and multiple doses, associated with the stress of public speaking.

**Keywords:** Anxiety. *Passiflora incarnata* L. Anxiolytic. Nutraceutical.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### DISSERTAÇÃO

#### Figuras

<b>Figura 1 Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal</b>	<b>21</b>
<b>Figura 2 Espécies de <i>Passiflora</i> spp.</b>	<b>22</b>
<b>Figura 3 Equipamento utilizado para realizar as medidas fisiológicas</b>	<b>31</b>
<b>Figura 4 Esfigmomanômetro digital utilizado durante o experimento</b>	<b>31</b>
<b>Figura 5 Cápsulas utilizadas no experimento</b>	<b>33</b>
<b>Esquema</b>	
<b>Esquema 1 Configuração dos indivíduos nos grupos</b>	<b>29</b>

### ARTIGO 2

<b>Figura 1 Efeito da <i>Passiflora incarnata</i> L. sobre a Frequência Cardíaca (FC) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração</b>	<b>64</b>
<b>Figura 2 Efeito da <i>Passiflora incarnata</i> L. sobre a Pressão Arterial Sistólica (PAS) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante doses múltiplas</b>	<b>66</b>

### OUTROS RESULTADOS

<b>Figura 1 Efeito da <i>Passiflora incarnata</i> L. sobre a Pressão Arterial Sistólica (PAS) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração</b>	<b>72</b>
<b>Figura 2 Efeito da <i>Passiflora incarnata</i> L. sobre a Pressão Arterial Diastólica (PAD) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração</b>	<b>79</b>
<b>Figura 3 Efeito da <i>Passiflora incarnata</i> L. sobre a Condutância Elétrica da Pele (CEP) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração</b>	<b>79</b>

- Figura 4** Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Temperatura das Extremidades (TE) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração **80**
- Figura 5** Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre o IDATE-E dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração **80**
- Figura 6** Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Pressão Arterial Diastólica (PAD) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas **83**
- Figura 7** Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Frequência Cardíaca (FC) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas **83**
- Figura 8** Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Condutância Elétrica da Pele (CEP) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas **84**
- Figura 9** Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Temperatura das Extremidades (TE) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas **84**
- Figura 10** Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre o IDATE-E dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas **85**

## LISTA DE TABELAS

### ARTIGO 2

<b>Tabela1 Sequência da sessão experimental</b>	<b>61</b>
<b>Tabela 2 Caracterização da amostra no momento Basal dos grupos, durante a única administração</b>	<b>63</b>
<b>Tabela 3 Caracterização da amostra no momento Basal, durante as doses repetidas</b>	<b>65</b>

### OUTROS RESULTADOS

<b>Tabela 1 Pressão Arterial Sistólica de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração</b>	<b>76</b>
<b>Tabela 2 Pressão Arterial Diastólica de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração</b>	<b>76</b>
<b>Tabela 3 Frequência Cardíaca de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração</b>	<b>76</b>
<b>Tabela 4 Condutância Elétrica da Pele de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração</b>	<b>76</b>
<b>Tabela 5 Temperatura das Extremidades de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração</b>	<b>77</b>
<b>Tabela 6 Inventário de Ansiedade Estado de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração</b>	<b>77</b>
<b>Tabela 7 Efeitos colaterais da <i>Passiflora incarnata</i> L. sobre indivíduos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração (n=60)</b>	<b>78</b>
<b>Tabela 8 Pressão Arterial Sistólica de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas</b>	<b>80</b>
<b>Tabela 9 Pressão Arterial Diastólica de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas</b>	<b>81</b>
<b>Tabela 10 Frequência Cardíaca de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas</b>	<b>81</b>

<b>Tabela 11 Condutância Elétrica da Pele de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas</b>	<b>81</b>
<b>Tabela 12 Temperatura das Extremidades de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas</b>	<b>81</b>
<b>Tabela 13 Inventário de Ansiedade Estado de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas</b>	<b>82</b>
<b>Tabela 14 Efeitos colaterais da <i>Passiflora incarnata</i> L. sobre indivíduos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas (n = 30)</b>	<b>82</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

**A** Estressora

**GABA** Gamma-aminobutyric acid/ácido gama-aminobutírico

**B** Basal

**bpm** batimentos por minuto

**BZF** benzoflavona tri-substituída

° C Graus Celsius

**CEP** Condutância Elétrica da Pele

**DSM-IV-TR** Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders/Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

**S1** Discurso 1

**S2** Discurso 2

**NRS** Escala de Classificação Numérica

**HPA** Eixo Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

**ECA** Estudo Epidemiológico da Área de Abrangência de São Paulo

**F** Final

**FC** Frequência Cardíaca

**CRH** Hormônio liberador de corticotropina

**ACTH** Hormônio corticotrópico

**IDATE-E** Inventário de Ansiedade Traço

**IDATE-T** Inventário de Ansiedade Estado

**MAO** monoamina oxidase

**μS** microsiemens

**OMS** Organização Mundial de Saúde

**PAD** Pressão Arterial Diastólica

**PAS** Pressão Arterial Sistólica

**SFP** Simulação de Falar em Público

**SNC** Sistema Nervoso Central

**SHR** Spontaneously Hypertensive Rats/Ratos Espontaneamente Hipertensos

**TE** Temperatura das Extremidades

**TCC** Terapia Cognitivo Comportamental

**WMH** Work Mental Health

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	17
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA</b>	19
2.1 TRANSTORNOS DA ANSIEDADE	19
2.2 PASSIFLORA SPP.	22
2.3 EFEITO ANSIOLÍTICO DA PASSIFLORA SPP.	26
<b>3 METODOLOGIA</b>	28
3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	28
3.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO	28
3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	29
3.4 DESENVOLVIMENTO DO EXPERIMENTO	29
<b>3.4.1 Indução da ansiedade humana experimental</b>	<b>30</b>
<b>3.4.2 Medidas para avaliação da ansiedade</b>	<b>30</b>
3.4.2.1 Medidas fisiológicas para avaliação da ansiedade	30
3.4.2.2 Medidas psicológicas para avaliação da ansiedade	32
<b>3.4.3 Suplementação do extrato seco encapsulado da <i>Passiflora incarnata</i> L.</b>	<b>32</b>
3.5 IDENTIFICAÇÃO DE EFEITOS COLATERAIS	33
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	33
<b>REFERÊNCIAS</b>	34
<b>APÊNDICES</b>	40
APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE TRIAGEM	41
APÊNDICE B – FORMULÁRIO PARA CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA	42
APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	43
APÊNDICE D - QUESTIONÁRIO SOBRE REAÇÕES ADVERSAS	44
APÊNDICE E – ARTIGO 1	45
APÊNDICE F – ARTIGO 2	56
APÊNDICE G – OUTROS RESULTADOS	73
<b>ANEXOS</b>	86
ANEXO A – CERTIDÃO DE APROVAÇÃO ÉTICA	87
ANEXO B - INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO (IDATE)	88

## 1 INTRODUÇÃO

Os transtornos da ansiedade são os mais prevalentes, alcançando 25%, segundo Kheirbek et al. (2012) e, economicamente, dispendiosos no âmbito dos transtornos mentais, contudo, estão entre os mais comumente subdiagnosticados e subtratados (NARDI; FONTENELLE; CRIPPA, 2012). A ansiedade, em sua forma “natural”, é considerada como uma reação emocional normal na vida das pessoas, servindo como ação protetora, enquanto que, em sua apresentação patológica, é caracterizada por um sentimento de preocupação persistente que dificulta a capacidade do indivíduo relaxar (DSM-IV-TR, 2002).

Segundo Braga et al. (2010), a ansiedade compreende fatores emocionais e comportamentais por meio das manifestações de medo, insegurança, Estressora apreensiva, pensamento catastrófico, aumento do período de vigília ou alerta e fisiológicos, como, ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), conduzindo sintomas neurovegetativos tais como insônia, taquicardia, palidez, aumento da perspiração, tensão muscular, tremor, tontura, desordens intestinais, entre outros.

O impacto da ansiedade na saúde dos indivíduos não se restringe à tensão constante. Ela abrange um maior risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares e pode provocar inúmeros outros problemas (LAKHAN; VIEIRA, 2010). A ansiedade afeta a qualidade de vida e a produtividade dos indivíduos, e, nas fases mais precoces da vida, podem atrapalhar substancialmente o desenvolvimento pessoal e social. Conforme Kheirbek et al. (2012), o incremento de terapêuticas inovadoras e eficazes no tratamento da ansiedade trarão grandes benefícios para a sociedade.

Dessa maneira, pesquisadores têm investido em formas tidas como naturais para tratar ou melhorar a sintomatologia da ansiedade, como por exemplo, o uso de ervas. As plantas que estão sendo mais estudadas com potencial ansiolítico são a Kawa, a erva de São João e a *Passiflora* spp. (TABACH; MATTEI; CARLINI, 2009; ALEXANDRE; GARCIA; SIMÕES, 2004; RODRIGUEZ-FRAGOZO et al., 2008; LAKHAN; VIEIRA, 2010).

A *Passiflora* ou maracujá destaca-se dentre estas por ser mais conhecida e utilizada na sabedoria popular como calmante. O extrato de suas folhas vem sendo utilizado em muitas pesquisas. Maracujá é o nome popular de diversas espécies do gênero *Passiflora*, fruto de grande interesse econômico e comercial. Ele detém compostos que o destacam, como os polifenóis, os ácidos graxos poli-insaturados, as fibras, entre outras substâncias (ZERAIK et al., 2010).

A proposta do atual estudo de avaliar a ansiedade mediante a intervenção com o extrato seco encapsulado da planta inteira de *Passiflora incarnata* L., espécie mais utilizada em estudos de ansiedade, é inovadora em sua configuração e produto utilizado. Além disso, consiste na indução da ansiedade experimental por meio do Teste de Simulação de Falar em Público (SFP), elaborado por McNair et al. (1982), modificado e validado no Brasil por Guimarães, Zuardi e Graeff (1988).

Os efeitos da *Passiflora incarnata* L. sobre a ansiedade foi avaliada anteriormente em animais (SENA et al., 2009; TABACH et al., 2009) e em seres humanos (AKHONDZADEH et al., 2001; ASLANARGUN et al., 2012), com resultados satisfatórios.

A realização deste ensaio clínico foi justificada pelo fato de que a utilização do extrato da *Passiflora incarnata* L. pode ser de valor fundamental na redução dos sintomas ansiosos, especialmente, nos casos em que esses não são suficientemente graves para justificar tratamento medicamentoso ou quando esta intervenção deve ser evitada.

Nesse sentido, espera-se que haja uma contribuição sobre o potencial neurofarmacológico da *Passiflora incarnata* L. na ansiedade em humanos, visto que a maioria das investigações empregaram modelos experimentais, utilizando-se a folha (ZERAİK et al., 2010). Além disso, os que foram realizados em humanos não investigaram muitas variáveis como as aqui propostas.

Este estudo teve como objetivo geral avaliar os efeitos de uma única dose e doses múltiplas do extrato seco encapsulado da planta inteira da *Passiflora incarnata* L. sobre a ansiedade em indivíduos saudáveis. E, como objetivos específicos, avaliar parâmetros psicológicos dos indivíduos antes e depois do uso do extrato encapsulado da planta inteira de *Passiflora incarnata* L.; avaliar parâmetros fisiológicos antes e após intervenção com o extrato encapsulado da planta inteira de *Passiflora incarnata* L. E, identificar os possíveis efeitos colaterais após o uso do extrato encapsulado da planta inteira de *Passiflora incarnata* L.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 TRANSTORNOS DA ANSIEDADE

Os problemas mentais afetam milhões de pessoas no mundo. A ansiedade encontra-se como um dos mais prevalentes. Existem diversos transtornos que se inserem nesta categoria. De forma geral, há transtornos de pânico, fobias, transtorno obsessivo-compulsivo, transtornos de estresse e os transtornos da ansiedade com suas respectivas variações (DSM-IV-TR, 2002).

Uma revisão sistemática e meta-regressão, publicada em 2013, por Baxter e colaboradores, visando produzir um panorama mundial de ansiedade reuniram dados de 44 países, sendo 87 estudos. Eles encontraram valores estimados de prevalência entre 0,9 e 28,3%. Sexo, idade, cultura, nível socioeconômico, residência rural ou urbana são fatores que podem influenciar a ansiedade. Tanto esses fatores, como as diferenças metodológicas dos estudos, podem explicar tamanha variedade nessa prevalência. Nos Estados Unidos, as estimativas apontam que 15 % da população americana no decorrer de um ano irão adquirir algum transtorno da ansiedade (LAKHAN; VIEIRA, 2010).

No Brasil, são escassos os estudos a respeito da epidemiologia de transtornos psicológicos que abrangem a população brasileira e que possam ser comparáveis a nível mundial. Até o momento, poucos estudos de base populacional avaliaram as doenças psicológicas no Brasil. Entretanto, a Organização Mundial de saúde (OMS), na tentativa de se obter informações sobre a epidemiologia das doenças psiquiátricas, lançou o World Mental Health (WMH) - pesquisa de abrangência mundial em diferentes culturas composta por 30 países, incluindo o Brasil por meio do estudo São Paulo Megacity. Esse estudo avaliou uma amostra representativa do estado de São Paulo. O mesmo encontra-se em fase de análise de dados e algumas publicações vêm sendo realizadas (VIANA et al., 2009; VIANA; ANDRADE, 2012).

O primeiro estudo brasileiro sobre a epidemiologia de transtornos psicológicos ocorreu no início dos anos 90 - Estudo Multicêntrico Brasileiro de Morbidades Psiquiátricas envolvendo as cidades de Brasília, Porto Alegre e São Paulo demonstrando prevalências de 50,5%, 42,5% e 31%, respectivamente, ao longo da vida. O estudo seguinte foi o Estudo epidemiológico da área de abrangência de São Paulo (ECA) e encontrou valores entre e 18,5% e 33,1% (2 bairros). Por fim, o Estudo de Envelhecimento e Saúde de Bambuí, Minas

Gerais, em que avaliou prevalências da fobia social, encontrando essa prevalência em 11,8% (13% nas mulheres e 10% nos homens) (VIANA; ANDRADE, 2012).

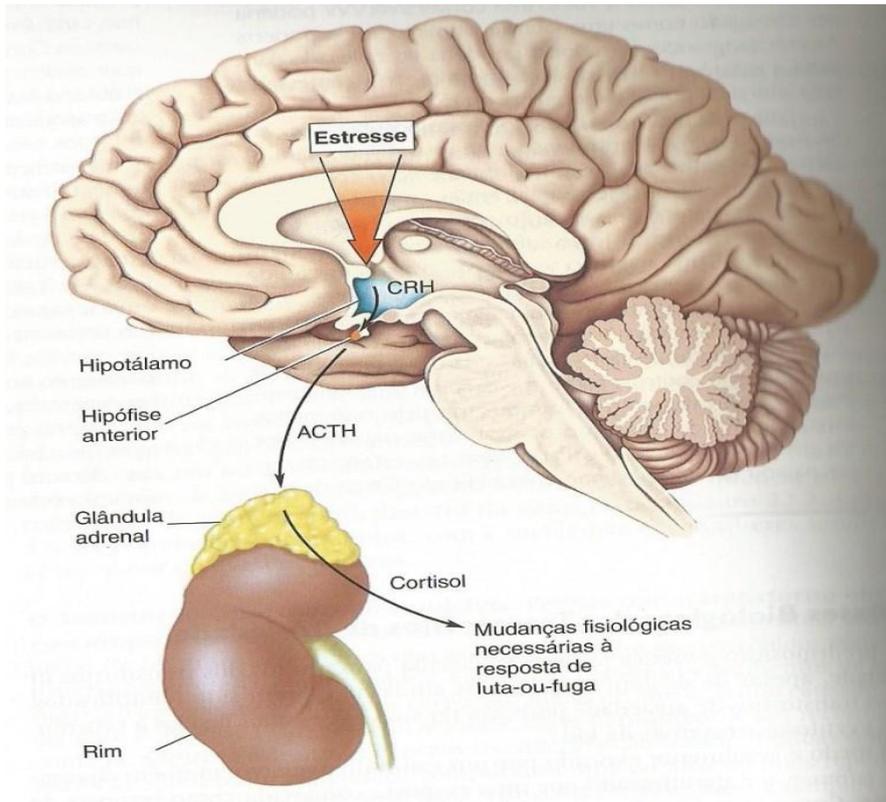
A ansiedade é caracterizada por uma expressão inadequada do medo, pois, o medo é uma resposta adaptativa as situações de perigo; é controlado pelo Sistema Nervoso Simpático desencadeando a resposta da luta-ou-fuga. Para que haja o medo deverá ocorrer um estímulo, conhecido como “estressor” e a resposta é regulada por meio do aprendizado. Esses transtornos medeiam uma resposta inadequada ao estressor, mesmo na ausência do “estressor” em algumas situações (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2008).

Segundo Bear, Connors e Paradiso (2008), os fatores genéticos e ambientais podem desencadear os transtornos da ansiedade. A ansiedade pode ser transitória que é o que acontece com as mulheres antes da menstruação, ou antes da submissão de um indivíduo a uma cirurgia, entretanto, a sensação generalizada e crônica de nervosismo acopladas a uma série de manifestações psicológicas e fisiológicas podem caracterizar a ansiedade patológica (LAKHAN; VIEIRA, 2010; BRAGA et al., 2010).

Vale salientar que esse transtorno não se restringe apenas à idade adulta e que a ansiedade na adolescência tem sido motivo de principal preocupação no âmbito da Saúde Mental. Tem sido verificada uma variação de prevalência entre 1,6 e 12,8 % de fobia social neste público. Entre os sexos, as meninas têm sido reconhecidas como detentoras de maior prevalência de transtornos da ansiedade, atribuindo-se causas biológicas e ambientais (NAIR et al., 2013).

O eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (Figura 1) possui papel central por orquestrar as respostas ao estresse, por meio do aumento na produção de cortisol - hormônio glicocorticoide produzido pelo córtex da adrenal e associado ao estresse. O núcleo paraventricular do hipotálamo libera o hormônio liberador de corticotropina (CRH) sobre a hipófise anterior, que irá atuar sobre as suprarrenais por meio da liberação do hormônio corticotrópico (ACTH) fazendo com que essa glândula libere cortisol em resposta ao estresse. Camundongos manipulados geneticamente para superexpressão do CRH apresentam aumento de comportamentos tido como “ansiosos”, pois quando os receptores deste hormônio são retirados os camundongos apresentam redução dessas reações (BEAR; CONNORS; PARADISO, 2008).

Figura 1 - Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal



Fonte: Bear; Connors; Paradiso, 2008.

O tratamento da ansiedade, de maneira geral, utilizado na Medicina Ocidental pode ser conduzido por meio de psicoterapia, medicações ansiolíticas, como os benzodiazepínicos e os antidepressivos. A terapia cognitivo-comportamental (TCC) e a farmacoterapia têm demonstrado bons resultados no tratamento dos transtornos da ansiedade. O diagnóstico e o tratamento têm sido importante no aspecto de Saúde Pública já que sua prevalência é considerada alta na população em geral e previnem-se, assim as comorbidades (D'EL REY; LACAVA; CARDOSO, 2007).

É importante triar a ansiedade em grupos específicos. Uma metanálise em que se pretendia verificar o risco de o indivíduo ter ansiedade por meio da comparação entre os grupos saudável (placebo) e grupo sobrevivente ao câncer, mesmo após 10 anos do diagnóstico, demonstrou maior prevalência de ansiedade neste último grupo. O estudo complementa que o medo da recorrência da doença pode causar uma má qualidade de vida e redução da capacidade funcional. A identificação e tratamento destes pacientes, bem como de seus familiares é de extrema importância (MITCHELL et al., 2013).

## 2.2 PASSIFLORA SPP.

O Brasil é o maior produtor de maracujá no mundo. Detém grande importância econômica, visto que dele se extrai o suco concentrado, são produzidas bebidas alcoólicas, sorvetes, medicamentos e chás. Nos últimos anos, a casca do maracujá vem sendo usada para tratamentos de emagrecimento e redução de colesterol e glicemia, devido à presença de fibras, como a pectina (SENA et al., 2009).

Maracujá é o nome dado, popularmente a diversas espécies do gênero *Passiflora* (Figura 2). As espécies de maior interesse comercial são o *P. edulis* fo. *flavicarpa* O. Deg. (maracujá-azedo ou amarelo), sendo o mais cultivado e comercializado no país devido à qualidade de seus frutos, *P. alata* Curtis (maracujá doce) que é exclusivamente consumido sob a forma de fruta devido a sua baixa acidez e seu sabor muito adocicado, são de formato oval ou periforme e sua casca é alaranjada e *P. edulis* fo. *edulis* (maracujá roxo) que pode ser consumido em forma de fruta ou suco, detém a casca púrpura após o processo de amadurecimento. Além destas, existem muitas outras espécies (ZERAİK et al. , 2010).

Figura 2 – Espécies de *Passiflora spp.*



Fonte: Sena et al., 2009; Valentini, 2012; Aloelive, 2012. Da direita para esquerda: *P. edulis* fo. *flavicarpa* O. Deg. (maracujá-azedo ou amarelo), *P. alata* Curtis (maracujá doce), *P. edulis* fo. *edulis* (maracujá roxo).

Outras espécies têm sido bastante pesquisadas e utilizadas no tratamento/cura de doenças, destacando-se as suas ações sobre o Sistema Nervoso Central. Como a planta possui diversas partes como folhas, raízes, flores, caule e frutos e suas respectivas formas de preparações como extratos, chás, sucos, por exemplo, as funções desempenhadas pela planta variam dependendo da parte descrita.

A espécie mais relatada é a *Passiflora incarnata* Linneaus que detém propriedades depressoras do Sistema Nervoso Central (SNC) atuando nos distúrbios da ansiedade, na sedação e convulsão. A *Passiflora alata* e a *Passiflora caerulea* foram descritas com propriedades ansiolíticas e sedativas. A última espécie tem sido descrita também como

vermífugo e antiespasmódico, sendo sua raiz descrita como diurética e as folhas com potencial antiemético (DHAWAN; DHAWAN; SHARMA, 2004; TABACH; MATTEI; CARLINI, 2009).

O fruto do maracujazeiro é composto de casca, polpa e semente. Uma de suas funções de destaque é o seu papel como agente antioxidante, devido aos compostos polifenólicos (flavonoides). O extrato liofilizado da casca já demonstrou efeito anti-inflamatório em camundongos. Os sucos das espécies *P. edulis* (variedade não especificada) e *P. edulis* fo. *flavicarpa* foram tidos como possíveis ansiolíticos em camundongos em um estudo de 1975 e seu efeito foi atribuível à presença de alcaloides harmônicos e flavonoides (ZERAİK et al., 2010).

Ainda, de acordo com Zeraik (2010), a casca do maracujá é rica em vitaminas, sais minerais e fibras solúveis, como a pectina, que pode prevenir muitas doenças. Seu extrato seco é visto como benéfico na redução glicêmica. E sua casca demonstrou efeito anti-hipertensivo em ratos espontaneamente hipertensos (via redução da excitação de neurônios gabaérgicos e ação vasodilatadora dos polifenóis (luteolina)). Já as suas sementes são fontes de ácidos graxos essenciais, sendo o w-6 o ácido graxo majoritário. Pesquisas em animais apontaram efeitos na hipercolesterolemia.

As partes aéreas têm sido muito utilizadas na produção de fitoterápicos. Além de serem estudadas de forma individual, a associação de várias ervas numa única medicação é uma prática relativamente comum em vários países. Na França, o Euphytose<sup>®</sup> que é uma associação de *Passiflora incarnata*, *Valeriana officinalis*, *Crataegus oxyacantha* e outras três plantas é utilizado no tratamento da ansiedade. Vale salientar que antes desses tipos produtos adentrarem no mercado, estudos prévios de eficácia e segurança, quanto à toxicidade devem ser desenvolvidos com as ervas isoladas. Além disso, deve-se garantir a inexistência da redução de sua eficácia a partir do agrupamento das ervas (TABACH; MATTEI; CARLINI, 2009).

O mecanismo de ação da *Passiflora* spp. encontra-se desconhecido, mas a inibição da monoamina oxidase (MAO) e a ativação dos receptores de ácido gama-aminobutírico (GABA) podem estar envolvidos (KYNRIS; COLEMAN; ROTHESTEIN, 2009). O GABA é o principal neurotransmissor inibitório e orquestra a excitabilidade neuronal. Durante momentos estressores ele age na interrupção dos circuitos neuronais. Os baixos níveis de GABA estão correlacionados com a ansiedade.

Devido à importante ação do GABA na ansiedade, as pesquisas têm focado elementos que o imitem ou aumentem suas concentrações (WEEKS, 2009). O último autor ainda relata

que os medicamentos sintéticos que ocasionam esses efeitos podem gerar dependência e que, por isso, tem crescido o interesse popular e científico por substâncias naturais que gerem os mesmo efeitos, só que com menos efeitos colaterais.

Outro produto composto de um aglomerado de ervas é o Maracugina<sup>®</sup>. O mesmo possui extratos secos de *Passiflora alata* (folha), *Erythrina mulungu* (casca) e de *Crataegus oxyacantha* (folha) nas concentrações de 25 mg, 12,5 mg e 12,5 mg, respectivamente (MEDICINANET, 2013).

Outros dois produtos encontrados no mercado compostos de extrato seco de *Passiflora incarnata* L., de forma isolada, apresentaram dose média de 300 mg em uma única cápsula, de acordo com suas bulas (BULAS.MED.BR, 2013a; BULAS.MED.BR, 2013b).

Um aspecto muito importante a ser avaliado é a toxicidade das substâncias quando serão administradas em seres humanos. Existe na literatura uma preponderância de investigações de toxicidade pré-clínica tornando os estudos de toxicidade em humanos escassos. Um estudo em que se objetivou verificar a toxicidade de extratos secos de folhas de *P. alata* Curtis em modelos experimentais verificou-se efeito genotóxico em doses que vão de 150 – 600 mg/kg de peso do animal, via oral, enquanto que a letalidade, parâmetros bioquímicos, histológicos e hematológicos, e sinais físicos gerais ocasionou uma toxicidade considerada baixa (BOEIRA et al., 2010).

Outro estudo utilizando o *P. incarnata* L. a 33,3 % de forma conjunta a outros dois tipos de ervas não demonstrou nenhum sinal de toxicidade nos animais (TABACH; RODRIGUES; CARLINI, 2009). Um estudo utilizando-se ratos machos e fêmeas administrando-se extrato metanólico de *P. edulis* Sims durante 28 dias não obteve efeitos tóxicos (ROJAS; DÍAZ, 2009).

Pesquisando-se sobre a toxicidade de extratos aquosos liofilizados de *Passiflora alata* Dryander e *Passiflora edulis* Sims sobre a reprodução de ratas Wistar obteve-se resultados negativos sob a dose de 800 mg/Kg de peso ao dia. Verificou-se que não houve alteração em nenhum aspecto reprodutivo avaliado (AMARAL; SCHENKEL; LANGELOH, 2001). Zeraik et al. (2010) relataram que os glicosídeos cianogênicos da polpa responsáveis pela toxicidade são encontrados em diversas espécies de maracujá, entretanto, quanto mais imaturo o fruto, maiores quantidades destes elementos. Então, o fruto maduro não apresentará toxicidade significativa.

Estudos de toxicidade em seres humanos são escassos. Um deles foi conduzido por meio da utilização de 30 g de farinha da casca do maracujá (*P. edulis*, f. *flavicarpa*) em voluntários saudáveis. O mesmo não demonstrou sinais de toxicidade indicando o seu uso em

outros estudos farmacológicos clínicos (MEDEIROS et al., 2009), o outro foi um relato de caso havendo o desenvolvimento de efeitos adversos (náuseas, vômitos, sonolência e episódios de taquicardia ventricular), embora tenha sido pela ingestão crônica de *P. incarnata* Linneaus (FISHER; PURCELL; LE COUNTER, 2000).

Os efeitos tranquilizantes e calmantes advindos das partes aéreas da *Passiflora edulis* vêm do sinergismo dos flavonoides, como a vitexina e alcaloides, promovendo ações depressoras do Sistema Nervoso Central (SNC). Os estudos farmacodinâmicos suportam o seu uso como ansiolítico e sedativo. Algumas investigações *in vitro* demonstraram afinidade de seus flavonoides aos receptores de benzodiazepínicos. Outro estudo *in vitro* demonstrou sua afinidade com receptores GABA A e B. E mais recentemente, a molécula de benzoflavona tri-substituída (BZF) foi descoberta como efetora na ansiedade. A mesma atua na inibição da conversão de testosterona a estrogênio, restabelecendo os níveis normais de testosterona. A testosterona em níveis baixos ocasiona a sintomatologia da ansiedade e insônia (DHAWAN, 2003; BULAS.MED.BR, 2013a; BULAS.MED.BR, 2013b).

Zeraik et al. (2010) demonstraram em seu estudo que muitas das substâncias com potencial ansiolítico, como os flavonoides c-glicosídeos e alcaloides e seus respectivos subtipos foram encontrados na casca, polpa e folhas da planta.

A maioria dos estudos encontrados que avaliaram o efeito ansiolítico do *P. edulis* spp. utiliza-se o extrato dessa erva. Muitos herbalistas acreditam que ingredientes isolados têm efeitos clínicos mais fracos do que extratos de plantas inteiras (RODRIGUEZ-FRAGOZO et al., 2008).

De acordo com a Farmacopeia Brasileira, extrato é um preparado de consistência líquida, sólida ou intermediária, obtido a partir de material animal ou vegetal. A matéria-prima utilizada no preparo do extrato pode sofrer tratamento preliminar, como, inativação de enzimas, moagem ou desengorduramento. Pode ser obtido por percolação, maceração ou outro método adequado e validado, utilizando como solvente álcool etílico, água ou outro solvente adequado. Após a extração, materiais indesejáveis podem ser eliminados. Para a obtenção do extrato seco deve-se retirar o solvente por meio de uma evaporação (BRASIL, 2010).

O caráter multiconstituinte dos medicamentos fitoterápicos brutos requer testes de eficácia mais complexos para os componentes purificados. No entanto, é necessário caracterizar quimicamente plantas e extratos objetivando determinar em estudos pré-clínicos a eficácia assim como a toxicidade e para estabelecer se existe atividade biológica em ensaios clínicos (RODRIGUEZ-FRAGOZO et al., 2008).

### 2.3 EFEITO ANSIOLÍTICO DA PASSIFLORA SPP.

O uso de espécies vegetais com finalidade terapêutica é verificado desde o início da civilização. Tal prática evoluiu e hoje, o uso de produtos naturais, e em especial de plantas medicinais tem sido motivo de preocupação por parte dos cientistas, pois, têm sido utilizadas indiscriminadamente, e além do mais, por meio da automedicação e tidos como indispensáveis a boa saúde (BEZERRA et al., 2006).

O conhecimento da farmacologia e toxicologia de produtos derivados de ervas por parte dos profissionais de saúde encontra-se limitado e pouco difundido; deve haver um maior incentivo por parte governamental e mais pesquisas devem ser realizadas, pois cada espécie possui inúmeros fitoconstituintes ativos e sua maioria ainda não identificada (RODRIGUEZ-FRAGOZO et al., 2008).

Muitos estudos pré-clínicos envolvendo a *Passiflora* spp. têm a atestado como promotora de efeitos ansiolíticos (labirinto em cruz elevado-principal modelo animal de ansiedade) em camundongos com doses que variam de 75 a 300mg/Kg de peso, com um efeito máximo à 125 mg/Kg de peso. A explicação cabível para que doses mais elevadas não surtam efeitos seja o fato de haver um mascaramento pelas propriedades calmantes da *Passiflora incarnata* L. (NAGAN; CONDUIT, 2011).

Zeraik et al. (2010) citam um estudo de Lutomski e colaboradores produzido em 1975 em que se administraram o suco do maracujá (*P. edulis* e *P. edulis* Fo. *Flavicarpa*) em camundongos para verificar seu possível efeito ansiolítico e observou-se efeito tranquilizante, por meio da redução da movimentação espontânea dos animais, redução da irritabilidade e aumento do tempo na busca por alimentos. Os autores remetem tal efeito aos alcaloides harmônicos e flavonoides presentes no fruto.

As espécies do gênero *Passiflora* como a *Passiflora incarnata* L., *P. alata* Curtis (única inserida na Farmacopeia Brasileira), *P. coerulea* L. e *P. edulis* Sims são tradicionalmente utilizadas na Medicina tradicional da Europa e Américas devido a seus efeitos ansiolíticos e sedativos (CARLINI, 2003).

Uma das principais investigações dos efeitos da *P. incarnata* na ansiedade foi o de Akhondzadeh et al. (2001) caracterizado como estudo clínico, randomizado e controlado em que se avaliaram o uso do extrato da *P. incarnata* no tratamento do transtorno da ansiedade generalizada (n=32). Foram obtidos resultados semelhantes entre os grupos tratados com o oxazepam (30 mg/dia) e com o medicamento a base de extrato da *P. incarnata* (45 gotas/dia), durante quatro semanas. O último grupo apresentou melhor desempenho no trabalho. O grupo

do maracujá apresentou menos efeitos adversos do que a medicação sintética. O instrumento avaliador da ansiedade foi a Escala de Ansiedade de Hamilton.

Muitos indivíduos passam por situações possíveis causadoras de ansiedade, como por exemplo, antes da submissão a uma cirurgia. Um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego e placebo-controlado foi realizado com pacientes (n=60) que iriam se submeter a uma anestesia local para a realização de uma cirurgia. Trinta pacientes receberam meia hora antes da anestesia 700 mg/5mL de extrato aquoso da *P. incarnata* Linneaus e os outros 30 receberam 5 mL de água mineral. Ambos foram avaliados quanto à ansiedade por meio do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). Os autores concluíram que a administração desse extrato antes da anestesia inibe o aumento da ansiedade não alterando as funções psicomotoras, o nível de sedação ou alterações hemodinâmicas (ASLANARGUN et al., 2012).

Aslanargun et al. (2012) relatam que o IDATE consiste em avaliar a ansiedade sob dois ângulos. A ansiedade momentânea, que pode ser modificada por meio de alterações ambientais (IDATE-E) e a ansiedade característica da personalidade do indivíduo (IDATE-T).

Um ensaio clínico, randomizado, placebo-controlado conduzido com 60 pacientes em pré-operatório em que se utilizaram o *Passiflora incarnata* L. numa dose de 500 mg via oral para avaliar a ansiedade pré-operatória, administrado 90 minutos antes da cirurgia, resultou em uma redução da ansiedade sem induzir a sedação. O instrumento utilizado para avaliar a ansiedade foi a Escala de Classificação Numérica (NRS) (MOVAFEGH et al., 2008).

Estudos conduzidos em humanos, investigando os efeitos do maracujá sobre a ansiedade, são escassos na literatura. Faltam estudos controlados que avaliem o tratamento de alguma patologia da ansiedade. A maioria das investigações se propôs a avaliar a ansiedade em camundongos e, mesmo assim, utilizou extratos da folha. Os estudos conduzidos com humanos se limitaram em relação às variáveis avaliadas.

### 3 METODOLOGIA

#### 3.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

O estudo desenvolvido se caracteriza como sendo experimental (ensaio clínico), randômico, duplo-cego, placebo-controlado.

#### 3.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO

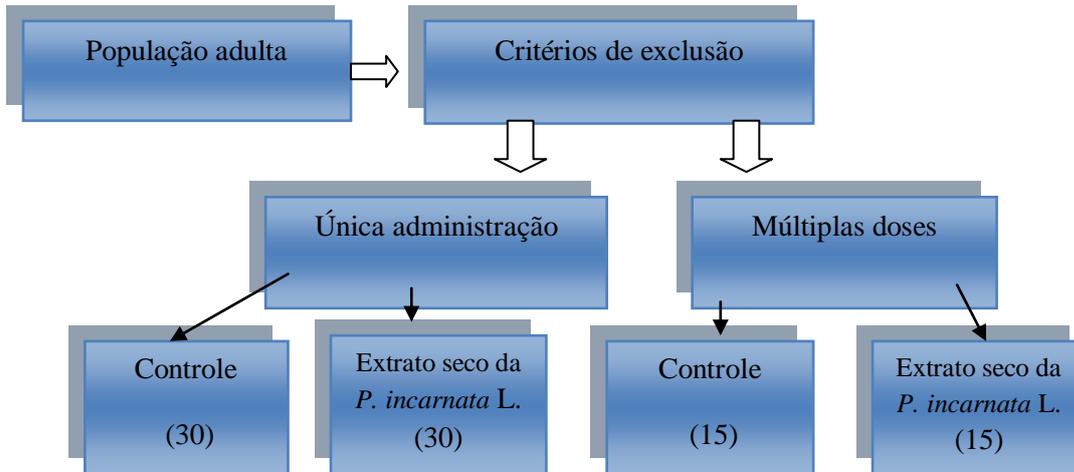
A população do estudo foi constituída por estudantes universitários adultos saudáveis entre 24 e 31 anos, de ambos os sexos. A amostra foi constituída por 90 indivíduos que passaram por uma avaliação prévia quanto aos critérios de exclusão por meio do preenchimento do formulário de participação na pesquisa (Apêndice A) que era encaminhado via rede social (*Facebook*) e e-mails. Dos 110 convites enviados, apenas 20 se negaram a participar ou foram excluídos devido aos critérios de exclusão. Sua caracterização foi realizada por meio de informações obtidas pelo formulário de caracterização da amostra (Apêndice B).

Desses 90 indivíduos, 60 foram submetidos a uma única administração da substância experimental e os outros 30 foram submetidos a um tratamento durante o período de 6 dias. Assim, estabeleceram-se dois grupos placebo e dois grupos experimentais (Esquema 1). A amostragem foi baseada em estudos prévios que utilizaram semelhante tamanho amostral e obtiveram resultados positivos (MOVAFEGH et al., 2008; ASLANARGUN et al., 2012).

A randomização foi escolhida, pois, esse processo envolve determinar a alocação nos subgrupos por meio de números obtidos por sorteio, ao invés de características da amostra ou preferência dos participantes. Foi realizada por meio de sorteio, através de uma associação prévia de cada grupo a um número de 1 a 4. Assim, as quatro primeiras pessoas seriam decisivas quanto às alocações posteriores dos indivíduos nos grupos.

Os indivíduos que estavam aptos a participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice C).

Esquema 1- Configuração dos indivíduos nos grupos.



### 3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos, com faixa etária entre 18 e 59 anos, autodenominados saudáveis, que residissem em João Pessoa-PB e que assinaram TCLE. Foram excluídos, indivíduos que apresentassem qualquer transtorno somático ou psíquico diagnosticado; gestantes; indivíduos em uso crônico de medicamentos, incluindo medicamentos/substâncias que interferissem no grau de ansiedade.

### 3.4 DESENVOLVIMENTO DO EXPERIMENTO

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Fisiologia Humana do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba. Todos os indivíduos selecionados para a pesquisa receberam explicação verbal dos procedimentos e assinaram o TCLE, onde constam todas as informações relativas ao estudo, bem como a autorização da publicação dos resultados obtidos, sendo resguardada a sua identificação.

O documento foi redigido conforme as normas de pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução 466/12, do Conselho Nacional da Saúde/ Ministério da Saúde (CNS/MS). Foi assinado em duas vias uma ficou com o pesquisador e a outra com o participante. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba sob protocolo número 070/14 (Anexo A).

### **3.4.1 Indução da ansiedade humana experimental**

A ansiedade humana experimental foi induzida através do Teste de Simulação de Falar em Público (SFP), elaborado por McNair et al. (1982), modificado e validado no Brasil por Guimarães, Zuardi e Graeff (1988). Estudos epidemiológicos revelaram que o medo de falar em público é uma das maiores fobias que afetam as pessoas, sendo altamente prevalente entre estudantes (BRUNELLO et al., 2000). Este modelo provoca ansiedade pelo ato de colocar o voluntário para falar diante de uma videocâmara.

A ansiedade induzida e o efeito produzido pelas substâncias utilizadas no experimento podem, então, ser avaliados mediante o uso de escalas psicométricas e medidas fisiológicas (GARCIA-LEAL et al., 2005; GRAEFF, 2007).

O experimento foi composto por cinco momentos: (B) Basal, (A) Estressora, (S1) Discurso 1, (S2) Discurso 2 e (F) Final. Basal: foi aplicado o IDATE-E e IDATE-T e foram mensuradas a Pressão Arterial (PA), Frequência Cardíaca (FC), Temperatura das Extremidades (TE) e Condutância Elétrica da Pele (CEP). Estressora: os voluntários foram informados que terão que fazer um discurso improvisado, cujo tema envolve episódios que mais provocaram ansiedade durante as suas vidas. Eles tiveram dois minutos para preparar e quatro minutos para realizar o discurso que foi registrado por uma câmera de vídeo e com a promessa de que seria analisado posteriormente. Antes de cada voluntário iniciar o seu discurso as medidas fisiológicas e psicológicas foram mensuradas (IDATE-E, PA, FC, TE e CEP); Discurso 1 e Discurso 2: o discurso foi iniciado e interrompido após os dois minutos iniciais para preenchimento do IDATE-E; em seguida mais uma mensuração dos parâmetros fisiológicos e psicológicos (IDATE-E, PA, FC, TE e CEP) foi realizada; Final: quinze minutos após o término do discurso, as medidas fisiológicas e psicológicas (IDATE-E, PA, FC, TE e CEP) foram reavaliadas.

### **3.4.2 Medidas para avaliação da ansiedade**

Os voluntários foram avaliados quanto às medidas fisiológicas e psicológicas para avaliação da ansiedade antes e após a suplementação.

#### *3.4.2.1 Medidas fisiológicas para avaliação da ansiedade*

As medidas fisiológicas incluem mensuração de Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Frequência Cardíaca (FC), Temperatura das Extremidades

(TE) e Condutância Elétrica da Pele (CEP). Em conjunto essas medidas permitem investigar a ocorrência de possíveis alterações hemodinâmicas, térmicas e na perspiração de extremidades.

A mensuração dos parâmetros fisiológicos (CEP e TE) foi realizada através de um equipamento apropriado, o Fisiógrafo I-330-C2 Plus Clinical System<sup>®</sup> (Figura 3). A PAS, PAD e a FC foram aferidas por um esfigmomanômetro digital (Omrom, Brasil), (Figura 4), fixado no punho esquerdo do voluntário.

Figura 3 – Equipamento utilizado para realizar as medidas fisiológicas



Fonte: próprio autor.

Figura 4 – Esfigmomanômetro digital utilizado durante o experimento



Fonte: próprio autor.

A aferição da PA e FC foram realizadas tendo em vistas que a ansiedade provoca manifestações somáticas relacionadas à hiperatividade autonômica e à hiperventilação (BERNIK, 1999). A verificação da temperatura de extremidade foi realizada, haja vista a sua alteração ser um dos sintomas mais frequentes de ansiedade. A condutância elétrica da pele reflete a sudorese na palma da mão, que é um sintoma frequentemente identificado em estudos de ansiedade (SILVA; LEITE, 2000; ALMEIDA, 2009).

### 3.4.2.2 Medidas psicológicas para avaliação da ansiedade

As medidas psicológicas foram realizadas por meio da aplicação do Inventário de Ansiedade Traço – Estado (IDATE), (Anexo B), elaborado por Spielberg, Gorsuch e Lushene (1970), traduzido e validado para a língua portuguesa por Biaggio e Natalício (1979). O IDATE é um teste composto de dois questionários de auto-avaliação, o IDATE-Traço (IDATE-T) e o IDATE-Estado (IDATE-E).

Para a avaliação da ansiedade-traço, que é uma característica relativamente estável e depende do estilo de personalidade do indivíduo foi utilizado o IDATE-T (aplicado antes de começar a suplementação). Para avaliar a ansiedade-estado, que é a manifestação da ansiedade em função do momento vivenciado, foi aplicado o IDATE-E (em mais de um momento) (GRAEFF; GUIMARÃES, 2000).

### 3.4.3 Suplementação do extrato seco encapsulado de *Passiflora incarnata* L.

O extrato seco da *Passiflora incarnata* L., advindo de toda a planta, foi padronizado a um teor de 0,29% de vitexina, adquirido de uma farmácia de manipulação da cidade de João Pessoa-PB. O extrato e o placebo compunham cápsulas de 500 mg de aparência idêntica. As cápsulas de placebo continham substância inativa (amido).

Após as medidas basais, foram fornecidas a cada participante dos grupos da única administração uma cápsula. Os mesmos aguardaram 1 hora e meia e prosseguiram nas demais etapas experimentais, enquanto que os indivíduos dos grupos de múltiplas doses passaram pelas medidas basais e receberam 6 cápsulas devidamente rotuladas separadamente com todas as informações necessárias para as tomadas.

Os indivíduos foram orientados a ingerí-las com água como forma de padronização das tomadas e a manter seus hábitos de vida durante o período experimental. Em relação ao horário da(s) tomada(s), o momento da ingestão dos grupos da única administração dependia do horário marcado com o participante, enquanto que, os grupos das doses múltiplas eram orientados a tomar após o jantar. O indivíduo deveria tomar uma cápsula por dia, durante 6 dias. No sétimo dia ele retornava ao laboratório para prosseguir nas demais etapas experimentais. Os experimentos foram realizados no turno da manhã.

A dose escolhida e o tempo de espera foram embasados por outros estudos que utilizaram quantidades e tempo similares com a mesma substância. Não foram encontradas

evidências quanto a sua toxicidade e efeitos colaterais na dose escolhida (MOVAFEGH et al., 2008; ASLANARGUN et al., 2012).

Figura 5 – Cápsulas utilizadas no experimento



Fonte: próprio autor.

### 3.5 IDENTIFICAÇÃO DE EFEITOS COLATERAS

Um questionário específico sobre o aparecimento e as características de possíveis efeitos colaterais foi aplicado após o término do experimento, sendo respondido pelo próprio voluntário. A sintomatologia listada no instrumento foi baseada em todos os possíveis sintomas relatados na literatura avaliada para o desenvolvimento dessa investigação (Apêndice D).

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico GraphPad Prism (Version 6.00, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). A normalidade foi avaliada pelo teste D'Agostino-Pearson omnibus. No delineamento de única administração, os parâmetros fisiológicos PAS, PAD, FC, CEP, TE e psicológicos do IDATE-T e E foram comparados entre os grupos placebo e experimental pelo teste *t* (Student) ou correspondente não-paramétrico (U Mann-Whitney). Entre as fases de cada grupo para esses mesmos parâmetros foi utilizado o ANOVA de medidas repetidas de um fator, com post hoc de Bonferroni ou correspondente não-paramétrico (ANOVA de Friedman), com post hoc de Dunn's. Para verificação dos efeitos colaterais utilizou-se o teste exato de Fisher. Os dados foram analisados com nível de significância de 5% ( $P < 0,05$ ).

## REFERÊNCIAS

AKHONDZADEH, S. et al. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. **J. Clin. Pharm.**, v. 26, p.363-367, 2001.

ALEXANDRE, R. F.; GARCIA, F. N.; SIMÕES, C. M. O. Fitoterapia Baseada em Evidências. Parte 2. Medicamentos Fitoterápicos elaborados com Alcachofra, Castanha-da-Índia, Ginseng e Maracujá. **Acta Farm. Bonaer.**, v. 24, n.2, p. 310-314, 2005.

Aloelive. **Maracujá, o nativo fruto brasileiro do sono**. 2012. il. color. Disponível em: <<http://www.aloelive.com.br/Blog/maracuja-o-nativo-fruto-brasileiro-do-sono/>>. Acesso em 20 de outubro de 2013.

ALMEIDA, A.A.F. **Alterações psicofisiológicas e vocais em indivíduos submetidos ao teste de simulação de falar em público**. 2009.106f. Tese (Doutorado em Ciências). Universidade Federal de São Paulo, São Paulo

AMARAL, K. M.; SCHENKEL, E.; LANGELOH, A. Avaliação da Toxicidade Reprodutiva dos Extratos Aquosos Liofilizados de *Passiflora alata* Dryander e *Passiflora edulis* Sims em ratas Wistar. **Acta Farm. Bonaer.**, v. 20, n.3, p.215-20, 2001.

ASLANARGUN, P. et al. *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. **J. Anesth.**, v.26, p. 39-44, 2012.

BAXTER, A. J. et al. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. **Psychol. Med.**, v.43, p.897-910, 2013.

BEAR, M.F.; CONNORS, B.W.; PARADISO, M.A. **Neurociências: desvendando o sistema nervoso**. 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BERNIK, M. A. **Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 1999.

BEZERRA, J. A. F. et al. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de anastomose colônica em ratos: estudo morfológico e tensiométrico. **Acta Cirúr. Bras.**, v. 21, 2006.

BIAGGIO, A. M. B.; NATALÍCIO, L. **Manual para o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE)**. Rio de Janeiro : Centro Editor de Psicologia Aplicada-CEPA,1979.

BINELLI, C. et al. Eventos negativos na infância e ansiedade social em estudantes universitários. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 34, p. 69-80, 2012.

BOEIRA, J. M. Toxicity and genotoxicity evaluation of *Passiflora alata* Curtis (Passifloraceae). **J. Ethnopharmacol.**, v. 128, p. 526–532, 2010.

BULAS.MED.BR. Bula de Maracujá herbarium. 2013a. Disponível em: <<http://www.bulas.med.br/substancia/bula/11418/maracuja+herbarium.htm>>. Acesso em 24 de outubro de 2013.

BULAS.MED.BR. Bula de Sintocalmy. 2013b. Disponível em: <<http://www.bulas.med.br/substancia/bula/70758/sintocalmy.htm>>. Acesso em 24 de outubro de 2013.

BRAGA et al. Ansiedade Patológica: Bases Neurais e Avanços na Abordagem Psicofarmacológica. **Rev. Bras. Cienc. Saude**, v.14, n.2, p.93-100, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**. Brasília, 2010. 546 p. 2 v.

BRUNELLO, N. et al. Social phobia: diagnosis and epidemiology, neurobiology, comorbidity and treatment. **J. Affect.Disord.**, v.60, p. 61-74, 2000.

CARLINI, E. A. Plants and the central nervous system. **Pharmacol.Biochem.Behav.**, v. 75, p. 501 – 512, 2003.

CONNOR, K.M. et al. Mini-SPIN: a brief screening assessment for generalized social anxiety disorder. **Depress Anxiety**, v. 14,p. 137-140, 2001.

D'EL REY, G.J.F.; LACAVA, J.P.L.; CARDOSO, R. Consistência interna da versão em português do Mini-Inventário de Fobia Social (Mini-SPIN). **Rev. Psiq. Clín.**, v.34, n.6, p.266-269, 2007.

D'EL REY, G.J.F. et al. Terapia Cognitivo-Comportamental de Grupo no Tratamento da Fobia Social Generalizada. **Psicol.Argum**, v. 25, n. 50, p. 305-311, 2007.

DHAWAN, K. Drug/substance reversal effects of a novel trisubstituted benzoflavone moiety (BZF) isolated from *Passiflora incarnate* Linn.—a brief perspective. **Addict.Biol.**, v. 8, p. 379 – 386, 2003.

DHAWAN, K; DHAWAN, S; SHARMA, A. Passiflora: a review update. **J. Ethnopharmacol.**, v. 94, p. 1–23, 2004.

DSM-IV-TR – **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

FISHER, A. A.; PURCELL, P.; LE COUNTER, D. G. Toxicity of Passiflora incarnata L. **J. Toxicol. Clin. Toxicol.**, v. 38, n.1, p. 63-6, 2000.

GARCIA-LEAL, C.; PARENTE, A.C.B.V; DEL-BEM, C. M. et al. Anxiety and salivary cortisol in symptomatic and nonsymptomatic panic and healthy volunteers performing simulated public speaking. **Psychiatry Res.**, v.133, p. 239-252, 2005.

GRAEFF, F. G. Ansiedade experimental humana. **Rev. Psiquiatr. Clin.**, v.34, n. 5, p. 251-253, 2007.

GRAEFF, F.G.; GUIMARÃES, F.S. **Fundamentos de Psicofarmacologia**. São Paulo: Atheneu, 2000. 240p.

GUIMARÃES, F. S.; ZUARDI, A. W.; GRAEFF, F. G. Effect of chlorimipramine and maprotiline on experimental anxiety in humans. **J. Psychopharmacol.**, v. 1, n. 3, p. 184-192, 1988.

HARMER, C.J. Have No Fear: The Neural Basis of Anxiolytic Drug Action in Generalized Social Phobia. **Biol. Psychiatry**, v.73, p. 300–301, 2013.

HEBERT, J.D. et al. Treatment of Social Anxiety Disorder Using Online Virtual Environments in Second Life. **Behav. Ther.**, v. 44, p. 51–61, 2013.

HONMA, M. Hyper-volume of eye-contact perception and social anxiety traits. **Cons. Cogn.**, v. 22, p.167–173, 2013.

KHEIRBEK, M. A. et al. Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders. **Nat. Neurosci.**, v. 15, n. 12, 2012.

KYNRIS, E.; COLEMAN, E.; ROTHESTEIN, E. Natural Remedies for Anxiety Disorders. **Depress. Anxiety.**, v. 26, p. 259–265, 2009.

LAKHAN, S.E.; VIEIRA, K.F. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. **Nutr.J.**, v.9, n.42, p.1-14, 2010.

LEICHSENDRING, F. et al. Psychodynamic Therapy and Cognitive-Behavioral Therapy in Social Anxiety Disorder: A Multicenter Randomized Controlled Trial. **Am. J. Psychiatry**, v. 170, n.7, p. 759-767, 2013.

MANFRO, C. et al. Relação entre fobia social adulto e ansiedade na Infância. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v.25, n.2, p.1-5, 2003.

MCNAIR, D. M. et al. Simulated public speaking as a model of clinical anxiety. **Psychopharmacology**, v. 77, n. 1, p. 7-10, 1982.

MEDEIROS, J. S. et al. Ensaios toxicológicos clínicos da casca do maracujá-amarelo (*Passiflora edulis*, f. *flavicarpa*), como alimento com propriedade de saúde. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v.19, p. 394-399, 2009.

MEDICINANET. Bula Maracugina. 2013. Disponível em: <<http://www.medicinanet.com.br/bula/3232/maracugina.htm>>. Acesso em 24 de outubro de 2013.

MITCHELL, A.J. et al. The legacy of cancer on depression and anxiety. **Lancet Oncol.**, v.14, p.721-732, 2013.

MOVAFEGH, A. et al. Preoperative Oral *Passiflora Incarnata* Reduces Anxiety in Ambulatory Surgery Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. **Anesth. Analg.**, v. 106, n. 6, p. 1728-1732, 2008.

NAIR, M.K.C. et al. ADad 3: The Epidemiology of Anxiety Disorders Among Adolescents in a Rural Community Population in India. **Indian J. Pediatr.**, 2013.

NAGAN, A; CONDUIT, R. A Double-blind, Placebo-controlled Investigation of the Effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) Herbal Tea on Subjective Sleep Quality. **Phytother. Res.**, v. 25, p.1153–1159, 2011.

NARDI, A. E.; FONTENELLE, L. F.; CRIPPA, J. A. S. Novas tendências em transtornos de ansiedade. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 34. 2012.

OSTROVSKY, N.W. et al. Social anxiety and disordered overeating: An association among overweight and obese individuals. **Eat.Behav.**, v. 14, p. 145–148, 2013.

OMS-Organização Mundial de Saúde. **CID-10 Classificação de transtornos Mentais e de comportamento da CID 10: descrições clínicas e diretrizes diagnósticas**. Porto Alegre: Artmed, 1993.

RODRIGUEZ-FRAGOZO, L. et al. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, v. 227, p. 125-135, 2008.

ROJAS, J.; DÍAZ, D. Evaluación de la toxicidad del extracto metanólico de hojas de *Passiflora edulis* Sims (maracuyá), en ratas. **An. Fac. med.**, v. 70, n.3, p.175-80, 2009.

SENA et al. Neuropharmacological Activity of the Pericarp of *Passiflora edulis* flavicarpa Degener: Putative Involvement of C-Glycosylflavonoids. **Exp. Biol.Med.**, p. 967-975, 2009.

SILVA, F.T.; LEITE, J.R. Physiological modifications and increase in state anxiety in volunteers submitted to the stroop color word interference test: a preliminary study. **Physiol. Behav.**, v.70, p.113-118, 2000.

SPIELBERGER, C.D., GORSUCH, R.L.; LUSHENE, R.E. **Inventário de Ansiedade Traço-Estado**. Rio de Janeiro: CEPA, 1979.

TABACH R.; MATTEI, R.; CARLINI, E.L. Avaliação farmacológica do produto fitoterápico - CPV (extrato seco de *Crataegus oxyacantha* L., *Passiflora incarnata* L. e *Valeriana officinalis* L.) em animais de laboratório. **Rev. Bras. Farmagn.**, v.19, p. 255-260, 2009.

TABACH, R.; RODRIGUES, E.; CARLINI, E. A. Preclinical toxicological assessment of a phytotherapeutic product – CPV (based on dry extracts of *Crataegus oxyacantha* L., *Passiflora incarnata* L., and *Valeriana officinalis* L.). **Phytother. Res.**, v. 23, p. 33–40, 2009.

VALENTINI, J. **Passiflora alata, o maracujá doce**. 2012. Il.color. Disponível em:< <http://www.deverdecasa.com/2012/09/passiflora-alata-o-maracuja-doce.html>>. Acesso em 20 de outubro de 2013.

VIANA, M.C.; ANDRADE, L.H. Lifetime Prevalence, Age and Gender Distribution and Age-of-Onset of Psychiatric Disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: Results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. **Rev. Bras. Psiquiatr.** v. 34, p 249-260, 2012.

VIANA, M.C. et al. São Paulo Megacity Mental Health Survey – A population-based epidemiological study of psychiatric morbidity in the São Paulo Metropolitan Area: aims, design and field implementation. **Rev. Bras.Psiquiatr.**v.31, n.4, p.375-86, 2009.

WEEKS, B. S. Formulations of dietary supplements and herbal extracts for relaxation and anxiolytic action: Relarian™. **Med. Sci. Monit.**, v.15,n.11, p. 256-262, 2009.

ZERAIK, M.L. et al. Maracujá: um alimento funcional? **Rev. Bras. Farmagn.**, v.20, n.3, p.459-471, 2010.

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE TRIAGEM

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO

**Projeto de Mestrado: Efeitos Psicofisiológicos da Suplementação de *Passiflora incarnata* L.**

Investigador: Janilson Avelino da Silva

Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Liana Clébia Soares Lima de Moraes

Co-Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Caliandra Maria Bezerra Luna Lima



Nome: \_\_\_\_\_

Contato: \_\_\_\_\_

Código: \_\_\_\_\_

### TRIAGEM

Responda as questões a seguir:

1. Sexo: Masculino ( ) Feminino ( )

Se for **homem**, passe para a **questão 5**.

2. Você está grávida? Sim ( ) Não ( )

3. Você teve filho recentemente? Sim ( ) Não ( )

4. Você está amamentando? Sim ( ) Não ( )

5. Você possui algum problema de saúde diagnosticado por médicos (incluindo problemas psicológicos)? Sim ( ) Não ( )

Se, sim, qual (is)? \_\_\_\_\_

6. Você usa algum medicamento de uso contínuo (uso durante longos períodos)?

Sim ( ) Não ( )

Se, sim, qual (is)? \_\_\_\_\_

7. Você usa algum *medicamento* para estresse, nervosismo, ansiedade ou algum outro problema psicológico? Sim ( ) Não ( )

Se, sim, qual (is)? \_\_\_\_\_

8. Você usa algum *suplemento* para estresse, nervosismo, ansiedade ou algum outro problema psicológico? Sim ( ) Não ( )

Se, sim, qual (is)? \_\_\_\_\_

9. Você ingere maracujá? Sim ( ) Não ( )

Se respondeu **sim**, continue nas **questões 10 e 11**. Se respondeu **não** passe para a **questão 12**.

10. Qual o formato do maracujá? Farinha ( ) Suco ( ) Doce ( ) Extrato ( )

Outro ( ) Qual? \_\_\_\_\_

11. Você consome com que frequência?

( ) Ocasionalmente ( ) Uma vez por semana ( ) Três vezes por semana ( ) Todos os dias

12. Você tem alguma alergia ao maracujá? Sim ( ) Não ( )

13. Você tem alguma intolerância ao maracujá? Sim ( ) Não ( )

## APÊNDICE B – FORMULÁRIO PARA CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO  
**Projeto de Mestrado: Efeitos Psicofisiológicos da Suplementação de *Passiflora incarnata* L.**  
Investigador: Janilson Avelino da Silva  
Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Liana Clébia Soares Lima de Moraes  
Co-Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Caliandra Maria Bezerra Luna Lima



### CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

1. Código de Identificação: \_\_\_\_\_
2. Data de nascimento: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_
3. Idade: \_\_\_\_\_
4. Peso: \_\_\_\_\_
5. Altura: \_\_\_\_\_
6. Estado civil: ( ) Solteiro ( ) Casado ( ) Viúvo ( ) União estável  
( ) Outro. Qual? \_\_\_\_\_
7. Cor/Raça: ( ) Branca ( ) Preta ( ) Parda ( ) Amarela ( ) Indígena
8. Religião: \_\_\_\_\_
9. Escolaridade:
  - ( ) Ensino básico incompleto
  - ( ) Ensino básico completo
  - ( ) Ensino fundamental incompleto
  - ( ) Ensino fundamental completo
  - ( ) Ensino médio incompleto
  - ( ) Ensino médio completo
  - ( ) Ensino superior incompleto
  - ( ) Ensino superior completa
  - ( ) Pós-graduação incompleta
  - ( ) Pós-graduação completa
10. Profissão (Se estudante indicar curso e período): \_\_\_\_\_
11. Renda familiar:
  - ( ) até 1 salário mínimo
  - ( ) de 1 a 3 salários mínimos
  - ( ) de 3 a 5 salários mínimos
  - ( ) de 5 a 7 salários mínimos
  - ( ) de 7 a 9 salários mínimos
  - ( ) mais de 9 salários mínimos
12. Você pratica atividade física? ( ) Sim ( ) Não  
Apenas se respondeu **sim**, continue nas questões a seguir.
13. Que modalidade(s) física você pratica? \_\_\_\_\_
14. Quantos dias na semana? \_\_\_\_\_
15. Qual a duração em horas? \_\_\_\_\_
16. Há quanto tempo pratica? \_\_\_\_\_

## APÊNDICE C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
 CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO  
**Projeto de Mestrado: Efeitos Psicofisiológicos da Suplementação de *Passiflora incarnata* L.**  
 Investigador: Janilson Avelino da Silva  
 Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Liana Clébia Soares Lima de Moraes  
 Co-Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Caliandra Maria Bezerra Luna Lima



### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado (a),

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar os efeitos da suplementação do maracujá no organismo por meio da administração de uma cápsula com o extrato seco de *Passiflora incarnata* L. advindo da planta inteira. Está sendo desenvolvida por Janilson Avelino da Silva, nutricionista e mestrando do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição – Nutrição Clínica – UFPB, sob orientação da Orientadora Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Liana Clébia Soares Lima de Moraes e Co-Orientadora Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Caliandra Maria Bezerra Luna Lima, ambas farmacêuticas.

Solicitamos sua colaboração para participar dos procedimentos necessários para realização do estudo. Durante a pesquisa deverão ser preenchidos formulários e serão realizadas medidas fisiológicas por meio de um equipamento específico que avaliará por meio de eletrodos a temperatura das extremidades corporais e a condutância elétrica da pele; serão também avaliadas a frequência cardíaca e a pressão arterial; e variáveis psicológicas por meio de questionários.

Estes procedimentos não trarão riscos previsíveis para os participantes, tendo como benefícios prover tratamentos futuros de baixo custo e de fundamental importância baseados no uso do maracujá, especialmente para problemas que não sejam suficientemente graves para justificar tratamento medicamentoso ou quando a intervenção medicamentosa deve ser evitada.

Seus dados serão mantidos em sigilo e serão contabilizados apenas em conjunto. Sua participação é voluntária e você pode se recusar a participar desta pesquisa a qualquer momento. Para isto, basta que antes, durante ou após o experimento informe oralmente ao pesquisador. No entanto, sua participação é de fundamental importância, pois contribuirá muito para a realização do nosso trabalho. Os resultados desta pesquisa podem ser publicados em artigos, congressos e em outros eventos científicos, nos quais sua identidade permanecerá anônima.

**Tendo sido esclarecido (a) sobre os objetivos desse estudo e sobre o sigilo em relação aos dados referentes à minha participação, bem como ao meu direito de dispensa a qualquer momento em minha participação sem qualquer prejuízo ou ônus, aceito participar desta pesquisa.**

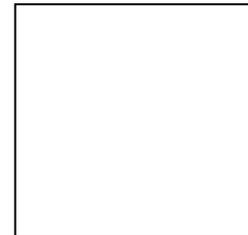
Nome completo: \_\_\_\_\_

Código de Identificação: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do Participante da Pesquisa

\_\_\_\_\_  
 Assinatura de Testemunha

\_\_\_\_\_  
 Assinatura do Pesquisador Responsável



Contatos do Pesquisador: Janilson Avelino da Silva

E-mail: janilsonsilva@globomail.com

Telefones: (83) 8780-6723

Para outras informações entrar em contato:

Comitê de Ética e Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da UFPB - (83) 3216 7791

## APÊNDICE D - QUESTIONÁRIO SOBRE REAÇÕES ADVERSAS



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
 CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO  
**Projeto de Mestrado: Efeitos Psicofisiológicos da Suplementação de *Passiflora incarnata* L.**  
 Investigador: Janilson Avelino da Silva  
 Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Liana Clébia Soares Lima de Moraes  
 Co-Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Caliandra Maria Bezerra Luna Lima



### QUESTIONÁRIO SOBRE EFEITOS COLATERAIS

Código de Identificação: \_\_\_\_\_

Instruções: A seguir serão apresentadas uma série de reações. Marque (+) naquela(s) em que você apresentou a reação e um (-) naquela(s) em que você não apresentou após a ingestão da cápsula.

Reações	Ocorrência = + Não-ocorrência = -
<b>Psiquiátricas</b>	
Confusão mental	
Alucinações / visões	
Desorientação	
Ansiedade	
Sonolência	
Insônia	
Agitação	
Nervosismo	
Irritabilidade	
<b>Gastrintestinais</b>	
Náuseas	
Vômitos	
Falta de apetite	
Diarréia	
Aftas	
Cólicas intestinais	
Gosto estranho na boca	
<b>Cardiovasculares</b>	
Dor de cabeça	
Palpitações	
Aceleração no coração	
Dor no peito	
Queda de pressão	
Aumento da pressão	
<b>Anticolinérgicos</b>	
Boca seca	
Narinas secas	
Perturbação visual	
Prisão de ventre	
<b>Neurológicos</b>	
Formigamentos	
Zumbidos	
<b>Falta de coordenação motora</b>	
Tonturas	
Cefaléia	
<b>Cutâneos</b>	
Manchas	
Coceiras	
Outros (descrever)	

## APÊNDICE E – ARTIGO 1

**Revista: Neurobiologia (Qualis para Nutrição: B2)**  
**Situação: submetido**

## Title:

Systematic review of passion fruit (*Passiflora incarnata*) anxiolytic effects in clinical studies

## Short Title:

Passion fruit anxiolytic effects

Number of words: 1680

## Authors:

Janilson Avelino da Silva (correspondent)

Nutritionist. Master's student at the Graduate Program in Nutrition Sciences at the Federal University of Paraíba. João Pessoa, PB, Brazil.

Address: Walfredo Macedo Brandão Street, 822, 101 Apt. Jardim Cidade Universitária, João Pessoa, Paraíba, Brazil. Zip Code: 58.052-200. Telephone: (83) 8780-6723. E-mail: janilsonsilva@globomail.com

Jandilson Avelino da Silva

Psychologist. Doctoral student at the Graduate Program in Psychology at the Federal University of Paraíba. João Pessoa, PB, Brazil.

Vanessa Resende de Luna

Nutritionist. Master's student at the Graduate Program in Nutrition Sciences at the Federal University of Paraíba. João Pessoa, PB, Brazil.

Liana Clébia Pordeus de Morais

Pharmacist. Professor at the Graduate Program in Natural Products and Synthetic Bioactive at the Federal University of Paraíba. João Pessoa, PB, Brazil.

Caliandra Maria Bezerra Luna Lima

Pharmacist. Professor at the Graduate Program in Natural Products and Synthetic Bioactive at the Federal University of Paraíba. João Pessoa, PB, Brazil.

## Abstract

**Objective:** To gather current clinical trials in the literature about the passion fruit (*Passiflora* spp.) use in the treatment of anxiety reduction due to its possible psychopharmacological effect. **Methods:** We performed a systematic search in MEDLINE/PubMed and PsycINFO electronic indexing databases in which three articles were selected. **Results:** The results reflected in the reduction of anxiety scores obtained by psychometric scales due to passion fruit use, thereby demonstrating its effectiveness. Studies on this review focused on the quantity control of tri-substituted benzoflavone (BZF) in the experimental substance, which was seen as effector in anxiety. **Conclusion:** It was evident that studies conducted in humans by investigating the effects of passion fruit on anxiety are scarce, despite the long history of its use by individuals.

**Keywords:** Passion fruit, *Passiflora incarnata*, anxiety, treatment, systematic review

## Introduction

Anxiety disorders are the most prevalent (25% according Kheirbek, Klemenhagen, Sahay, & Hen<sup>1</sup> 2012) and economically costly in the context of mental disorders, however, these are among the most commonly underdiagnosed and undertreated<sup>2</sup>. Anxiety, in its natural form, is considered a "normal" emotional reaction in people's lives, serving as a protective mechanism, however in its pathological presentation it is characterized by a feeling of persistent worry that hinders the individual's ability to relax<sup>3</sup>.

According to Braga *et al.*<sup>4</sup> anxiety comprises emotional and behavioral factors through the manifestation of fear, insecurity, apprehensive anticipation, catastrophic thinking, increased wakefulness and alertness. Similarly, it also comprises physiological factors through the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, leading to neurovegetative symptoms such as insomnia, tachycardia, pallor, increased perspiration, muscle tension, trembling, dizziness, intestinal disorders, among others.

The impact of anxiety on the health of individuals is not restricted to constant tension. It covers a greater risk of cardiovascular and cerebrovascular diseases and can cause numerous other health problems<sup>5</sup>. Anxiety affects individual's quality of life and productivity, and in the early stages of life it may substantially disrupt their personal and social development. The increment of innovative and effective therapies for treating anxiety can bring important benefits for society<sup>1</sup>.

Therefore, researchers have invested in forms taken as natural to treat or ameliorate the symptomatology of anxiety such as the use of herbs. Kava, St. John's Wort and Passiflora spp. are the plants with anxiolytic potential being studied more frequently lately<sup>6,5,7,8</sup>.

Passiflora spp. stands out amongst these plants as it is the most known and used plant as a tranquilizer in folk wisdom. Passion fruit is the popular name for several species of the genus Passiflora. This fruit's leaves extract, of great economic and commercial interest, has been used in most studies. It holds compounds that stand out among others such as polyphenols, polyunsaturated fatty acids, fiber and other substances<sup>9</sup>.

Given the above, the purpose of this study is to gather current clinical trials in the literature addressing the use of passion fruit in reducing symptoms of anxiety due to their possible psychopharmacological effect. Passion fruit can be especially important in cases where these symptoms are not severe enough to justify medical treatment or when the drug intervention shall be avoided.

## Methods

For this study we performed a systematic search in MEDLINE/PubMed and PsycINFO electronic indexing databases by using the descriptors "anxiety" and "passion fruit" connected by the Boolean operator AND, in order to find articles that address both subjects in one paper.

### Inclusion Criteria

In order to be included in this review, studies should meet the following criteria: 1. To be proceeded in humans; 2. To be written in English; 3. To be characterized as clinical trials; 4. To address the theme that is the objective of this study.

### Exclusion Criteria

Studies were excluded: 1. In the form of theses, dissertations, monographs, books, book chapters, letters, editorials, Annals of Congress, reviews, and news; 2. Whether written in languages other than English; 3. If they did not meet the proposed theme.

### Procedure

The databases search was conducted without specifying the period of time, which resulted in finding eight articles. As they were analyzed considering title and summary it was found that only three articles met the inclusion criteria. Those were read and judiciously analyzed in full. It was not found any paper in the PsycINFO database.

It was not possible to group the data, because of patients' and protocols' natural heterogeneity and also due to the small number of studies that had been found. Therefore, data were summarized qualitatively, thus creating Table 1 which can be observed in the results section. A positive and significant change in at least one of the primary outcome variables described as positive (+) the evidences direction.

## Results

Applying the inclusion and exclusion criteria, and based on the proposed theme, three articles published in the period from 2001 to 2012 were selected. The other five studies were excluded, mainly, because they do not address the proposed theme.

These studies were developed by different research groups, although two of them address a very similar theme when assessing the administration of *Passiflora incarnata* before an anesthesia procedure. One of these papers discussed the use of passion fruit before regional anesthesia, and the other before general anesthesia.

Concerning the protocols used to assess anxiety levels, each of the studies used a different instrument (Numerical Rating Scale – NRS, Hamilton Anxiety Rating Scale – HAM-A, and State-Trait Anxiety Inventory-STAI). Thus, the results obtained in the studies cannot be directly compared. However, these results can be trusted as they had coincided even though obtained by different instruments.

Side effects have not been reported or occurred at levels ranging from mild to moderate. Among these adverse effects we can highlight dizziness, somnolence, disturbance, ataxia, allergic reactions and impediment to perform the duties at work.

The following are the selected studies' main features which were divided into columns corresponding respectively to the study's reference, the sample's particularities, to forms of intervention and control, to the treatment duration, to the evidences direction obtained by the results, and to the side effects regarding the intervention performed.

-----Insert Table 1-----

## Discussion

Treatment of anxiety in Western Medicine may be generally conducted by psychotherapy and anxiolytic drugs, such as benzodiazepines<sup>10</sup>. *Passiflora incarnata* has been investigated as an option for treating anxiety in preoperative patients. It acts as an anxiolytic, reducing the need to use midazolam (benzodiazepine), since this substance is prohibited in some countries<sup>11</sup>.

The exact mechanism of action of *Passiflora* spp. is unknown, but monoamine oxidase inhibition and GABA receptors activation may be involved. GABA is the major inhibitory neurotransmitter and orchestrates neuronal excitability. During stressors moments it acts on the interruption of neuronal circuits. Low levels of GABA are correlated with anxiety<sup>12</sup>.

Due to the important action of GABA in anxiety research has focused elements that imitate or enhance its concentration<sup>13</sup>. Weeks reports that synthetic drugs that cause these effects may generate dependency and, therefore, popular and scientific interest by natural substances that cause those same effects has grown, but with fewer side effects.

None of the selected studies in this systematic review has used physiological variables in order to assess anxiety. However, it is known that the evaluative anxiety scales try to cover these variables, to a certain extent. Anxiety scales attempt to cover aspects of mood, cognition, behavior, hyper alert state, somatic symptoms and others. Most of these scales emphasize one or more of these aspects<sup>14</sup>.

The reduction of anxiety scores on the used scales is reflected as a result of *Passiflora incarnata* effectiveness in the studies assessed in this review. It is important to note that studies show that *Passiflora incarnate* is effective even when compared to a synthetic drug, demonstrating, in addition, less loss of labor functions, although the action has been faster with psychotropic drugs (oxazepam)<sup>15</sup>.

The soothing and calming effects arising from the aerial parts of *Passiflora* spp. come from the synergism of flavonoids, such as vitexin, and alkaloids, promoting depressant actions of the Central Nervous System (CNS). Pharmacodynamic evidence supporting its use as an anxiolytic and sedative and *in vitro* investigations demonstrated its flavonoids affinity for benzodiazepine receptors such as GABA<sub>A</sub> and B<sup>16</sup>.

Studies on this review have focused on the quantity control of tri-substituted benzoflavone (BZF) in the experimental substance. The BZF molecule was discovered as effector in anxiety. It also acts in inhibiting the conversion of testosterone to estrogen,

reestablishing normal testosterone levels. Testosterone at low levels causes symptoms of anxiety and insomnia<sup>16</sup>.

The results of this review as to side effects do not follow a pattern according to the consulted literature, complicating any comparisons. The fact is that it is important to assess the toxicity of substances when they will be administered in humans. There is a preponderance of preclinical toxicity research which is making toxicity studies in humans to become scarce.

A clinical toxicity study was conducted by using 30g of passion fruit peel flour (*P. edulis*, f. *flavicarpa*) in healthy volunteers. This study presented no signs of toxicity indicating its use in other clinical pharmacological studies<sup>17</sup>. The other was a case study reporting the development of adverse effects (nausea, vomiting, somnolence and episodes of ventricular tachycardia), although it was due by chronic ingestion of *Passiflora incarnata* Linneaus<sup>18</sup>.

A challenge in these studies is the standardization of the product in use. Analyzing the part of the plant that will bring anxiolytic effects is of the utmost importance, since the mixture of underground parts has been seen as an adulteration of products with anxiolytic purposes. The separation between leaves, flowers and stem is important in order to maintain the effectiveness of the product. All these precautions maintain the product's maximum therapeutic effectiveness<sup>11</sup>.

Studies conducted in humans by investigating the effects of passion fruit on anxiety are scarce in the literature, despite the long history of its use and the anxiolytic effects of *Passiflora* spp. There is also a lack of controlled studies that assess a specific pathologies treatment of anxiety with *Passiflora incarnata*. Most investigations aimed at assessing anxiety in mice and, in addition, it was used leaf extracts<sup>18,19,8</sup>. Thus, there is a need for more studies with larger samples and a wider range of anxiolytics drugs aiming to improve the understanding regarding the role of *Passiflora* spp. in anxiety.

**Conflicts of Interest**

The authors declare no conflicts of interest.

## References

1. Kheirbek MA, Klemenhagen KC, Sahay A, & Hen R. Neurogenesis and generalization: A new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nat Neurosci.* 2012;15:1613-0.
2. Nardi AE, Fontenelle LF, & Crippa JAS. New trends in anxiety disorders. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34:5-8.
3. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4<sup>a</sup> ed. Porto Alegre: Artmed; 2002.
4. Braga JEF, Pordeus LC, Silva ATMC, Pimenta FCF, Dini MFFM, & Almeida RNA. Pathological anxiety: Neural Bases and Advances in Psychopharmacological Approach. *Rev Bras Ciênc. Saúde.* 2010;14:93-0.
5. Lakhan SE, & Vieira KF. Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety related disorders: Systematic review. *Nutr J.* 2010;9:1-14.
6. Alexandre RF, Garcia, FN, & Simões CMO. Evidence-based herbal medicine. Part 2. Herbal medicines made with Artichoke, India horse chestnut, Ginseng and Passion fruit. *Lat. Am. J. Pharm.* 2005;24:310-4.
7. Rodriguez-Fragozo L, Reyes-Esparza J, Burchiel S, Herrera-Ruiz D, & Torres E. Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicol Appl Pharm.* 2008;227:125-5.
8. Tabach R, Mattei R, & Carlini ELA. Pharmacological evaluation of a phytotherapeutic product - CPV (dry extract of *Crataegus oxyacantha* L., *Passiflora incarnata* L. and *Valeriana officinalis* L.) in laboratory animals. *Rev. bras. farmacogn.* 2009;19:255-0.
9. Zeraik ML, Pereira CAM, Zuin VG, & Yariwake, JH. Passion fruit: a functional food? *Rev. bras. farmacogn.* 2010;20:459-1.
10. D'el Rey GJF, Lacava JPL, & Cardoso R. Internal consistency of the Portuguese version of the Mini-Social Phobia Inventory (Mini-SPIN). *Rev Psiquiatr Clín.* 2007;34:266-9.
11. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehni F, & Nejatfar M. Preoperative oral *Passiflora Incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: A double-blind, placebo controlled study. *Anesth. Analg.* 2008;106:1728-2.
12. Kynris E, Coleman E, & Rothstein E. Natural remedies for anxiety disorders. *Depress Anxiety.* 2009;26:259-265.

13. Weeks BS. Formulations of dietary supplements and herbal extracts for relaxation and anxiolytic action: Relarian™. *Med Sci Monit.* 2009;15:256-2.
14. Andrade LHS, & Gorenstein C. General aspects of anxiety rating scales. *Rev. psiquiatr. clín.* 1998;25:285-290.
15. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: A pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharmacol.* 2001;26:363-7.
16. Dhawan K. Drug/substance reversal effects of a novel tri-substituted benzoflavone moiety (BZF) isolated from *Passiflora incarnata* Linneaus - a brief perspective. *Addict Biol.* 2003;8:379-6.
17. Medeiros JS, Diniz MFFM, Srur AUOS, Pessoa MB, Cardoso MAA, & Carvalho DF. *Rev. bras. farmacogn.* 2009;19:394-9.
18. Fisher AA, Purcell P, Le counteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *J. Toxicol Clin Toxicol.* 2000;38(1):63-6.
19. Sousa FCF, Melo CTV, Cito MCO, Félix FHC, Vasconcelos SMM, Fonteles, MMF et al. Medicinal plants and their bioactive constituents: A scientific review of bioactivity and potential benefits in anxiety disorders in animal models. *Rev. bras. farmacogn.* 2008;18:642-4.

**Table 1. Found studies on the effects of *Passiflora incarnata* in the nervous system**

References	Sample	Intervention	Control	Duration of treatment	Evidences direction	Adverse effects reporting
Akhondzadeh, Naghavi, Vazirian, Shayeganpour, Rashidi, & Khani (2001)	32 individuals diagnosed with generalized anxiety disorder according to DSM-IV	<i>Passiflora incarnata</i> (45 drops / day)	Oxazepam (30 mg/day)	Four weeks	+	Both groups presented no statistical differences regarding the number of adverse events (mild to moderate), however the Group of <i>Passiflora</i> obtained less losses in labor functions
Aslanargun, Cuvas, Dikmen, Aslan, & Yuksel, (2012)	60 individuals who would undergo regional anesthesia	700 mg/5mL of watery extract of <i>Passiflora incarnata</i> Linneaus (2,8 mg/5 mL of BZF)	5ml of mineral water	Managed half hour before the anesthesia	+	Assessed during surgery.No statistical differences between the groups
Movafegh, Alizadeh, Hajimohamadi, Esfehiani, & Nejatfar (2008)	60 individuals who would undergo general anesthesia	500 mg capsule of <i>Passiflora incarnata</i> orally (1.01 mg of benzoflavone-BZF)	Capsule without experimental content	Managed 90 minutes before a surgical procedure	+	Not reported

NOTE:+ = Efficiency of passion fruit in reducing anxiety.

APÊNDICE F – ARTIGO 2

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO ÚNICA E DE MÚLTIPLAS DOSES DA  
*PASSIFLORA INCARNATA* L. SOBRE A ANSIEDADE EM HUMANOS**

Revista: Plant Foods for Human Nutrition

Qualis: A2

Fator de impacto: 2,416

**Autores**

Janilson Avelino da Silva<sup>1</sup>

Caliandra Maria Bezerra Luna Lima<sup>2</sup>

Liana Clébia de Moraes Pordeus<sup>2</sup>

**Título**

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO ÚNICA E DE MÚLTIPLAS DOSES DA *PASSIFLORA INCARNATA* L. SOBRE A ANSIEDADE EM HUMANOS

**Afiliações**

<sup>1</sup>Nutricionista. Universidade Federal da Paraíba

<sup>2</sup>**Farmacêutica. Prof<sup>a</sup>.** Doutora pelo Programa de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa-PB, Brasil.

**Contato do autor correspondente**

Janilson Avelino da Silva

Rua Walfredo Macedo Brandão, 822, Ap. 101, Jardim Cidade Universitária

Email: janilsonsilva@globomail.com/ (083) 8780-6723/9936-7576

**Resumo** Este estudo teve como objetivo investigar os efeitos da *Passiflora incarnata* L. sobre a ansiedade em humanos. Os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos a um dos seguintes grupos: Placebo ou Experimental, n =30, única administração, bem como Placebo ou Experimental, n =15, múltiplas doses. A ansiedade humana experimental foi induzida pelo Teste de Simulação de Falar em Público nas fases: Basal (B), Estressora (A), Discurso 1 (S1), Discurso 2 (S2) e Final (F). Avaliou-se a Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Diastólica (PAD), Frequência Cardíaca (FC), Condutância Elétrica da Pele e Temperatura das Extremidades (TE) e preencheu-se o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE T e E). Durante a única administração, a FC foi reduzida ao final do discurso ( $86\pm 2,0$  para  $74\pm 3,0$  bpm) no grupo Experimental em relação ao grupo Placebo ( $p < 0,05$ ); o IDATE-E não se alterou. No delineamento de múltiplas doses, a PAS foi reduzida, em mmHg, no grupo experimental em relação ao grupo placebo durante todas as fases. Experimental:  $106\pm 1,0$  (B),  $111\pm 1,0$  (A),  $121\pm 2,0$  (S1),  $115\pm 3$  (S2),  $104\pm 2,0$  (F) e Placebo:  $121\pm 3,0$ ;  $127\pm 3,0$ ;  $130\pm 3,0$ ;  $130\pm 4,5$ ;  $117\pm 3,0$  ( $p < 0,05$ ). Sugere-se que a suplementação utilizando cápsulas da *Passiflora incarnata* L. (500 mg) diminuiu os sinais cardiovasculares, tanto em dose única como em doses múltiplas, associados ao estresse de falar em público.

**Palavras-chave** Ansiedade. *Passiflora incarnata* L. Ansiolítico. Nutracêutico.

### **Abreviações**

**A** Estressora

**GABA** Gamma-aminobutyric acid

**B** Basal

**bpm** batimentos por minuto

**° C** Graus Celsius

**CEP** Condutância Elétrica da Pele

**S1** Discurso 1

**S2** Discurso 2

**HPA** Hipotálamo-Pituitária-Adrenal

**F** Final

**FC** Frequência Cardíaca

**IDATE-E** Inventário de Ansiedade Traço

**IDATE-T** Inventário de Ansiedade Estado

**MAO** monoamina oxidase

**μS** microsiemens

**PAD** Pressão Arterial Diastólica

**PAS** Pressão Aterial Sistólica

**SFP** Simulação de Falar em Público

**SNC** Sistema Nervoso Central

**SHR** Spontaneously Hypertensive Rats

**TE** Temperatura das Extremidades

### **Introdução**

Os transtornos de ansiedade alcançam mais de 25% de prevalência, incluindo o medo de falar em público [1]. A ansiedade compreende fatores emocionais e comportamentais por meio da manifestação de medo, insegurança, Estressora apreensiva, pensamento catastrófico, aumento do período de vigília ou alerta e fisiológicos, como, ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), conduzindo sintomas neurovegetativos tais como insônia, taquicardia, palidez, aumento da perspiração, tensão muscular, tremor, tontura, desordens intestinais, entre outros [2].

O impacto da ansiedade na saúde dos indivíduos abrange alterações na pressão arterial, frequência cardíaca e um maior risco de doenças cardiovasculares, como a doença coronariana (risco triplicado) e cerebrovascular [3].

Dessa maneira, pesquisadores têm investido em formas tidas como naturais para tratar ou melhorar a sintomatologia da ansiedade, como por exemplo, o uso de ervas. As plantas que estão sendo mais estudadas com potencial ansiolítico são a Kawa, a erva de São João e a *Passiflora* spp. [4-7].

O extrato da *Passiflora* vem sendo utilizado em muitas pesquisas, apresentando em sua constituição química os polifenóis, os ácidos graxos poli-insaturados, as fibras e outras

substâncias, tais como a passiflorina um alcalóide indólico, sendo esta última associada aos efeitos ansiolíticos [3].

Os efeitos da *Passiflora incarnata* L. sobre a ansiedade foi avaliada anteriormente em animais [8,4] e em seres humanos [9,10] com resultados satisfatórios [7]. Estudos epidemiológicos revelaram que o medo de falar em público é uma das maiores fobias que afetam as pessoas, sendo altamente prevalente entre estudantes [11].

A proposta do estudo foi avaliar sintomas da ansiedade de falar em público, sob uma única dose e de doses múltiplas, por meio do Teste de Simulação de Falar em Público (SFP) [12,13] mediante a intervenção com o extrato seco encapsulado da planta inteira da *Passiflora incarnata* L.

## **Materiais e Métodos**

*Sujeitos* A população do estudo foi constituída por estudantes universitários, adultos, saudáveis, entre 24 e 31 anos, de ambos os sexos, Foram excluídos, indivíduos que apresentassem qualquer transtorno somático ou psíquico diagnosticado; gestantes; indivíduos em uso crônico de medicamentos.

O estudo, caracterizado como experimental (ensaio clínico), randômico, duplo-cego, placebo-controlado, foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba (Protocolo número 070/14). Todos os participantes foram informados sobre as especificações do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi redigido conforme as normas de pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução 466/12, do Conselho Nacional da Saúde/ Ministério da Saúde).

*Amostra* A amostra foi constituída por 90 indivíduos recrutados por meio do preenchimento do formulário para a participação na pesquisa, encaminhado via rede social (*Facebook*) e e-mails. Dos 110 convites enviados, apenas 20 se negaram a participar ou foram retirados do estudo devido aos critérios de exclusão.

Do total, os sujeitos foram aleatoriamente distribuídos a um dos seguintes grupos: Placebo ou Experimental, n =30, única administração, bem como Placebo ou Experimental, n =15, múltiplas doses, gerando ao todo quatro grupos. A amostragem foi baseada em estudos prévios que utilizaram semelhante tamanho amostral e obtiveram resultados positivos [14,10].

*Indução da ansiedade humana experimental* A ansiedade humana experimental foi induzida através do Teste de Simulação de Falar em Público (SFP) [12,13]. Este modelo provoca ansiedade pelo ato de colocar o voluntário para falar diante de uma videocâmara. A ansiedade induzida e o efeito produzido pelas substâncias utilizadas no experimento podem, então, ser avaliados através de escalas psicométricas e medidas fisiológicas [15, 16]. A Tabela 1 demonstra a sequência da sessão experimental.

**Tabela1** Sequência da sessão experimental

Sessão (min)	Fase	Procedimentos
-0:30		Adaptação ao laboratório; instruções sobre as intervenções e mensurações
-0:15	Basal (B)	IDATE-T, IDATE-E, PAS, PAD, FC, CEP, TE
0		Ingestão da cápsula: placebo ou experimental
+1:30	Estressora (A)	Instruções sobre a SFP
+1:32		Preparação do discurso, PAS, PAD, FC, CEP, TE, IDATE-E
+1:34	Discurso 1(S1)	Início do discurso
+1:36		Interrupção para preenchimento do IDATE-E
+1:38	Discurso 2 (S2)	Continuação do discurso; PAS, PAD, FC, CEP, TE, IDATE-E
+1:40		Final do discurso
+1:55	Final (F)	PAS, PAD, FC, CEP, TE, IDATE-E

*Idate-T* Inventário de Ansiedade Traço; *Idate-E* Inventário de Ansiedade Estado; *PAS* Pressão Arterial Sistólica; *PAD* Pressão Arterial Diastólica; *FC* Frequência Cardíaca; *TE* Temperatura das Extremidades; *CEP* Condutância Elétrica da Pele. *SFP* Simulação de Falar em Público.

*Mensurações* As medidas fisiológicas incluem mensuração de Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD), Frequência Cardíaca (FC), Temperatura das Extremidades (TE) e Condutância Elétrica da Pele (CEP). Em conjunto essas medidas permitem investigar a ocorrência de possíveis alterações hemodinâmicas, térmicas e na perspiração das extremidades corporais. A mensuração dos parâmetros fisiológicos (CEP e

TE) foi realizada através de um equipamento apropriado, o Fisiógrafo I-330-C2 Plus Clinical System<sup>®</sup>. A PAS, PAD e a FC foram aferidas por um esfigmomanômetro digital (Omrom, Brasil), fixado no punho esquerdo do voluntário.

As medidas psicológicas foram realizadas por meio da aplicação do Inventário de Ansiedade Traço – Estado (IDATE), elaborado por Spielberg, Gorsuch e Lushene (1970) [17], traduzido e validado para a língua portuguesa por Biaggio e Natalício (1979) [18]. O IDATE é um teste composto de dois questionários de auto-avaliação, o IDATE-Traço (IDATE-T) e o IDATE-Estado (IDATE-E).

*Protocolo de suplementação* O extrato seco da *Passiflora incarnata* L., advindo de toda a planta, foi padronizado a um teor de 0,29% de vitexina, adquirido de uma farmácia de manipulação da cidade de João Pessoa-PB. O extrato e o placebo compunham cápsulas de 500 mg de aparência idêntica. As cápsulas de placebo continham substância inativa (amido).

Após as medidas basais, foram fornecidas a cada participante dos grupos da única administração uma cápsula. Os mesmos aguardaram 1 hora e meia e prosseguiram nas demais etapas experimentais, enquanto que os indivíduos dos grupos das doses múltiplas, após as medidas basais, receberam 6 cápsulas devidamente rotuladas com todas as informações necessárias para as tomadas de 6 dias. Os indivíduos foram orientados a ingerí-las com água como forma de padronização das tomadas e a manter seus hábitos de vida durante o período experimental. Em relação ao horário da(s) tomada(s), o momento da ingestão dos grupos da única administração dependia do horário marcado com o participante, enquanto que, os grupos das doses múltiplas eram orientados a tomar após o jantar. O indivíduo deveria tomar uma cápsula por dia, durante 6 dias. Os experimentos foram realizados no turno da manhã.

Um questionário específico sobre o aparecimento e as características de possíveis efeitos colaterais foi aplicado após o término do experimento, sendo respondido pelo próprio voluntário.

*Análise Estatística* A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico GraphPad Prism (Version 6.00, GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA). A normalidade foi avaliada pelo teste D'Agostino-Pearson omnibus. No delineamento de única administração, os parâmetros fisiológicos PAS, PAD, FC, CEP, TE e psicológicos do IDATE-T e E foram comparados entre os grupos placebo e experimental pelo teste *t* (Student) ou correspondente não-paramétrico (U Mann-Whitney). Para verificação dos efeitos colaterais utilizou-se o teste exato de Fisher. Os dados foram analisados com nível de significância de 5% ( $P < 0,05$ ).

## Resultados

### Única administração

A análise dos parâmetros psicológicos e fisiológicos (Tabela 2) demonstra que a população apresentava uma uniformidade durante a avaliação inicial, não havendo diferença estatística entre os grupos ( $p > 0,05$ ), com exceção da PAS.

**Tabela 2** Caracterização da amostra no momento Basal dos grupos, durante a única administração

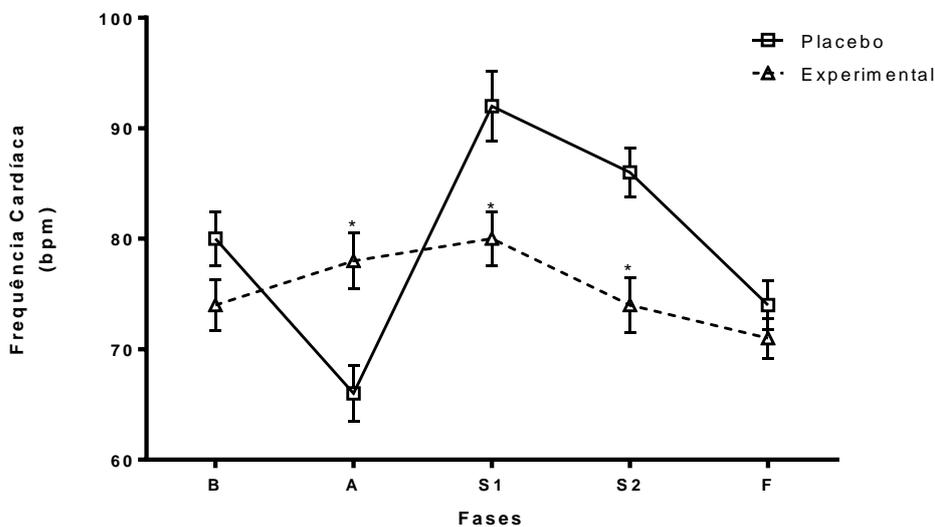
Variáveis	Placebo	Experimental	P
Sujeitos	30	30	-
Sexo masculino	15	15	-
Sexo feminino	15	15	-
Idade <sup>1</sup> (anos)	24,9±3,4	24,9±3,4	0,90
Idate-T <sup>2</sup> (pontos)	46(43-49)	46(42-49)	0,80
Idate-E <sup>2</sup> (pontos)	42(40-45)	43(39-47)	0,90
PAS <sup>3</sup> (mmHg)	110±2,0	118±2,0	0,02*
PAD <sup>3</sup> (mmHg)	67±1,0	67±1,0	0,65
FC <sup>3</sup> (BPM)	80±2,0	74±2,0	0,09
TE <sup>3</sup> (°C)	30,15±0,5	30,13±0,5	0,80
CEP <sup>3</sup> (μS)	4±0,5	3,8±0,3	0,40

<sup>1</sup>Média ± desvio padrão da média. <sup>2</sup>Mediana (percentil 25 e 75). <sup>3</sup>Média ± Erro padrão da média.

*Idate-T* Inventário de Ansiedade Traço, *Idate-E* Inventário de Ansiedade Estado, *PAS* Pressão Arterial Sistólica, *PAD* Pressão Arterial Diastólica, *FC* Frequência Cardíaca, *TE* Temperatura das extremidades, *CEP* Condutância Elétrica da Pele, *mmHg* Milímetros de Mercúrio, *bpm* batimentos por minuto. °C Graus Celsius. μS microsiemens. \*Significante em relação ao grupo placebo ( $p < 0,05$ ). Teste Estatístico: Teste-t não pareado.

Na comparação entre os grupos a PAS apresentou aumento no grupo experimental (118±2,0 mmHg) em relação ao grupo placebo (110±2,0 mmHg) durante a fase basal

( $p < 0,05$ ). A PAD aumentou no grupo experimental ( $74 \pm 1,7$  mmHg) em relação ao grupo placebo ( $62 \pm 1,6$  mmHg) na fase S1, com variação estatística ( $p < 0,05$ ). A FC aumentou na fase Estressora ( $78 \pm 3,0$  bpm) do grupo experimental em relação ao grupo placebo ( $68 \pm 3,0$  bpm) ( $p < 0,05$ ), entretanto apresentou redução durante todo o discurso ( $92 \pm 3,0$  para  $80 \pm 2,0$  bpm e  $86 \pm 2,0$  para  $74 \pm 3,0$  bpm, S1 e S2, respectivamente) no grupo experimental em relação ao grupo placebo ( $p < 0,05$ ), (Fig. 1). Considerando todas as fases do TSFP a análise entre os grupos não demonstrou diferenças estatísticas da CEP e da TE ( $p > 0,05$ ).



**Fig.1** Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Frequência Cardíaca (FC) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público. \* Significante em relação ao grupo placebo ( $p < 0,05$ ). Os valores são apresentados como média  $\pm$  erro padrão. Teste estatístico: teste t independente. B (Basal); A (Estressora); S1 (Discurso 1); S2 (Discurso 2) e F (Final).

O IDATE-T foi avaliado somente no momento inicial do experimento em cada um dos grupos experimentais, a análise dos dados dos participantes demonstra que os mesmos iniciaram os testes com níveis de ansiedade moderada (33-49 pontos) [17] (Tabela 2). As comparações entre os grupos não demonstraram diferenças estatísticas ( $p > 0,05$ ) em relação aos escores do IDATE-E.

Múltiplas doses

A análise dos parâmetros psicológicos e fisiológicos (Tabela 3) demonstra que a população apresentava uma uniformidade durante a avaliação inicial, não havendo diferença estatística entre os grupos. A exceção foi a PAS que demonstrou redução no grupo Experimental ( $p < 0,05$ ) em relação ao placebo.

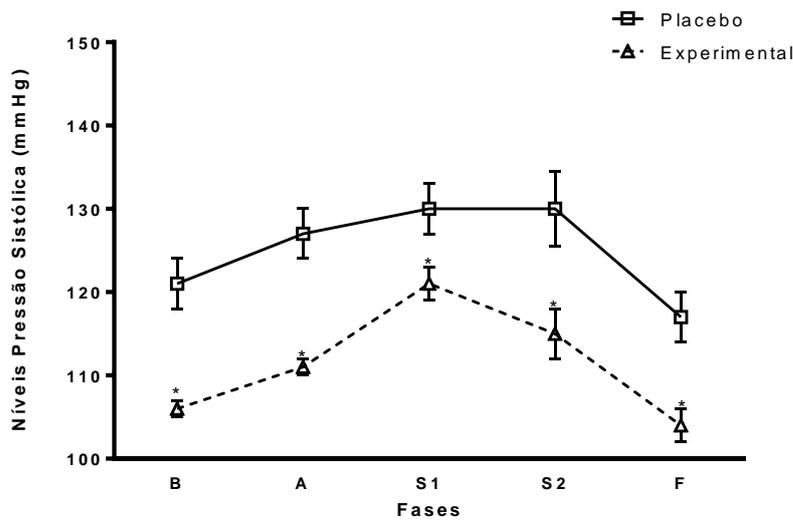
**Tabela 3** Caracterização da amostra no momento Basal, durante as doses repetidas

Variáveis	Placebo	Experimental	P
Sujeitos	15	15	-
Idade <sup>1</sup> (anos)	24,7±3,5	26,4±3,0	0,16
Idate-T <sup>2</sup> (pontos)	44(42-47)	46(43-48)	0,40
Idate-E <sup>2</sup> (pontos)	42(38-45)	45(42-48)	0,07
PAS <sup>3</sup> (mmHg)	121±3,0	106±1,0	0,0001*
PAD <sup>3</sup> (mmHg)	66±3,0	67±1,0	0,70
FC <sup>3</sup> (BPM)	70±4,0	79±3,0	0,08
TE <sup>3</sup> (°C)	30,8±0,5	31±0,5	0,70
CEP <sup>3</sup> (μS)	3,5±0,5	3±0,3	0,40

<sup>1</sup>Média±desvio padrão da média. <sup>2</sup>Mediana(percentil 25 e 75). <sup>3</sup>Média±Erro padrão da média.

*Idate-T* Inventário de Ansiedade Traço, *Idate-E* Inventário de Ansiedade Estado, *PAS* Pressão Arterial Sistólica, *PAD* Pressão Arterial Diastólica, *FC* Frequência Cardíaca, *TE* Temperatura das extremidades, *CEP* Condutância Elétrica da Pele, *mmHg* Milímetros de Mercúrio, *bpm* batimentos por minuto, *°C* Graus Celsius, *μS* microsiemens. \*Significante em relação ao grupo placebo ( $p < 0,05$ ). Teste Estatístico: Teste-t não pareado.

Na comparação entre os grupos a PAS foi reduzida, em mmHg, no grupo experimental em relação ao grupo placebo durante todas as fases. Experimental: 106±1,0 (B), 111±1,0 (A), 121±2,0 (S1), 115±3 (S2), 104±2,0 (F) e Placebo: 121±3,0; 127±3,0; 130±3,0; 130±4,5; 117±3,0 ( $p < 0,05$ ) (Fig. 2). Não houve alterações significativas quanto a PAD em nenhuma das cinco fases avaliadas ( $p > 0,05$ ). A FC aumentou na fase Estressora (86±3,0 bpm) do grupo experimental em relação ao grupo placebo (77±4,0 bpm), assim como também durante o Discurso 1 (91±3,0 bpm) do grupo experimental em relação ao grupo placebo (81±3,0 bpm) ( $p < 0,05$ ). Considerando todas as fases do TSFP a análise entre os grupos não demonstrou diferenças significativas da CEP e da TE ( $p > 0,05$ ).



**Fig.2** Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Pressão Arterial Sistólica (PAS) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público. \* Significante em relação ao grupo placebo ( $p < 0,05$ ). Os valores são apresentados como média  $\pm$  erro padrão. Teste estatístico: teste t independente. B (Basal); A (Estressora); S1 (Discurso 1); S2 (Discurso 2) e F (Final).

O IDATE-T foi avaliado somente no momento inicial do experimento em cada um dos grupos experimentais, a análise dos dados dos participantes demonstra que os mesmos iniciaram os testes com níveis de ansiedade moderada (40-60 pontos) [17]. Não houve diferença entre os grupos ( $p > 0,05$ ). Houve uma elevação ( $p < 0,05$ ) dos escores do IDATE-E no grupo Experimental na fase Estressora (44(41-46)) em relação ao grupo Placebo (41(38-44 pontos)).

O presente estudo não apresentou diferença estatística entre os grupos nos efeitos colaterais ( $p > 0,05$ ) em nenhum dos delineamentos.

## Discussão

Estudos conduzidos em humanos investigando os efeitos da *Passiflora* spp. sobre a ansiedade são escassos na literatura, principalmente utilizando o TSFP. Isso fez com que este estudo tivesse caráter inédito, neste aspecto.

O Teste de Simulação do Falar em Público (TSFP) demonstra-se válido para a avaliação da ansiedade em voluntários saudáveis independente da Ansiedade-Traço do

indivíduo, diferentemente de outros métodos, como o Stroop Color–Word Test, que tem como pré-requisito níveis elevados de Ansiedade-Traço [15]. Na atual pesquisa não houve diferenças estatísticas significantes na Ansiedade-Traço e nem na Ansiedade-Estado quando os grupos foram comparados. Uma explicação provável seja pelo fato da pequena sensibilidade apresentada por essa escala aos efeitos de drogas ansiolíticas [16].

No presente estudo, utilizando a *Passiflora incarnata* L., houve uma redução da Frequência Cardíaca (FC) durante todo o discurso no grupo experimental com única administração, mas não nas doses múltiplas. Em pesquisa anterior com seres humanos, utilizando cannabidiol (600mg), (única administração) não alterou a FC [19].

Estudo pré-clínico, agudo e crônico, anteriormente realizado em ratos espontaneamente hipertensos (SHR) demonstrou resultados satisfatórios na FC após a administração de extrato da casca do fruto da *Passiflora edulis*, diferindo do presente estudo que utilizou-se o extrato seco da planta inteira de outra espécie em indivíduos saudáveis. Os efeitos eram advindos do ácido edulílico e da fração antocianina [20].

Em relação à Pressão Arterial Sistólica (PAS) houve uma redução em todas as fases do discurso no grupo Experimental em relação ao grupo Placebo no sob o delineamento de doses repetidas. As propriedades anti-hipertensivas do maracujá já foram anteriormente relatadas em estudos pré-clínicos realizados em ratos SHR. Um estudo suplementou os ratos com a polpa do maracujá amarelo durante cinco dias obtendo-se efeitos hipotensores, sendo o efeito atribuído ao aumento da capacidade antioxidante nos animais, visto que a polpa desse fruto é rica em compostos fenólicos, ácido ascórbico, carotenóides e flavonóides [21, 22].

Em humanos, o uso de produtos naturais como a *Erythrina mulungu* (500 mg) de forma aguda, *Matricaria recutita* (camomila; 220 mg) por 8 semanas e *Melissa officinalis* L. (erva cidreira; 600 mg) por duas semanas demonstraram efeitos ansiolíticos pelas escalas de Corah

modificada, Escala de Ansiedade de Hamilton e a Escala de Avaliação Livre para a Ansiedade, respectivamente [23, 24, 25].

O ginseng fermentado foi utilizado em um estudo de caráter clínico e pré-clínico e demonstrou efeito ansiolítico no teste de transição claro-escuro nos animais e no Inventário de Ansiedade Traço-Estado, reduzindo os escores de ansiedade, em humanos. Esse estudo aplicou o IDATE antes e depois dentro do mesmo grupo avaliado (placebo ou experimental). A expressão gênica do RNAm de enzimas associadas a produção de GABA no hipocampo aumentou, embora marcadores salivares, como o cortisol e urinários, como o 8-hidroxideoxiganosina de estresse não se alteraram [26].

O mecanismo de ação exato da *Passiflora* spp. na ansiedade encontra-se desconhecido, mas a inibição da monoamina oxidase (MAO) e a ativação dos receptores do ácido gama-aminobutírico (GABA) podem estar envolvidos. O GABA é o principal neurotransmissor inibitório e orchestra a excitabilidade neuronal. Durante momentos estressores ele age na interrupção dos circuitos neuronais. Os baixos níveis de GABA estão correlacionados com a ansiedade. Além disso, o GABA tem papel hipotensor e encontra-se naturalmente disponível em plantas, ervas [27] e em alguns alimentos como o chá gabaron e alimentos fermentados como os iogurtes, leites, queijos, entre outros [22, 28]. O GABA tem sido classificado como composto bioativo nos alimentos e fármacos [29].

A ansiedade tem sido amplamente estudada, porém poucos estudos têm avaliado os efeitos da alimentação. Existe uma associação entre o consumo de alimentos lácteos com gordura integral, como os sorvetes e os cremes, com níveis mais elevados de ansiedade auto-referida, estresse, depressão do humor e redução de memória [30]. Intervenções dietéticas durante a gestação podem reduzir os elevados níveis de ansiedade durante esse período e promover uma melhor repercussão para o parto e o desenvolvimento da criança [31].

Estudos envolvendo nutrientes como o magnésio com outras ervas associadas [32, 33, 34], lisina com a arginina [35, 36] demonstraram efeitos ansiolíticos. Além destes, os ácidos graxos ômega-3 (regulação do humor), selênio, o aminoácido L-triptofano (produção de serotonina), o L-fenilalanina e o L-tirosina (produção de dopamina e noradrenalina), a vitamina E, a vitamina C e a vitamina D parecem ter efeitos funcionais, sustentando ainda mais o papel da Nutrição no alívio dos sintomas da ansiedade [27].

A Condutância Elétrica da Pele (CEP) não se alterou em nenhum dos ensaios, mesmo sabendo que as alterações no estado emocional provocam modificações neurovegetativas como, por exemplo, aumento de atividade das glândulas sudoríparas, inervadas por fibras colinérgicas do Sistema Nervoso Central (SNC) [16]. Da mesma maneira a temperatura das extremidades corporais não se alterou. Não foram encontrados estudos que avaliassem essa variável para comparar os resultados do atual estudo.

Um estudo com portadores do Transtorno da Ansiedade Social (TAS) com cannabidiol (600 mg) não demonstrou alteração nas medidas fisiológicas (PAS, PAD, FC e CEP) em nenhum dos grupos (Saudável, com TAS e sem TAS) e fases avaliadas. O Grupo com TAS que recebeu cannabidiol reduziu os escores de ansiedade em relação ao Grupo Saudável nas fases de Estressora, discurso e finalização. O grupo com TAS placebo atingiu escores elevados de ansiedade em relação ao Grupo Saudável durante a fase de discurso [19]. Não houve alteração dessas medidas no presente estudo.

Uma das principais investigações dos efeitos da *P. incarnata* na ansiedade foi um estudo clínico, randomizado e controlado em que se avaliaram o uso do extrato da *P. incarnata* no tratamento do transtorno da ansiedade generalizada (n=32). Foram obtidos resultados semelhantes entre os grupos tratados com o oxazepam (30 mg/dia) e com o medicamento a base de extrato de *P. incarnata* (45 gotas/dia), durante quatro semanas. O último grupo apresentou melhor desempenho no trabalho. O grupo que recebeu *P. incarnata*

apresentou menos efeitos adversos do que a medicação sintética. O instrumento avaliador da ansiedade foi a Escala de Ansiedade de Hamilton [37].

A suplementação utilizando cápsulas da *Passiflora incarnata* L. (500 mg) diminuiu os sinais cardiovasculares, tanto em dose única como em doses múltiplas, associados ao estresse de falar em público. Mais pesquisas são necessárias para determinar os mecanismos de ação exatos da *Passiflora incarnata* L., e, além disso, sua aplicação nos diversos transtornos da ansiedade.

**Conflito de Interesse** Os autores declaram que não houve conflito de interesse.

## Referências

1. Kheirbek MA, Klemenhagen KC, Sahay A, Hen R (2012) Neurogenesis and generalization: a new approach to stratify and treat anxiety disorders. *Nat Neurosci* 15:1613-20. doi:10.1016/S0006-3223(13)00289-8
2. Braga JEF, Pordeus LC, Silva ATMC, Pimenta FCF, Diniz MFFM, Almeida RN (2010) Ansiedade Patológica: Bases Neurais e Avanços na Abordagem Psicofarmacológica. *Rev Bras Cienc Saude* 14:93-100. doi:10.4034/RBCS.2010.14.02.13
3. Lakhani SE, Vieira KF (2010) Nutritional and herbal supplements for anxiety and anxiety-related disorders: systematic review. *Nutr J* 9:1-14. doi:10.1186/1475-2891-9-42
4. Tabach R, Mattei R, Carlini ELA (2009) Pharmacological evaluation of a phytotherapeutic product - CPV (dry extract of *Crataegus oxyacantha* L., *Passiflora incarnata* L. and *Valeriana officinalis* L.) in laboratory animals. *Rev Bras Farmagn* 19: 255-60
5. Alexandre RF, Garcia FN, Simões CMO (2005) Fitoterapia Baseada em Evidências. Parte 2. Medicamentos Fitoterápicos elaborados com Alcachofra, Castanha-da-Índia, Ginseng e Maracujá. *Acta Farm Bonaer* 24:310-14
6. Rodriguez-Fragozo L, Reyes-Esparza J, Burchiel SW, Herrera-Ruiz D, Torres E (2008) Risks and benefits of commonly used herbal medicines in Mexico. *Toxicol Appl Pharmacol* 227:125-35. doi:10.1016/j.taap.2007.10.005
7. Zeraik ML, Pereira CAM, Zuin VG, Yariwake JH (2010) Maracujá: um alimento funcional? *Rev. Bras. de Farmagn* 20:459-71
8. Sena et al. (2009) Neuropharmacological Activity of the Pericarp of *Passiflora edulis* flavicarpa Degener: Putative Involvement of C-Glycosylflavonoids. *Exp Biol Med* 967-975. doi: 10.3181/0902-RM-84
9. Akhondzadeh, S. et al. (2001) Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm* 26: 363-367

10. Aslanargun P, Cuvas O, Dikmen B, Aslan E, Yuksel MU (2012) *Passiflora incarnata* Linneaus as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J Anesth* 26: 39-44. doi: 10.1007/s00540-011-1265-6
11. Brunello, N. et al. (2000) Social phobia: diagnosis and epidemiology, neurobiology, comorbidity and treatment. *J Affect Disord* 60: 61-74. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00140-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00140-8)
12. McNair DM, Frankenthaler LM, Czerlinsky T, White TW, Fisher S (1982) Simulated public speaking as a model of clinical anxiety. *Psychopharmacology* 77:7-10
13. Guimarães FS, Zuardi AW, Graeff FG (1988) Effect of chlorimipramine and maprotiline on experimental anxiety in humans. *J Psychopharmacol* 1:184-192. doi: 10.1177/026988118700100305
14. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, & Nejatfar M (2008) Preoperative oral *Passiflora Incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: A double-blind, placebo controlled study. *Anesth Analg* 106:1728-2. doi: 10.1213/ane.0b013e318172c3f9
15. Garcia-Leal C, Parente ACBV, Del-Bem CM, Guimarães FS, Moreira AC (2005) Anxiety and salivary cortisol in symptomatic and nonsymptomatic panic and healthy volunteers performing simulated public speaking. *Psy Res* 133: 239-52. doi:10.1016/j.psychres.2004.04.010
16. Graeff, FG (2007) Ansiedade experimental humana. *Rev Psiquiatr Clín* 34:251-53
17. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE (1979) *Inventário de Ansiedade Traço-Estado*. CEPA, Rio de Janeiro
18. Biaggio AMB, Natalício L (1979) *Manual para o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE)*. CEPA, Rio de Janeiro
19. Bergamaschi MM, Queiroz RHC, Chagas MHN, Oliveira DCG, Martinis BS, Kapczinski F, et al. (2011) Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naïve Social Phobia Patients. *Neuropsychopharmacology* 36, 1219-26. doi:10.1038/npp.2011.6
20. Lewisa BJ, Herrlingera KA, Craigb TA, Mehring-Franklinb CE, Freitas Z, Hinojosa-Laborde C (2013) Antihypertensive effect of passion fruit peel extract and its major bioactive components following acute supplementation in spontaneously hypertensive rats. *J nutr biochem* 24:1359–66. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.11.003
21. Konta EM, Almeida MR, Amaral CL, Darin JDC, Rosso VV, Mercadante AZ, et al. (2014) Evaluation of the Antihypertensive Properties of Yellow Passion Fruit Pulp (*Passiflora edulis* Sims f. *flavicarpa* Deg.) in Spontaneously Hypertensive Rats. *Phytother Res* 28:28–32. doi: 10.1002/ptr.4949
22. Ichimura T, Yamanaka YA, Ichiba T, Toyokawa T, Kamada Y, Tamamura T, et al. (2006) Antihypertensive Effect of an Extract of *Passiflora edulis* Rind in Spontaneously Hypertensive Rats. *Biosci Biotechnol Biochem* 70:718–21
23. Souto MLS, São Mateus CR, Souza LMA, Groppo FC (2014) Effect of *Erythrina mulungu* on anxiety during extraction of third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 19:518-24. PMID: PMC4192578
24. Amsterdam JD, Li Y, Soeller Y, Rockwell K, Mao JJ, Shults J (2009) A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Oral *Matricaria Recutita* (Chamomile) Extract Therapy of Generalized Anxiety Disorder. *J Clin Psychopharmacol* 29: 378-82. doi:10.1097/JCP.0b013e3181ac935c
25. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG (2011) Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J N Metab* 4:211–218. doi: 10.1007/s12349-010-0045-4

26. Kitaoka K, Uchida K, Okamoto N, Chikahisa S, Miyazaki T, Takeda E et al. (2009) Fermented Ginseng Improves the First-Night Effect in Humans. *SLEEP* 32:413-22
27. Alramadhan E, Hanna MS, Hanna MS, Goldstein TA, Avila SM, Weeks BS (2012) Dietary and botanical anxiolytics. *Med Sci Monit* 2012; 18(4):40-48. PMID: 22460105
28. Kynris E, Coleman E, Rothstein E (2009) Natural Remedies for Anxiety Disorders: Potential use and clinical applications. *Depress Anxiety* 26:259–65. doi: 10.1002/da.20460
29. Dhakal R, Bajpai VK, Baek K (2012) Production of Gaba ( $\gamma$  - Aminobutyric Acid) by Microorganisms: A Review. *Braz J Microbiol* ; 1230-1241
30. Crichton GE, Elias MF, Dore GA, Robbins MA (2012) Relation between dairy food intake and cognitive function: The Maine-Syracuse Longitudinal Study. *Int Dairy J* 22; 15-23. doi:10.1016/j.idairyj.2011.08.001
31. Vaz JS, Kac G, Emmett P, Davis JM, Golding J, Hibbeln JR (2013) Dietary Patterns, n-3 Fatty Acids Intake from Seafood and High Levels of Anxiety Symptoms during Pregnancy: Findings from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *PLOS ONE* 8:1-9. doi:10.1371/journal.pone.0067671
32. Carroll D, Ring C, Suter M, Willemsen G (2000) The effects of an oral multivitamin combination with calcium, magnesium, and zinc on psychological well-being in healthy young male volunteers: a double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 150:220–225. doi:10.1007/s002130000406
33. Kennedy DO, Veasey R, Watson A, Dodd F, Jones E, Maggini S et al. (2010) Effects of high-dose B vitamin complex with vitamin C and minerals on subjective mood and performance in healthy males. *Psychopharmacology* 211:55–68. doi: 10.1007/s00213-010-1870-3
34. Kennedy DO, Veasey R, Watson A, Dodd F, Jones E, Tiplady B. et al. (2011) Vitamins and psychological functioning: a mobile phone assessment of the effects of a B vitamin complex, vitamin C and minerals on cognitive performance and subjective mood and energy. *Hum Psychopharmacol* 26: 338–347. doi:10.1002/hup.1216
35. Smriga M, Ando T, Akutsu M, Furukawa Y, Miwa K, Morinaga Y (2007) Oral treatment with L-lysine and L-arginine reduces anxiety and basal cortisol levels in healthy humans. *Biomed Res* 28:85-90
36. Jezova D, Makatsori A, Smriga M, Morinaga Y, Duncko R (2005) Subchronic treatment with amino acid mixture of L-lysine and L-arginine modifies neuroendocrine activation during psychosocial stress in subjects with high trait anxiety. *Nutr Neurosci* 8: 155–160. doi:10.1080/10284150500162937
37. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, [Shayeganpour A](#), [Rashidi H](#), [Khani M](#) (2001) Passionflower in the treatment of generalized anxiety: A pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharmacol* 26:363-7. doi: 10.1046/j.1365-2710.2001.00367.x

## APÊNDICE G – OUTROS RESULTADOS

### Resultados

#### Avaliação entre as fases do TSFP

##### Única administração

No grupo placebo foi observada uma elevação da PAS durante a fase Basal ( $110 \pm 2,0$ ) quando comparada à fase Estressora ( $119 \pm 2,0$  mmHg) e ao Discurso 1 ( $125 \pm 2,0$  mmHg) e ao Discurso 2 ( $121 \pm 3,0$  mmHg) ( $p < 0,05$ ). Houve uma redução da PAS durante a fase Final ( $109 \pm 2,0$  mmHg) quando comparado à fase Estressora ( $119 \pm 2,0$  mmHg), primeira (S1) ( $125 \pm 2,0$  mmHg) e a segunda parte do discurso (S2) ( $121 \pm 3,0$  mmHg) ( $p < 0,05$ ). No grupo experimental verificou-se uma elevação da PAS entre a fase Basal ( $118 \pm 2,0$  mmHg) e o discurso (S1) ( $126 \pm 3,0$  mmHg) e uma redução da PAS durante a fase de Final ( $113 \pm 2,0$  mmHg) quando comparada à fase Estressora ( $121 \pm 2,0$  mmHg), primeira parte do discurso (S1) ( $126 \pm 3,0$  mmHg) e segunda parte deste ( $120 \pm 3,0$  mmHg) ( $p < 0,05$ ).

O grupo placebo da PAD apresentou diferenças estatísticas ( $p < 0,05$ ) entre as fases Basal ( $67 \pm 2,0$  mmHg) e as fases Estressora ( $77 \pm 1,5$  mmHg), Discurso 1 ( $62 \pm 1,6$  mmHg) e Discurso 2 ( $77 \pm 2,3$  mmHg), demonstrando elevação; a fase de Final ( $70 \pm 1,3$  mmHg) reduziu em relação as fases Estressora, Discursos 1 e 2. O grupo experimental da PAD apresentou diferenças estatísticas ( $p < 0,05$ ) entre a fase Basal ( $67 \pm 1,0$  mmHg) e todo o discurso ( $74 \pm 1,7$  mmHg e  $75 \pm 2,4$  mmHg, S1 e S2, respectivamente), havendo elevação. Houve redução na fase F ( $69 \pm 1,4$  mmHg) em relação a todo o discurso.

No grupo placebo houve uma elevação ( $p < 0,05$ ) da FC durante a primeira parte do discurso (S1) ( $92 \pm 3,0$  bpm) em relação à fase Basal ( $80 \pm 2,0$  bpm). Durante o Final houve uma redução na FC nas fases Estressora ( $66 \pm 3,0$  bpm), S1 e S2 ( $86 \pm 2,0$  bpm). No grupo experimental houve uma redução da FC durante a fase F em relação às fases A ( $78 \pm 3,0$  bpm) e S1 ( $80 \pm 2,0$  bpm) ( $p < 0,05$ ).

O grupo placebo da CEP demonstrou elevação ( $p < 0,05$ ) entre a fase basal ( $4 \pm 0,5 \mu\text{S}$ ) e as fases Discurso 2 ( $6,6 \pm 0,6 \mu\text{S}$ ) e Final ( $6,6 \pm 0,6 \mu\text{S}$ ); houve elevação entre a fase estressora e as fases D2 e F e elevação entre o S1 e o S2 e F. O grupo experimental demonstrou elevação ( $p < 0,05$ ) entre a fase Basal ( $3,8 \pm 0,3 \mu\text{S}$ ) e as fases A ( $5,4 \pm 0,4 \mu\text{S}$ ), S2 ( $6,6 \pm 0,5 \mu\text{S}$ ) e F ( $7,1 \pm 0,5 \mu\text{S}$ ); Estressora e S2 e F; S1 ( $5,4 \pm 0,4 \mu\text{S}$ ) e S2 e F.

No grupo placebo, a TE durante o discurso 1 ( $28,2 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ), Discurso 2 ( $27,8 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) e Final ( $26,2 \pm 0,6 \text{ }^\circ\text{C}$ ) reduziu em relação a fase Basal ( $30,1 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ); a fase S2 reduziu em relação a fase A ( $28,6 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ), enquanto que no grupo experimental houve uma redução entre as fases: Discurso 1 ( $27,6 \pm 0,4 \text{ }^\circ\text{C}$ ), S2 e o F ( $27 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) e a fase Basal ( $30,1 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ) e uma redução das fases S2 e F em relação a fase A ( $28,3 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ ).

As comparações entre as cinco fases do IDATE-E não revelaram diferenças estatísticas ( $p > 0,05$ ).

#### Múltiplas doses

No grupo placebo, verificou-se uma elevação da PAS durante a fase inicial do discurso ( $130 \pm 3 \text{ mmHg}$ ) em relação ao período Basal ( $121 \pm 3 \text{ mmHg}$ ). Houve uma redução da PAS durante a fase Final ( $117 \pm 3 \text{ mmHg}$ ) em relação às fases Estressora ( $127 \pm 3 \text{ mmHg}$ ), Discurso 1 e 2 ( $130 \pm 4,5 \text{ mmHg}$ ). No grupo experimental verificou-se uma elevação da PAS durante a fase de Discurso 1 ( $121 \pm 2 \text{ mmHg}$ ) quando comparada a fase Basal ( $106 \pm 1 \text{ mmHg}$ ) e à Estressora ( $111 \pm 1 \text{ mmHg}$ ). Foi verificada uma redução da PAS durante a fase de Final ( $104 \pm 2 \text{ mmHg}$ ) quando comparada a todo o discurso: Discurso 1 e Discurso 2 ( $115 \pm 3 \text{ mmHg}$ ) ( $p < 0,05$ ).

O grupo placebo, houve aumento da PAD durante a fase S2 ( $78 \pm 6,1 \text{ mmHg}$ ) em relação à Basal ( $66 \pm 2,7 \text{ mmHg}$ ) e redução da PAD durante a fase F em relação à S2. O grupo experimental demonstrou elevação da PAD durante S1:  $75 \pm 1 \text{ mmHg}$ , em relação à fase Basal

( $67 \pm 1$  mmHg). E redução da PAD durante a fase de Final ( $66 \pm 1,7$  mmHg) em relação a todo o discurso ( $p < 0,05$ ) (S1 e S2:  $74 \pm 2,4$  mmHg).

O grupo placebo da FC apresentou ( $p < 0,05$ ) redução durante a fase F ( $69 \pm 3,0$  bpm) em relação à fase inicial do discurso ( $81 \pm 3,0$  bpm), enquanto que no grupo experimental houve uma elevação da FC durante a primeira parte do discurso ( $91 \pm 3,0$  bpm) em relação a fase Basal ( $79 \pm 3,0$  bpm) e uma redução da FC durante o Final ( $74 \pm 2,0$  bpm) em relação as fases Estressora ( $86 \pm 3,0$  bpm) e S1 e S2 ( $85 \pm 2,0$  bpm).

O grupo placebo demonstrou elevação da CEP ( $p < 0,05$ ) entre a fase basal ( $3,5 \pm 0,5 \mu S$ ) e as fases Discurso 2 ( $6,3 \pm 0,5 \mu S$ ) e Final ( $6,3 \pm 0,6$ ). E aumento durante S2 em relação a S1 ( $5,2 \pm 0,6 \mu S$ ); aumentando também durante F em relação a S1. O grupo experimental demonstrou elevação ( $p < 0,05$ ) entre a fase Basal ( $2,9 \pm 0,3 \mu S$ ) e as fases S2 ( $5,2 \pm 0,3 \mu S$ ) e R ( $5,4 \pm 0,3 \mu S$ ); aumento durante S2 em relação a S1 ( $4 \pm 0,3 \mu S$ ) e aumento durante F ( $5,4 \pm 0,3 \mu S$ ) em relação a S1.

No grupo Placebo houve uma redução ( $p < 0,05$ ) da TE durante a segunda parte do discurso ( $30,3 \pm 0,6$  °C) em relação a fase A ( $31,3 \pm 0,5$  °C). No grupo experimental houve uma redução da TE na fase F ( $29,7 \pm 0,7$  °C) em relação às fases A ( $30,5 \pm 0,5$  °C) e S1 ( $30,6 \pm 0,6$  °C).

Não houve diferença estatística ( $p > 0,05$ ) entre nenhuma fase do grupo Placebo. Entretanto, no grupo experimental houve uma redução dos escores do IDATE durante a segunda parte do discurso (42 (39-44 pontos)) e na fase F (41(40-45 pontos)) em relação à fase Basal (45(42-48 pontos)).

## Tabelas e Figuras

## Única administração

**Tabela 1 – Pressão Arterial Sistólica de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração<sup>a</sup>**

Fases da Simulação de Falar em Público											
Grupos	B		A		S1		S2		F		
	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	
Placebo	110	2	119	2	125	2	121	3	109	2	
Experimental	118	2	121	2	126	3	120	3	113	2	

<sup>a</sup>PAS expressa em milímetros de mercúrio (mmHg). B Basal, A Estressora, D1 Discurso 1, D2 Discurso 2, F Final.

**Tabela 2 - Pressão Arterial Diastólica de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração<sup>a</sup>**

Fases da Simulação de Falar em Público											
Grupos	B		A		S1		S2		F		
	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	
Placebo	67	2	77	1,5	62	1,6	77	2,3	70	1,3	
Experimental	67	1	74	2	74	1,7	75	2,4	69	1,4	

<sup>a</sup>PAD expressa em milímetros de mercúrio (mmHg). B Basal, A Estressora, D1 Discurso 1, D2 Discurso 2, F Final.

**Tabela 3 - Frequência Cardíaca de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração<sup>a</sup>**

Fases da Simulação de Falar em Público											
Grupos	B		A		S1		S2		F		
	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	
Placebo	80	2,0	66	3,0	92	3,0	86	2,0	74	2,0	
Experimental	74	2,0	78	3,0	80	2,0	74	3,0	71	2,0	

<sup>a</sup>Frequência Cardíaca expressa em Batimentos por minuto (bpm). B Basal, A Estressora, D1 Discurso 1, D2 Discurso 2, F Final.

**Tabela 4 - Condutância Elétrica da Pele de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração<sup>a</sup>**

Fases da Simulação de Falar em Público											
Grupos	B		A		S1		S2		F		
	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	
Placebo	4	0,5	5	0,5	5,3	0,6	6,6	0,6	6,6	0,6	
Experimental	3,8	0,3	5,4	0,4	5,4	0,4	6,6	0,5	7,1	0,5	

CEP expressa em pS: picosiemens. B Basal, A Estressora, D1 Discurso 1, D2 Discurso 2, F Final.

**Tabela 5 - Temperatura das Extremidades de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração<sup>a</sup>**

Fases da Simulação de Falar em Público										
Grupos	B		A		S1		S2		F	
	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep
<b>Placebo</b>	30,1	0,5	28,6	0,5	28,2	0,5	27,8	0,5	26,2	0,6
<b>Experimental</b>	30,1	0,5	28,3	0,5	27,6	0,4	27,2	0,5	27	0,5

TE expressa em °C: Graus Celsius. B Basal, A Estressora, D1 Discurso 1, D2 Discurso 2, F Final.

**Tabela 6 – Inventário de Ansiedade Estado de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração<sup>a</sup>**

Fases da Simulação de Falar em Público										
Grupos	B		A		S1		S2		F	
	Md	Pr								
<b>Placebo</b>	42	(40-45)	41	(39-46)	41	(38-43)	42	(39-43)	40	(38-44)
<b>Experimental</b>	43	(39-47)	42	(39-46)	40	(37-47)	41	(36-49)	42	(38-47)

<sup>a</sup>Escores expressos em pontos. B Basal, A Estressora, D1 Discurso 1, D2 Discurso 2, F Final.

Tabela 7 - Efeitos colaterais da *Passiflora incarnata* L. sobre indivíduos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração (n=60)

Reações referidas	Placebo (n =30)	Experimental (n =30)	P
Confusão mental	1	0	0,2462
Desorientação	1	2	0,3311
Ansiedade	1	5	0,0015*
Sonolência	1	1	1
Agitação	4	4	1
Nervosismo	7	3	0,0212*
Irritabilidade	0	1	0,2462
Náuseas	0	1	0,2462
Gosto estranho boca	2	0	0,0140*
Cefaleia	3	3	1
Palpitações	2	1	0,3311
Aceleração coração	3	2	0,6133
Boca seca	1	1	1
Narinas secas	1	0	0,2462
Formigamentos	1	1	1
Zumbidos	1	0	0,2462
Tonturas	3	0	0,0015*
Coceiras	1	0	0,2462
Sudorese	1	0	0,2462
Total	34	25	

\*Diferença estatística entre os grupos ( $p < 0,05$ ). Teste estatístico: Teste exato de Fisher.

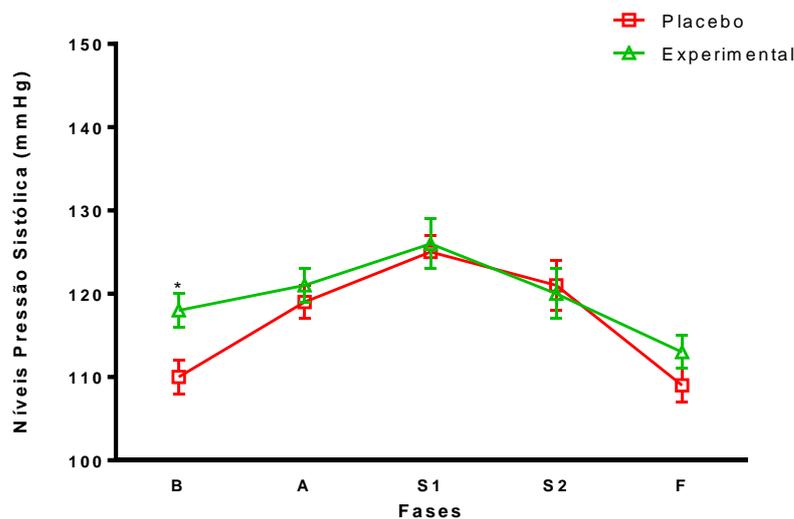
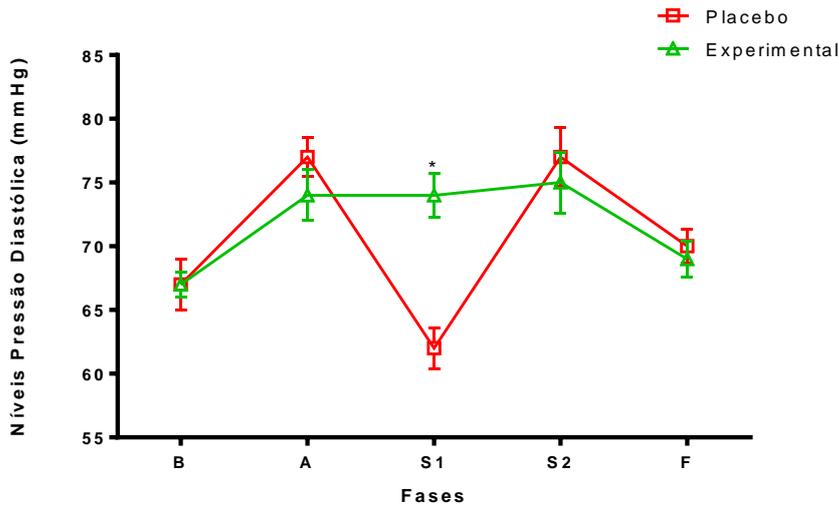
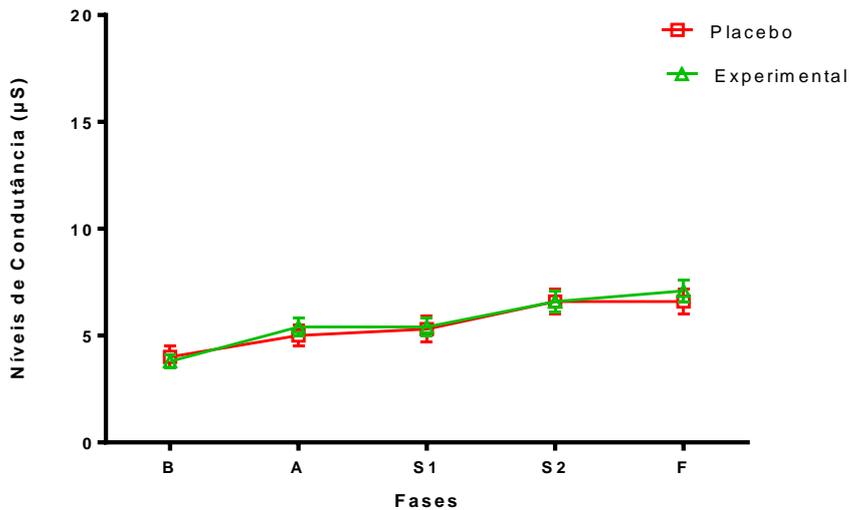


Figura 1 – Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Pressão Arterial Sistólica (PAS) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração. \* Significante em relação ao grupo placebo ( $p < 0,05$ ). Os valores são apresentados como média  $\pm$  erro padrão. Teste estatístico: teste t independente. B (Basal); A (Estressora); S1 (Discurso 1); S2 (Discurso 2) e F (Final).



**Figura 2 – Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Pressão Arterial Diastólica (PAD) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração. \*Significante em relação ao grupo placebo ( $p < 0,05$ ). Os valores são apresentados como média  $\pm$  erro padrão. Teste estatístico: teste t independente. B (Basal); A (Estressora); S1 (Discurso 1); S2 (Discurso 2) e F (Final).**



**Figura 3 – Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Condutância Elétrica da Pele (CEP) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração. Os valores são apresentados como média  $\pm$  erro padrão. Teste estatístico: teste t independente. B (Basal); A (Estressora); S1 (Discurso 1); S2 (Discurso 2) e F (Final).**

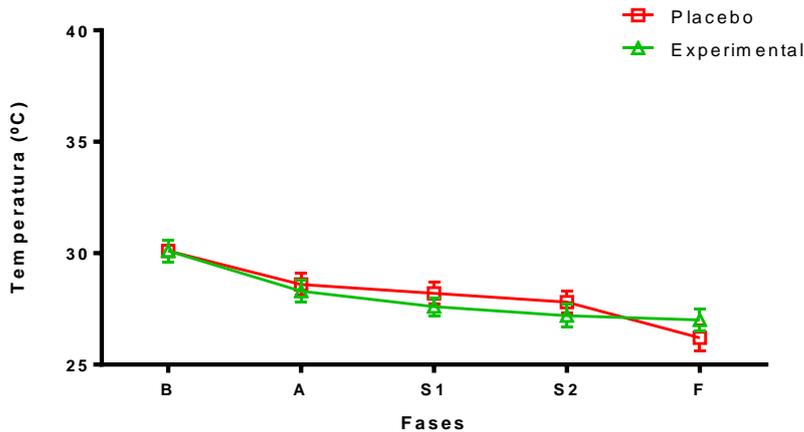


Figura 4 – Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Temperatura das Extremidades (TE) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração. Os valores são apresentados como média ± erro padrão. Teste estatístico: teste t independente. B (Basal); A (Estressora); S1 (Discurso 1); S2 (Discurso 2) e F (Final).

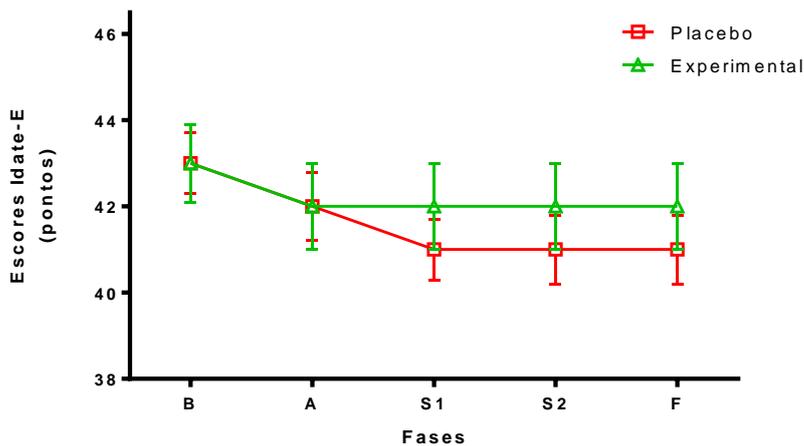


Figura 5 - Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre o IDATE-E dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante uma única administração. Os valores são apresentados como mediana (percentil 25 e 75). Teste estatístico: teste t independente. B (Basal); A (Estressora); S1 (Discurso 1); S2 (Discurso 2) e F (Final).

Múltiplas doses

Tabela 8 – Pressão Arterial Sistólica de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses repetidas<sup>a</sup>

Grupos	Fases da Simulação de Falar em Público									
	B		A		S1		S2		F	
	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep
Placebo	121	3	127	3	130	3	130	4,5	117	3
Experimental	106	1	111	1	121	2	115	3	104	2

<sup>a</sup>PAS expressa em milímetros de mercúrio (mmHg). B Basal, A Estressora, D1 Discurso 1, D2 Discurso 2, F Final.

**Tabela 9 - Pressão Arterial Diastólica de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses repetidas<sup>a</sup>**

Fases da Simulação de Falar em Público										
Grupos	B		A		S1		S2		F	
	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep
<b>Placebo</b>	66	2,7	71	2,2	74	2,4	78	6,1	67	2,2
<b>Experimental</b>	67	1	70	1,2	75	1,7	74	2,4	66	1,7

<sup>a</sup>PAD expressa em milímetros de mercúrio (mmHg). B Basal, A Estressora, D1 Discurso 1, D2 Discurso 2, F Final.

**Tabela 10 - Frequência Cardíaca de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses repetidas<sup>a</sup>**

Fases da Simulação de Falar em Público										
Grupos	B		A		S1		S2		Final(F)	
	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep
<b>Placebo</b>	70	4,0	77	4,0	81	3,0	78	4	69	3,0
<b>Experimental</b>	79	3,0	86	3,0	91	3,0	85	2,0	74	2,0

<sup>a</sup>Frequência Cardíaca expressa em batimentos por minuto (bpm). B Basal, A Estressora, D1 Discurso 1, D2 Discurso 2, F Final.

**Tabela 11 - Condutância Elétrica da Pele de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses repetidas<sup>a</sup>**

Fases da Simulação de Falar em Público										
Grupos	B		A		S1		S2		F	
	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep
<b>Placebo</b>	3,5	0,5	5,5	0,6	5,2	0,6	6,3	0,6	6,3	0,6
<b>Experimental</b>	2,9	0,3	4,3	0,3	4	0,3	5,2	0,3	5,4	0,3

CEP expressa em pS: picosiemens. B Basal, A Estressora, D1 Discurso 1, D2 Discurso 2, F Final.

**Tabela 12 - Temperatura das Extremidades de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses repetidas<sup>a</sup>**

Fases da Simulação de Falar em Público										
Grupos	B		A		S1		S2		F	
	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep	Média	Ep
<b>Placebo</b>	30,8	0,5	31,3	0,5	31	0,5	30,3	0,6	30,6	0,6
<b>Experimental</b>	31	0,5	30,5	0,5	30,6	0,6	29,8	0,6	29,7	0,7

TE expressa em °C: Graus Celsius. B Basal, A Estressora, D1 Discurso 1, D2 Discurso 2, F Final.

**Tabela 13 – Inventário de Ansiedade Estado de voluntários saudáveis submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses repetidas<sup>a</sup>**

Fases da Simulação de Falar em Público					
Grupos	B	A	S1	S2	F
	Md	Md	Md	Md	Md
<b>Placebo</b>	42(38-45)	41(38-44)	41(36-43)	39(36-43)	41(36-44)
<b>Experimental</b>	45(42-48)	44(41-46)	43(40-45)	42(39-44)	41(40-45)

<sup>a</sup>Escores expressos em pontos. B Basal, A Estressora, D1 Discurso 1, D2 Discurso 2, F Final.

**Tabela 14 – Efeitos colaterais da *Passiflora incarnata*L. sobre indivíduos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses repetidas (n = 30)**

Reações referidas	Placebo (n =15)	Experimental (n =15)	P
Desorientação	0	1	0,0140*
Ansiedade	2	3	0,2528
Sonolência	4	9	0,0140*
Insônia	1	0	0,0140*
Agitação	2	1	0,2381
Nervosismo	1	2	0,2381
Irritabilidade	2	1	0,2381
Náuseas	1	0	0,0140*
Anorexia	1	1	1
Diarreia	2	0	0,002*
Aftas	1	1	1
Cólicas intestinais	0	1	0,0140*
Gosto estranho boca	0	4	0,0001*
Cefaleia	1	5	0,0001*
Palpitações	0	2	0,0002*
Boca seca	1	0	0,0140*
Prisão de ventre	0	2	0,0002*
Formigamentos	0	1	0,0140*
Tonturas	0	1	0,0140*
Coceiras	0	1	0,0140*
<b>Total</b>	19	36	

\*Diferença estatística entre os grupos (p<0,05). Teste estatístico: Teste exato de Fisher.

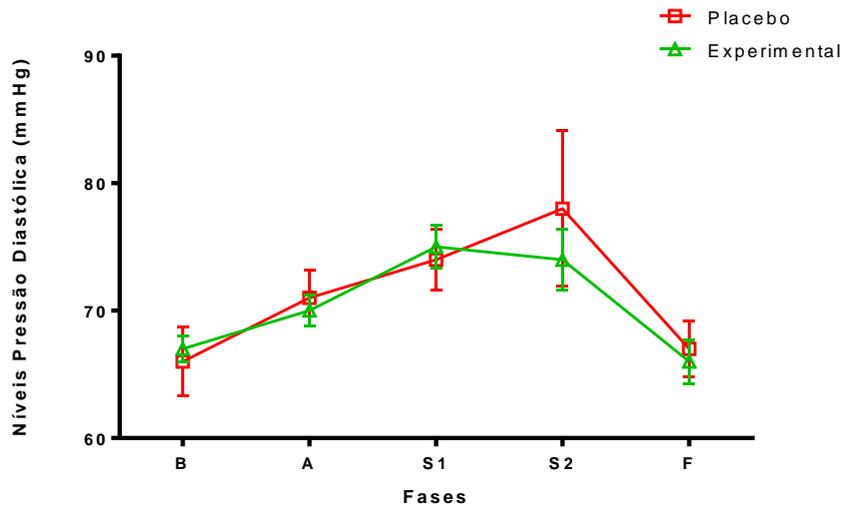


Figura 6 – Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Pressão Arterial Diastólica (PAD) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas. Os valores são apresentados como média±erro padrão. Teste estatístico: teste t independente. B (Basal); A (Estressora); S1 (Discurso 1); S2 (Discurso 2) e F (Final).

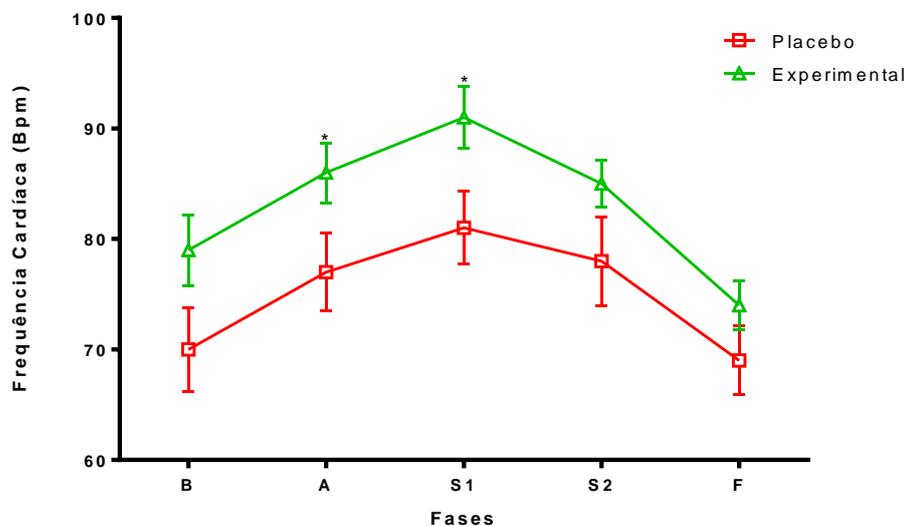
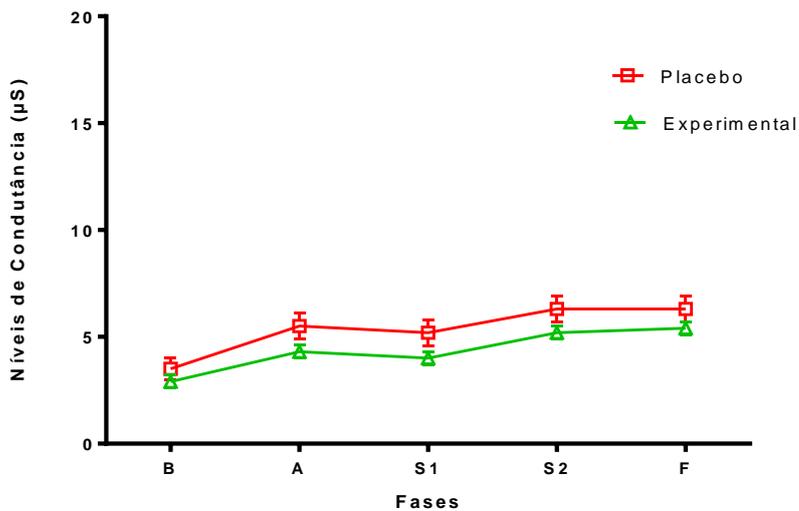
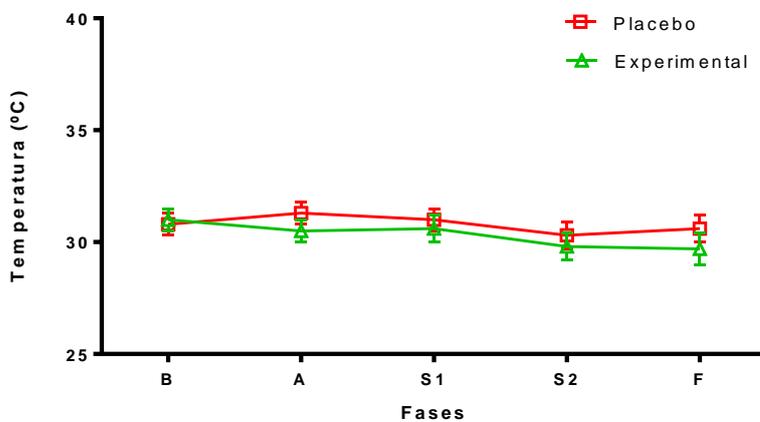


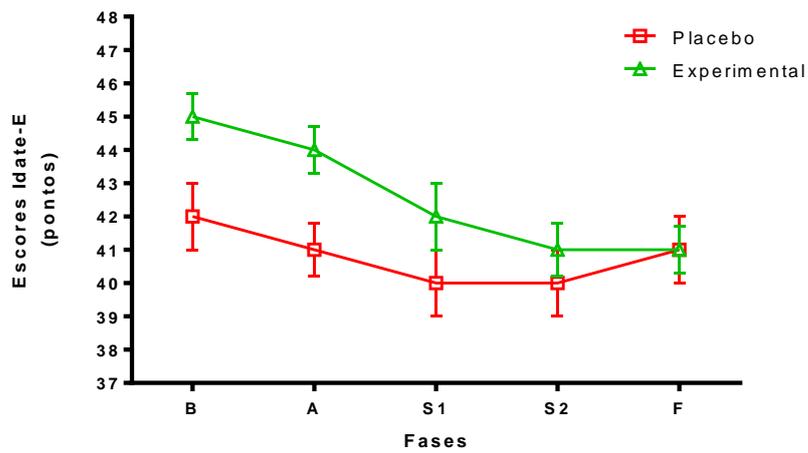
Figura 7 – Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Frequência Cardíaca (FC) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas. \* Significante em relação ao grupo placebo ( $p < 0,05$ ). Os valores são apresentados como média±erro padrão. Teste estatístico: teste t independente. B (Basal); A (Estressora); S1 (Discurso 1); S2 (Discurso 2) e F (Final).



**Figura 8 – Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Condutância Elétrica da Pele (CEP) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas. Os valores são apresentados como média±erro padrão. Teste estatístico: teste t independente. B (Basal); A (Estressora); S1 (Discurso 1); S2 (Discurso 2) e F (Final).**



**Figura 9 – Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre a Temperatura das Extremidades (TE) dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas. Os valores são apresentados como média±erro padrão. Teste estatístico: teste independente. B (Basal); A (Estressora); S1 (Discurso 1); S2 (Discurso 2) e F (Final).**



**Figura 10 - Efeito da *Passiflora incarnata* L. sobre o IDATE-E dos grupos submetidos ao Teste de Simulação de Falar em Público, durante as doses múltiplas. Os valores são apresentados como mediana (percentil 25 e 75). Teste estatístico: teste t independente. B (Basal); A (Estressora); S1 (Discurso 1); S2 (Discurso 2) e F (Final).**

## **ANEXOS**

## ANEXO A: CERTIDÃO DE APROVAÇÃO ÉTICA

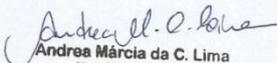


UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

## CERTIDÃO

Certifico que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Paraíba – CEP/CCS aprovou por unanimidade na 3ª Reunião realizada no dia 20/03/2014, o Projeto de pesquisa intitulado: **“EFEITO DO MARACUJÁ NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL”** do pesquisador Janilson Avelino da Silva. Protocolo 070/14. CAAE: 26638714.2.0000.5188.

Outrossim, informo que a autorização para posterior publicação fica condicionada à apresentação do resumo do estudo proposto à apreciação do Comitê.

  
Andrea Márcia da C. Lima  
Mat. SIAPE 1117510  
Secretária do CEP-CCS-UFPB

## ANEXO B – INVENTÁRIO DE ANSIEDADE TRAÇO-ESTADO (IDATE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
 CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO  
**Projeto de Mestrado: Efeitos Psicofisiológicos da Suplementação de *Passiflora incarnata* L.**  
 Investigador: Janilson Avelino da Silva  
 Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Liana Clébia Soares Lima de Moraes  
 Co-Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Caliandra Maria Bezerra Luna Lima



Código de Identificação: \_\_\_\_\_

## IDATE – T

**Instruções:** A seguir serão feitas algumas afirmações que têm sido usadas para descrever sentimentos pessoais. Faça um **X** no número que melhor indicar o estado como você geralmente se sente. Não há respostas erradas ou corretas. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente assinalar a alternativa que mais se aproximar de como você geralmente se sente.

**1 = quase nunca; 2 = às vezes; 3 = frequentemente; 4 = quase sempre**

	<b>Afirmações</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
1	Sinto-me bem				
2	Canso-me facilmente				
3	Tenho vontade de chorar				
4	Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser				
5	Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rapidamente				
6	Sinto-me descansada				
7	Sou calmo (a), ponderado(a) e senhor(a) de mim mesmo				
8	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não consigo resolver				
9	Preocupo-me demais com coisas sem importância				
10	Sou feliz				
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas				
12	Não tenho muita confiança em mim mesmo				
13	Sinto-me seguro (a)				
14	Evito ter que enfrentar crises ou problemas				
15	Sinto-me deprimido (a)				
16	Estou satisfeito (a)				
17	Idéias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando				
18	Levo os desapontamentos tão sérios que não consigo tirá-los da cabeça				
19	Sou uma pessoa estável				
20	Fico tenso (a), perturbado(a) quando penso nos meus problemas no momento				



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO  
**Projeto de Mestrado: Efeitos Psicofisiológicos da Suplementação de *Passiflora incarnata* L.**  
Investigador: Janilson Avelino da Silva  
Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Liana Clébia Soares Lima de Morais  
Co-Orientador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Caliandra Maria Bezerra Luna Lima



Código de Identificação: \_\_\_\_\_

### IDATE – E

**Instruções:** A seguir serão feitas algumas afirmações que têm sido usadas para descrever sentimentos pessoais. Faça um **X** no número que melhor indicar o estado que você se sente agora, neste exato momento. Não há respostas erradas ou corretas. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente assinalar a alternativa que mais se aproximar de como você se sente agora.

**1 = Absolutamente não; 2 = Um pouco; 3 = Bastante; 4 = Muitíssimo**

	Afirmações	1	2	3	4
1	Sinto-me bem				
2	Sinto-me seguro (a)				
3	Estou tenso (a)				
4	Estou arrependido (a)				
5	Sinto-me à vontade				
6	Sinto-me perturbado (a)				
7	Estou preocupado (a) com possíveis infortúnios				
8	Sinto-me descansado (a)				
9	Sinto-me ansioso (a)				
10	Sinto-me “em casa”				
11	Sinto-me confiante				
12	Sinto-me nervoso (a)				
13	Estou agitado (a)				
14	Sinto-me uma pilha de nervos				
15	Estou descontraído (a)				
16	Sinto-me satisfeito (a)				
17	Estou preocupado (a)				
18	Sinto-me super-excitado (a) e confuso (a)				
19	Sinto-me alegre				
20	Sinto-me bem				