

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



**Passiflora, parte aérea: Contribuição para o conhecimento da qualidade dos
suplementos alimentares comercializados em Portugal**

Carolina Luísa Pereira Terra de Brito

Orientadora: Prof^ª. Doutora Alda Pereira da Silva Oliveira

Coorientadora: Prof^ª. Doutora Olga Maria Duarte Silva

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Doenças
Metabólicas e do Comportamento Alimentar

2022

UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina



(Imagem) retirada de (1)

**Passiflora, parte aérea: Contribuição para o conhecimento da qualidade dos
suplementos alimentares comercializados em Portugal**

Carolina Luísa Pereira Terra de Brito

Orientadora: Prof^ª. Doutora Alda Pereira da Silva Oliveira

Coorientadora: Prof^ª. Doutora Olga Maria Duarte Silva

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre em Doenças
Metabólicas e do Comportamento Alimentar

2022

A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 26 de março de 2019.

Agradecimentos

Um agradecimento sincero a todos aqueles que de qualquer maneira contribuíram para a concretização deste projeto.

Um especial agradecimento à Prof^a. Doutora Alda Pereira da Silva sobretudo pelo apoio, compreensão, disponibilidade, motivação e companheirismo ao longo deste processo que foi realmente longo e complicado para todos nós devido, em parte, à pandemia causada pelo *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*.

Agradeço à Prof^a. Doutora Olga Duarte Silva por variados motivos, primeiramente por aceitar coorientar este projeto, pela partilha de conhecimento, pelo espírito crítico na correção da presente dissertação e também por autorizar a utilização das instalações do Laboratório de Farmacognosia da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

À Prof^a. Elisabete Carolino pelo apoio no tratamento estatístico, disponibilidade e amabilidade que tanto a caracterizam.

À Prof^a. Doutora Maria do Céu Costa pela amabilidade e prontidão no esclarecimento de dúvidas relativas à análise de rotulagem dos suplementos alimentares.

Agradeço à Prof^a. Doutora Patrícia Rijo por disponibilizar o laboratório da Universidade Lusófona, caso houvesse necessidade devido aos constrangimentos que pandemia causou em termos de encerramento de infraestruturas.

Ao Nuno Raposo e Paulo Duarte do Centro de Documentação Técnica e Científica do Autoridade Nacional do Medicamento pela disponibilidade, amabilidade e prontidão na cedência de documentos.

Agradeço em especial à minha entidade patronal e também à minha colega de trabalho Catarina Teixeira pela compreensão ao longo destes anos.

E, por fim, como não poderia deixar de ser agradeço à minha família e amigos pela compreensão diária ao longo destes anos.

Resumo

Os distúrbios do sono e ansiedade são problemas de saúde frequentes, sendo os suplementos alimentares (SA) à base de passiflora, parte aérea (*Passiflora incarnata* L.) utilizados de longa data. A sua utilização como medicamento tradicional à base de plantas (THM) é fundamentada pelas monografias de qualidade, segurança e eficácia da Farmacopeia Europeia e Agência Europeia de Medicamentos (EMA), sendo passível de utilização segundo a EMA e Cooperativa Científica Europeia de Fitoterapia (ESCOP) em casos de agitação de origem nervosa e perturbações do sono.

Os critérios de registo de um SA à base de plantas são distintos dos THM. O presente trabalho visou averiguar se tal deverá influenciar a qualidade destes suplementos, comercializados em Portugal. Procurou-se avaliar a conformidade da rotulagem de embalagens comerciais com a legislação em vigor e identificar a existência desta planta nos suplementos comercializados, usando o método de identificação química constante das especificações monográficas das Farmacopeias Portuguesa e Europeia atuais.

Identificaram-se 35 SA em três locais de recolha, aleatoriamente selecionados, prosseguindo para análise química os que continham como único ingrediente botânico passiflora no respetivo rótulo. Foram igualmente sujeitos a avaliação 2 SA adquiridos em farmácia.

Considerando a conformidade da rotulagem segundo o Decreto-Lei n.º118/2015, apenas 1 dos 37 SA(2,7%) não apresentou todas as menções legislativas obrigatórias. No entanto, a avaliação exaustiva da conformidade da rotulagem permitiu verificar que apenas 5 destes SA(13,5%) se encontravam totalmente de acordo com a legislação em vigor. O parâmetro de maior irregularidade foi o das «Alegações», indevidamente indicadas em 15 SA(40,45%). Relativamente à identificação de passiflora nos 8 SA selecionados, os resultados identificaram

inequivocamente a presença desta em 2 dos SA, sendo questionável em 1 dos SA e, em nenhum dos restantes produtos, foi possível a sua identificação. Reconhece-se a necessidade de novos estudos com amostras maiores. A análise global dos resultados reforça a necessidade de incrementar o controlo de qualidade dos SA de forma a garantir a utilização segura por parte dos consumidores.

Palavras-chave: controlo de qualidade; cromatografia em camada fina; rotulagem; passiflora, parte aérea (*Passiflora incarnata* L.); suplementos alimentares.

Abstract

Sleep disorders and anxiety are frequent health problems, the dietary supplement (SA) based on passionflower, aerial part (*Passiflora incarnata* L.) have been used for a long time. Its use as a traditional herbal medicine (THM) is based on the quality, safety and efficacy monographs of the European Pharmacopoeia and the European Medicines Agency (EMA), being able to be used according to the EMA and European Scientific Cooperative of Phytotherapy (ESCOP) in cases of nervous agitation and sleep disturbances.

The registration criteria for a herbal DS are different from THM. The present work aimed to determine if this should influence the quality of these supplements, commercialized in Portugal. The compliance with the current legislation of the labeling of commercial packaging was evaluated and identified the existence of this plant in commercialized supplements, using the chemical identification method included in the monographic specifications of the current Portuguese and European Pharmacopoeias.

35 DS were identified in three different locations, randomly selected, were sent for a chemical analysis those that contained passionflower as the only botanical ingredient on the label. 2 DS selected from a pharmacy were also tested.

According to the compliance of the Decree-Law no. 118/2015, only 1 of the 37 SA (2.7%) did not present all the mandatory legislative required. However, the exhaustive assessment of the labeling compliance showed that only 5 of these DS (13.5%) were fully in accordance with the current legislation. The parameter with more irregularities was the «Allegations», shown in 15 DS (40.45%). Regarding the passionflower identification on the 8 DS selected, the results unequivocally identified the plant in 2 of the DS, the presence of passionflower was

questionable in one of the DS, and in none of the other products it was possible to identify any passionflower.

It is recognized the need of further studies with larger samples. The general analysis of the results reinforces the need to increase the quality control of DS in order to guarantee the safe use by consumers.

Keywords: quality control; thin layer chromatography; labeling; passionflower, aerial parts (*Passiflora incarnata* L.); dietary supplements.

Índice

1	Introdução	1
1.1	Enquadramento legal dos suplementos alimentares na Europa	4
1.1.1	Rotulagem	9
1.2	Passiflora, parte aérea.....	14
1.2.1	Classificação taxonómica e origem.....	14
1.2.2	Caraterísticas organoléticas, macroscópicas e microscópicas.....	17
1.2.3	Principais constituintes químicos	20
1.2.4	Propriedades terapêuticas	24
1.2.5	Estudos farmacológicos.....	25
1.2.5.1	Dados não-clínicos ou pré-clínicos	25
1.2.5.1.1	Dados farmacológicos / farmacodinâmicos.....	25
1.2.5.1.2	Dados toxicológicos	29
1.2.5.2	Dados clínicos	31
1.2.5.2.1	Efeito ansiolítico, hipnótico e sedativo.....	31
1.2.5.2.2	Redução de sintomas de abstinência a opióides	34
1.2.5.2.3	No transtorno do défice de atenção	35
1.2.6	Dosagem e modo de administração.....	39
1.2.7	Associação com outros fármacos	41
1.2.8	Segurança clínica / Farmacovigilância.....	42

1.2.8.1	Reações adversas	42
1.2.8.2	Segurança em populações especiais.....	44
1.2.8.2.1	Interações medicamentosas	44
1.2.8.3	Contraindicações.....	45
1.2.9	Controlo de qualidade do fármaco vegetal passiflora, parte aérea.....	46
1.2.9.1	Principais falsificações.....	51
1.2.9.1.1	Caraterísticas diferenciadoras.....	52
2	Pertinência e relevância do estudo	54
3	Objetivos.....	56
3.1	Geral.....	56
3.2	Específicos	56
4	Metodologias de investigação.....	57
4.1	Delineamento do estudo	57
4.2	Amostra.....	57
4.2.1	Critérios de inclusão.....	58
4.2.2	Critérios de exclusão	58
4.2.3	Amostra selecionada	59
4.2.3.1	Parte I: Análise de rotulagem.....	59
4.2.3.2	Parte II: Identificação química de passiflora, parte aérea, em suplementos alimentares	59
4.3	Material e métodos	61

4.3.1	Parte I: Análise de rotulagem	61
4.3.2	Parte II: Identificação química de passiflora, parte aérea, em suplementos alimentares	66
4.3.2.1	Material	66
4.3.2.2	Preparação da amostra	67
4.3.2.3	Ensaio cromatográfico por TLC	69
4.4	Tratamento estatístico	71
5	Resultados e discussão	72
5.1	Parte I: Análise de rotulagem	72
5.1.1	Parâmetros de análise de rotulagem classificados como «conforme»	79
5.1.2	Parâmetros de análise de rotulagem classificados como «não conforme»	81
5.1.3	Parâmetros de análise de rotulagem classificados como «indefinido»	86
5.1.4	Análise de rotulagem global dos resultados obtidos	88
5.2	Parte II: Identificação química de passiflora, parte aérea, em suplementos alimentares	92
5.2.1	Análise microscópica	92
5.2.2	Suplementos alimentares apresentados na forma sólida	93
5.2.3	Suplementos alimentares apresentados na forma líquida	97
5.2.4	Análise global dos resultados obtidos	100
6	Conclusão	105
7	Perspetivas futuras	106

8	Bibliografia	107
9	Anexos	131
	Anexo I. Check list DGAV	131

Índice de figuras

Figura 1.1: Classificação taxonómica de <i>Passiflora incarnata</i> L.	14
Figura 1.2: Simbolismo cristão de <i>Passiflora incarnata</i> L.	15
Figura 1.3: Características microscópicas de passiflora, parte aérea, fármaco pulverizado	19
Figura 1.4: Passiflora, parte aérea – Esquema dos resultados cromatográficos (teste de identificação c) segundo a F.P. 9.0.....	50
Figura 1.5: Passiflora, parte aérea – Esquema dos resultados cromatográficos (teste de identificação c) segundo a Ph.Eur.10.3	50
Figura 1.6: Perfil cromatográfico de passiflora, parte aérea, e de duas das suas falsificações	53
Figura 5.1: Cromatogramas obtidos para as amostras dos suplementos alimentares sólidos 3, 4 e 7, visualizadas no UV a $\lambda = 365$ nm, antes e após revelação com o reagente de Neü	93
Figura 5.2: Cromatogramas obtidos para as amostras dos suplementos alimentares sólidos 6, 7 e 8, visualizadas no UV a $\lambda = 365$ nm, antes e após revelação com o reagente Neü	94
Figura 5.3: Identificação de passiflora, parte aérea, realizada aos suplementos alimentares sólidos (3, 4, 6, 7 e 8), cromatograma resumo	94
Figura 5.4: Cromatogramas obtidos para as amostras dos suplementos alimentares líquidos 1, 2 e 5, visualizadas no UV a $\lambda = 365$ nm, antes e após revelação com reagente de Neü	98
Figura 5.5: Identificação de passiflora, parte aérea, realizada aos suplementos alimentares líquidos (1, 2 e 5), cromatograma resumo.....	99

Índice de tabelas

Tabela 1.1: Constituintes químicos identificados em <i>Passiflora incarnata</i> L.	21
Tabela 1.2: Estudos clínicos realizados com passiflora, parte aérea.....	36
Tabela 4.1: Local de proveniência dos suplementos alimentares	59
Tabela 4.2: Requisitos verificados na análise de rotulagem dos suplementos alimentares e respetiva legislação de suporte.....	63
Tabela 4.3: Classificação dos suplementos alimentares sólidos de passiflora, parte aérea, em análise, de acordo com o tipo de princípio ativo.....	67
Tabela 5.1: Análise de rotulagem dos suplementos alimentares.....	73
Tabela 5.2: Menções obrigatórias constantes da rotulagem dos suplementos alimentares segundo D.L n.º 136/2003 e D.L n.º118/2015	78
Tabela 5.3: Relação entre o local de aquisição dos suplementos alimentares sólidos e a conformidade da rotulagem.....	88
Tabela 5.4: Resultados da análise microscópica de dois suplementos alimentares sólidos.....	92
Tabela 5.5: Categorização dos suplementos alimentares sólidos de acordo com o princípio ativo de passiflora, parte aérea, contido nas suas formulações	92
Tabela 5.6: Resultado do ensaio de identificação de passiflora, parte aérea, nos suplementos alimentares	100
Tabela 5.7: Relação entre a forma farmacêutica e a identificação de passiflora, parte aérea, nos suplementos alimentares	100
Tabela 5.8: Relação entre a conformidade da rotulagem e a identificação de passiflora, parte aérea, nos suplementos alimentares	101

Tabela 5.9: Relação entre a correta designação de passiflora (<i>Passiflora incarnata</i> L.) e identificação de passiflora, parte aérea, nos suplementos alimentares	101
Tabela 5.10: Relação entre o local de aquisição e identificação de passiflora, parte aérea, nos suplementos alimentares	102
Tabela 5.11: Relação entre o local de aquisição, conformidade de rotulagem e identificação de passiflora, parte aérea, nos suplementos alimentares	102

Lista de Abreviaturas

AAC: Assistência Administrativa e Cooperação

ASAE: Autoridade de Segurança Alimentar e Económica

BZD: Benzodiazepina(s)

BZD-Rs: Recetores de benzodiazepinas

BZF: Benzoflavona

CE: Comunidade Europeia

Covid-19: *Coronavirus Disease 2019* / Doença coronavirus 2019

D.L: Decreto(s)-Lei

DER: *Drug – extract ratio* / Relação droga - extrato

DGAV: Direção-Geral de Alimentação e Veterinária

Dir.: Diretiva

EAS: *European Advisory Services* / Serviços Europeus de Consultoria

EFSA: *European Food Safety Authority* / Autoridade Europeia de Segurança Alimentar

E-M: Estado(s)-Membro(s)

EMA: *European Medicines Agency* / Agência Europeia do Medicamento

ESCOP: *European Scientific Cooperative on Phytotherapy* / Cooperativa Científica Europeia de Fitoterapia

EUA: Estados Unidos da América

F.P.9.0: Farmacopeia Portuguesa edição 9 suplemento 0

FDA: *Food and Drug Administration* / Administração de Alimentos e Medicamentos

GABA: *Gama Aminobutyric Acid* / Ácido gama aminobutírico

GRAS: *Generally Recognized as Safe* / Geralmente reconhecido como seguro

HMPC: *Committee on Herbal Medicinal Products* / Comité de Medicamentos à Base de Plantas

HPLC: *High performance liquid chromatography* / Cromatografia líquida de alta eficiência

HPTLC: *High-performance thin-layer chromatography* / Cromatografia em camada fina de alta resolução

IMSOC: *Information Management System for Official Controls* / Sistema de gerenciamento de informações para controle oficial

INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento

Infomed: base de dados do INFARMED que contém informação, livre e gratuita, relativa aos medicamentos de uso humano, endereço de internet

LC: *Liquid chromatography* / Cromatografia líquida

MS: *Mass Spectrometry* / Espectrometria de massa

OGM: Organismos Geneticamente Modificados

OIPM: Observatório de Interações Planta-Medicamento

Ph.Eur.10.3: *European Pharmacopoeia edition 10 supplement 3* / Farmacopeia Europeia edição 10 suplemento 3

RASFF: *Rapid Alert System for Food and Feed* / Sistema de Alerta Rápido para Alimentos e Reações

Reg: Regulamento

R_f: *Retention Factor* / Fator de retenção

SA: Suplemento(s) Alimentar(es)

SARS-CoV-2: *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* / Coronavirus 2 da síndrome respiratória aguda grave

SNC: Sistema Nervoso Central

TDAH: Transtorno do déficit de atenção/ hiperatividade

THM: *Traditional Herbal Medicinal* / Medicamento tradicional à base de plantas

TLC: *Thin-Layer Chromatography* / Cromatografia em camada fina

UE: União Europeia

UPLC: *Ultra Performance Liquid Chromatography* / Cromatografia líquida de ultra resolução

UV: Ultravioleta

UV-Vis: Ultravioleta visível

WHO: *World Health Organization* / Organização Mundial de Saúde

1 Introdução

Passiflora incarnata L., vulgarmente conhecida como flor-da-paixão (1), é uma *Passifloraceae* originária da América do Norte, Central e do Sul (2–4), constituindo a sua parte aérea seca, florida e/ou frutificada, o fármaco passiflora, parte aérea, que tem vindo a ser utilizado para o tratamento de perturbações menores do sono e ansiedade (4,5). Estes distúrbios parecem ser cada vez mais frequentes (6–8), particularmente no momento atual devido ao impacto nefasto a nível social, económico e emocional da população, inerente à pandemia por Coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) / Doença Coronavírus (Covid-19) (9).

Em Portugal, de acordo com a base de dados de medicamentos (Infomed), não existem medicamentos à base de plantas contendo passiflora, parte aérea, sendo os produtos à base desta planta, atualmente comercializados como suplementos alimentares (SA) e como medicamento homeopático (10). Contudo, passiflora, parte aérea, tem monografia de qualidade na Farmacopeia Portuguesa e Europeia atuais e foi objeto de monografia de segurança e eficácia pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) a 25 de Março de 2014, sendo nesse âmbito considerada passível de registo como medicamento de utilização tradicional para sintomas leves de estresse, ansiedade e terapia da insónia, estando por isso integrada no estatuto do medicamento (5).

O procedimento farmacológico habitualmente utilizado para o tratamento de distúrbios do sono e ansiedade baseia-se na administração de ansiolíticos e antidepressivos que apresentam múltiplos efeitos adversos como sedação, miorelaxamento, ataxia, amnésia e dependência (7,11–14). O recurso a SA na tentativa de solucionar este tipo de distúrbios é uma realidade (15–17) devido, em parte, à sua fácil acessibilidade e também ao facto de serem considerados pelos consumidores como ”produtos naturais” e por isso inócuos (18–

21). Este tipo de produtos encontra-se à venda em farmácias, parafarmácias, lojas de “produtos naturais”, supermercados e até mesmo através de *websites*, o seu mercado é de difícil controlo e encontra-se em expansão a nível global (17,20,22–24).

Os SA não se encontram sob o controlo da entidade nacional reguladora dos medicamentos – Autoridade Nacional do Medicamento (INFARMED) e, como tal, ao contrário do que acontece com os medicamentos, não estão sujeitos a uma avaliação prévia à sua introdução no mercado, ou seja, não necessitam de apresentar estudos de qualidade, eficácia e segurança para serem comercializados, nem são alvo de controlo por parte desta entidade, após comercialização (25,26).

A regulamentação dos SA não exige que seja verificada a sua qualidade e segurança antes da sua introdução no mercado, por parte das entidades oficiais o que pode levar à existência de variações na sua composição entre lotes, pela presença de, entre outros, uma espécie vegetal incorreta, contaminantes (18,25,27–29) e/ou outros adulterantes (18,29–31), podendo criar uma discrepância entre a informação presente no rótulo e o seu verdadeiro conteúdo (32) para além dos fatores de variabilidade inerente ao próprio material vegetal e à sua conservação e processamento (3,33–40).

Atendendo a que, em Portugal, os produtos de saúde à base de passiflora, parte aérea, comercializados atualmente são SA, urge a necessidade de confirmar a sua qualidade pois estes, tal como já referido, podem ser comercializados sem a obrigatoriedade de demonstração desta perante as entidades oficiais, sendo essencialmente adquiridos sem supervisão médica (25,26,30,41–43).

Na inexistência de normas oficiais específicas para SA à base de plantas comercializados na Europa, é recomendado que a qualidade de cada planta medicinal utilizada seja averiguada de acordo com os requisitos de qualidade oficiais do fármaco vegetal respetivo, constantes

nas Farmacopeia Europeia e/ou na Farmacopeia de um dos Estados-Membros (E-M) da União Europeia (UE), tal como a Farmacopeia Portuguesa 9 suplemento 0 (F.P.9.0). Nesta, o fármaco passiflora, parte aérea (fármaco vegetal, *herba* ou planta medicinal) é definido como sendo constituído pelas partes áreas secas e fragmentadas de *Passiflora incarnata*, podendo conter flores e / ou frutos, devendo conter um teor mínimo de 1,5% de flavonoides totais expressos em vitexina (44). Assim sendo, para além da confirmação da sua identidade por métodos botânicos e químicos, um conjunto de ensaios de pureza, e também o doseamento dos seus constituintes marcadores, representam o grupo de testes mandatários para avaliação da qualidade da passiflora enquanto fármaco vegetal passível de utilização como matéria-prima de preparação à base de plantas contendo passiflora, parte aérea, adicionando-se a estes, todo um conjunto de especificações inerentes ao tipo de produto intermédio em questão (preparação à base de plantas) e ao produto acabado (forma farmacêutica, material de acondicionamento e rotulagem) (44–47).

O presente trabalho está dividido em 8 partes nomeadamente, introdução, pertinência e relevância do estudo, objetivos, metodologias de investigação, resultados e discussão, conclusão, perspectivas futuras e, por fim, bibliografia. Na introdução é apresentado o enquadramento legal bem como as principais características botânicas, químicas e farmacológicas e uso terapêutico da planta medicinal em estudo. Na metodologia são referenciados os materiais e métodos utilizados, sendo os resultados apresentados e discutidos em simultâneo, precedidos das principais conclusões e perspectivas futuras do trabalho. Por último apresenta-se a bibliografia utilizada, bem como a informação complementar sob a forma de anexos.

1.1 Enquadramento legal dos suplementos alimentares na Europa

Na Europa a regulamentação dos produtos de saúde à base de plantas representa um desafio pois não existe um consenso global na terminologia e definição da sua categoria legal. Um produto à base de plantas pode ser considerado como um SA num país e como medicamento à base de plantas ou medicamento convencional noutra (23,48). Citando-se a título de exemplo o estudo de Azhar H. Alostad, *et al.* (2018) onde foram comparadas as semelhanças e diferenças entre os sistemas de registo dos produtos de saúde à base de plantas, em cinco países, entre eles a Alemanha, o Reino Unido e os Estados Unidos da América (EUA), confirmando a existência de diferenças na sua classificação, incluindo nos termos usados, definições, legislação, requisitos, restrições e tipo de preparação (48). No respeitante aos SA à base de plantas, a constatação destas diferenças levou a que a nível europeu fosse criada uma entidade, a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA), responsável por garantir a segurança dos consumidores quanto a este género de produtos, considerados pela Comunidade Europeia (CE) como géneros alimentícios (30,48,49).

A nível europeu toda a legislação se rege de acordo com o estipulado no artigo 288º do Tratado sobre o Funcionamento da UE. Assim, os regulamentos são atos normativos de carácter geral, emitidos pelo Parlamento Europeu e aplicados impreterivelmente, na data da sua entrada em vigor, em toda a UE, sendo as diretivas (Dir.), vinculativas para os E-M destinatários quanto ao resultado a alcançar num período de tempo definido. No entanto, compete a cada país decidir de que forma deve transpor as disposições presentes em cada Dir., através de decretos-lei (D.L) (50,51).

Na Europa, os SA são regulados pela Dir. 2002/46/CE de 10 de Junho de 2002 (52) sendo, no entanto, cada E-M detentor de alguma liberdade quanto à aceitação de comercialização

de cada produto no seu território, consoante a legislação nacional. Portugal, transpôs esta Dir. no D.L n.º 136/2003, de 28 de Junho (53), alterado pelos D.L n.º 296/2007, de 2 de Agosto (54), e D.L n.º 118/2015, de 23 de Junho (55). Este último decreto, para além de contemplar a definição de SA estabelece a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) como autoridade competente enquanto organismo responsável pela definição, execução e avaliação das políticas de segurança alimentar e, a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) como responsável pela sua fiscalização (55).

A colocação de SA à base de plantas no mercado Português, como previsto no D.L supracitado (D.L n.º 118/2015), está dependente unicamente da notificação do fabricante, distribuidor ou importador à DGAV (55). Cada notificação deve ser enviada, anteriormente à comercialização do produto, sendo composta por uma tabela de notificação (disponibilizada pela DGAV no seu endereço *web*), cópia do rótulo e do folheto de informação ao consumidor caso exista (em formato PDF) (56). Importa salientar que nem todos os E-M são obrigados a notificar a autoridade competente do seu país para a colocação de SA no mercado, o que indiretamente pode interferir no tipo de produtos comercializados no mercado Português (57).

As notificações recebidas pela DGAV são analisadas ao nível de requisitos legais de rotulagem, informação ao consumidor, composição e alegações nutricionais e de saúde. O cumprimento destes pressupostos é da inteira responsabilidade do requerente, bem como todas as possíveis consequências que poderão ser imputadas caso o SA se encontre em incumprimento (49). Em caso de incumprimento a ASAE é notificada e, se tal se justificar, é reportado ao Sistema de Alerta Rápido para Alimentos e Reações (RASFF) (49). O RASFF que envolve países do Espaço económico Europeu além da Suíça, Noruega, Liechtenstein e Islândia (58) consiste num sistema informático que garante o fluxo de informações entre os E-M, a Comissão Europeia (membro e gestor do sistema) e a EFSA (49,58). O tipo de

notificações recebidas é filtrado e tratado conforme o seu impacto na saúde pública, no caso das notificações de alerta são consideradas como prioritárias (58).

No caso particular dos SA à base de plantas e/ ou outras substâncias, ao contrário do que acontece com as vitaminas e minerais (52,59,60), o direito comunitário não inclui disposições específicas sobre as plantas a utilizar (61), o que leva a que, para este tipo de produtos, não exista uniformização a nível regulamentar nos diferentes E-M, incluindo quanto aos limites máximos e mínimos autorizados, estando assim a sua comercialização dependente da lista de substâncias aprovadas em cada país (23).

Tal como já referido, a nível comunitário apenas está harmonizada a adição de vitaminas e minerais aos SA e às formas em que estes constituintes se devem apresentar (52,60), mas não existe qualquer documento equiparado para plantas e outras substâncias que os possam constituir (62). No entanto, alguns E-M elaboraram listas positivas ou negativas de substâncias, diferentes das vitaminas e dos minerais, que podem ser utilizadas nos SA. Em alguns casos, o uso das substâncias em questão está sujeito ao cumprimento de condições técnicas, como limites máximos, tipo de extrato ou combinação de ingredientes (61).

A Comissão Europeia estabeleceu também para as substâncias que não as plantas, vitaminas ou minerais, designados por “outras substâncias”, regras harmonizadas com o objetivos de proteger os consumidores contra possíveis riscos para a saúde, através de uma lista de substâncias que são conhecidas ou suspeitas de causar efeitos adversos (63).

Quando um SA contém outros ingredientes, para além de vitaminas e minerais, o operador económico deve assegurar-se que não há impedimentos à sua circulação na União Europeia, prestando atenção especial aos chamados "novos alimentos ou ingredientes alimentares", cuja caracterização consta do Regulamento (Reg.) (UE) n.º 2015/2283 (64). Um estudo dos Serviços Europeus de Consultoria (EAS), “The use of substances with nutritional or

physiological effect other than vitamins and minerals in food supplements” *in*: (23), concluiu que o mercado comunitário de produtos contendo substâncias, que não sejam vitaminas ou minerais, é extremamente variado, tanto no que diz respeito às substâncias utilizadas como de um E-M para outro. Referindo ainda que, a dimensão de mercado dos produtos que contêm “outras substâncias” é quase idêntica aos produtos que contêm vitaminas e minerais (23,61).

Os SA que contenham substâncias que não sejam vitaminas ou minerais são géneros alimentícios, segundo o artigo 2.º do Reg. (CE) n.º 178/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho, que declara que «alimento» (ou «género alimentício») significa “qualquer substância ou produto, transformado, parcialmente transformado ou não transformado, destinado a ser ingerido pelo ser humano ou com razoáveis probabilidades de o ser” *in*: (49). Para este tipo de SA, nomeadamente os que contêm substâncias que não sejam vitaminas ou minerais, não é clara a categoria a que pertencem nem a que legislação devem respeitar o que tem dado origem ao aparecimento no mercado dos designados produtos *borderline*, conhecidos também como casos-limite e/ ou produtos fronteira, e que correspondem a produtos autorizados a serem comercializados como alimento em alguns E-M e como medicamento em outros E-M (61). Desta forma, um produto contendo exatamente os mesmos princípios ativos e na mesma dosagem pode ser considerado um SA em alguns E-M ou um medicamento não sujeito a receita médica obrigatória (venda livre) ou ainda medicamento sujeito a receita médica, noutro país (57,65). Em particular, certas preparações à base de plantas, são utilizadas tanto em SA quanto na fabricação de medicamentos, em especial THM (61). Estes casos constituem uma preocupação para os E-M, Comissão Europeia e para as empresas, uma vez que podem originar interpretações diferentes e, conseqüentemente, colocar em risco a saúde pública (61).

Os produtos *borderline* supracitados constituem um caso particular pois a determinação do seu enquadramento legal não se baseia numa regra técnica, mas numa avaliação caso a caso, considerando todas as suas características. Por esse motivo, o Regulamento de Reconhecimento Mútuo da UE não se lhes aplica, sendo da competência e responsabilidade de cada E-M decidir, caso-a-caso, se um produto é enquadrado legalmente como sendo um SA ou um medicamento (62,66).

Tal como referido, as entidades que regulam o mercado de medicamentos e SA são distintas em Portugal, bem como na maioria dos países. Enquanto a legislação aplicável aos SA na Europa é regulada pela EFSA (22,49), os medicamentos, incluindo os THM e os medicamentos homeopáticos, são tutelados pela EMA, encontram-se bem definidos no estatuto do medicamento (67). Na Europa, a legislação aplicada aos medicamentos estabelece regras e procedimentos para a introdução destes no mercado e prevê que a Autorização de Introdução no Mercado seja emitida pela autoridade competente dos E-M ou, para certos tipos de medicamentos, a nível comunitário. Em 2004 foi criado o Comité dos Medicamentos à Base de Plantas (HMPC) que é responsável pela elaboração do parecer da EMA relativo a este tipo de medicamentos. A Dir. 2004/24/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, que altera a Dir. 2001/83/CE, estabelece o procedimento de registo simplificado para THM em E-M da UE, aplicável aos medicamentos cuja utilização terapêutica da respetiva planta medicinal ou preparação seja comprovada pelo menos a nível bibliográfico no mínimo a 30 anos, incluindo 15 anos na CE (61,67).

Em adição, através do reconhecimento mútuo, definido no artigo 28º do Tratado da CE (68), um E-M não pode proibir ou restringir a importação de um produto proveniente de outro E-M se tal produto for legalmente fabricado ou comercializado no E-M exportador (23,57).

Em Portugal, ao INFARMED, entidade responsável por regular os medicamentos, medicamentos homeopáticos, e THM, no caso dos produtos *borderline* é pedido um parecer o qual, em função do conteúdo ou teor de substâncias ativas, classifica o produto em causa como medicamento ou não. Por exemplo, os produtos contendo sais de lítio, independentemente da quantidade, passaram na sequência de um pedido de parecer, a ser considerados fármacos e a ser de utilização exclusiva em medicamentos. Outros produtos, tais como os contendo melatonina, podem ser considerados, consoante a quantidade seja inferior ou superior a 2 mg, SA ou medicamentos, respetivamente (69).

O Observatório de Interações Planta-Medicamento (OIPM) avalia as interações reportadas em Portugal e disponibiliza uma lista de casos relatados e uma base de dados relativos às interações planta-medicamento (70). O OIPM promove também a divulgação de informação pertinente, com vista à capacitação da população, alerta para que o consumidor conheça os vários tipos de produtos disponíveis no mercado, o que contêm, para que servem e o risco associado à sua toma, na tentativa de contribuir para a prevenção de novas ocorrências e promoção consequente da saúde (71).

No nosso país compete ao Serviço de Nutrição e Alimentação da DGAV, assegurar que as reações adversas dos SA são registadas e analisadas. Para tal, está disponível no seu portal um formulário para notificação de reações adversas, que deve ser preenchido e remetido por via informática (*e-mail*). Após validação, a DGAV toma as medidas consideradas adequadas e informa o notificante do resultado do processo (72).

1.1.1 Rotulagem

De acordo com a legislação portuguesa, os SA devem obedecer a todas as disposições regulamentares dos alimentos (52,55), designadamente ao D.L n.º 136/2003 de 28 de junho,

onde é definido o conteúdo de informação que os rótulos de SA devem apresentar. Na Europa, a rotulagem de géneros alimentícios está especificada no Reg. (UE) n.º 1169/2011 de 25 de outubro (73) relativo à prestação de informação aos consumidores sobre géneros alimentícios e no Reg. (CE) n.º 1170/2009 de 30 de novembro referente à adição de vitaminas e minerais (60). No entanto, de acordo com o Reg. (UE) n.º 1169/2011 de 25 de Outubro, as especificações relativas à declaração nutricional não são aplicáveis a SA (73), aplicando-se as restantes menções obrigatórias para géneros alimentícios, bem como os requisitos específicos para SA, nomeadamente:

- A denominação de venda – “suplemento alimentar” (53,55,74);
- O estado físico (por exemplo pó, concentrado) do género alimentício caso seja suscetível de originar confusão ao consumidor ou caso o género alimentício tenha sido submetido a um tratamento específico como por exemplo, liofilização, congelamento, entre outros o qual, deverá constar também do seu rótulo (73,74);
- A designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza (53,55);
 - A lista dos ingredientes, deve ser enumerada por ordem decrescente de peso dos mesmos, entendendo-se por “ingrediente” qualquer substância, incluindo os aditivos, utilizada no fabrico ou preparação de um género alimentício e ainda presente no produto acabado, eventualmente sob forma alterada” (74);
 - As unidades a utilizar para as vitaminas e minerais encontram-se especificadas nos anexos I e II do Reg. (CE) n.º 1170/2009, da Comissão, de 30 de novembro de 2009 (60);
 - Descrição das substâncias com efeito nutricional ou fisiológico presentes no produto e respetivas quantidades, sob a forma numérica, por toma diária sugerida pelo fabricante (53,55,74);

- A indicação de todos os ingredientes ou auxiliares tecnológicos ou derivados de uma substância ou produto, que provoquem alergias ou intolerâncias, utilizados no fabrico ou na preparação de um género alimentício e que continuem presentes no produto acabado, mesmo que sob uma forma alterada (73);
- A quantidade líquida do género alimentício (73). A quantidade líquida dos géneros alimentícios pré-embalados deve ser expressa: “- em unidade de volume para os produtos líquidos, - em unidade de massa para os outros produtos, utilizando, conforme o caso, o litro, o centilitro, o mililitro ou o quilograma e o grama” *in*: (73);
- A toma diária recomendada do produto (53,55);
- Uma advertência de que não deve ser excedida a toma diária (53,55);
- As condições especiais de conservação e/ou de utilização (73);
- O modo de emprego (73);
- A data de durabilidade mínima ou a data-limite de consumo (73);
- A indicação de que os SA não devem ser utilizados como substitutos de um regime alimentar variado (53,55);
- A advertência de que os produtos devem ser mantidos fora do alcance das crianças (53,55);
- O país de origem ou local de proveniência (73);
- O nome ou o endereço do operador da empresa do sector alimentar (73);

Relativamente ao modo de apresentação da rotulagem “a rotulagem, apresentação e publicidade dos SA não pode incluir menções que: a) atribuam aos mesmos propriedades profiláticas, de tratamento ou curativas de doenças humanas, nem fazer referência a essas propriedades; b) declarem, expressa ou implicitamente que um regime alimentar equilibrado e variado não constitui uma fonte suficiente de nutrientes em geral” *in*: (53,55).

Na tentativa de harmonização das regras referentes à rotulagem dos alimentos várias alterações têm sido introduzidas desde a sua publicação inicial, e que culminaram no mais recente Regulamento do Parlamento Europeu e do Conselho [(UE) nº1169/2011)] onde se descreve a obrigatoriedade da criação de rótulos claros, compreensíveis e legíveis para os géneros alimentícios, de modo que os consumidores possam realizar escolhas informadas quanto aos alimentos que consomem, prevenindo práticas que os possam induzir em erro e protegendo assim a sua saúde (73).

O Reg. (CE) n.º 1924/2006 de 20 de dezembro e posteriormente o Reg. (CE) nº432/2012 (75) dizem respeito a alegações nutricionais e de saúde e têm como objetivo assegurar que estas sejam claras e baseadas em evidência científica, de forma a proteger o consumidor de falsas informações (76), considerando-se alegação, “ qualquer mensagem ou representação, não obrigatória nos termos da legislação comunitária ou nacional, incluindo qualquer representação pictórica, gráfica ou simbólica, seja qual for a forma que assuma, declare, sugira ou implique que um alimento possui características particulares” *in*: (76). Neste âmbito, a alegação nutricional é definida como “ qualquer alegação que declare, sugira ou implique que um alimento possui propriedades nutricionais benéficas particulares: ” *in*: (76) devido à energia (valor calórico) que fornece (um valor reduzido ou aumentado) ou que não fornece; e/ou devido aos nutrientes ou outras substâncias que contém, em proporção reduzida ou aumentada, ou que não contém (76). Por outro lado, uma alegação de saúde é aquela que declare, sugira ou implique a existência de uma relação entre uma categoria de alimentos, um alimento ou um dos seus constituintes e a saúde (76). O critério decisivo para o uso de uma alegação de saúde é que o efeito reivindicado na saúde em relação a um nutriente ou substância deva ser rigorosamente baseado em evidências científicas (61).

Na Europa, é da responsabilidade do operador económico garantir o cumprimento dos requisitos previstos na legislação aplicável, como dita o Reg. (CE) n.º 178/2002 de 28 de Janeiro, onde são determinados os princípios e normas gerais da legislação alimentar (49).

Relativamente às alegações existem alguns documentos legislativos que estabelecem normas para a sua utilização, são caso exemplos:

- O Reg. (UE) n.º 116/2010 de 9 de fevereiro acrescenta alegações nutricionais, respeitantes a ácidos gordos, ómega-3 e a gorduras monoinsaturadas, polinsaturadas e insaturadas, à lista de alegações do Reg. (CE) n.º 1924/2006 de 20 de dezembro. Este regulamento foi atualizado com a introdução do Reg. (UE) n.º 1047/2012 de 8 de novembro, que altera novamente as alegações nutricionais (76–78).
- Relativamente às alegações de saúde que constam no Reg. (CE) n.º 1924/2006 de 20 de dezembro, está estabelecida no Reg. (UE) n.º 432/2012 de 16 de maio uma nova lista de alegações relativas a alimentos que não referem a redução do risco de uma doença ou o desenvolvimento e a saúde das crianças (75,76).

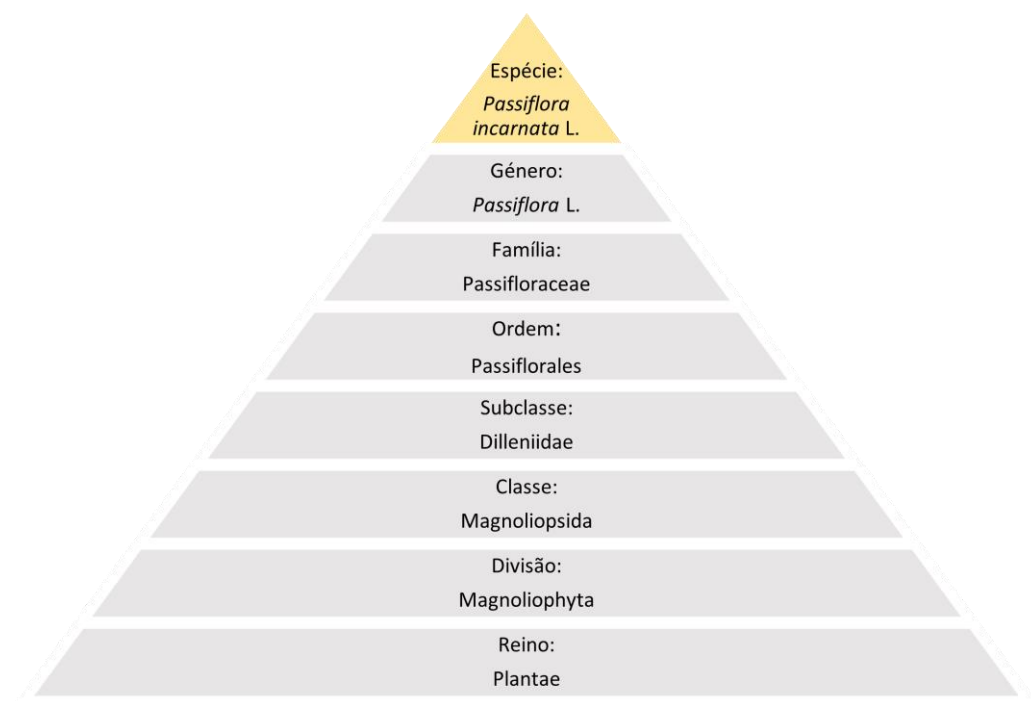
Para além desses documentos com poder legal, existe ainda a base de dados das alegações de saúde submetidas para parecer da EFSA intitulada por lista consolidada de alegações de saúde do artigo 13º, de julho de 2011 (79). As alegações presentes nessa lista representam a “versão consolidada” de todas as alegações de saúde recebidas pela Comissão dos E-M, até 31 de Janeiro de 2008, para além de que a CE disponibiliza também para consulta, no seu *site* oficial, a lista atualizada das alegações de saúde autorizadas e não autorizadas (80).

Os SA podem ainda conter um folheto no interior da embalagem, fornecendo informações ao consumidor, o qual deve designar-se “informação ao consumidor” e não “folheto informativo”, como acontece com os medicamentos. As menções de rotulagem obrigatórias devem constar na embalagem exterior (62).

1.2 Passiflora, parte aérea

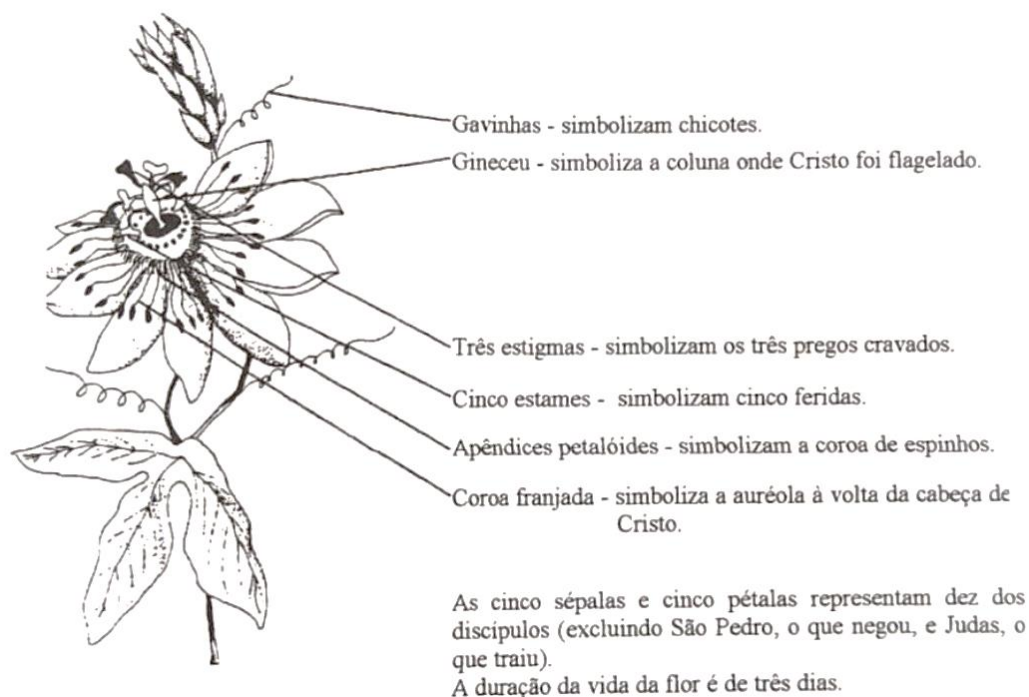
1.2.1 Classificação taxonómica e origem

P. incarnata é uma das, pelos menos 550 espécies, pertencentes ao género *Passiflora* L. da família *Passifloraceae* (2,3,81), ordem *Passiflorales* (82), conforme ilustrado na Figura 1.1. Esta espécie apresenta diversas designações comuns, entre elas, “flor-da-paixão” devido à sua etiologia (em latim *passio*, *passiones* significa paixão, sofrimento e *flos*, *floris* significa flor) e “flor das cinco chagas” denominação dada pelos jesuítas pela aparência da sua flor (82). A cada parte desta planta foi associado um aspeto da crucificação de Cristo (82), conforme ilustrado na Figura 1.2.



Retirado de: Silva,O.,1996 (82)

Figura 1.1: Classificação taxonómica de *Passiflora incarnata* L.



Retirado de: Silva, O., 1996 (82)

Figura 1.2: Simbolismo cristão de *Passiflora incarnata* L.

Por “flor-da-paixão” são também referidas outras espécies do género *Passiflora* tais como *Passiflora caerulea* L. e *Passiflora edulis* Sims. No entanto, unicamente *P. incarnata* foi reconhecida como espécie medicinal pelos europeus no século XVI (2,83,84), constituindo tal como já referido, a sua parte aérea seca, florida e/ou frutificada, o fármaco passiflora, parte aérea, que na F.P.9.0 é denominado por “passiflora” (44). No presente trabalho passiflora, parte aérea, foi a designação adotada pois é também a designação adotada pela EMA (85). A colheita do fármaco deve realizar-se no período de floração e frutificação, o qual ocorre entre o final da primavera e meados de verão (86). Embora esta espécie herbácea perene (4,84,87) seja nativa do sudeste dos EUA, da América central e da América do sul (1,4,83,87–89), atualmente é cultivada noutros países e continentes (90).

Na Europa, para além de *P. incarnata* cultivam-se outras espécies do género *Passiflora* que contêm frutos comestíveis, como é o caso de *Passiflora quadrangularis* L. e *Passiflora*

edulis, cujo fruto é o maracujá (82). Outra espécie comum, ornamental e de frutos não comestíveis é *Passiflora caerulea*, conhecida em Portugal por passiflora-azul.

A passiflora, parte aérea, comercializada atualmente na Europa, é proveniente essencialmente, dos EUA e do sul da Europa. No entanto, maioritariamente, esta planta é ainda colhida na natureza (86), embora se assista a uma mudança pois algumas empresas de produtos à base de plantas optam pelo seu cultivo controlado, de forma a produzir um fármaco vegetal de maior qualidade. De referir também que, neste contexto, *P. incarnata*, por ser uma trepadeira que se fixa a suportes através de gavinhas, mistura-se facilmente com outras plantas, principalmente com outras trepadeiras, dificultando a sua colheita, e podendo dar origem a adulterações não intencionais com partes de plantas de outras espécies (86,90,91).

A passiflora, parte aérea, que se comercializa atualmente em Portugal, é utilizada essencialmente na produção de SA, quer sejam simples ou em misturas com outras plantas, mas também na preparação de infusões sendo, por isso, considerada um alimento.

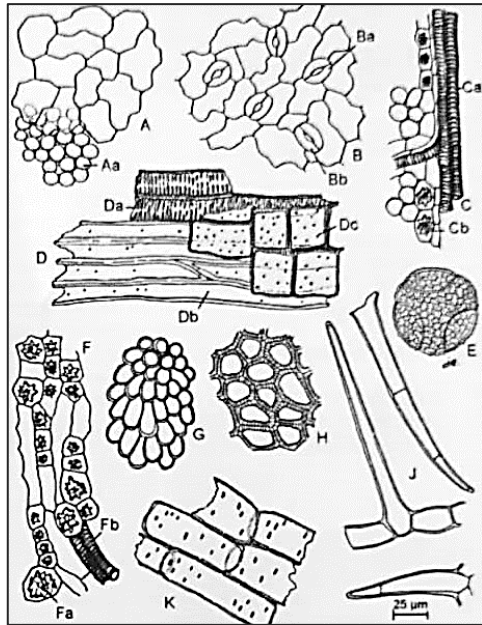
1.2.2 Características organolépticas, macroscópicas e microscópicas

A passiflora, parte aérea, apresenta um odor aromático e sabor amargo proveniente dos seus diversos constituintes, sendo que nenhum constituinte isolado demonstrou ser responsável por tais características (82).

Os parâmetros de identificação botânica (macroscópica e microscópica) constam das F.P.9.0 e Farmacopeia Europeia edição 10 suplemento 3 (Ph.Eur. 10.3) (44,47). Importa salientar que a facilidade de análise deste fármaco depende do grau de divisão da amostra (82). O caule é verde, acinzentado ou acastanhado, lenhoso, estriado longitudinalmente, glabro ou muito ligeiramente pubescente e de diâmetro geralmente inferior a 8 mm. As folhas são verdes ou verdes-acastanhadas, alternadas, finamente dentadas e pubescentes, divididas em 3 lobos agudos, dos quais o central é o mais largo. A nervura central é evidentemente mais proeminente na face inferior. O pecíolo é pubescente e apresenta 2 glândulas nectárias escuras próximo à lamina. As gavinhas, originárias das axilas das folhas, são muito numerosas, finas, redondas e terminam em espiras cilíndricas. As flores radiadas, se presentes, têm 3 brácteas pequenas e uma corola constituída por 5 pétalas brancas, alongadas, com várias fiadas de apêndices petalóides filiformes. O fruto, se presente, é achatado, oval e esverdeado a acastanhado; contém numerosas sementes pontuadas e amarelas acastanhadas (44,47).

A análise microscópica é realizada no fármaco pulverizado resultante da redução da amostra em estudo a pó grosso (tamiz nº 355). O pó de passiflora, parte aérea, é verde claro (44,47). Segundo as F.P.9.0 e Ph.Eur.10.3, este deve ser examinado ao microscópio com uma solução de hidrato de cloral R., e é caracterizado pela presença de diferentes elementos ilustrados na Figura 1.3, nomeadamente fragmentos da epiderme superior da folha com células de parede sinuosa (44,47) quase angulares, acompanhada por células de parênquima em paliçada

subjacente [Aa] (47); fragmentos da epiderme inferior da folha [B] consistindo em células com paredes sinuosas (47) e estomas anomocíticos [Ba] (44,47) ou anisocíticos [Bb]; fragmentos das nervuras da folha [C,F], com vasos anulares ou espirais [Ca, Fb] (47) e bainhas contendo aglomerados de cristais de oxalato de cálcio sob a forma de drusas [Cb, Fa]; fragmentos do caule com numerosas fibras [Db] (44,47), acompanhados de vasos pontiagudos ou reticulados [Da] e raios medulares [Dc]; fragmentos do parênquima do caule central [K] com células com paredes levemente espessadas e pontuada; tricomas unisseriados [J] com 1 a 3 células de parede fina, retos ou ligeiramente curvos, terminando de forma aguçada ou, por vezes, em gancho (44,47). Caso a amostra contenha flores, o pó é caracterizado pela presença de fragmentos da epiderme papilosa das pétalas [G] e grãos de pólen com exina reticulada [E] (44,47). Se os frutos maduros estiverem presentes, o pó deve apresentar células dispersas, de cor castanha devida aos taninos presentes na casca e, ainda, fragmentos pontuados do tegumento (44,47), amarelos-acastanhados compreendendo células com paredes regularmente espessadas e fortemente canalizadas [H] (47).



Retirado de: Ph.Eur.10.3 (47)

Figura 1.3: Características microscópicas de passiflora, parte aérea, fármaco pulverizado

1.2.3 Principais constituintes químicos

Foram identificados mais de 50 flavonoides *C*-glucósidos nas folhas de espécies da família *Passifloraceae* (92), sendo, os principais, derivados das flavonas apigenina e luteolina (3,93,94).

Na Tabela 1.1 apresentam-se de forma sumariada os metabolitos secundários identificados em *P. incarnata*. As principais classes de constituintes nesta identificados foram os flavonoides (2,3,5,87,95,96), alcaloides (5,87,96–98) e heterósidos cianogénicos (5,98–100).

Os flavonoides para além de estarem presentes na parte aérea de *P. incarnata* estão também presentes noutras partes da planta incluindo nas suas raízes (37,101).

Tabela 1.1: Constituintes químicos identificados em *Passiflora incarnata* L.

Classe química	Constituintes químicos
Flavonoides	<p>Geninas</p> <p>Flavonas (apigenina e luteolina) (33,94,102)</p> <p>Flavonóis (quercetina e campferol) (2,34,35,93)</p>
	<p>Favan-3-óis</p> <p>Catequina (82)</p>
	<p>Heterósidos</p> <p>Principalmente C-glucósidos derivados das flavonas apigenina e luteolina (34,94,102): apigenina-C-hexósido-metiléter (96), apigenina-6-β-D-glucopiranosilo-8-β-D-ribopiranosilo (34,103), apigenina-2''-O-glucosil-6-C-glucosilo (34,104), orientina (96), iso-orientina (96), iso-orientina-4'-O-glucósido (96), iso-orientina-2''-O-glucósido(34,35,82,87,94,95,103), vitexina (105), vitexina-4'-O-ramnosido (102), vitexina-2''-O-ramnosido (34), isovitexina (105), isovitexina-2''-O-glucósido (34,35,82,87,94,95,101), chaftósido (6-C-glucósido-8-C-arabinosilapigenina) (3,34,35,93-96,101), isoschaftósido (apigenina-6-C-arabinose-8-glucósido) (3,5,34,35,94,95,101), 2-lucenina (luteolina 6,8-di-C-glucósido) (34,87,95), 2-vicenina (apigenina 6,8-di-C-glucósido) (34,35,95,96), luteolina-C-desoxi-hexósido-2''-O-hexósido (96), luteolina-6-C-fucósido (96), isoscoparina-2''-O-β-D-glucósido (34,95,106), swertisina (apigenina 6-glucosil-7-O-metiléter) (3,34,87,95,101), saponarina (isovitexina-7-O-glucósido) (34,83,88).</p> <p>Rutósido (quercetina-3-O-ramnoglucósido) (82).</p>
Classe química	Constituintes químicos
Alcaloides	Indólicos (5,87,97,98), principalmente do tipo harmano: harmano (maioritário), harmina, harmol, harmalol e harmalina) (93,96).
Óleo essencial	Constituintes maioritários: Maltol (5,93,98,107), hexanal, álcool benzílico, linalol, álcool 2-feniletílico, éster metílico do ácido 2-hidroxibenzóico, carvona, trans-anetol, eugenol, isoeugenol, <i>b</i> -ionona, α -bergamotol, fitol, ácido palmítico, ácido oleico e ácido dodecanóico, cumeno (isopropilbenzeno), limoneno, α -pineno, prezizaeno e zizaeno (82)
Heterósidos cianogénicos	Ginocardina (em pequena quantidade) (93)
Fenilpropanóides e cumarinas	Ácido clorogénico, umbeliferona e escopoletina (estas duas cumarinas foram identificadas na raiz) (108,109)
Esteróides	β -sitosterol e estigmasterol (Frutos) (36,82)
Hidratos de Carbono	Constituintes maioritarios: Rafinose, sacarose e D-glucose e D-frutose (93,96)
Ácidos gordos	Ácido linolénico e linoleico (96)
Amidas de ácidos gordos	Oleamida, estearamida e decosenamida (96)
Ácidos carboxílicos	Ácido málico e ácido cítrico (82)
Aminoácidos	Ácido gama aminobutírico (GABA) (35,96)
Ácidos fenólicos	Ácido gálgico (82)

De referir que, alguns dos flavonoides foram também identificados noutras espécies do género *Passiflora* L., tais como a vitexina (33,93,95,102,110), orientina (33,93,95,96,110), isovitexina (3,33,35,83,93,95,96,101,102,110), iso-orientina (33,35,93,95,96), e crisina (5,7-di-hidroxiavona) (111,112).

Foram encontradas na literatura referências à variação do teor em flavonoides de *P. incarnata* com diversos fatores, nomeadamente a zona de cultivo/origem, clima, parte da planta considerada, época de colheita, intensidade da luz, duração do período de armazenamento da planta e método de extração empregue (3,33–36,38,39,113,114):

- Gavasheli constatou que as folhas, flores e raízes de *P. incarnata* apresentavam um teor de flavonoides diferente e que o ciclo vegetativo influenciava o conteúdo destes metabolitos (40).
- Menghini, de acordo com os seus estudos, sugere que a acumulação de flavonoides, na parte aérea de *P. incarnata* tem início com a germinação da semente, aumentando durante a fase de crescimento até atingir o seu máximo (3,5%), entre o estágio de pré-floração e floração, e estagnando até à frutificação (37).

Independentemente da fase do ciclo vegetativo o teor em flavonoides parece ser superior nas folhas, enquanto que, o fruto e a semente os contêm apenas em quantidades vestigiais (37,40). O teor de flavonoides presentes em *P. incarnata* parece diminuir cerca de 60% quando esta é armazenada pelo período de um ano (82).

Elsas, SM. *et al.* (2010) compararam o teor de flavonoides de passiflora, parte aérea, usando 5 métodos de extração diferentes, e verificaram ser obtido o maior rendimento nestes constituintes com a utilização de solvente a quente (100°C; água a 100% ou etanol a 65%). A extração a frio (4°C) resultou num rendimento total em flavonoides 10 vezes inferior, independentemente da composição do solvente empregue (etanol a 65% ou água a 100%) e

independente do uso de planta fresca ou seca. Adicionalmente, os autores concluíram que, apesar dos diferentes métodos de extração afetarem o teor de flavonoides totais, o perfil flavonoídico geral (impressão digital/ identidade) não foi substancialmente afetado (35).

Foram identificados alcalóides indólicos, sobretudo na década de 1960, nomeadamente harmano (93,97,115,116) e seus derivados harmol (93,115,116), harmina (93,115), harmalol (5,93,115,116) e harmalina (93,115,116). Estudos posteriores visando a confirmação da presença destes constituintes em *P. incarnata* (34,96) mostraram ser estes compostos vestigiais ou inexistentes nesta espécie (5,83,96,97,117–119). No entanto, Rehwald *et al.* (1995), através de um método de análise de alcaloides seletivo e validado, confirmaram a presença destes cinco alcaloides em *P. incarnata* (117).

A discrepância relativa ao teor alcaloídico em *P. incarnata* deve-se a fatores intrínsecos e extrínsecos à própria espécie, entre eles, a metodologia de análise, constituição da amostra relativamente às partes da planta predominantes, condições de cultivo e colheita. De facto, verificou-se que as partes vegetativas de *P. incarnata* cultivadas em estufas, contêm, respetivamente 0,012 e 0,007% de harmano (10) e harmina (12), enquanto que o teor desses alcalóides na planta cultivada em campo variaram entre 0,005% e zero (117,120,121). De referir também que os alcaloides não foram detetados na maioria dos produtos comerciais à base de passiflora, parte aérea, analisados em diferentes estudos (5,83,117,119,122).

1.2.4 Propriedades terapêuticas

P. incarnata tem uma longa história de uso medicinal a nível mundial (1–4,8,36,123), para o alívio de sintomas leves de estresse mental (1,2,4,5,8,84,98,100) e como coadjuvante do sono (1,2,4,5,8,84,87,98,107,124). Na Europa, o fármaco passiflora, parte aérea, é utilizado a nível terapêutico em situações de ansiedade e insónia (83,125).

Outras propriedades medicinais descritas para esta planta medicinal incluem as suas propriedades hipotensoras (1,126–128), anti-inflamatórias (1,98), analgésicas (1,2,124,126), antiespasmódicas (2,126), antiasmáticas (2), vermícidas (2), anticonvulsivantes (1,2,107,123,124,126) e narcóticas (1,2,123), estando descrita a sua utilização como coadjuvante em tratamentos diversos tais como: abstinência de opióides (morfina) (1,2,129,130), neurose (1,2), histeria (1,2), dismenorreia (1,2), doença hemorroidária (1,2), infeções ligeiras (1), dispepsia (1), alterações do transito intestinais como diarreia (1,2) e obstipação (1), redução de sintomas da menopausa (1,131), epilepsia, distúrbios de atenção e hiperatividade (1,2,126).

1.2.5 Estudos farmacológicos

A atividade farmacológica de uma planta medicinal é em regra, atribuível ao conjunto dos seus metabolitos secundários (34).

Os estudos farmacológicos realizados com passiflora, parte aérea, visaram sobretudo a avaliação dos seus possíveis efeitos depressores ao nível do sistema nervoso central (SNC) (2), sendo estes atribuídos à presença de flavonoides C-glucósidos (132) como é o caso da crisina (111); benzoflavona (BZF) tri-substituída (5,36,129), maltol (107) e alcaloides indólicos (34,127,133). A identificação de BZF tri-substituída (BZF-like) foi posteriormente efetuada por Holbik, M. *et al.* (2010) (134). No entanto os resultados até hoje obtidos não são conclusivos quanto à identidade dos constituintes responsáveis pela sua atividade biológica (2,34,36,124,126,132,134,135).

1.2.5.1 Dados não-clínicos ou pré-clínicos

1.2.5.1.1 Dados farmacológicos / farmacodinâmicos

Os estudos sobre passiflora, parte aérea, realizados até meados da década de 60, evidenciavam os alcaloides indólicos do tipo harmano (97,127,136) como diretamente envolvidos na atividade farmacológica da planta medicinal. Estes alcaloides tornaram-se alvo de interesse pelos diversos efeitos farmacológicos demonstrados, tais como, a inibição das enzimas monoamina-oxidase A (117,137). Alguns destes alcaloides indólicos têm atividade ansiolítica e hipotensora (138).

Assistiu-se a uma mudança de interesse rumo ao estudo de flavonoides presentes em passiflora, parte aérea, para os quais, apesar de já se conhecerem várias propriedades biológicas, os seus efeitos no SNC eram ainda desconhecidos (13,139). Lutomski, J. & Wrocinski, T. (1960) (140) foram dos primeiros a atribuir a estes compostos, a atividade

sedativa de passiflora, parte aérea, enfatizando a importância da presença conjunta das frações de alcaloides indólicos e flavonoides na eficiência do resultado terapêutico (34,141). Mais tarde, vários estudos referiram que os efeitos analgésico, ansiolítico, sedativo, anticonvulsivo e hipotensivo de passiflora, parte aérea, não estavam associados a todos os flavonoides e alcaloides detetados (124,126), mas sim apenas à vitexina, isovitexina e harmano, existentes na planta medicinal (124).

Zanoli *et al.* (2000) (111) sugeriram a crisina como responsável parcial pelo efeito ansiolítico da planta, todavia, Sampath *et al.* (2011) (118) não conseguiram detetar crisina em nenhuma das frações analisadas por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa (LC-MS), excluindo este composto como um dos principais ativos em passiflora, parte aérea.

A crisina é um agonista parcial dos recetores centrais de benzodiazepinas (BZD-Rs) (13), podendo reduzir a ansiedade sem induzir sedação e relaxamento muscular (142). Outros autores corroboram a importância deste composto ao nível do SNC, demonstrando *in vitro* a alta afinidade desta substância para os recetores centrais de benzodiazepinas (BZD) e uma afinidade média/baixa para os recetores periféricos de BZD, além da sua atividade anticonvulsiva *in vivo* (112).

As atividades sedativas e ansiolíticas de passiflora, parte aérea, foram atribuídas aos processos bioquímicos mediados por recetores de BZD e via modulação do sistema ácido gama aminobutírico (GABA) ou sistema GABAérgico (5,135,139,143,144). A disfunção do sistema GABA está implicada em muitas condições neuropsiquiátricas, incluindo ansiedade e transtornos depressivos (143).

É hoje consensual que a atividade farmacológica de passiflora, parte aérea, resulte de ações sinérgicas de vários dos seus metabolitos, tal como o GABA e outros constituintes, o que pode facilitar a sua infiltração a penetração através da membrana e, possivelmente, em

simultâneo, a modulação positiva de segunda ordem de recetores GABA_A (145). O GABA aumenta a permeabilidade da membrana, e uma vez que a planta medicinal apresenta também flavonoides e, estes ligam-se com alta afinidade ao local das BZD no recetor GABA_A (13,139), conduzindo esta combinação a uma modulação positiva dos recetores GABA_A. No entanto os flavonoides parecem modular o GABA_A e também os recetores GABA_C por um mecanismo diferente das BZD (146).

Alguns estudos do século XXI, demonstraram que os diferentes efeitos farmacológicos induzidos pelas BZD são mediados por diferentes subtipos de recetores GABA_A. Os subtipos de recetores GABA_A, através da sua localização específica, estão ligados a circuitos neuronais distintos e, conseqüentemente, têm funções distintas. Os agonistas que atuam na subunidade α_1 de GABA_A demonstram efeitos predominantemente sedativos; já os agonistas seletivos para os recetores das subunidade α_2 apresentam efeitos predominantemente ansiolíticos sem induzir sedação (147,148). Alguns dos flavonoides identificados na passiflora, parte aérea, tais como apigenina e quercetina, parecem modular os recetores GABA α_1 , o que faz com que estes compostos se considerem ser mais eficazes como anticonvulsiantes do que como ansiolíticos (35).

Estudos *in vitro* demonstraram que os efeitos farmacológicos de passiflora, parte aérea, são mediados via modulação do sistema GABA incluindo a afinidade com os recetores GABA_A e GABA_B, de maneira dependente da concentração, e efeitos inibidores na captação de GABA (143).

Os efeitos *in vitro* e *in vivo* dos agentes farmacológicos nem sempre se correlacionam diretamente com os estudos clínicos, devido a questões de biodisponibilidade, metabolismo e diferenças entre espécies (35,139). Por outro lado, vários autores verificaram que a atividade psicotrópica dos extratos de passiflora, parte aérea, poderão, contudo, ser dose-

dependentes e ter que ver com a forma de extração e qualidade de matéria-prima (132,149). Estes aspetos podem justificar discrepâncias como a capacidade de alguns flavonoides em se ligar aos recetores de BZD do tipo central, "*in vitro*" e não "*in vivo*" (111,112,150,151). Trabalhos de Grundmann *et al.*, 2008 (135) identificaram como compostos principais do extrato os flavonoides iso-orientina, orientina, vitexina e isovitexina. Os efeitos ansiolíticos são mediados pelo sistema GABAérgico (135). Appel *et al.*, referem que é provável que a ligação ao local GABA do recetor GABA_A seja um dos modos de ação clinicamente relevantes do extrato de passiflora, parte aérea (143).

Noutros estudos foi demonstrado que extratos de passiflora, parte aérea, podem ter efeitos anticonvulsivantes através da modulação do complexo recetor GABA_A por meio de interação no local benzodiazepínico (123,152). A forma de extração e o tipo de extrato de passiflora, parte aérea, mostrou estarem relacionados com o efeito anticonvulsivante de forma distinta da ação ansiogénica também demonstrada, podendo este facto estar relacionado com a atividade de constituintes e mecanismos de ação (35). Aliás o neurotransmissor GABA, inibidor do SNC, quando administrado por via oral, está sujeito a transporte ativo através das membranas celulares do trato intestinal e da barreira hematoencefálica (153), o que o torna improvável que este composto seja responsável pelo efeito farmacológico desta planta (35).

A atividade anticonvulsivante observada, dose-dependentes, foi semelhante à do diazepam e não piorou a condição depressiva (154). Estudos farmacológicos sugerem que a atividade desta planta medicinal é devida à fração BZF tri-substituída (2) sendo esta, responsável pelos efeitos sedativos, ansiolíticos (5,36) e antidependência de morfina (129), etanol (155), nicotina (156), canabinóides (157) e diazepam (36,158). A coadministração de diazepam

com uma fração de um extrato enriquecido em BZF tri-substituída revelou um efeito preventivo da dependência do diazepam dose dependente (158).

Os mecanismos subjacentes aos efeitos de passiflora, parte aérea, não estão inteiramente compreendidos, em particular relativamente à sua ação a nível do SNC (129). Tendo sido especulados mecanismos como o da inibição da enzima aromatase com restabelecimento de níveis normais de testosterona (2), cuja diminuição de testosterona causaria sintomas como ansiedade e insónia (fenómeno neuro-esteroide) (129,157). A validade desta hipótese foi questionada por Holbik *et al.* (2010) (134) e Elsas, SM. *et al.* (2010) (35), os primeiros autores apenas conseguiram detetar vestígios deste constituinte (BZF-like) num material vegetal proveniente de Itália, já os segundos autores não conseguiram encontrar a BZF tri-substituída nesta planta medicinal (35). Adicionalmente, noutro estudo, Sampath, C. *et al.* (2011) não conseguiram identificar a presença de BZF nas frações de butanol, éter de petróleo e clorofórmio num extrato comercial hidroetanólico de passiflora, parte aérea (118).

1.2.5.1.2 Dados toxicológicos

Estudos foram realizados para avaliar a toxicidade de passiflora, parte aérea, pela toma de uma dose única e por dose reiterada (107,124). A dose letal de 50% (DL₅₀) por via oral de um extrato hidroalcoólico foi superior à dose de 15 g/kg, tanto em ratos como em ratinhos (5). A toxicidade por dose reiterada desse mesmo extrato em ratos foi avaliada, com a administração por via oral de 10 ml/kg de peso corporal (equivalente a 5 g de planta seca ou fármaco por kg de peso corporal), durante 21 dias, não tendo havido alterações significativas no peso, temperatura retal e coordenação motora (98). Não foram também observados sinais de toxicidade pela administração diária de uma dose oral de 600 mg/kg, por 4 semanas, em ratos (159). Adicionalmente, a administração oral de extrato metanólico da planta medicinal,

nas doses de 50, 100, 200, 400, 800 e 1600 mg/kg não originou mortalidade até 7 dias após o tratamento (160). Em conclusão, de acordo com a EMA, a toxicidade aguda e por dose reiterada desta planta medicinal (passiflora, parte aérea) é consideravelmente baixa (5).

Passiflora, parte aérea, carece de estudos sobre carcinogenicidade e de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento (5) apesar de nenhum efeito genotóxico ter sido detetado num ensaio de segregação somática na estirpe diplóide *Aspergillus nidulans* D-30, após a incorporação de 1,30 mg/ml de extrato fluido desta planta medicinal (16,2% de matéria seca, 0,32% de etanol) (98,161).

1.2.5.2 Dados clínicos

Na Tabela 1.2 apresentam-se de forma sumariada os estudos clínicos realizados com passiflora, parte aérea, segundo a EMA não existe até à data de publicação da respetiva monografia, dados de farmacologia clínica relativos a passiflora parte aérea, nomeadamente dados farmacodinâmicos ou farmacocinéticos, não estando também disponíveis dados relativos a estudos de dose-resposta (5). Nas alíneas seguintes descrevem-se alguns dos estudos por nós considerados de maior relevância.

1.2.5.2.1 Efeito ansiolítico, hipnótico e sedativo

Estudos clínicos realizados com passiflora, parte aérea, mostraram resultados promissores para o seu uso no tratamento da ansiedade em geral ou ansiedade pré-operatória (162,163), apesar de apresentarem limitações ao nível metodológico e de planeamento do estudo (5).

Um estudo de revisão (2007) (7) relativo à eficácia e segurança da utilização de passiflora, parte aérea, no tratamento de transtornos de ansiedade, recorreu à pesquisa nas bases de dados da *Cochrane* e *Medline*, tendo sido selecionados os ensaios clínicos aleatorizados ou semi-aleatorizados envolvendo a administração de passiflora, parte aérea, em pessoas com diagnóstico primário de transtorno de ansiedade geral, neurose de ansiedade, estado de ansiedade crónica ou qualquer outro distúrbio de saúde mental tendo a ansiedade como um sintoma. A qualidade metodológica dos estudos incluídos nessa revisão foi avaliada usando critérios baseados na evidência (7). A eficácia foi medida com recurso a escalas, como a *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A) e outras escalas para sintomas de ansiedade. Após aplicação dos critérios de inclusão definidos pelos autores, apenas consideraram dois estudos como elegíveis, em que passiflora, parte aérea, apresentou efeito semelhante ao das benzodiazepinas usadas como referências. Um dos estudos considerados foi um estudo

multicêntrico duplo cego realizado em 134 pacientes de 28 instituições do Japão, onde foi demonstrada a eficácia e segurança de um extrato comercial de passiflora, parte aérea, no controlo da ansiedade, tensão e irritação (164). No outro estudo clínico, aleatorizado e duplamente cego foram avaliados os efeitos de um extrato de passiflora, parte aérea (Passipay™) em 36 pacientes com transtorno de ansiedade generalizada (TAG), tendo os resultados obtidos permitido verificar um desempenho laboral superior relativamente ao grupo controlo positivo a que foi administrado o oxazepam (162). Este estudo de revisão mostrou serem escassos os ensaios clínicos aleatorizados que analisaram a eficácia de passiflora, parte aérea, na ansiedade, tendo os autores aferido a necessidade de realização de maior número de ensaios clínicos, envolvendo um número superior de amostras e comparação da eficácia de passiflora, parte aérea, com grupos placebo e com outro tipo de medicamentos, incluindo os antidepressivos, que são atualmente os medicamentos mais utilizados para transtornos de ansiedade (7). Este facto é confirmado pela EMA no relatório de avaliação de passiflora, parte aérea (5), onde se descrevem limitações metodológicas dos estudos clínicos realizados com esta planta medicinal, incluindo o tipo de preparação, desenho/planeamento do estudo, aleatorização, dimensão da amostra, grupos incluídos, referido também por Ernst *et al.* (2006) (165).

Dois estudos clínicos prospetivos, aleatorizados e controlados por placebo, avaliaram os efeitos de passiflora, parte aérea (extrato comercial Passipy™) na ansiedade pré-cirúrgica. No estudo de Movafegh *et al.* (2008) (163), 60 pacientes foram divididos em dois grupos, um grupo recebeu 1 comprimido de 500 mg de Passipy™ padronizado para 1,01 mg de BZF, e ao outro grupo foi administrado placebo, 90 minutos antes da cirurgia. Os resultados do estudo mostraram que a pré-medicação oral com a amostra, na dose administrada, reduziu a ansiedade pré-operatória sem induzir sedação ou alterar a função psicomotora (163). Outro estudo controlado e aleatorizado envolvendo 60 pacientes submetidos a raquianestesia foi

avaliado o efeito da administração oral pré-operatória de passiflora, parte aérea (doseada a 2,8 mg de BZF por 5 ml de extrato), nos níveis de ansiedade, capacidade psicomotora, sedação e parâmetros hemodinâmicos tendo os resultados mostrados com esta administração, uma redução dos sintomas de ansiedade, antes da raquianestesia, sem alterar os resultados dos testes de função psicomotora, nível de sedação ou hemodinâmica (166).

Num outro estudo clínico aleatorizado, controlado, duplo-cego foram comparados os efeitos de passiflora, parte aérea, com os do midazolam no controlo da ansiedade, numa amostra de 40 pacientes submetidos à extração dos terceiros molares inferiores. Os autores concluíram que os resultados obtidos mostraram que passiflora, parte aérea, tem um efeito ansiolítico similar ao do midazolam, sendo esta planta eficaz sem afetar a memória ao contrário do midazolam (167).

Relativamente à eficácia de passiflora, parte aérea, no tratamento de distúrbios do sono, no estudo duplamente cego e controlado por placebo de Ngan, A. & Conduit, R. (2011), avaliaram os efeitos de uma infusão desta planta medicinal na qualidade do sono em 41 voluntários saudáveis, por polissonografia, relativamente a um grupo a que foi administrada uma infusão contendo 2g de *Petroselinum crispum* L. seco (salsa) (168). Os resultados da avaliação dos parâmetros de qualidade de sono analisados demonstraram uma melhoria na qualidade de sono, nos indivíduos a que foi administrada a planta medicinal (infusão de 2g de folhas, caules, sementes e flores secas), tendo os autores sugerido que o consumo de uma dose baixa produz benefícios na qualidade do sono em indivíduos adultos saudáveis com alterações ligeiras da qualidade do sono (168).

Noutro estudo clínico aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, foi avaliado o efeito ansiolítico da administração de passiflora, parte aérea, a 12 mulheres saudáveis, em comparação com a administração de extrato de Kava-kava, valeriana e alfazema e de

diazepam. Os resultados obtidos demonstraram que todas as amostras diminuíram o estado de alerta, tendo no entanto passiflora, parte aérea, e o placebo as que mostraram menor influência, de acordo com os sinais qualitativos registados nos eletroencefalogramas respetivos (169).

1.2.5.2.2 Redução de sintomas de abstinência a opióides

Ansiedade e insónia são sintomas possíveis inerentes à dependência de opiáceos sentidos após cessação do consumo deste tipo de substâncias. Um dos tratamentos farmacológicos para esta sintomatologia é a administração de clonidina, a qual apesar de ter efeito hipotensor, não está descrita como eficaz no tratamento de sintomas psicológicos. Akhondzadeh *et al.* (2001) (130) a fim de avaliarem o efeito de passiflora, parte aérea, no tratamento da síndrome de abstinência provocado por opiáceos, realizaram um estudo clínico aleatorizado, duplamente cego, controlado por placebo, numa amostra de 65 pacientes dependentes, com a duração de 14 dias. Os participantes foram divididos em dois grupos, tendo sido administradas 60 gotas de um extrato de passiflora, parte aérea, e 1 comprimido de clonidina (0,8 mg) a um grupo e ao outro grupo administrado placebo e a mesma dose de clonidina. Ambos os tratamentos demonstraram ser eficazes relativamente ao controlo dos sintomas físicos de abstinência, apesar dos pacientes tratados com passiflora, parte aérea, terem apresentado uma redução mais rápida destes sintomas face ao grupo placebo e clonidina (130). Quanto aos sintomas psicológicos de dependência, a combinação passiflora, parte aérea, e clonidina demonstrou a sua redução significativa face à verificada com a combinação de clonidina com placebo, tendo assim os autores concluído poder ser a passiflora, parte aérea, um agente adjuvante eficaz na gestão da abstinência de opiáceos (130).

1.2.5.2.3 No transtorno do déficit de atenção

O transtorno do déficit de atenção/ hiperatividade (TDAH) é caracterizado por desatenção, hiperatividade e impulsividade (170). Este distúrbio apresenta uma taxa de comorbidade significativa com algumas doenças tais como a depressão (15% a 20%), transtornos de ansiedade (em torno de 25%) e transtornos da aprendizagem (10% a 25%) (171,172) envolvendo, o seu tratamento uma abordagem múltipla englobando intervenções psicossociais e psicofarmacológicas (173). Em relação à intervenção psicofarmacológica a literatura apresenta os estimulantes do SNC como os medicamentos de primeira escolha, dependendo, no entanto, a sua eficácia das comorbidades presentes (174). Estes tipos de fármacos (estimulantes do SNC) apresentam vários efeitos secundários e cerca de 30% das crianças e dos adolescentes parecem não responder à sua terapia (173). Adicionalmente, na Europa, preparações à base de passiflora, parte aérea, tem sido utilizadas na fitoterapia tradicional, dose de 10-100 mg/Kg/dia (5). Akhondzadeh, S. *et al.* (2005) estudaram a eficácia de passiflora, parte aérea, no tratamento de TDAH, através de um ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego numa amostra constituída por 34 crianças com idades compreendidas entre 6 e 13 anos. Estas crianças foram divididas em dois grupos aos quais durante 8 semanas foram administradas oralmente passiflora, parte aérea (Pasipay™ 0,04 mg/kg/dia, grupo 1) e metilfenidato (1 mg/kg/dia, grupo 2). Os resultados obtidos permitiram aos autores inferir da eficácia de passiflora, parte aérea, como novo agente terapêutico para o tratamento do TDAH (175).

Tabela 1.2: Estudos clínicos realizados com passiflora, parte aérea

Efeito ansiolítico, hipnótico e sedativo						
Ref.	Amostra/ Duração tratamento	Dose e Efeito terapêutico	Métricas	Resultados/ Conclusão	Fárm. Ref. (controle +)	Grupo Placebo
(162)	36 pacientes com TAG [19-47] anos 28 dias	Grupos de 18 pacientes cada: I: 45 gotas de P. [ext. comercial] + 1 comp. de placebo II: gotas de placebo + 1 comp. de oxazepam (30mg)	Intervenções de psiquiatra (antes e após o início da toma das substâncias – 4º, 7º, 14º, 21º e 28º dias) Escala de ansiedade de Hamilton (dias: 0, 21 e 28 da intervenção)	Ambos tratamentos eficazes no tratamento do TAG, não foi observada nenhuma diferença significativa.	S	S
(163)	60 pacientes submetidos a # [25-45] anos	90' antes da #: Grupos de 30 pacientes: I: 1 comp. de P. (500 mg) [ext. comercial] II: 1 comp. de placebo	Ansiedade e sedação: Escala NRS: 10, 30, 60 e 90 min. após a pré-medicação. Função psicomotora (Avaliada ao entrar para # e após a extubação traqueal, aos 30 e 90'): Teste de trieger Dot e Teste de substituição de símbolos digitais. Tempo de alta	Scores NRS + baixos no grupo P. comparativamente ao grupo controle. A pré-medicação oral com P. reduz a ansiedade pré-# sem induzir sedação ou alterar a função psicomotora.	N	S
(166)	60 pacientes sujeitos a raquia. [25 55] anos	30' antes da raquianestesia (raquia.): Grupos de 30 pacientes: I - extr. de P. 700 mg / 5 ml; II - placebo - 5 ml de água	30' antes e imediatamente antes da #: Parâmetros hemodinâmicos (P.H) e questionário do estado de ansiedade Nível de sedação: Capacidade psicomotora (teste de precisão perceptiva e o teste de batida com o dedo) Durante a #: P.H; Sedação; Bloqueio sensorio-motor; Efeitos colaterais. Imediatamente e 60' após #: Capacidade psicomotora	P. (700 mg / 5 ml) no pré-op., reduz os sintomas de ansiedade, antes da raquianestesia, sem alterar a função psicomotora, nível de sedação ou hemodinâmica.	N/A	S

Ref.	Amostra/ Duração tratamento	Dose e Efeito terapêutico	Métricas	Resultados/ Conclusão	Fárm. Ref. (controle +)	Grupo Placebo
(167)	40 Pacientes adultos submetidos à extração dos terceiros molares inferiores	30' antes da #: Grupos: I - 1 comp. de P. (260 mg); II - 1 comp. midazolam (15mg)	Avaliação dos níveis de ansiedade em 3 Fases (F): 1ª: linha de base (1 semana antes da 1ª #); 2ª: dia da # (Após 15 a 30 dias os pacientes foram submetidos à 2ª # e permutaram de tratamentos). Nestas duas mediram o nível de ansiedade [Escala de Ansiedade Dental Corah e Parâmetros físicos [Frequência Cardíaca (FC), Pressão Arterial (PA) e Saturação de Oxigênio (SpO2)]; e por fim 3ª: autoavaliação/percepção.	P. quando administrada no pré-op. apresenta um efeito ansiolítico similar ao midazolam, demonstrando ser segura e eficaz na sedação consciente de adultos submetidos a extração dentária.	S	N
(168)	41 pacientes com alterações ligeiras da qualidade do sono [18-35] anos 7 dias	60' antes de dormir: Grupos: I: infusão comercial de P. (2g) II: infusão de salsa seca, folhas, caules, sementes e flores secas (2g)	Qualidade do sono: Diário do sono validados e Polissonografia. Ansiedade: Escalade ansiedade State-trait anxiety inventory.	P. apresentou resultados significativos na qualidade do sono, ao contrário do grupo placebo. O consumo de uma dose baixa de infusão de P. melhora a qualidade do sono.	N	S

Redução de sintomas de abstinência a opiáceos						
Ref.	Amostra/ Duração tratamento	Dose e Efeito terapêutico	Métricas	Resultados/ Conclusão	Fárm. Ref. (controle +)	Grupo Placebo
(130)	65 pacientes adultos dependentes de opiáceos 14 dias	Grupos: I: comp. clonidina (0.8 mg) + 60 gotas de extrato P. II: comp. clonidina (0.8 mg) + Placebo	Escala de abstinência de opiáceos (SOWS) – antes (dia 0) e após o início do tratamento nos dias 1,2,3,4,7 e 14.	Sintomas físicos de abstinência: Ambos tratamentos demonstraram ser igualmente eficazes. No entanto, o grupo P. apresentou uma redução mais rápida dos sintomas. Sintomas psicológicos: A combinação com P. foi superior ao placebo. Os autores sugerem que o extrato de P. pode ser um agente adjuvante eficaz na gestão da abstinência de opiáceos.	S	S
Transtorno do déficit de atenção / hiperatividade						
Ref.	Amostra/ Duração tratamento	Dose e Efeito terapêutico	Métricas	Resultados/ Conclusão	Fárm. Ref. (controle +)	Grupo Placebo
(175)	34 Crianças com TDAH (6 a 13 anos) 8 semanas	Grupos: I: P. (0,04 mg/kg/dia) – 2x/dia II: Metilfenidato (1 mg/kg/dia) – 2x/dia	Escala de avaliação de TDAH para pais e professores. Avaliação por psiquiatra infantil antes e após início medicação, nos dias 14,28, 42 e 56.	Sem diferenças significativas observadas entre grupos. Passiflora, parte aérea, pode ser um novo agente terapêutico para o tratamento do transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) por melhor perfil de tolerabilidade.	S	N

Legenda: A.o= Administração oral; Aq. = aquoso; comp. = comprimido(s); Ext. = extrato; Fárm. Ref = fármaco referencia; op.= operatório(a); P. = passiflora, parte aérea; P.H = Parâmetros hemodinâmicos; raquia. = raquianestesia TAG = Transtorno de ansiedade generalizada; # = cirurgia; + = positivo; (‘) = minuto(s).

1.2.6 Dosagem e modo de administração

A posologia de administração de passiflora, parte aérea, assim como de qualquer planta medicinal depende, entre outros, da forma como a planta medicinal se apresenta, isto é, se em natureza ou sob a forma de preparação à base de plantas, com o modo de preparação e concentração desta, bem como a finalidade terapêutica (4). Importa referir que as preparações de passiflora, parte aérea, são obtidas através de fragmentação ou trituração das partes áreas secas seguidas ou não de extração, maioritariamente com etanol a diferentes concentrações, o qual após filtração é submetido a um processo de concentração a título definido a ou secagem (extrato seco). Estas preparações à base de passiflora, parte aérea, estão geralmente disponíveis sob a forma sólida (comprimidos ou cápsulas) ou líquidas (tinturas, soluções hidroalcoólicas), para administração por via oral (5,8,98,124), podendo também ser encontradas em associação com outras substâncias derivadas de plantas em alguns medicamentos à base de plantas (5).

A EMA e a ESCOP sugerem o uso de passiflora, parte aérea, enquanto medicamento, para o tratamento de agitação nervosa e distúrbios do sono (85,98).

Apesar de passiflora, parte aérea, ter sido referenciada em diversos manuais e artigos científicos relevantes para o tratamento destes distúrbios (5,83,126), as evidências provenientes de ensaios clínicos são insuficientes para preencher os critérios exigidos para “uso medicinal bem estabelecido”, de acordo com a Dir. 2001/83/CE (5,176). No entanto, baseado no conhecimento/ uso tradicional, o HMPC/EMA concluiu que os medicamentos à base desta planta são eficazes e seguros para o alívio destas duas perturbações (5).

Embora os dados de segurança clínica convencional não sejam conhecidos, a utilização medicinal consciente de passiflora, parte aérea, está documentada na CE e é de longa data não tendo, até ao momento, sido identificados sinais clínicos prejudiciais relacionados com a sua administração (5). A Dir. 2004/24/CE concede o «uso medicinal» aos fármacos vegetais/

plantas medicinais que apresentem utilização comprovada pelo período mínimo de 30 anos fora da CE e no mínimo 15 anos nesta (5,85,177).

Segundo a EMA, os dados existentes, com base no uso tradicional, são suficientes para a elaboração de uma monografia comunitária de passiflora, parte aérea, sendo os estudos farmacodinâmicos, pré clínicos e clínicos, favoráveis à plausibilidade do «uso tradicional» desta planta medicinal (5). De realçar que, apesar de existentes a nível comercial, nem os extratos acetónicos nem os extratos metanólicos desta planta medicinal são utilizados na medicina tradicional e, portanto, não apresentam suporte para serem considerados de «uso tradicional». Desta forma, este tipo de extratos, não podem ser utilizados em medicamentos à base de passiflora, parte aérea (5).

A EMA refere ainda algumas preparações contendo passiflora, parte aérea, como úteis para o alívio de stresse mental leve e como coadjuvante no tratamento de perturbações do sono (5). A toma diária destas preparações são recomendadas para indivíduos adultos e idosos e devem ser administradas em três a quatro tomas (4,98). Para infusão a dose diária é de 1 a 8 g (5,8,98,178); para planta pulverizada a dose é de 0,5 a 8 g (5,8,98); para extratos etanólicos as doses a administrar estão dependentes da razão droga/ extrato (DER) (5).

1.2.7 Associação com outros fármacos

Muitos dos produtos disponíveis comercialmente contendo passiflora, parte aérea, são misturas com outras substâncias e/ ou preparações à base de plantas, como é o caso da valeriana, raiz (*Valeriana officinalis* L.), tília (*Tilia cordata* Mill. e *Tilia platyphyllos* Scop.), erva de São João (*Hypericum perforatum* L.) ou com produtos tais como a melatonina, GABA, vitaminas e minerais (2,5,96), sendo estas formulações utilizadas para o tratamento de vários distúrbios do SNC (2,5,96), respiratório e cardiovascular (133).

Em Portugal, de acordo com a base de dados de medicamentos (Infomed) (10), não existem, de momento, medicamentos à base de plantas contendo passiflora, parte aérea. Contudo são comercializados SA contendo esta planta medicinal de forma isolada ou combinada com outras plantas ou constituintes diversos (179).

1.2.8 Segurança clínica / Farmacovigilância

A *Food and Drug Administration* (FDA) classificou as preparações à base de passiflora, parte aérea, como sendo «geralmente reconhecido como seguros» (GRAS) (180,181). Na Europa, segundo a EMA, não foram identificados sinais de preocupação ao nível de segurança, em condições normais de uso, ou seja, respeitando a dose, forma de preparação e via de administração inerentes à utilização por longa data desta planta medicinal (5,21).

A utilização segura desta planta medicinal pressupõe a utilização de uma matéria-prima de qualidade concordante com os requisitos monográficos da Ph.Eur. ou de um dos seus E-M, sendo de especial importância a pesquisa de contaminantes, tais como dioxinas detetadas, por exemplo, em extratos comercializados em Espanha (182) ou alcaloides pirrolizidínicos, presumivelmente provenientes de contaminação com ervas daninhas (91).

1.2.8.1 Reações adversas

Os casos de hipersensibilidade descritos, inerentes à administração de passiflora, parte aérea, são muito raros (98), referindo-se um caso de vasculite cutânea e urticária associado à toma de comprimidos contendo um extrato comercial (*Naturest*®) desta planta medicinal (183).

Foi repostado um caso de taquicardia ventricular acompanhada de náuseas, vômitos, sonolência e alteração do ritmo cardíaco (intervalo QT prolongado) após administração de uma preparação à base de plantas contendo passiflora, parte aérea (*Sedacalm*®), tendo esta situação exigido monitorização cardíaca e fluídoterapia intravenosa (184).

Foram também relatadas outras situações, como trombocitopenia, associadas à toma de SA contendo passiflora, parte aérea, como ingrediente único (5).

Não foi reportado nenhum caso de sobredosagem com passiflora, parte aérea, em humanos (66).

Segundo dados da EMA, entre 2014 e 2016, nenhum efeito adverso foi relatado devido à utilização de produtos registrados na UE, à base de passiflora, parte aérea (5,85).

1.2.8.2 Segurança em populações especiais

1.2.8.2.1 Interações medicamentosas

Foi relatado num paciente, um caso de uma possível interação de um SA contendo valeriana, raiz e passiflora, parte aérea, com lorazepam (2 mg/dia). Suspeita-se que tal seja devido a um efeito aditivo ou sinérgico entre as substâncias ativas pois quer os constituintes da valeriana, raiz quer os da passiflora, parte aérea, podem aumentar a atividade inibitória das BZD que ligam-se aos recetores GABA, causam graves efeitos secundários (185).

O OIPM refere que a passiflora, parte aérea, pode atuar de forma sinérgica com medicamentos ansiolíticos tais como as BZD e aumentar os seus efeitos adversos (186).

De acordo com a EMA, embora não existam dados clínicos disponíveis sobre passiflora, parte aérea, como um único ingrediente ativo no que diz respeito às possíveis interações, o seu uso concomitante com sedativos sintéticos (como as BZD) não é recomendado (5).

1.2.8.3 Contraindicações

De acordo com a EMA, o consumo de passiflora, parte aérea, está contraindicado para indivíduos que apresentem hipersensibilidade à substância ativa (5).

Até ao momento não são conhecidos estudos sobre a mutagenicidade de passiflora, parte aérea, pelo que, de acordo com a EMA, não se aconselha a utilização deste fármaco vegetal em crianças com idades inferiores a 12 anos (5), nem o seu uso durante a gravidez e aleitamento. Embora não tenham sido também relatados efeitos adversos inerentes à sua utilização durante estas fases do ciclo biológico humano (5).

Os produtos de saúde que contêm passiflora, parte aérea, podem causar sonolência e doses excessivas podem causar sedação podendo assim afetar a capacidade de condução ou operação de máquinas (5,98).

Não é conhecido o período temporal máximo recomendado para utilização desta planta medicinal (5).

1.2.9 Controlo de qualidade do fármaco vegetal passiflora, parte aérea

Os fármacos vegetais/ plantas medicinais para o uso farmacêutico requerem um controlo de qualidade rigoroso (187,188), pelo que são objeto de monografia em farmacopeias oficiais, tais como a Ph.Eur. A passiflora, parte aérea, constou pela primeira vez na 3ª edição da Ph.Eur. suplemento de 2000 e permanece oficial até aos dias de hoje (47). Passiflora, parte aérea, está oficialmente incluída nas Farmacopeias nacionais da Alemanha, Suíça, Portugal, Egito, França, Farmacopeia Herbal Britânica, Farmacopeias Homeopáticas dos EUA, Índia e Alemanha, entre outras (*Deutsches Homopathisches Arzneibuch*) (2,100,189). A planta medicinal foi também objeto de monografia pela ESCOP e EMA e consta no *British Herbal Compendium* (98,100,125,189).

Os ensaios de identificação, verificação da pureza e quantificação dos constituintes de passiflora, parte aérea, são fundamentais na comprovação da qualidade dos SA (3). A identidade da passiflora, parte aérea, é confirmada por meio de ensaios botânicos, que consistem na análise rigorosa das características macroscópicas, microscópicas (ensaios de identificação A) e químicos [perfil cromatográfico em regra estabelecido por cromatografia em camada fina (TLC)], ao que se seguem um conjunto de ensaios para verificação da sua pureza, e também o doseamento dos seus constituintes marcadores (flavonoides), este grupo de testes são mandatários para garantir a qualidade de passiflora, parte aérea, enquanto matéria-prima para uso em produtos de saúde à base de plantas, adicionando-se a estes, todo um conjunto de especificações inerentes ao tipo de produto intermédio em questão (por exemplo, o tipo de extrato) e ao produto acabado (forma farmacêutica, material de acondicionamento e rotulagem) (25,190,191). Importa também referir que o cultivo, colheita, preparação da matéria-prima, para que estes requisitos de qualidade se verifiquem, tem que ser realizados por processos padronizados e obedecendo a normas ou recomendações internacionais existentes para o efeito (Organização mundial de saúde (WHO) e EMA) (188,192).

Ao longo dos anos, alguns autores relataram técnicas analíticas complementares às oficiais, que possibilitam determinar a identidade e autenticidade de passiflora, parte aérea (1,3,186,188,193,43,44,84,95,101,110,119,149). Para a identificação química desta planta medicinal utilizam-se habitualmente os flavonoides como constituintes marcadores por serem a classe de constituintes maioritários nesta planta medicinal e por apresentarem diversidade estrutural sendo assim considerados bons marcadores químicos para a autenticação de amostras, para deteção de adulterações, como também para possibilitar a diferenciação de espécies próximas, dado que cada espécie é caracterizada por um perfil metabolómico específico nesta classe de constituintes (qualitativo e / ou quantitativo) (3,33,84,95,96,101,110,119,193,194). Os flavonoides típicos do género *Passiflora* L. são C-glucosilflavonas, das quais se destacam a apigenina e luteolina. A avaliação da qualidade e padronização de passiflora, parte aérea, é assim baseada nesta categoria de constituintes (33,44,47,95,96,101).

No presente trabalho iremos abordar duas técnicas de análise cromatográfica – TLC e a cromatografia em camada fina de alta resolução (HPTLC) pelo facto de utilizarmos como suporte de comparação e discussão os cromatogramas presentes nas monografias de passiflora, parte aérea, das Farmacopeias F.P.9.0 e Ph.Eur.10.3 em vigor. A TLC é uma das técnicas de análise frequentemente citada pelas farmacopeias para identificação de matérias-primas botânicas (44,188). Esta técnica permite visualizar o perfil de metabolitos presentes numa planta medicinal (impressão digital) (43) e é também proposta na atual monografia de passiflora, parte aérea, constante na F.P.9.0, para identificação química do fármaco vegetal e do seu extrato (preparação à base de plantas). Por sua vez, a HPTLC é uma técnica cromatográfica qualitativa que quando auxiliada pela densitometria constitui também um método de avaliação quantitativa de separações (119,195). A monografia de passiflora, parte aérea, presente na Ph.Eur.10.3 baseia-se na HPTLC tanto para a identificação da planta medicinal como para identificação do seu extrato seco (46,47).

Segundo a F.P.9.0 para solubilização de passiflora, parte aérea, extrato seco, deve adicionar-se metanol a 0,250 g da amostra, agitar, filtrar e completar o volume de 5mL com o mesmo solvente. Caso a amostra seja de planta seca (fármaco) deve adicionar-se 5 ml de metanol a 1.0 g da amostra e aquecer à ebulição sob refluxo durante 10 min, deixar arrefecer e filtrar. Como substâncias de referência (padrões) são utilizados os flavonoides, hiperosido e rutina e como fase móvel é utilizada uma mistura de ácido fórmico anidro, água, metiletilcetona, acetato de etilo (10:10:30:50 V/V/V/V). A solução de amostra (10 µL) devem ser aplicados numa *placa de sílica gel F₂₅₄*. Após eluição, a secagem desta placa deve ser realizada entre 100 a 105°C para as amostras do extrato e à temperatura ambiente, para as amostras do fármaco vegetal. Em sequência, deve pulverizar-se a placa cromatográfica com reagente de Neü ou reagente de flavonas (solução 1 - solução de difenilborato de aminoetanol a 10g/l em metanol, solução 2 - solução de macrogol 400 a 50g/l em metanol R), deixar secar ao ar durante 30 min e observar sob luz ultravioleta a 365 nm (44). O cromatograma obtido, para a amostra de passiflora, parte aérea, não deve apresentar nenhuma banda de fluorescência amarelo-esverdeada ou amarelo-alaranjada intensas situada entre a banda correspondente às diglucosilflavonas e à banda correspondente à iso-orientina (R_f no terço inferior), se tal ocorrer podemos estar na presença de uma falsificação por *P. caerulea* ou *P. edulis* (44). A Figura 1.4 ilustra a sequência de bandas que devem estar presentes nos cromatogramas de passiflora, parte aérea (45).

As técnicas cromatográficas descritas para identificação de passiflora, parte aérea (fármaco vegetal e extrato seco), segundo a monografia da Ph.Eur.10.3 apresenta algumas diferenças relativamente às da F.P.9.0. Assim, na preparação da amostra, segundo a Ph.Eur.10.3, para a análise do extrato seco, deve adicionar-se 5 mL de metanol a 0,1g da amostra e, em caso do fármaco vegetal deve-se adicionar 0,5 g da amostra pulverizada a 5 mL de metanol. Para a análise de ambos os tipos de amostras o procedimento cromatográfico é semelhante; são utilizadas 3 soluções de referência (*a*, *b* e *c*), a primeira (*solução a*) consiste na diluição de 1,5

mg de homo-orientina ou iso-orientina e de 1,5 mg de isovitexina em 10 mL de metanol; para a *solução b* é feita a diluição de 2,5 mL da *solução a* em 10 mL de metanol; por fim a *solução c* consiste na diluição de 1,5 mg de isovitexina e 1,5 mg de orientina em 10 mL de metanol. As soluções obtidas (4 μ L) devem ser aplicadas numa *placa de sílica gel F₂₅₄* e a migração dos constituintes efetuada usando como fase móvel ácido fórmico anidro R, água R, metiletilcetona R, acetato de etilo R (10:10:30:50 V/V/V/V). Após eluição, a placa deve secar à temperatura ambiente por 5 min. Para deteção deverá aquecer-se a placa a 100-105°C por 5 min e posteriormente pulverizar-se esta placa com uma solução de 10 g/L de ácido difenilbórico aminoetiléster R em metanol, e, em seguida, com uma solução 50 g/L de macrogol 400 em metanol ou, alternativamente, mergulhar a placa quente em uma solução à concentração de 5 g/L éster aminoetílico do ácido difenilbórico em acetato de etilo e depois numa solução à concentração de 50 g/L de macrogol 400 em cloreto de metileno. Após revelação deve deixar-se secar a placa ao ar livre por cerca de 1 min e examinar em luz ultravioleta a 366 nm. O cromatograma obtido para a amostra deve apresentar um conjunto de bandas coincidentes com as da *solução a* (Figura 1.5), podendo ainda estar presentes, especialmente no terço inferior do cromatograma, zonas fluorescentes amarelo-esverdeadas ou amarelo-acastanhadas e verdes ou azul-esverdeadas (46,47).

No cromatograma de passiflora, parte aérea, demonstrado na Figura 1.5, verificamos a existência de duas soluções de teste de acordo com a substância padrão, tipo swertisina e tipo isovitexina. O tipo isovitexina tem como um dos constituintes maioritários detetáveis a isovitexina. Enquanto o tipo swertisina não apresenta uma banda verde ou azul-esverdeada com características cromatográficas compatíveis com a presença de isovitexina e apresenta abaixo do padrão isovitexina uma banda de R_f inferior azul-esverdeada referente à swertisina.

Parte superior da placa	
	Uma banda de fluorescência laranja clara
	Uma banda de fluorescência verde clara
	Uma banda de fluorescência verde-amarelada (por vezes ausente)
	Uma banda de fluorescência amarelo-alaranjada (por vezes ausente)
Hiperosido: uma banda de fluorescência amarelo-alaranjada	Uma banda de fluorescência verde
	Uma banda de fluorescência amarelo-alaranjada
Rutina: uma banda de fluorescência amarelo-alaranjada	
	Uma banda de fluorescência laranja
Solução padrão	Solução problema

Retirado de: Farmacopeia Portuguesa 9.0 (2008) (45)

Figura 1.4: Passiflora, parte aérea – Esquema dos resultados cromatográficos (teste de identificação c) segundo a F.P. 9.0

Top of the plate		
	2 red zones, intense	2 red zones, intense
	A green or greenish-blue zone, faint to equivalent	A green or greenish-blue zone, faint to equivalent
	A yellow zone, faint to equivalent	A yellow zone, faint to equivalent
Isovitexin: a green or greenish-blue zone	A green or greenish-blue zone, faint to equivalent (isovitexin)	A bluish-green zone (swertisin)
Homoorientin: a yellow zone	A yellow zone, faint to equivalent (homoorientin)	A yellow zone, faint to equivalent (homoorientin)
	A green or greenish-blue zone, very faint to faint	A green or greenish-blue zone, very faint to faint
Reference solution (a)	Test solution (isovitexin-type)	Test solution (swertisin-type)

Top of the plate		
	A green or greenish-blue zone, faint to equivalent	A green or greenish-blue zone, faint to equivalent
	A yellow zone, faint to equivalent	A yellow zone, very faint to faint
Isovitexin: a green or greenish-blue zone	A green or greenish-blue zone, faint to equivalent (isovitexin)	A bluish-green zone (swertisin)
Homoorientin: a yellow zone	A yellow zone, faint to equivalent (homoorientin)	A yellow zone, faint to equivalent (homoorientin)
	A green or greenish-blue zone, very faint to faint	A green or greenish-blue zone, very faint to faint
Reference solution (a)	Test solution (isovitexin-type)	Test solution (swertisin-type)

Retirado de: Ph.Eur.10.3 (2021) (46,47)

Figura 1.5: Passiflora, parte aérea – Esquema dos resultados cromatográficos (teste de identificação c) segundo a Ph.Eur.10.3

1.2.9.1 Principais falsificações

Desde 1843 que a identidade da planta medicinal é descrita como controversa. De facto outras espécies do género *Passiflora* têm características próximas de *P. incarnata* e podem ser utilizadas como adulterantes (33,196,197).

Na Europa, *P. edulis* e *P. caerulea* têm demonstrado ser as principais espécies falsificadoras de *P. incarnata*, sendo que a sua distinção é possível recorrendo à análise das características morfológicas e químicas de cada espécie (82).

No âmbito de um estudo realizado em 2016, a análise dos perfis metabolómicos de diferentes espécies de *Passiflora* através de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espetrometria de massa (HPLC-MS) revelou ser *P. caerulea* a espécie quimicamente mais próxima de *P. incarnata* (96) sendo, no entanto, esta espécie *P. caerulea* considerada tóxica devido ao seu teor elevado em heterósidos cianogénicos (82).

Amostras de misturas de produtos vegetais utilizadas como sedativos na Argentina foram analisadas quanto ao seu conteúdo, de forma a averiguar a conformidade com o declarado nos respetivos rótulos, comparando-as com material autenticado tanto a nível macroscópico quanto microscópico. Na análise de uma das amostras que continha na sua constituição *P. incarnata*, como referido no respetivo rótulo do produto vegetal, foram encontradas folhas de bordo liso, as quais não são características desta espécie, mas sim de *P. caerulea*. Os autores sugerem ter sido *P. caerulea* provavelmente utilizada como adulterante, e referem não ter sido detetada a presença de *P. incarnata* (197).

1.2.9.1.1 Características diferenciadoras

A nível botânico é possível diferenciar facilmente a parte aérea seca de *P. edulis* e *P. caerulea* da espécie oficial, *P. incarnata*. Contudo, existem alguns fatores que podem dificultar esta análise, como a elevada fragmentação e/ou elevado grau de divisão da amostra (82,198). No respeitante às características macroscópicas e microscópicas, é possível identificar diferenças ao nível das folhas, caules e flores, os principais órgãos constituintes do fármaco (82,84). Relativamente à folha de *P. edulis*, embora seja muito similar a *P. incarnata*, apresenta uma “cor verde-acastanhada mais intensa, parece glabra e apresenta o limbo com dentes do bordo mais longos, por vezes encurvados para a extremidade deste. A folha de *P. caerulea* tem de 4 a 7 cm de comprimento, possui cinco lobos lanceolados e tem margem lisa. Relativamente às características microscópicas, as folhas de *P. edulis* tem tricomas tectores unicelulares pequenos e agudos, em pequeno número; parênquima em paliçada ocupando o terço superior do limbo com maior número de drusas de oxalato de cálcio (cujo diâmetro pode atingir 30 µm) do que o da *P. incarnata*. A folha de *P. caerulea* tem limbo de menor espessura (comparativamente à folha de *P. incarnata*), desprovido de tricomas tectores. O caule de *P. edulis* tem maior número de cristais de oxalato de cálcio (comparativo ao caule de *P. incarnata*). Estes cristais apresentam-se sob a forma de drusas: de pequena dimensão no colênquima; de média dimensão no parênquima cortical; de dimensões consideráveis na medula. Na *P. caerulea* o caule tem habitualmente um contorno pentagonal e os cristais de oxalato de cálcio estão localizados, sobretudo, no parênquima cortical” *in*: (82).

No respeitante às características químicas, as principais classes de metabolitos são comuns a várias espécies do género *Passiflora* L. Desta forma, torna-se difícil a sua distinção através de um único composto e por isso, conforme mencionado anteriormente, recorre-se à análise do perfil cromatográfico em compostos marcadores para identificação de *P. incarnata* (33,34,44,82,84,110,193). Uma das formas para identificação deste perfil em preparações

2 Pertinência e relevância do estudo

Um estudo de mercado realizado no ano de 2018 refere que o consumo de SA pela população portuguesa duplicou no espaço de 5 anos, de 13% (2013) para 26,5% (2018) (199), sendo assim pertinentes todas as ações que permitam avaliar e garantir a sua qualidade, de forma a permitir o uso seguro deste tipo de produtos. Neste âmbito, existem já algumas decisões e dados sobre os mercados europeu e português, tais como a implementação do conceito do Sistema de Gerenciamento de Informações para Controle Oficial (IMSOC) efetuado em 2018 pelo RASFF em que uma das alterações foi a fusão com a rede de Assistência Administrativa e Cooperação (AAC) que trata de não conformidades, como atividades fraudulentas ao longo da cadeia agroalimentar. Segundo o relatório anual do RASFF de 2018 foram transmitidas 3699 notificações, das quais 1118 foram classificadas como alerta, importa salientar que este tipo de notificações ocorre quando existe um risco para a saúde do consumidor. Destas notificações de alerta, 275 foram referentes a SA (58). O relatório anual de 2019 do RASFF mostra um aumento das notificações para 4118, das quais 1175 foram de alertas, estando os SA entre os três tipos de produto mais notificados no sistema de alerta europeu, com um total 345 notificações (8,4% do total), relativas a ingredientes não autorizados, alergénios e resíduos de pesticidas (200).

Em Portugal, no que respeita à verificação da conformidade dos SA, foram realizadas ações de fiscalização por parte da ASAE, durante o ano de 2011, essencialmente no campo dos requisitos de rotulagem. Estas abrangeram 118 alvos e foram detetadas 13 infrações e instaurados 12 processos, o que levou à apreensão dos produtos respetivos (201). Em 2016, esta entidade apreendeu cerca de 3500 embalagens de SA, por mostrarem algumas ilegalidades, incluindo rotulagem irregular (202). Posteriormente, entre abril de 2018 e fevereiro de 2020, foram apreendidas por esta entidade 7548 embalagens de SA e 25000 rótulos alimentares, devido a falhas de rotulagem, suspeita de falsificação, presença de substâncias medicamentosas, género

alimentar anormal e teores em zinco superiores ao limite aconselhado pela EFSA, tendo as respetivas contraordenações sido dirigidas a distribuidoras, armazenistas, grossistas e retalhistas (203).

3 Objetivos

3.1 Geral

O presente trabalho teve por objetivo contribuir para o conhecimento da qualidade dos suplementos alimentares contendo passiflora, parte aérea, comercializados em Portugal.

3.2 Específicos

O presente trabalho teve como objetivos específicos:

- Analisar, com base nos requisitos legais relativos à rotulagem dos suplementos alimentares atualmente em vigor em Portugal, a conformidade dos rótulos de um conjunto de suplementos alimentares aleatoriamente selecionados, à venda em hipermercados e lojas de especialidade no nosso país.
- Identificar, usando os critérios monográficos das Farmacopeias Portuguesa e Europeia atualmente em vigor, a passiflora, parte aérea, em suplementos alimentares selecionados de entre os anteriores, que a especifiquem na sua rotulagem.

4 Metodologias de investigação

4.1 Delineamento do estudo

O presente estudo envolveu o estudo de SA contendo passiflora, parte aérea, comercializados em hipermercados e loja de especialidade selecionados no Município de Lisboa.

O trabalho experimental foi delineado de forma sequencial e envolveu, tal como já referido, a análise de rotulagem (parte I) e a identificação química de passiflora, parte aérea, nos SA (parte II) recolhidos para estudo.

4.2 Amostra

Inicialmente, no projeto submetido e aprovado pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, propusemo-nos a contatar a DGAV de forma a obter uma lista de todos os SA contendo passiflora comercializados em Portugal. Nesse sentido contactámos esta entidade, através de correio eletrónico, tendo-se, no entanto, obtido como resposta que a DGAV não dispõe de uma lista dos SA por princípio ativo, pelo que não lhe seria possível o fornecimento da informação pretendida. Esta situação levou a que o procedimento para obtenção da amostra tivesse que ser modificado, consistindo no seguinte:

- Seleção de uma cadeia de lojas de venda de SA (superfície A) e duas cadeias de hipermercados (superfícies B e C) situados em Lisboa.
- Identificação de todos os espaços físicos, das redes comerciais selecionadas, através das respetivas páginas de internet, recorrendo-se para o efeito às informações constantes no site da Câmara Municipal de Lisboa (<http://www.cm-lisboa.pt/municipio/juntas-de-freguesia>) de forma a consultar a delimitação geográfica de Lisboa, definido pela Lei

56/2012 de 8 de novembro e alterado pela lei nº 85/2015, de 7 de agosto. Como resultado foram identificadas:

- Superfície A: 12 lojas.
- Superfície B: 18 lojas.
- Superfície C: 6 lojas.

De cada uma das superfícies (A, B e C) foi posteriormente selecionada uma loja, pelo método aleatório simples, usando a fórmula de aleatorização do programa informático *Microsoft® Excel®* para *Microsoft 365 MSO* (16.0.14326.20702) versão 2108.

Cada uma das lojas (A, B e C) foi, em sequência visitada, em dias distintos, para obtenção de dados relativos ao nome comercial e respetivo fabricante/distribuidor de todos os SA comercializados contendo passiflora, parte aérea, na sua constituição.

Esta ação foi realizada a 24 de outubro de 2019; 08 de novembro de 2019 e 08 de junho de 2020.

4.2.1 Critérios de inclusão

- Suplementos alimentares com passiflora, parte aérea, na sua constituição.

4.2.2 Critérios de exclusão

- Qualquer SA que não se encontrasse disponível para venda no dia da visita a cada uma das lojas selecionadas.

4.2.3 Amostra selecionada

No presente trabalho assumiu-se como contendo passiflora, parte aérea, todas as amostras que declaravam conter na sua rotulagem *P. incarnata*.

4.2.3.1 Parte I: Análise de rotulagem

Por aplicação dos critérios de inclusão e de exclusão definidos, foi obtido um conjunto de 35 SA.

Adicionalmente, para termos de comparação, foram adquiridos em duas farmácias distintas 2 SA, de venda exclusiva neste tipo de espaços.

A amostra em estudo foi majoritariamente proveniente da loja de venda de SA (n=33, 89,2%) conforme demonstrado na Tabela 4.1.

Tabela 4.1: Local de proveniência dos suplementos alimentares

Local de proveniência	n	%
Loja de venda de SA	33	89,2%
Hipermercado	2	5,4%
Farmácia	2	5,4%

Legenda: SA= suplemento alimentar

4.2.3.2 Parte II: Identificação química de passiflora, parte aérea, em suplementos alimentares

A amostra utilizada nos estudos químicos, por nós realizados, foi selecionada entre os 37 SA, cuja rotulagem foi analisada na parte I do presente trabalho. Entre os 35 SA provenientes da loja de venda de SA e hipermercado, selecionaram-se apenas os SA que apresentavam como único ingrediente botânico passiflora, parte aérea, tendo sido 6 SA provenientes da loja de

venda SA, uma vez que os SA adquiridos no hipermercado apresentavam na sua constituição mais ingredientes botânicos. Adicionalmente, para termos de comparação analisaram-se também os 2 SA adquiridos em farmácia, um destes SA apresentava para além de passiflora, parte aérea, valeriana, raiz. Dos 8 SA analisados, 3 (37,5%) eram amostras líquidas (amostras 1, 2 e 5) e 5 (62,5%) amostras sólidas (amostras 3, 4, 6, 7 e 8).

4.3 Material e métodos

4.3.1 Parte I: Análise de rotulagem

Para a realização desta parte do trabalho foram utilizados os seguintes materiais e equipamentos:

- Embalagens primárias (frascos e lamelas) e secundárias (cartonagens) dos 37 SA selecionados. Para o efeito foi também solicitada à DGAV a cópia integral de cada um dos rótulos destes produtos. No entanto, esta informação não nos foi facultada por esta entidade, pelo que foram contactados diretamente os pontos de venda e os distribuidores destes S.A de forma a obter esta informação sem necessidade de aquisição de todos estes produtos.
- *Check-list* elaborada pela DGAV (Anexo I) com a finalidade de auxiliar o operador na verificação de conformidade da rotulagem dos SA (62), foi adotada no presente estudo como apoio na criação da nossa própria lista de verificação de conformidade dos rótulos dos SA. Citam-se algumas das adaptações realizadas à *check-list* da DGAV: alteração de algumas referências de apoio (legislação) por ausência de correspondência com o parâmetro a analisar, conforme ilustrado na Tabela 4.2; exclusão de alguns parâmetros de análise por não se aplicarem a nenhum dos SA em análise, nomeadamente um parâmetro de verificação que se aplica apenas a SA de venda à distância ou pela ausência de ingredientes sob a forma de nanomateriais, aspartame, cafeína, alcaçuz, fitoesteróis e; por fim, adição de um parâmetro de análise referente às alegações presentes nos rótulos dos SA. Este parâmetro inclui as alegações de saúde específicas, alegações de saúde gerais, alegações nutricionais bem como quaisquer outras menções contidas na rotulagem dos SA em análise, para além das obrigatórias, consideram-se as definições do Reg. (CE) n.º 1924/2006, Art.º2 relativas a: «Alegação» “é qualquer

mensagem ou representação, não obrigatória nos termos da legislação comunitária ou nacional, incluindo qualquer representação pictórica, gráfica ou simbólica, seja qual for a forma que assuma, que declare, sugira ou implique que um alimento possui características particulares”, *in*: (76); «Alegação de saúde» («Alegação de saúde específica») “qualquer alegação que declare, sugira ou implique a existência de uma relação entre uma categoria de alimentos, um alimento ou um dos seus constituintes e a saúde” *in*: (76). «Alegação geral de saúde» definiu-se como qualquer alegação que faça referência a efeitos benéficos de saúde sem especificar o nutriente ou substância, ao abrigo do Art.10º nº3 do Reg. (CE) nº 1924/2006.

- Base de dados das alegações de saúde submetidas para parecer da EFSA intitulada lista consolidada de alegações de saúde do artigo 13, de julho de 2011 (79).
- Lista de alegações de saúde disponível no site da CE (80).
- Câmara fotográfica de um dispositivo móvel (*Xiaomi*®, redmi note 7) para registo da informação contida em cada embalagem.

Com base na legislação atualmente em vigor em Portugal (49,55,60,75,76) e na informação constante na lista consolidada de alegações de saúde do artigo 13, de julho de 2011 (79) e lista atualizada de alegações de saúde da CE (80) aplicável aos SA, foi elaborada uma tabela (Tabela 4.2) usando o programa informático Excel (*Microsoft 365 MSO* (16.0.14326.20702, versão 2108) para registo e análise da informação considerada pertinente constante em cada embalagem/ rótulo.

Tabela 4.2: Requisitos verificados na análise de rotulagem dos suplementos alimentares e respetiva legislação de suporte

Nº	Parâmetros a verificar	Legislação de suporte <i>Check-list</i> DGAV	Legislação de suporte utilizada no presente estudo
1	Denominação de venda – Suplemento alimentar	D.L. nº 118/2015 Art. 6º nº1	
2	Designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza (Lista de ingredientes)	D.L. nº 118/2015 Art. 6º nº2 a)	
3	Nutrientes / toma diária (dose)	D.L. nº 118/2015 Art. 8º nº2	
4	Toma diária recomendada	D.L. nº 118/2015 Art. 6º nº2 b)	
5	A lista de ingrediente apresenta a descrição por ordem decrescente de incorporação	Reg (UE) nº 1169/2011 Art.18º nº 1	
6	A forma como as vitaminas e minerais são mencionados no rótulo respeitam as regras do Reg.(CE) nº 1170/2009 e Dir. n.º 2002/46	D.L nº 118/2015 Art. 4º nº1 Reg.(CE) nº 1170/2009 (anexos) Dir. nº 2002/46/CE (anexos)	
7	As vitaminas e minerais são expressas em % dos valores de referência	Reg. (UE) nº 1169/2011 (Anexo XIII) D.L. nº 118/2015 Art.8º nº4	
8	Estado físico	D.L nº 118/2015 Art.3º a)	Reg.(UE) nº 1169/2011 (Anexo VI Parte A. nº1) Dir. 2000/13/CE (Art.5º nº3)
9	Os alergénios estão devidamente assinalados	Reg. (UE) nº 1169/2011 Art.21º e anexo II	
10	Quantidade líquida	Reg. (UE) nº 1169/2011 Art.23º nº1	
11	Teor alcoométrico volúmico adquirido (para valores > 1,2%)	Reg. (UE) nº 1169/2011 Art.9º nº1 k)	
12	A denominação de venda + quantidade líquida + título alcoométrico figuram no mesmo campo visual	Reg. (UE) nº 1169/2011 Artº 34º nº1	Reg. (UE) nº 1169/2011 Art.13º nº5
13	Os aditivos alimentares e as enzimas, pertencentes a uma das categorias enumeradas são designados pela denominação específica ou, se for o caso, do seu número E. Se um ingrediente pertencer a várias categorias, é indicada a que tem função principal	Reg (UE) nº 1169/2011 Anexo VII parte C.	
14	Os aromas são designados pelo termo «Aromas» ou por uma denominação mais específica ou por uma descrição do aroma	Reg (UE) nº 1169/2011 Anexo VII Parte D	
15	Modo de emprego, quando a sua omissão dificultar a utilização adequada	Reg (UE) nº 1169/2011 Art.9º nº1 J)	
16	A menção «contém açúcares e/ou edulcorantes» acompanha a denominação de venda	Reg. (UE) nº 1169/2011 anexo III nº2	
17	Apresenta a menção «O seu consumo excessivo pode ter efeitos laxativos» no caso de o SA conter 10% de poliois adicionados	Reg (UE) nº 1169/2011 Anexo III 2.4	

Nº	Parâmetros a verificar	Legislação de suporte <i>Check-list</i> DGAV	Legislação de suporte utilizada no presente estudo
18	Conformidade das alegações	--	Reg. (CE) nº 1924/2006 (Art.ºs 3, 5, 6, 10 e 12) Reg. (UE) nº 432/2012 (Anexo) Reg. (UE) nº 1169/2011 Banco de dados EFSA Lista atualizada de alegações CE
19	Advertência para não exceder a toma diária recomendada	D.L. nº 118/2015 Art.6º nº2 c)	
20	Advertência de que os SA não são substitutos de um regime alimentar variado	D.L. nº 118/2015 Art.6º nº2 d)	
21	Advertência para que os SA sejam mantidos fora do alcance das crianças	D.L nº 118/2015 Art.6º nº2 e)	
22	Condições especiais de conservação e utilização	Reg. (UE) nº 1169/2011 Art.25º	
23	Data-limite consumo/durabilidade mínima	Reg. (UE) nº 1169/2011 Art.24º	
24	País de origem ou local de proveniência	Reg. (UE) nº 1169/2011 Art.26º nº2	
25	Nome ou firma e o endereço do operador da empresa	Reg. (UE) nº 1169/2011 Art.9º nº1 h	
26	Número do Lote	Reg. (CE) nº 178/2002 Dir. 2011/91/UE	
27	24 - As menções obrigatórias estão escritas em português	Reg. (UE) nº 1169/2011 Art.15º	
28	A informação obrigatória está inscrita num local em evidência, é facilmente visível, claramente legível e, quando adequado, indelével	Reg. (UE) nº 1169/2011 Art.13º nº1 + Art.9º nº1	
29	As práticas leais de concorrência são respeitadas	Reg. (UE) nº 1169/2011 Art.7º nº1	

Legenda: Art.=artigo, CE= Comunidade Europeia, Dir.= diretiva, nº= número, DGAV = Direção-Geral de Alimentação e Veterinária, D.L = Decreto-Lei, Reg.= regulamento, UE= União Europeia e SA= suplemento alimentar.

Todos os parâmetros referidos na Tabela 4.2 foram verificados na análise de conformidade dos rótulos dos SA, sendo classificados segundo os seguintes critérios, como:

- «Conforme» caso respeite os requisitos exigidos;
- «Não conforme» caso não respeite os requisitos exigidos;
- «Indefinido» no caso de impossibilidade de verificação de conformidade com os requisitos exigidos, quer seja por não estar ao nosso alcance a confirmação dos dados

ou pela imparcialidade ou ausência de legislação específica que permita claramente classificá-los como «conforme» ou «não conforme».

- «Não se aplica» caso não se aplique o parâmetro a verificar.

4.3.2 Parte II: Identificação química de passiflora, parte aérea, em suplementos alimentares

4.3.2.1 Material

Para a realização desta parte do trabalho foram utilizados os seguintes materiais e equipamentos:

- Material: 8 amostras comerciais (suplementos alimentares), almofariz, pilão, espátula, placa Petri, laminas, lamelas, funil plástico para pó e funis de vidro, papel filtro (Macherey-Nagel 615, ref. 431011; diâmetro de 110 mm), frascos vidro, pincel pó, provetas, pipetas, suporte para funil, núcleo regulador de ebulição, balão fundo redondo de 50 mL, Erlenmeyer de 100 e 150 mL, ampola decantação, adaptador para fixar o balão na manta, manta, filtro de algodão, pipeta Pasteur, pinça, capilar 10 μ L, placa de sílica gel 60 F 254 (Merck, art.1.5554; dimensões: 16 cm x 12 cm), tina de vidro (20 x 10 cm) e óculos proteção UV;
- Equipamento: Banho de água (Memmert 820138; 30-100°C; 220W), banho de ultrassons (Branson B-3200;160W; 220V), hotte, termómetro, secador, lâmpada de luz ultravioleta ($\lambda = 365$ nm; Camag 891232; 220W), microscópio ótico (Ref. 19042 N°4 Olympus; objetiva 4x, 10x e 40x), balança Sartorius AZ214 Max: 210g; d: 0,0001g.

4.3.2.2 Preparação da amostra

As amostras em análise foram separadas de acordo com a sua forma farmacêutica, em formas sólidas e líquidas. Aplicaram-se as especificações constantes nas monografias de passiflora, parte aérea (fármaco vegetal) e extrato seco, presentes na F.P.9.0, para identificação desta planta medicinal nos SA que a referiam na sua constituição.

Os suplementos alimentares sólidos (comprimidos e cápsulas) foram separados consoante o respetivo rótulo (Tabela 4.3), em fármaco vegetal ou preparação à base de plantas (extrato seco), dado que para o ensaio de identificação da F.P.9.0 são utilizadas quantidades diferentes de amostra a analisar (solução problema), sendo estas de respetivamente 0,25 g para o extrato e 0,5 g para o fármaco vegetal.

Tabela 4.3: Classificação dos suplementos alimentares sólidos de passiflora, parte aérea, em análise, de acordo com o tipo de princípio ativo

Nº amostra	Forma farmacêutica	Princípio ativo
3	Comprimido não revestido	NR
4	Cápsula	Extrato seco
6	Cápsula	Extrato seco
7	Comprimido revestido	NR
8	Cápsula	Fármaco vegetal

Legenda: NR = não referido

Para os dois suplementos alimentares sólidos, que não especificavam na rotulagem se o princípio ativo utilizado era fármaco vegetal ou extrato, foi realizada a análise microscópica de alíquotas preparadas a partir destas. Para tal, foi utilizado o protocolo analítico descrito para esta planta medicinal no ensaio de identificação B das F.P.9.0 e Ph.Eur.10. Reduziu-se a pó a amostra nº3 (comprimido) com auxílio do almofariz e pilão, tendo-se no caso, da amostra nº7

(comprimido revestido) primeiro procedido à lavagem da amostra com água corrente para eliminação da camada externa de revestimento e aparecimento do núcleo não revestido, que foi posteriormente seco em papel de filtro e reduzido a pó fino com o auxílio de um almofariz e pilão. Alíquotas de cada uma das amostras foram analisadas ao microscópio, sob lâmina e lamela, usando hidrato de cloral como meio de montagem. Os resultados obtidos nesta análise são apresentados de forma sumária na Tabela 5.4.

Após classificação dos suplementos alimentares sólidos pela forma de passiflora, parte aérea, nestas contida, procedeu-se à preparação das amostras laboratoriais. Relativamente às cápsulas, estas foram abertas e foi retirado o seu conteúdo interior. Para o efeito, foi calculada a quantidade necessária de cada SA em análise, atendendo ao teor em planta medicinal declarado para cada forma unitária (comprimido, cápsula). Num balão de fundo redondo adicionou-se à quantidade requerida, de cada amostra de SA, 5 mL de metanol e um núcleo regulador de ebulição, agitou-se e aqueceu-se à ebulição, sob refluxo por 10 minutos. Deixou-se arrefecer e filtrou-se sob papel de filtro para um copo de vidro redondo.

Para os suplementos alimentares líquidos (1, 2 e 5), inicialmente testaram-se os extratos líquidos brutos, de forma a averiguar da necessidade de tratamento prévio à sua análise ou da sua diluição. Para o efeito, cada amostra foi diretamente aplicada em placa de sílica gel F₂₅₄ e utilizadas condições cromatográficas semelhantes às das amostras sólidas, que a seguir especificamos (*vide* alínea 4.3.2.3), sendo os resultados obtidos neste ensaio, considerados de pré-análise, representados na Figura 5.4. Atendendo aos maus resultados obtidos neste ensaio preliminar, estas amostras foram submetidas a um processo de enriquecimento em constituintes marcadores, através de fracionamento por partilha líquido-líquido, com acetato de etilo. Diluiu-se 10 mL de cada amostra com 10 mL de água ultrapura, sendo a solução obtida submetida a extração líquido-líquido em ampola de decantação, com alíquotas de 20 mL de acetato de etilo, até exaustão. A totalidade da fração de acetato de etilo de cada amostra foi em seguida

desidratada com sulfato de sódio anidro, e filtrada por papel de filtro de qualidade analítica, sendo 10 µL de cada solução obtida, aplicados em placa cromatográfica e submetidos ao ensaio de identificação química de acordo com as especificações da F.P.9.0 (*vide* alínea 4.3.2.3).

De cada amostra de SA foram utilizadas 3 alíquotas (A, B e C), sendo cada ensaio efetuado em duplicado, sempre que a quantidade de amostra disponível o permitiu.

4.3.2.3 Ensaio cromatográfico por TLC

Foi realizado de acordo com as especificações constantes nas monografias de passiflora, parte aérea, descritas na F.P.9.0 e com as substâncias de referência indicadas pelas F.P.9.0 (hiperosido e rutina) e Ph.Eur.10.3 (iso-orientina e isovitexina) (*vide* alínea 1.2.9).

A interpretação foi feita baseada nos esquemas dos cromatogramas apresentados na F.P.9.0 (Figura 1.4), Ph.Eur.10.3 (Figura 1.5) e Silva, O. (1996) (82) (Figura 1.6).

Segundo as Farmacopeias F.P.9.0 e Ph.Eur.10.3 o cromatograma de passiflora, parte aérea, caracteriza-se pela presença das seguintes bandas fluorescentes de R_f crescente:

- Amarelo-alaranjada OU amarela clara – iso-orientina
- Verde ou azul-esverdeada clara – isovitexina
- Amarelo-alaranjada ou amarela clara – orientina (por vezes ausente)
- Verde-amarelada ou azul-esverdeada clara– vitexina (por vezes ausente)

De acordo com Silva, O. (1996) (82) o cromatograma desta planta medicinal caracteriza-se ainda pela presença de uma tríade de bandas com R_f compreendido no primeiro terço do cromatograma, e fluorescências verde, amarela e amarelo-alaranjada, correspondentes aos heterósidos flavonoídicos contendo pelo menos 3 moléculas glucídicas e que, em caso de amostras do fármaco de boa qualidade, devem ser maioritárias face às 4 acima referidas. De

referir também que, segundo esta autora, entre a banda desta tríade de maior R_f (fluorescência verde) e a banda de iso-orientina não devem aparecer bandas de fluorescência amarelo-alaranjada ou amarelo-esverdeada intensas (Figura 1.6).

4.4 Tratamento estatístico

A análise estatística foi efetuada com recurso ao software estatístico «IBM, *SPSS* Inc. Chicago - Statistical Package for the Social Sciences», versão 26.0 para Windows. Esta incluiu para caracterização da amostra, dada a natureza qualitativa dos dados obtidos, a análise de frequências (n, %) por recurso à tabela de frequência de dupla e tripla entrada, de forma a possibilitar explorar a relação entre duas variáveis (204).

5 Resultados e discussão

5.1 Parte I: Análise de rotulagem

As formas farmacêuticas mais representativas foram as sólidas (n=30; 81,08%), nomeadamente os comprimidos (n= 18; 48,65%) e cápsulas (n=10; 27,02%). Dois dos produtos analisados mostraram ser constituídos por ambas as formas farmacêuticas (comprimidos e cápsulas) (5,41%) e sete destes produtos apresentaram-se sob a forma de extratos líquidos, em frascos de volume variável (18,92%).

Na Tabela 5.1 apresentam-se, de forma sumariada, os resultados, relativos à análise de rotulagem realizada aos exemplares dos 37 SA que constituíram a nossa amostra e que foram, tal como já referido (*vide* alínea 4.2.3.1), maioritariamente adquiridos na loja de venda de SA (n=33, 89,2% da totalidade dos produtos analisados), tendo sido os restantes adquiridos em hipermercado (n=2, 5,4%) e farmácia (n=2, 5,4%). Os resultados obtidos, da análise de rotulagem, mostraram que 7 dos SA (18,92%) são constituídos por passiflora, parte aérea, como único ingrediente botânico, enquanto os restantes mostraram ser compostos por misturas diversos constituintes botânicos, além da passiflora, parte aérea, podendo ainda conter vitaminas e/ou minerais.

Tabela 5.1: Análise de rotulagem dos suplementos alimentares

Nº	Parâmetros em análise (legislação de suporte)	Aspetos a verificar	Resultado	
			Conforme n (%)	Não conforme n (%)
1	Denominação de venda D.L. nº118/2015 Art.6º nº1	- Designação de «suplemento alimentar»	37 (100%)	0
2	Designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza D.L. nº118/2015 Art.6º nº2 a)	- Lista de ingredientes	37 (100%)	0
3	Nutrientes / toma diária (dose) D.L. nº118/2015 Art.8º nº2	- Indicação de nutrientes fornecidos pela toma diária, recomendada pelo fabricante/ produtor	32 (86,5%)	5 (13,5%) - 4 dos SA apresentaram os nutrientes fornecidos numa quantidade que não correspondia à dose diária recomendada no respetivo rótulo; e - 1 dos SA omitiu esta informação
4	Toma diária recomendada D.L. nº118/2015 Art.6º nº2 b)	- Referência/ indicação da dose	37 (100%)	0
5	Descrição de ingredientes por ordem decrescente de incorporação, na lista de ingredientes Reg. (UE) nº1169/2011 Art.18º nº1	--	30 (81,1%)	7 (18,9%)
6	Vitaminas e minerais mencionados de acordo com as regras do Reg. (CE) nº 1170/2009 e Dir. nº 2002/46 D.L nº118/2015 Art.4º nº1 Reg. (CE) nº1170/2009 (Anexos) Dir. nº2002/46/CE (Anexos)	- Em 12 dos SA (32,4%) pelo facto dos restantes SA não apresentarem estes nutrientes na sua composição	8 (66,7%)	4 (33,3%) - 4 dos SA (33,3%) apresentaram designações de vitaminas e minerais ou suas preparações, que não correspondiam às autorizados no fabrico de SA, expressas nos documentos referidos. P.ex: «pantotenato de cálcio», «PP», «sulfato de cobre», «acetato de retinol» e «acetato de tocoferol»; - 2 dos SA (16,7%) referidos anteriormente, também não respeitavam as unidades de medida para as vitaminas e minerais. P.ex: As vitaminas A, B9, B12, biotina e mineral iodo encontram-se expressas em mg, contudo segundo os documentos referidos deveriam aparecer expressas em µg

Nº	Parâmetros em análise (legislação de suporte)	Aspetos a verificar	Resultado	
			Conforme n (%)	Não conforme n (%)
7	Vitaminas e minerais expressos em % dos valores de referência Reg. (UE) nº1169/2011 (Anexo XIII) D.L. nº118/2015 Art.8º nº4	- Em 12 dos SA (32,4%) pelo facto dos restantes SA não apresentarem estes nutrientes na sua composição	10 (83,3%)	2 (16,7%) - 1 dos SA omitiu esta informação; - 1 dos SA, apresentou a dose diária recomendada (DDR) referente ao preparado utilizado e não ao constituinte que figura na DDR. P.ex: 1 SA apresentava % DDR para sulfato de cobre em vez de cobre
8	Estado Físico Reg. (UE) nº1169/2011 (Anexo VI, Parte A, nº1) Dir.2000/13/CE (Art.5º nº3)	- Indicação da forma de apresentação do SA, por exemplo: cápsulas, comprimidos revestidos, comprimidos, extrato líquido	37 (100%)	0
9	Alergénios devidamente assinalados Reg. (UE) nº1169/2011 Art.21º nº1 alínea b e anexo II	- Em 13 dos SA (35,1%) pelo facto dos restantes SA não apresentarem alergénios na sua composição	10 (76,9%)	3 (23,1%) - 3 dos SA apresentavam lactose e não respeitavam as condições estabelecidas no Art.º21
10	Quantidade líquida Reg. (UE) nº1169/2011 Art.23º nº1	--	35 (94,6%)	2 (5,41%) - 2 dos SA omitiram a quantidade líquida
11	Teor alcoométrico volúmico adquirido (para valores > 1,2%) Reg. (UE) nº1169/2011 Art.9º nº1 k)	- Em 1 dos SA (2,7%) pelo facto dos restantes SA não apresentarem teor alcoólico	1 (100%)	0
12	Denominação de venda + quantidade líquida + título alcoométrico figuram no mesmo campo visual Reg. (UE) nº1169/2011 Art.34º nº1 (Definição de campo de visão Art2º nº2K)	- Em 35 dos SA (94,6%) que apresentavam pelo menos duas destas menções nos respetivos rótulos, sendo que os restantes 2 SA foram considerados «não se aplica» de forma a não duplicar o «não conforme»	34 (97,1%)	1 (2,9%) - 1 dos SA não apresentava as menções no mesmo campo visual

Nº	Parâmetros em análise (legislação de suporte)	Aspetos a verificar	Resultado	
			Conforme n (%)	Não conforme n (%)
13	<p>Os aditivos alimentares e as enzimas, pertencentes a uma das categorias enumeradas são designados pela denominação específica ou, se for o caso, do seu número «E». Se um ingrediente pertencer a várias categorias, é indicada a que tem função principal</p> <p>Reg. (UE) nº1169/2011 (Anexo VII parte C)</p>	- Categoria e denominação específica dos aditivos alimentares	28 (75,68%)	<p>9 (24,3%)</p> <p>- 1 dos SA apresentou descrito na lista de ingredientes categorias de aditivos não reconhecidas;</p> <p>- 7 dos SA não distinguiam os aditivos dos restantes ingredientes com função fisiológica ou nutricional;</p> <p>- 1 dos SA apresentava uma denominação de categoria inapropriada «agente de carga»</p>
14	<p>Os aromas são designados pelo termo «Aromas» ou por uma denominação mais específica ou por uma descrição do aroma</p> <p>Reg. (UE) nº1169/2011 (Anexo VII Parte D)</p>	- Em 2 dos SA (5,4%) pelo facto dos restantes SA não apresentarem aromas na sua composição	2 (100%)	0
15	<p>Modo de emprego, quando a sua omissão dificultar a utilização adequada</p> <p>Reg. (UE) nº1169/2011 Art.9º nº1 J)</p>	- Dose diária recomendada e via de ingestão	37 (100%)	0
16	<p>Menção «contém açúcares e edulcorantes» acompanha a denominação de venda</p> <p>Reg. (UE) nº1169/2011 (Anexo III nº2)</p>	<p>- Em 6 dos SA (16,2%) pelo facto dos restantes SA não apresentarem açúcares nem edulcorantes na sua composição;</p> <p>- Se a menção referida figura no mesmo campo de visão da denominação de venda</p>	4 (66,7%)	<p>2 (33.3%)</p> <p>- 2 dos SA, apesar de apresentarem na sua constituição estes nutrientes, não apresentavam indicação da menção obrigatória</p>
17	<p>Apresenta a menção «O seu consumo excessivo pode ter efeitos laxativos» no caso do SA conter 10% de polióis adicionados</p> <p>Reg. (UE) nº 1169/2011 (Anexo III 2.4)</p>	- Em 1 dos SA (2,7%) pelo facto dos restantes SA não apresentarem polióis na sua composição	1 (100%)	0

Nº	Parâmetros em análise (legislação de suporte)	Aspetos a verificar	Resultado	
			Conforme n (%)	Não conforme n (%)
18	<p>Conformidade das Alegações</p> <p>Reg. (CE) nº1924/2006 (Art.ºs 3, 5, 6, 10 e 12)</p> <p>Reg. (UE) nº432/2012 (Anexo)</p> <p>Reg. (UE) nº1169/2011</p> <p>Banco de dados EFSA</p> <p>Lista atualizada de alegações CE</p>	<p>- Em 33 dos SA (89,2%) pelo facto dos restantes SA não apresentarem alegações para além das obrigatórias;</p> <p>- «Indefinido» foi atribuído a 5 dos SA (15,2%) em situações em que a legislação não permitiu classificar com clareza o parâmetro em análise</p>	13 (39,4%)	<p>15 (40,5%)</p> <p>- 15 dos SA apresentaram alegações indevidas</p>
19	<p>Advertência para não exceder a toma diária recomendada</p> <p>D.L. nº118/2015 Art.6º nº2 c)</p>	--	37 (100%)	0
20	<p>Indicação de que os SA não são substitutos de um regime alimentar variado</p> <p>D.L. nº118/2015 Art.6º nº2 d)</p>	--	36 (97,3%)	<p>1 (2,7%)</p> <p>- 1 dos SA omite a menção obrigatória</p>
21	<p>Advertência para que os SA sejam mantidos fora do alcance das crianças</p> <p>D.L. nº118/2015 Art.6º nº2 e)</p>	--	37 (100%)	0
22	<p>Condições especiais de conservação e /ou condições de utilização</p> <p>Reg. (UE) nº1169/2011 Art.25º</p>	<p>Presença de pelo menos uma das seguintes indicações:</p> <p>- Condições de utilização (modo de emprego);</p> <p>- Condições de conservação ou prazo de consumo</p>	37 (100%)	0
23	<p>Data-limite consumo/durabilidade mínima</p> <p>Reg. (UE) nº1169/2011 Art.24º</p>	--	37 (100%)	0
24	<p>País de origem ou local de proveniência</p> <p>Reg. (UE) nº1169/2011 Art.26º nº2</p>	<p>- Se consta o país de origem ou local de proveniência, sendo considerado «indefinido» a sua omissão, uma vez que não é obrigatória (8 SA omitiram esta informação)</p>	29 (78,4%)	0

Nº	Parâmetros em análise (legislação de suporte)	Aspetos a verificar	Resultado	
			Conforme n (%)	Não conforme n (%)
25	Nome ou firma e o endereço do operador da empresa Reg. (UE) nº1169/2011 Art.9º nº1 h)	--	37 (100%)	0
26	Número do Lote Reg. (CE) nº178/2002 Dir. 2011/91/UE	- Se o número de lote está junto da data de validade; - Se a indicação do local onde figura o nº de lote está indicada na rotulagem	37 (100%)	0
27	As menções obrigatórias encontram-se em português Reg. (UE) nº1169/2011 Art.15º	- Considerar apenas as menções obrigatórias, que se encontram presentes nos rótulos, de forma a não duplicar os «não conforme»	36 (97,3%)	1 (2,7%) - 1 dos SA apresentava terminologia inglesa na lista de ingredientes «Dried» sem tradução para português
28	A informação obrigatória está inscrita num local em evidencia, é facilmente visível, claramente legível e, quando adequado, indelével Reg. (UE) nº1169/2011 Art.13º nº1 + Art.9º nº1	- Considerar apenas as menções obrigatórias presentes nos rótulos, de forma a não duplicar os «não conforme»	36 (97,3%)	1 (2,2%) - 1 dos SA apresenta a lista de ingredientes cortada por erro gráfico
29	As práticas leais de concorrência são respeitadas Reg. (UE) nº1169/2011 Art.7º nº1	- Se todos os parâmetros anteriormente verificados estão conformes; - Qualquer outro aspeto não conforme consoante a legislação em vigor, não verificado nos parâmetros anterior; - «Indefinido» atribuído a 4 SA (10,8%) que apresentaram um ou mais dos parâmetros anteriormente analisados como «indefinido»	5 (13,5%)	28 (75,7%) - 27 SA desrespeitam pelo menos um dos parâmetros anteriores; - 1 SA apresenta na lista de ingredientes o termo genérico «fibra de cereais»

Legenda: Art. = artigo; B6 = piridoxina; CE = comissão europeia; EFSA = *European Food Safety Authority*; Mg = magnésio; OGM = organismo geneticamente modificado; P.ex = por exemplo; Reg = regulamento; UE = União Europeia.

No âmbito do Art.6º «Rotulagem» do D.L n.º 136/2003, de 28 de junho, alterado e republicado pelo D.L n.º 118/2015, de 23 de junho relativos à aproximação das legislações dos E-M

respeitantes aos SA, apenas 1 SA (2,7%) não apresentou todas as menções obrigatórias (Tabela 5.2).

Tabela 5.2: Menções obrigatórias constantes da rotulagem dos suplementos alimentares segundo D.L. n.º 136/2003 e D.L. n.º 118/2015

Menções obrigatórias	N = 37 SA	
	Sim	Não
	n (%)	n (%)
Denominação de venda	37 (100,0%)	0 (0,0%)
Lista ingredientes	37 (100,0%)	0 (0,0%)
Dose recomendada	37 (100,0%)	0 (0,0%)
Advertência para não exceder a toma diária recomendada	37 (100,0%)	0 (0,0%)
Indicação de que os SA não são substitutos de um regime alimentar variado	36 (97,3%)	1 (2,7%)
Advertência para que os SA sejam mantidos fora do alcance das crianças	37 (100,0%)	0 (0,0%)

Legenda: SA = suplemento alimentar

Conforme referido anteriormente (*vide* alínea 4.2.3.1) a Tabela 5.1 apresenta, de forma sumariada, os resultados obtidos na análise de rotulagem, acompanhados de uma breve explicação. Nos subcapítulos seguintes, descrevem-se com maior pormenor alguns dos parâmetros analisados, de acordo com o critério de classificação atribuído («conforme», «não conforme» e «indefinido»).

5.1.1 Parâmetros de análise de rotulagem classificados como «conforme»

Para a totalidade da rotulagem dos SA verificou-se o cumprimento da legislação relativamente à indicação da forma farmacêutica; modo de emprego; condições especiais de conservação e/ou condições de utilização; data de durabilidade mínima; nome ou firma e endereço do distribuidor/ operador da empresa do sector alimentar e número de lote (Tabela 5.1).

Tendo em conta a complexidade dos critérios para a análise de alguns dos restantes parâmetros (Tabela 5.1), descrevem-se abaixo com maior detalhe.

No parâmetro de análise relativo às «alegações de saúde específicas», os SA foram considerados «conforme»:

- caso se encontrassem presentes no anexo do Reg. (CE) n.º432/2012 e respeitassem todas as condições de utilização nele expressas;
- caso se encontrassem no banco de dados da EFSA (79) a aguardar parecer;
- caso tivessem sido rejeitadas pela EFSA mas que, segundo a lista online da CE (80), se encontrassem dentro do período de transição, que é de 6 meses, após a aprovação de decisão [Reg. (CE) n.º1924/2006 Art 27º ou 28º ponto 6].

No parâmetro de análise relativo às «alegações de saúde gerais», os SA foram considerados «conforme»:

- desde que apresentassem uma «alegação de saúde específica» passível de ser utilizada, respeitando os requisitos citados anteriormente, que suportassem a sua utilização [Reg. (CE) n.º 1924/2006 Artº10 Nº3]. A título de exemplo: “noite calma”, caso o SA apresentasse uma «alegação de saúde específica» para um constituinte, relativa à indução do sono e que respeitasse os critérios de utilização. Essa regra aplicou-se

também para suporte dos nomes comerciais dos SA que fossem alusivos a alegações de saúde ou nutricionais [Art.1º ponto 3] (76). A título de exemplo: um SA que se chamasse hipoteticamente “dormir +” teria de ter pelo menos um constituinte passível de «alegação de saúde específica», por exemplo a melatonina e respeitasse as condições de utilização da mesma (anexo do Reg. (CE) nº432/2012).

No parâmetro de análise relativo às «alegações de saúde coletivas», os SA foram considerados «conforme»:

- quando referentes a vários nutrientes e/ou substâncias desde que, a título individual, fossem passíveis de serem referidos como «alegação de saúde específica» nesse contexto (anexo do Reg. (CE) nº432/2012).

No parâmetro de análise relativo às «outras alegações», que não as de saúde nem gerais, os SA foram considerados «conforme»:

- se referissem ser de produção biológica, desde que todos os seus constituintes fossem ingredientes provenientes de agricultura biológica e apresentassem o logótipo e código de agricultura biológica no respetivo rótulo, em conformidade com as condições de utilização do termo «biológico», especificadas pelos Reg. (CE) nº 834/2007 e Reg. (CE) nº 889/2008.
- quando apresentassem como alegação a enumeração dos seus constituintes, desde que os mesmos constassem na lista de ingredientes. A título de exemplo: «Nome comercial» contém vitamina x e Y..;

5.1.2 Parâmetros de análise de rotulagem classificados como «não conforme»

Relativamente às não conformidades verificadas, o parâmetro em que se observou um maior número de irregularidades foi relativo às «alegações», para o qual 15 em 33 SA (40,45%) não cumpriam os requisitos legais. De referir também, o não cumprimento na: designação dos aditivos, verificado em 9 das amostras (24,3%); descrição dos ingredientes por ordem decrescente de incorporação, verificado em 7 dos SA (18,9%); na indicação dos nutrientes/toma diária em 5 dos SA (13,5%); designação das vitaminas e minerais em 4 dos 12 SA, que os referiam conter na sua constituição (33,3%); indicação de alergénios em 3 dos 13 SA, que os continham (23,1%); na indicação da quantidade líquida em 2 SA (5,4%); na indicação da dose diária recomendada (DDR) para vitaminas e minerais em 2 dos 12 SA (16,7%); na indicação da menção «contem açúcares e edulcorantes» em 2 dos 6 SA (33,3%) e no idioma das menções obrigatórias, verificado em 1 SA (2,2%).

Descrevem-se abaixo alguns parâmetros em maior detalhe, devido à sua complexidade (Tabela 5.1).

No parâmetro de análise relativo à presença de aditivos alimentares, os SA foram considerados «não conforme»:

- se apresentassem algum tipo de irregularidade na designação dos aditivos alimentares ou respetiva categoria funcional. Um dos SA apresentou descrito na lista de ingredientes «agente de carga», esta denominação não consta do Anexo VII parte C do Reg. (CE) nº1169/2011). Outro SA apresentava na lista de ingredientes apenas a referência «agentes de revestimento: corante castanho e vermelho», apesar destes dois aditivos identificarem a sua categoria funcional, a sua denominação específica é ambígua dada a existência de diversos corantes com designação de «corante castanho» e «corante vermelho». Segundo o anexo VII parte C do Reg. (UE) n.º 1169/2011 os aditivos e

- enzimas alimentares pertencentes a uma das categorias enumeradas, tais como a de «corantes», devem ser obrigatoriamente designadas pela sua categoria, seguida da sua denominação específica ou se, aplicável, pelo seu número «E», o que não se verificou;
- quando 7 SA apresentaram a descrição dos aditivos na lista de ingredientes sem indicação da sua função/categoria, assemelhando-se assim aos restantes nutrientes ou substâncias com finalidade fisiológica ou nutricional. Apesar de um aditivo alimentar ser um ingrediente, este tem usualmente uma função funcional e/ou tecnológica sendo obrigatório, se presente no produto final, a indicação da sua finalidade (73), devendo por isso estar integrado numa das categorias estabelecidas para o efeito [Reg. (EU) n° 1169/2011 Anexo VII parte c] perante a situação exposta estes SA foram considerados como «não conforme». Citam-se alguns exemplos de aditivos referidos nas listas de ingredientes sem indicação da sua função/categoria: goma de celulose, celulose microcristalina, sílica, estearato de magnésio, maltodextrina, amido de milho, talco, dióxido de silício.

No parâmetro relativo às «alegações de saúde específicas», os SA foram considerados «não conforme»:

- Quando 4 SA utilizaram estas alegações de forma indevida. Um destes casos foi relativo a um SA que apresentou uma alegação de saúde relativa à melatonina, que apesar de se encontrar nas alegações autorizadas presentes no Reg. (UE) n° 432/2012, não apresentava a menção obrigatória “que o efeito benéfico é obtido pelo consumo de 1mg de melatonina ao deitar” *in*:(76), pelo que desrespeita as condições impostas pelo artigo 13°, n°3, do Reg. (CE) n.°1924/2006. Outra situação foi devido à utilização de uma alegação de saúde referente à faseolamina e redução de apetite, esta substância já foi alvo de pedido de parecer para duas alegações neste âmbito, no entanto ambos pedidos

foram recusados pela EFSA (2011; 9 (6); 2253 e Q-2013-00973) (80) e já não se encontram abrangidas pelo período de transição. E por fim, 2 SA por utilização de alegações de saúde específicas relacionadas a substâncias que não apresentavam registo de pedido de parecer à EFSA, uma vez que não constam na sua base de dados nem na lista online da CE. Uma destas alegações é referente à *Crataegus oxyacantha* e manutenção do sono, apenas foi encontrado um pedido de alegação para outras espécies desta planta. A outra alegação relaciona o GABA e manutenção do sono, no entanto, a única alegação encontrada para esta substância foi relativa à função cognitiva tendo sido recusada (2009;7(9):1274).

No parâmetro referente a «outras alegações», que não as de saúde, foram considerados «não conforme», inúmeros SA pela utilização indevida de menções que podem induzir em erro o consumidor, nomeadamente:

- No caso dos SA que apresentassem a menção «Tolerado por diabéticos» quando não exibissem nenhuma «alegação de saúde específica» que pudesse confirmar tal, e desta foram a menção é considerada meramente informativa. No entanto, o preconizado neste contexto é que um SA apresente uma menção referente a açúcares, apenas quando eles estão presentes, sendo a omissão da menção, entendida como a ausência de açúcares (Reg 1169/2011, anexo III).
- Quando os SA referiam «Sem organismos geneticamente modificados (OGM)», essa menção é também ela desnecessária, uma vez que os produtos que os contêm são obrigados a ter a menção “OGM” (Reg nº 1829/2003, de 22 de Setembro), sendo essa a menção que distingue os produtos (205).

- Alguns dos SA que mencionavam «Sem glúten» e «sem lactose», não apresentavam nenhum ingrediente passível de apresentar glúten ou lactose ou de gerar dúvidas quanto à sua presença. Todas estas menções são suscetíveis de gerar confusão ao consumidor, podendo ser consideradas alvo de infração segundo o Reg. (UE) N° 1169/2011 Art.º7 n°1 alínea c) que refere que não é permitido sugerir que um género alimentício possui características especiais, quando todos os outros produtos similares possuem essas mesmas características, dado que a legislação obriga a que os SA que contenham estas substâncias especifiquem a sua presença através de menções e/ou grafias diferentes.
- Sempre que os SA indicavam «Contém uma fonte de fenilalanina» no rótulo, quando o único adoçante presente na sua formulação era o sorbitol. Segundo o Reg. (UE) n° 1169/2011 anexo II, indica que esta menção deve constar no rótulo nos casos em que o SA apresente na sua formulação fontes de fenilalanina, tais como aspartame/sal de aspartame e acesulfame. Perante o exposto a utilização desta menção é indevida no caso do SA não apresentar na sua constituição nenhuma fonte de fenilalanina.
- Alegações relativas ao método de fabrico ou de produção, natureza e composição dos SA de forma ambígua, sem meio aparente de sustentação, o que torna estas menções pouco claras para o consumidor, nomeadamente “Produto premium”; “qualidade garantida”; “qualidade controlada”; «nome comercial»; “é produzido segundo os mais modernos processos de fabrico que permitem a utilização integral das propriedades das plantas que se encontram na sua composição”; “dosagem ótima”; “não causa habituação e sem efeitos secundários”, “fórmula equilibrada”. Todas estas menções referentes a SA constituídos apenas por substâncias botânicas e sem alegações de saúde específicas de suporte. Os SA que apresentavam estas alegações não continham nenhum ingrediente passível de alegação de saúde específica, os ingredientes não apresentavam DDR dado tratarem-se de ingredientes botânicos, não apresentavam nenhuma prova de garantia de

controlo de qualidade, e por fim, pelo facto dos SA não exigirem ensaios que garantam a sua eficácia e segurança. Considerou-se desta forma que estes SA desrespeitam as práticas leais de concorrência definidas pelo Art.7º do Reg. (UE) nº1169/2011 e Art.36º relativo às informações prestadas voluntariamente que não podem induzir em erro, ser ambíguas ou confusas para o consumidor e, se adequado, devem basearem-se em dados científicos relevantes.

- 1 SA que apresentava as seguintes menções: “os extratos concentram os princípios ativos de um chá” e “1 cápsula = 2 chás”. Tendo em conta que não é obrigatório a utilização de extratos padronizados, não fazem referências às quantidades e que nem sempre são conhecidos os princípios ativos dos ingredientes botânicos, estas menções foram consideradas ambíguas. Podendo desta forma induzir o consumidor em erro relativamente à sua composição, desrespeitando o preconizado pelo Art.36º relativo à informação voluntária.

No parâmetro relativo às «práticas leais de concorrência», os SA foram considerados «não conforme»:

- quando qualquer SA não respeitasse pelo menos um dos parâmetros em análise (Tabela 5.1);
- no caso de 1 SA que respeitou todos os outros parâmetros em análise, mas que apresentou na lista de ingredientes o termo genérico «fibra de cereais». Esta designação de categoria não consta no Reg. (UE) n.º 1169/2011, anexo VII parte B, por este motivo foi considerado como «não conforme». Reforça-se a importância de especificar o tipo de fibra, dado que podem ter finalidades diferentes, a título de exemplo a fibra de aveia contribui para o aumento do bolo fecal e a fibra de farelo de trigo contribui para uma

aceleração do transito intestinal (75). Segundo o Art.7º do Reg (UE) n.º1169/2011 «Práticas leais de informação», a informação sobre os géneros alimentícios não deve induzir em erro, em especial no que respeita às características do género alimentício nomeadamente à sua (..) identidade, (...) composição (...), ainda no mesmo artigo, Nº2, refere que a informação sobre os géneros alimentícios deve ser exata, clara e facilmente compreensível para o consumidor.

5.1.3 Parâmetros de análise de rotulagem classificados como «indefinido»

Nos casos em que não foi possível considerar com clareza alguns parâmetros para a análise dos rótulos dos SA como «conforme» ou «não conforme» de acordo com a legislação vigente, classificaram-se os rótulos desses SA como «indefinido».

No parâmetro de análise relativo ao país de origem ou local de proveniência, os SA foram considerados «indefinido»:

- Em 8 dos SA (21,62%) por não apresentaram indicação do país de origem ou local de proveniência, dado que a legislação é subjetiva na obrigatoriedade desta informação, como se pode verificar no Art.26º nº2 do Reg. (UE) nº 1169/2011, que refere que “a menção do país ou local de proveniência apenas é obrigatória caso a sua omissão seja suscetível de induzir em erro o consumidor” *in*: (73). Exposta esta situação e tendo em consideração uma das regras mais importantes em rotulagem alimentar, que consiste em não induzir em erro o consumidor (73,206) considerou-se que este critério deve ser tornado mais preciso no sentido de informar o consumidor do país de origem do SA e respectivas matérias primas, inclusive substituir a indicação «UE» pelo país em causa.

No parâmetro de análise relativo às alegações de saúde, os SA foram considerados «indefinido»:

- em 4 dos SA por apresentarem um «nome comercial» alusivo a uma alegação de saúde ou nutricional sem ter por base uma alegação de saúde ou nutricional específica, contudo dado que o produto possa ter sido registado antes de 2005 poderá manter o seu nome até 2022, sem necessitar de alegações específicas que suportem o seu nome comercial (Reg. (CE) nº1924/2006 Art.27º nº2) (62), é por isso considerado «indefinido».

No parâmetro de análise relativo a «outras alegações», os SA foram considerados «indefinido»:

- em 1 dos SA por apresentar no rótulo a seguinte menção “produto anunciado na TV”, apesar desta alegação parecer eticamente pouco correto. Não foi identificada legislação específica para estas situações. Teve-se em consideração ainda assim, o D.L nº 136/2003 Art 7.º relativo à rotulagem, apresentação e publicidade dos SA, que refere que os SA não podem incluir menções que atribuam aos mesmos propriedades profiláticas, de tratamento ou curativas de doenças humanas, nem fazer referência a essas propriedades; ou declarem expressa ou implicitamente que um regime alimentar equilibrado e variado não constitui uma fonte suficiente de nutrientes em geral; e o Reg. (UE) nº 1169/2011 Art.7º alusivo às práticas leais de informação, que refere que a informação sobre um género alimentício não deve induzir em erro no que respeita às suas características, nomeadamente, à sua natureza, identidade (...), não deve atribuir propriedades que não possua; sugerir que possui características especiais (..); a informação deve ser exata, clara e facilmente compreensível para o consumidor. Considerando estes dois documentos legislativos esta menção não infringe diretamente nenhum deles, tendo-se assim considerando como «indefinido».

5.1.4 Análise de rotulagem global dos resultados obtidos

Atendendo aos resultados obtidos, observámos que da totalidade dos parâmetros analisados, unicamente 5 dos SA integrantes deste estudo (13,4%) estão em conformidade com a legislação vigente aplicável à sua rotulagem, conforme se pode verificar na Tabela 5.1.

Após os resultados apresentados, achámos pertinente verificar se a conformidade dos SA ao nível da rotulagem está relacionada com o local de aquisição do SA, Tabela 5.3.

Tabela 5.3: Relação entre o local de aquisição dos suplementos alimentares sólidos e a conformidade da rotulagem

			Práticas leais concorrência (conformidade do rótulo)			Total
			Sim	Não	Indefinido	
Aquisição	Loja de venda de SA	n (%)	4 (80,0%)	25 (89,3%)	4 (100,0%)	33 (89,2%)
	Hipermercado	n (%)	0 (0,0%)	2 (7,1%)	0 (0,0%)	2 (5,4%)
	Farmácia	n (%)	1 (20,0%)	1 (3,6%)	0 (0,0%)	2 (5,4%)
Total		n	5	28	4	37

Legenda: SA= suplemento alimentar.

Verificámos que dos 28 SA que apresentaram algum tipo de irregularidade ao nível da rotulagem, 25 SA (89,3%) foram adquiridos na loja de venda de SA; 2 (7,1%) num hipermercado e 1 (3,6%) numa farmácia. No entanto, se analisarmos por outra perspetiva, dos 5 SA que apresentam os rótulos sem nenhuma irregularidade identificada 4 SA (80%) são da loja de venda de SA e 1 SA (20%) de farmácia. O que revela o problema do número de SA analisados ser bastante diferente entre os adquiridos na loja de venda de SA (n=33) e os adquiridos em farmácia (n=2) e hipermercado (n=2).

Relativamente a outros estudos que analisaram a rotulagem de SA, identificamos um estudo, realizado em 2019, que procedeu à análise de 44 rótulos de SA à base de plantas comercializados em farmácias comunitárias e em ervanárias da cidade de Vila Nova de Famalicão, onde verificaram que apenas 2 SA (4,5%) não apresentaram uma das advertências obrigatórias no âmbito do D.L n.º 136/2003 (206), resultado similar ao obtido por nós em que apenas 1 SA (2,7%) não apresentou todas as menções obrigatórias definidas pelo decreto referido. Um outro estudo realizado em Portugal no ano de 2014, cujo objetivo foi a caracterização do mercado nacional de SA, envolveu o registo e análise de todos os rótulos notificados à DGAV, durante o primeiro trimestre de 2014. Este estudo classificou os SA, de acordo com a legislação a que estes deviam obedecer, como «conformes» ou «não conformes», tendo os resultados obtidos mostrado a conformidade de 82% dos SA analisados. No entanto, neste estudo foram definidas categorias para os parâmetros analisados, o que dificultou a comparação dos resultados obtidos com os resultados do nosso estudo. De facto, foram definidas neste estudo 4 categorias de análise, englobando a categoria I (idioma do rótulo, denominação de venda, lista de ingredientes, quantidade líquida e unidades de medida), a categoria II (toma diária, nutrientes por toma diária e DDR de vitaminas e minerais), para além destes parâmetros analisaram ainda duas outras categorias, a categoria III (verificação da conformidade da lista de ingredientes) e a categoria IV referente ao *Novel Food* (207). Na categoria I, foram encontradas 8% de irregularidades, na categoria II 4%, na categoria III 3% e na categoria IV 0%. Contrariamente, no nosso estudo, não se verificou nenhuma irregularidade referente à denominação de venda e à presença de indicação da toma diária recomendada, no que refere ao idioma do rótulo e quantidade líquida foram os parâmetros que apresentaram menor número de irregularidades, respetivamente 2,2% e 5,4%.

Em outro estudo os autores procederam à avaliação qualitativa de SA comercializados em ervanárias, supermercados e farmácias em Lisboa, tendo os resultados obtidos mostrando

irregularidades ao nível da nomenclatura das vitaminas, DDR e menções potencialmente enganosas. No entanto, não foram neste estudo apresentados resultados numéricos (190). No nosso estudo, apenas 12 SA (32,4%) referiam conter vitaminas e minerais, destes 4 SA apresentavam designações incorretas referentes a estes nutrientes e 2 SA exibiram irregularidades referentes à DDR.

Um estudo realizado na Argentina em 2004 (208) cujo objetivo consistiu na análise da informação presente nos rótulos de 43 SA obtidos em diferentes pontos de venda (farmácias, ervanárias e supermercados), constataram que uma das irregularidades mais frequentes foi a ausência de indicação das condições de armazenamento ou a forma de conservação. Apuraram ainda, em menor dimensão, a omissão ou designação incorreta dos nomes científicos das espécies envolvidas. Contrariamente, no nosso estudo, todos os SA apresentaram as condições de armazenamento ou conservação. No nosso estudo, verificámos o nome científico relativo à *Passiflora incarnata* L., apenas nos SA sujeitos a análise química (parte II, Tabela 5.9).

Relativamente à presença de alegações nutricionais, de saúde e outras nos SA, estudos permitiram inferir ser cada vez mais frequente o seu uso (57,209). Num destes estudos, realizado em Portugal, procederam à análise de 424 SA, tendo os autores verificado que 257 dos rótulos de SA (60,6%) apresentaram alegações nutricionais e de saúde, sendo que destes 140 (54,5%) não respeitaram os requisitos legais relativos às alegações de saúde, nutricionais e genéricas (57). No nosso estudo, confirmamos que 33 SA (89,25%) apresentavam alegações para além das obrigatórias, sendo que destas 15 amostras (40,5%) não respeitaram os requisitos legais.

Um outro estudo, igualmente realizado em Portugal analisou 55 SA e demonstrou que a indicação do país de origem ou local de proveniência está ausente em 35 dos SA (63,6%) (210). No nosso estudo identificamos que 8 SA (21,6%) não apresentavam referência a estes dados.

Apuramos que existem poucos estudos realizados em Portugal no âmbito da análise de rotulagem de SA (190,206,207,210), e que na sua grande maioria, no âmbito destes apenas se procederam à verificação dos parâmetros obrigatórios estabelecidos pelos D.L n.º136/2003 e D.L n.º 118/2015 o que, consequentemente, originou resultados muito diferentes dos obtidos no presente estudo, em que procedemos a uma análise exaustiva da rotulagem. De referir também que embora em alguns desses estudos tivessem sido analisados mais alguns parâmetros par além das menções obrigatórias (57,190,207), os resultados obtidos nestes parâmetros foram omitidos ou apresentados de forma não específica pois são analisados por categorias e não individualmente.

5.2 Parte II: Identificação química de passiflora, parte aérea, em suplementos alimentares

5.2.1 Análise microscópica

A Tabela 5.4 apresenta os resultados obtidos da análise microscópica feita aos dois suplementos alimentares sólidos que não especificavam na rotulagem o princípio ativo utilizado (fármaco vegetal ou extrato).

Tabela 5.4: Resultados da análise microscópica de dois suplementos alimentares sólidos

Nº amostra	Observação elementos de diagnose observados	Conclusão
3	Presença de tricoma pontiagudo, com 2 células de parede lisa e de cristais de oxalato de cálcio sob a forma de drusa	Caraterísticas morfológicas compatíveis com passiflora, parte aérea
7	Fragmentos de epiderme com estomas anomocíticos, contendo drusas de oxalato de cálcio alinhadas ao longo das nervuras da folha	Caraterísticas morfológicas compatíveis com passiflora, parte aérea

Tabela 5.5: Categorização dos suplementos alimentares sólidos de acordo com o princípio ativo de passiflora, parte aérea, contido nas suas formulações

Nº amostra	Princípio ativo
3	Fármaco vegetal
4	Extrato seco
6	Extrato seco
7	Fármaco vegetal
8	Fármaco vegetal

Desta forma, foi possível concluir-se que dos 5 suplementos alimentares sólidos, 2 amostras têm na sua composição um extrato seco, presumivelmente de passiflora, parte aérea, e 3 têm na sua composição o fármaco passiflora, parte aérea (fármaco vegetal) (Tabela 5.5).

5.2.2 Suplementos alimentares apresentados na forma sólida

Nas Figura 5.1, Figura 5.2 e Figura 5.3 sumarizam-se os resultados por nós obtidos relativos à identificação de passiflora, parte aérea, nas amostras dos 5 suplementos alimentares que se apresentavam sob a forma sólida (3, 4, 6, 7 e 8). Tal como referido na metodologia (*vide* alínea 4.3.2.2) foram constituídas 3 amostras de cada SA, tendo, cada uma destas, sido analisada em duplicado. Em algumas destas placas cromatográficas, por precipitação da solução no ponto de aplicação não foi possível a obtenção de um cromatograma bem definido, sendo que, por inexistência de maior quantidade de amostra do respetivo SA, não foi possível repetir o respetivo ensaio.

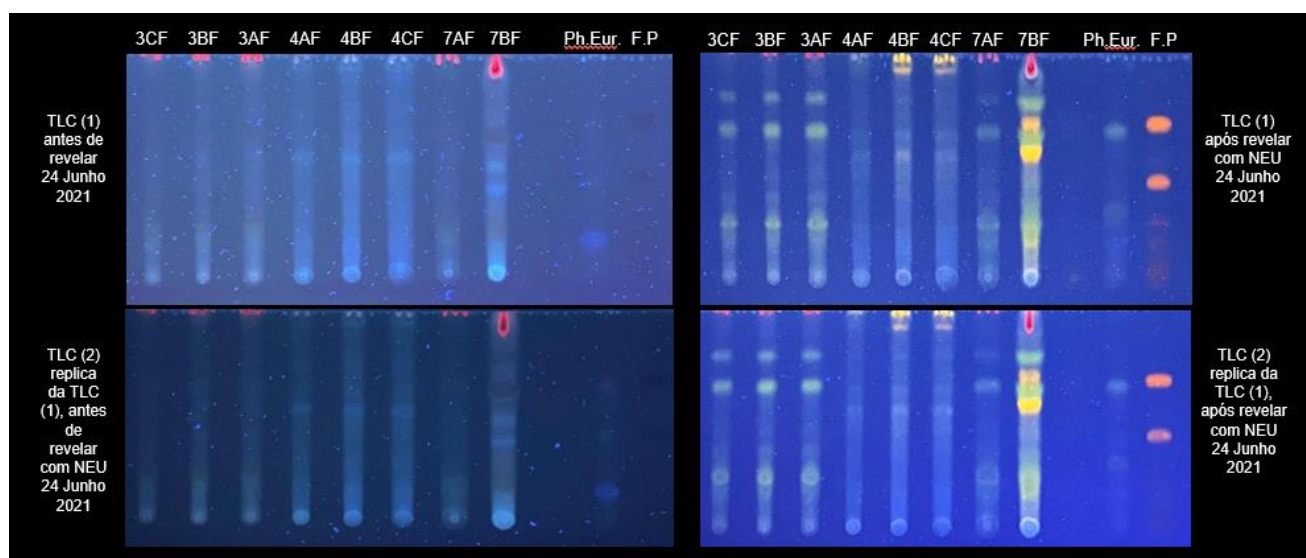


Figura 5.1: Cromatogramas obtidos para as amostras dos suplementos alimentares sólidos 3, 4 e 7, visualizadas no UV a $\lambda = 365$ nm, antes e após revelação com o reagente de Neü

Legenda: FP = substâncias referência da Farmacopeia Portuguesa (rutina e hiperosido); Ph.Eur = substâncias referência da Farmacopeia Europeia (iso-orientina e isovitexina); 3CF= amostra C do suplemento alimentar nº3; 3BF= amostra B do suplemento alimentar nº3; 3AF= amostra A do suplemento alimentar nº3; 4AF = amostra A do suplemento alimentar nº 4; 4BF = amostra B do suplemento alimentar nº 4; 4CF = amostra C do suplemento alimentar nº 4; 7AF = amostra A do suplemento alimentar nº7 e 7BF = amostra B do suplemento alimentar nº7.

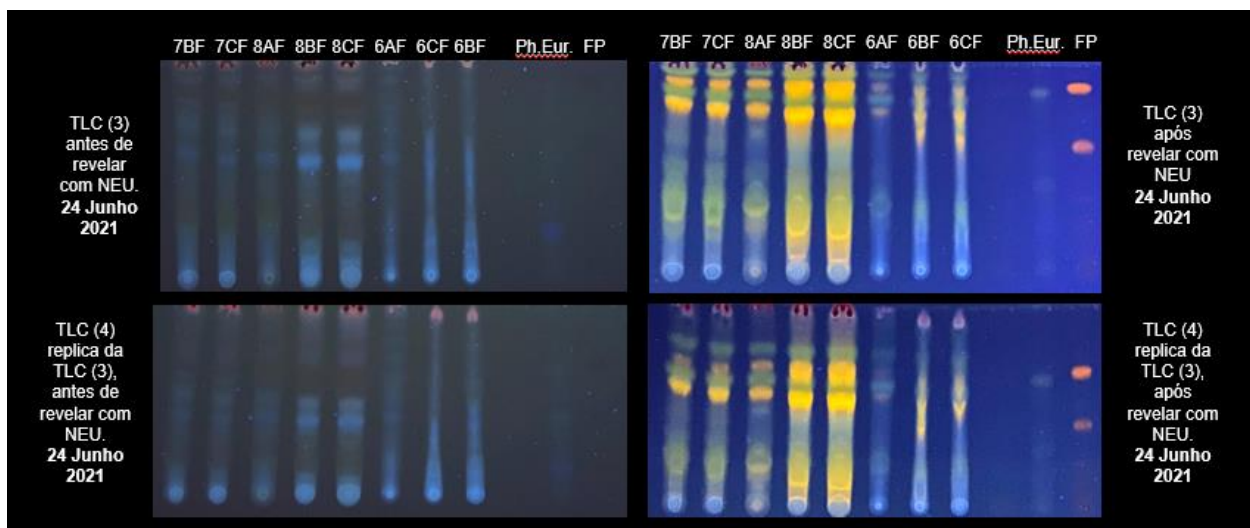


Figura 5.2: Cromatogramas obtidos para as amostras dos suplementos alimentares sólidos 6, 7 e 8, visualizadas no UV a $\lambda = 365$ nm, antes e após revelação com o reagente Neü

Legenda: FP = substâncias referência da Farmacopeia Portuguesa (rutina e hiperosido); Ph.Eur = substâncias referência da Farmacopeia Europeia (iso-orientina e isovitexina); 7BF= amostra B do suplemento alimentar nº7; 7CF= amostra C do suplemento alimentar nº7; 8AF = amostra A do suplemento nº8; 8BF = amostra B do suplemento nº8; 8CF = amostra C do suplemento nº8; 6AF = amostra A do suplemento alimentar nº6; 6BF = amostra B do suplemento alimentar nº6; 6CF = amostra C do suplemento alimentar nº6

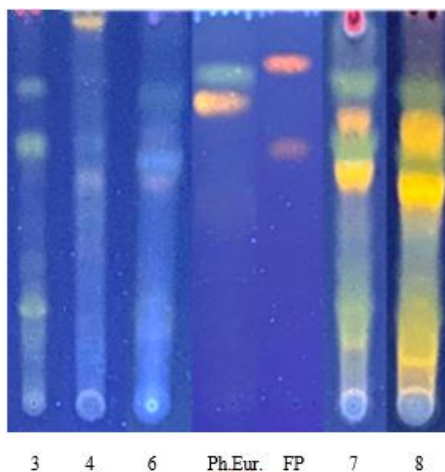


Figura 5.3: Identificação de passiflora, parte aérea, realizada aos suplementos alimentares sólidos (3, 4, 6, 7 e 8), cromatograma resumo

Legenda: FP = substâncias referência da Farmacopeia Portuguesa (hiperosido e rutina); Ph.Eur = substâncias referência da Farmacopeia Europeia (iso-orientina e isovitexina); 3 = suplemento nº3; 4 = suplemento nº4; 6 = suplemento nº6; 7 = suplemento nº7 e 8 = suplemento nº8.

A análise dos cromatogramas obtidos (Figura 5.1, Figura 5.2 e Figura 5.3) permitiu a identificação de bandas com características cromatográficas compatíveis com a presença de passiflora, parte aérea, nos SA nº7 e nº8. Assim os cromatogramas obtidos com as soluções problema 7 e 8 apresentaram, na metade superior, quatro bandas fluorescentes. Por ordem crescente de R_f , uma amarelo-alaranjada, semelhante quanto à sua posição e fluorescência à banda principal obtida com a solução padrão iso-orientina; uma outra verde, semelhante quanto à sua posição e fluorescência à banda principal obtida com a solução padrão isovitexina; e as duas outras, respetivamente amarelo-alaranjada e amarelo-esverdeada, semelhantes quanto à sua posição e fluorescência às bandas referentes à orientina e vitexina, respetivamente. Os cromatogramas obtidos apresentam ainda, na metade inferior, uma banda principal de fluorescência amarelo-esverdeada semelhante quanto à sua posição e fluorescência à saponarina e outras bandas de fraca fluorescência amarelo-alaranjada situadas abaixo desta (tríade, com R_f médio entre 0,15 e 0,23).

As três amostras do SA nº3 (A, B e C) cujo cromatograma se apresenta na Figura 5.1 não apresentaram o perfil cromatográfico expectável para passiflora, parte aérea, dado que o cromatograma obtido apenas apresenta, na metade superior, duas bandas fluorescentes, sendo por ordem crescente de R_f , uma amarelo-esverdeada, semelhante quanto à sua posição e fluorescência à banda principal obtida com a solução padrão isovitexina e a outra amarelo-esverdeada, semelhante quanto à sua posição e fluorescência à vitexina, estando ausentes a banda amarela ou amarelo-alaranjada referente à solução padrão de iso-orientina e a banda amarela referente à orientina. A metade inferior do cromatograma da amostra 3 apresentou uma banda principal de fluorescência amarelo-esverdeada semelhante quanto à sua posição e fluorescência à saponarina, mas com ausência das outras bandas de fraca fluorescência amarela e amarelo-alaranjada situadas abaixo desta. No entanto, no decurso de um ensaio preliminar realizado em dezembro de 2020 com a amostra 3A, foi possível a identificação de bandas no

respetivo cromatograma, compatíveis com a presença de iso-orientina e também de saponarina e de bandas de R_f inferior a esta, de fluorescência amarelo-alaranjada.

Os cromatogramas correspondentes às amostras dos SA nº 4 e nº 6 também não mostraram características cromatográficas compatíveis com a presença de passiflora, parte aérea (Figura 5.1, Figura 5.2 e Figura 5.3). O cromatograma correspondente ao SA nº4 apresentou, na sua metade superior, duas bandas de fluorescência impercetíveis, que de acordo com a sua posição até podem ser sugestivas da presença de iso-orientina e isovitexina. No entanto, a metade inferior deste cromatograma, não apresenta a tríade. Relativamente ao SA nº6, os cromatogramas obtidos (Figura 5.2) não permitiram concluir sob a existência de passiflora, parte aérea, pelo que foi realizada para esta amostra um novo ensaio cromatográfico representado na Figura 5.3, a partir do qual foi possível a obtenção de um cromatograma que apresentou na metade superior, 4 a 5 bandas muito ténues de fluorescências impercetíveis que não parecem corresponder às substâncias de referência (iso-orientina e isovitexina). A metade inferior do cromatograma obtido sugere a presença de um conjunto de banda ténues de fluorescência indefinida.

5.2.3 Suplementos alimentares apresentados na forma líquida

A análise dos cromatogramas preliminares efetuados para confirmação das condições de extração e ensaio cromatográfico, permitiu verificar a necessidade de realização de uma purificação preliminar de cada amostra líquida, tendo para o efeito sido selecionada a extração por partilha líquido-líquido com acetato de etilo (*vide* procedimento efetuado, descrito na alínea 4.3.2.2). Após extração com este solvente, filtração, concentração e aplicação da solução obtida, em eluição e revelação da placa cromatográfica, foi possível a observação de um conjunto de bandas fluorescentes em cada uma das amostras dos SA em análise (amostras líquidas 1, 2 e 5) (Figura 5.4 e Figura 5.5). No entanto, no cromatograma obtido para as diferentes amostras, não foi possível a observação (R_f , fluorescência após revelação com reagente de Neü) do conjunto de bandas que caracterizam o perfil cromatográfico de passiflora, parte aérea, de acordo com as Farmacopeias F.P.9.0, Ph.Eur.10.3 e Silva, O. (1996) (45–47,82) (Figura 5.4, Figura 5.5 e Figura 1.6). O cromatograma obtido para a amostra 1 apresenta, na metade superior, duas bandas de fluorescência ténues e quase impercetíveis, sendo por ordem crescente de R_f , uma amarelo-esverdeada, semelhante quanto à sua posição e fluorescência à banda principal obtida com a solução padrão isovitexina e a outra amarelo-esverdeada, semelhante à posição e fluorescência correspondente à vitexina, estando ausente a banda amarela referente à solução padrão iso-orientina e a banda amarela referente à orientina. Ainda na metade inferior, o cromatograma da amostra apresentou um conjunto de bandas de fluorescência ténue, não amarelo-alaranjadas ou esverdeadas. O cromatograma obtido para a amostra 2 apresenta, na metade superior, mais de quatro bandas fluorescentes, cujas suas posições relativas não coincidem com as bandas principais obtidas com as soluções padrão iso-orientina (amarelo-alaranjada) e isovitexina (amarelo-esverdeada). Na metade inferior do cromatograma não se detetaram as bandas referentes à tríade, típica de passiflora, parte aérea. O cromatograma obtido para a amostra 5 apresenta, na metade superior, 5 bandas fluorescentes, sendo por ordem

crescente de R_f , a primeira azul, seguida de uma amarelo-alaranjada, uma amarelo-esverdeada, outra amarelo-alaranjada e uma amarelo-esverdeada, com posições relativas não coincidentes com as dos padrões orientina e vitexina, constituintes característicos deste fármaco vegetal.

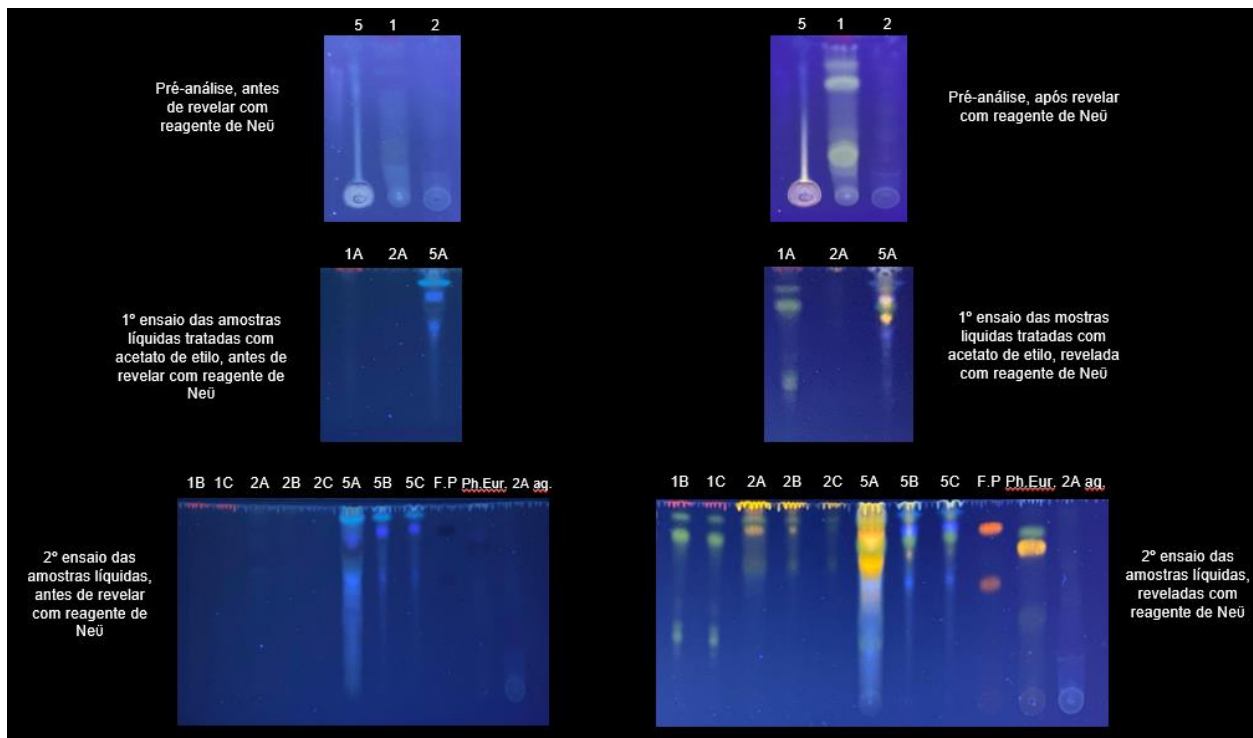


Figura 5.4: Cromatogramas obtidos para as amostras dos suplementos alimentares líquidos 1, 2 e 5, visualizadas no UV a $\lambda = 365$ nm, antes e após revelação com reagente de Neü

Legenda: FP = substâncias referência da Farmacopeia Portuguesa (rutina e hiperosido); Ph.Eur = substâncias referência da Farmacopeia Europeia (iso-orientina e isovitexina)

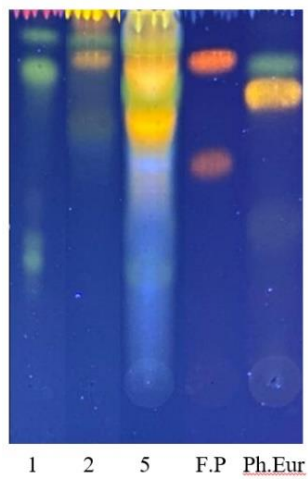


Figura 5.5: Identificação de passiflora, parte aérea, realizada aos suplementos alimentares líquidos (1, 2 e 5), cromatograma resumo

Legenda: FP = substâncias referência da Farmacopeia Portuguesa (hiperosido e rutina); Ph.Eur = substâncias referência da Farmacopeia Europeia (iso-orientina e isovitexina)

5.2.4 Análise global dos resultados obtidos

Os ensaios de identificação química realizados permitiram identificar passiflora, parte aérea, em 2 dos SA em estudo (25% da totalidade dos SA analisados), sendo que um destes apresentava-se na forma de comprimido revestido e era constituído unicamente por passiflora, parte aérea, o outro SA apresentava-se na forma de cápsula e apresentava também valeriana, raiz (Tabela 5.7). Em 6 dos SA (75% da totalidade dos SA analisados) não foi possível identificar esta planta medicinal (Tabela 5.6).

Tabela 5.6: Resultado do ensaio de identificação de passiflora, parte aérea, nos suplementos alimentares

Identificação química de passiflora, parte aérea, nos SA (Ensaio c)	
Sim n (%)	Não n (%)
2 (25,0%)	6 (75,0%)

Tabela 5.7: Relação entre a forma farmacêutica e a identificação de passiflora, parte aérea, nos suplementos alimentares

		Identificação química de passiflora, parte aérea, nos SA		Total n (%)
		Sim n (%)	Não n (%)	
Formas farmacêuticas	Comprimido	1 (50,0%)	1 (16,7%)	2 (25%)
	Cápsula	1 (50,0%)	2 (33,3%)	3 (37,5%)
	Solução líquida	0 (0,0%)	3 (50,0%)	3 (37,5%)
Total		2	6	8

Relacionando os resultados obtidos na análise química dos SA com os obtidos na primeira parte do presente trabalho, onde foi efetuada a análise de rotulagem de 37 suplementos, é possível

verificar que, os 6 SA em que não foi identificada esta planta medicinal (1, 2, 3, 4, 5 e 6) também mostraram irregularidades na respetiva rotulagem. Por outro lado, unicamente 1 dos 2 SA (12,5%) onde quimicamente foi identificada passiflora, parte aérea, mostrou conformidade quanto aos requisitos legais de rotulagem (Tabela 5.8).

Tabela 5.8: Relação entre a conformidade da rotulagem e a identificação de passiflora, parte aérea, nos suplementos alimentares

		Identificação química de passiflora, parte aérea, nos SA		Total n (%)
		Sim n (%)	Não n (%)	
Conformidade rotulagem	Conforme	1 (50,0 %)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	Não conforme	1 (50,0 %)	6 (100,0%)	7 (87,5%)
Total		2	6	8

Verificamos também que apenas 1 dos 2 SA analisados quimicamente e que apresentaram passiflora, parte aérea, na sua constituição, mostrou o nome científico desta planta medicinal escrito de forma correta, na respetiva rotulagem, sendo que, dos 6 SA em que não se identificou passiflora, parte aérea, 4 apresentavam o respetivo nome científico da planta medicinal escrito de forma incorreta (Tabela 5.9).

Tabela 5.9: Relação entre a correta designação de passiflora (*Passiflora incarnata* L.) e identificação de passiflora, parte aérea, nos suplementos alimentares

		Identificação química de passiflora, parte aérea, nos SA		Total n (%)
		Sim n (%)	Não n (%)	
Nome científico (<i>Passiflora incarnata</i> L.)	Conforme	1 (50,0%)	2 (33,3%)	3 (37,5%)
	Não conforme	1 (50,0%)	4 (66,7%)	5 (62,5%)
Total		2	6	8

Relativamente ao local de aquisição da amostra em estudo, verificamos que nenhum dos 6 SA provenientes da loja de venda de SA, que foram sujeitos ao ensaio de identificação, demonstrou ter passiflora na sua constituição. Relativamente aos 2 SA adquiridos em farmácia, ambos mostraram conter passiflora, parte aérea (Tabela 5.10 e Tabela 5.11).

Tabela 5.10: Relação entre o local de aquisição e identificação de passiflora, parte aérea, nos suplementos alimentares

		Identificação química de passiflora, parte aérea, nos SA		Total
		Não n (%)	Sim n (%)	
Aquisição	Loja de venda de SA	6 (100,0%)	0 (0,0%)	6 (75,0%)
	Farmácia	0 (0,0%)	2 (100,0%)	2 (25,0%)
Total		6 (100,0%)	2 (100,0%)	8 (100,0%)

Tabela 5.11: Relação entre o local de aquisição, conformidade de rotulagem e identificação de passiflora, parte aérea, nos suplementos alimentares

		Aquisição	Identificação química de passiflora, parte aérea, nos SA		Total
			Não n (%)	Sim n (%)	
Conformidade rotulagem	Não (7 SA)	Loja de venda de SA	6 (100,0%)	0 (0,0%)	6 (85,7%)
		Farmácia	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (14,3%)
	Sim (1 SA)	Farmácia	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
Total			6	2	8

Dos 6 SA que não apresentam passiflora, parte aérea, na sua constituição (Tabela 5.11), todos mostraram pelo menos uma irregularidade ao nível da rotulagem e todos foram adquiridos em lojas de venda de SA.

Dos 2 SA que apresentam passiflora, parte aérea, na sua constituição, 1 SA não respeita pelo menos um dos parâmetros analisados na rotulagem sendo que, tal como já referido, ambos os SA foram adquiridos em farmácia.

Os resultados por nós obtidos são concordantes com os obtidos num estudo também realizado em Portugal por Macedo, M. *et al.* (1991) (211) onde foram analisados para controlo botânico e químico 30 produtos comerciais que referiam conter passiflora, parte aérea, na sua composição (incluindo especialidades farmacêuticas), tendo os autores verificado que a espécie oficial desta planta medicinal apenas se encontrava presente num dos produtos analisados, sendo que os restantes apresentaram outras espécies provavelmente do mesmo género botânico ou ausência de flavonoides.

Tanto quanto é do nosso conhecimento, são escassos os estudos que procederam à identificação de passiflora, parte aérea, em suplementos alimentares. Entre estes estudos realizados citam-se a título de exemplo os seguintes:

- Um estudo realizado no Brasil por Pereira, C. *et al.* (2004) (33) onde foi desenvolvido um método de HPTLC para determinação quantitativa e qualitativa de flavonoides presentes em extratos de folhas autenticadas de quatro espécies de *Passiflora* L. (*P. alata*, *P. edulis*, *P. incarnata* e *P. caerulea*) e foi comparado o método desenvolvido com o método de análise por HPLC, tendo os autores aplicado ambos os métodos na análise de 11 amostras comerciais de passiflora. Do ponto de vista qualitativo, verificaram que apenas uma amostra comercial se assemelhou a *P. alata*. O adulterante principal pareceu ser *P. edulis*, sendo que esta espécie foi identificada por HPTLC, HPLC e análise morfológica em 4 das amostras em estudo. Nas restantes 6 amostras não foi possível a identificação de nenhuma das 4 espécies de *Passiflora* L., em estudo, o que sugere a

presença de outro tipo de adulterante de *P. incarnata*, que não as três espécies em estudo (33).

- Avula, Bharathi *et al.* (2012) (119) desenvolveram um método por UPLC-UV-MS, para a análise de flavonoides (orientina, isorientina, vitexina e isovitexina) e alcaloides indólicos, em simultâneo, em seis espécies de *Passiflora* (entre elas *Passiflora incarnata*, parte aérea) e 4 amostras de SA contendo passiflora, parte aérea. Os 4 flavonoides foram detetados em 3 dos SA analisados e nenhum dos 5 alcaloides indólicos em estudo foi detetado em qualquer uma das amostras comerciais (119).
- Marchart, E. *et al.* (2003) (95) procederam à determinação e quantificação de flavonoides heterosídicos em 10 amostras comerciais de passiflora, parte aérea, de diferentes origens, através de eletroforese capilar e compararam com o método espectrofotométrico ultravioleta visível (UV-Vis) usado pela Ph.Eur.3th *supplement*, 2001. As 10 amostras comerciais mostraram conter swertisina, isoscoparina-2''-*O*- β -D-glucósido, 2-vicenina, isovitexina-2''-*O*-glucósido, chaftósido, 2-lucenina, iso-orientina-2''-*O*-glucósido, isoschaftósido, isovitexina, iso-orientina, vitexina e orientina. O conteúdo total de flavonoides determinado por eletroforese capilar foi semelhante ao determinado por espectrofotometria UV-Vis. Os autores verificaram que as amostras apresentaram diferenças quanto ao teor em cada flavonoide e quanto ao teor em flavonoides totais (95).

6 Conclusão

Um dos objetivos fundamentais da regulamentação de rotulagem dos suplementos alimentares é evitar que o consumidor seja induzido em erro, sobretudo tendo em conta que este género de produtos são considerados como alimentos comuns e de fácil acesso a toda a população. Os resultados obtidos demonstraram que a rotulagem dos suplementos alimentares, quer sejam adquiridos em farmácia, loja de venda de suplementos alimentares ou hipermercado, estava desadequada ao previsto na legislação vigente em Portugal e na Europa. Concluiu-se, por isso, a necessidade de um incremento da fiscalização da conformidade da rotulagem dos suplementos alimentares segundo a legislação em vigor, de forma a permitir um maior controlo relativo às informações presentes na mesma, no sentido de garantir o uso informado e seguro destes suplementos pelos consumidores.

Quanto ao ensaio monográfico realizado para identificação de passiflora, parte aérea, observou-se a existência de discrepância entre os ingredientes inscritos na rotulagem e a análise de identificação desta planta na maioria dos suplementos alimentares. Esta constatação reflete a ausência de obrigatoriedade de mecanismos de padronização para substâncias botânicas utilizadas na formulação de suplementos alimentares, ao contrário do que já acontece com os medicamentos tradicionais à base de plantas.

Reconhece-se que a amostra em análise foi reduzida, o que exige novos estudos com amostras maiores. Contudo, os resultados obtidos no decurso do presente trabalho, reforçam a necessidade de um maior controlo da aplicação da legislação vigente e da qualidade analítica dos suplementos alimentares, bem como, a necessidade de investir em mais profissionais especializados nestas áreas, contribuindo desta forma para a manutenção da saúde pública.

7 Perspetivas futuras

Na sequência dos resultados obtidos propõe-se a continuação do trabalho realizado, incluindo outros SA contendo passiflora, parte aérea, comercializados em Portugal e na Internet, com a realização completa dos ensaios monográficos oficiais, incluindo metodologias de identificação, ensaio e doseamento, descritos na FP e/ou Ph.Eur. em vigor.

8 Bibliografia

1. Miroddi M, Calapai G, Navarra M, Minciullo PL, Gangemi S. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J Ethnopharmacol.* 2013;150(3):791–804.
2. Dhawan K, Dhawan S, Sharma A. *Passiflora*: A review update. *J Ethnopharmacol.* 2004;94(1):1–23.
3. Wohlmuth H, Penman KG, Pearson T, Lehmann RP. Pharmacognosy and chemotypes of passionflower (*Passiflora incarnata* L.). *Biol Pharm Bull.* 2010;33(6):1015–8.
4. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). *Passiflora Incarnata* L., herba - HMPC Assessment Report Summary for the Public [Internet]. London: EMA; 2008 [cited 2020 Jul 6]. Available from: <http://e-lactancia.org/media/papers/Pasiflora-DS-EMEA2008.pdf>
5. Committee for Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Passiflora incarnata* L ., herba [Internet]. London: EMA; 2014 [cited 2020 Jul 11]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf
6. World Health Organization. Depression and other Common Mental Disorders: Global Health Estimates [Internet]. Geneva: WHO; 2017 [cited 2020 Jul 30]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>
7. Miyasaka LS, Atallah ÁN, Soares B. *Passiflora* for anxiety disorder (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD004518.
8. Pizzorno JE, Murray MT. Specific Health Problems. In: Pizzorno JE, Murray MT,

- editors. Textbook of Natural Medicine. second. Churchill Livingstone; 1999. p. 1351–6.
9. Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B, et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. *Sci Total Environ.* 2020;725:138277.
 10. Infarmed. Infomed [Internet]. [cited 2020 Aug 28]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
 11. Carvalho Á. Depressão e outras perturbações mentais comuns: enquadramento global e nacional e referência de recurso em casos emergentes. [Internet]. Direção-Geral da Saúde (DGS). 2018 [cited 2020 Jul 30]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/03/30/dia-mundial-da-saude/>
 12. Hunot V, Churchill R, Teixeira V, Silva De Lima M. Psychological therapies for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):1–208.
 13. Medina JH, Viola H, Wolfman C, Marder M, Wasowski C, Calvo D, et al. Overview - Flavonoids: A new family of benzodiazepine receptor ligands. *Neurochem Res.* 1997;22(4):419–25.
 14. Blazer D, Hybels C, Simonsick E, Hanlon JT. Sedative, hypnotic, and antianxiety medication use in an aging cohort over ten years: A racial comparison. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(9):1073–9.
 15. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M KR. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of follow-up national survey. *JAMA.* 1998;280(18):1569–75.
 16. Strader DB, Bacon BR, Lindsay KL, Brecque DR, Morgan T, Wright EC, et al. Use of complementary and alternative medicine in patients with liver disease. *Am J*

- Gastroenterol. 2002;97(9):2391–7.
17. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Report*. 2008;(12):1–23.
 18. Chrysant SG. The clinical significance and costs of herbs and food supplements used by complementary and alternative medicine for the treatment of cardiovascular diseases and hypertension. *J Hum Hypertens*. 2016;30(1):1–6.
 19. Zabocka-Sowinska K, Dzielska E, Gyszkin I, Grajeta H. Dietary supplementation during diabetes therapy and the potential risk of interactions. *Adv Clin Exp Med*. 2014;23(6):939–46.
 20. Woo JJY. Adverse event monitoring and multivitamin-multimineral dietary supplements. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):323–4.
 21. Office of Dietary Supplements (ODS). Botanical Dietary Supplements - Background Information [Internet]. ODS. 2020 [cited 2021 Mar 10]. Available from: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/BotanicalBackground-Consumer/>
 22. Felício JA. Estudo de Mercado - Consumo de Suplementos Alimentares em Portugal [Internet]. Lisboa: Centro de estudos de gestão - Instituto Superior de Economia e Gestão; 2006 [cited 2019 Nov 19]. Available from: <http://hdl.handle.net/10400.5/15915>
 23. European Advisory Services (EAS). The Use of Substances With Nutritional or Physiological Effect Other Than Vitamins and Minerals in Food Supplements [Internet]. EAS; 2007 [cited 2020 Jul 13]. Available from: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling-and-nutrition/food-supplements_en
 24. Nahin RL, Barnes PM, Stussman BJ, Bloom B. Costs of complementary and alternative medicine (CAM) and frequency of visits to CAM practitioners: United States, 2007. *Natl*

- Health Stat Report. 2009;(18):1–14.
25. De Smet PAGM. Herbal Remedies. *English J.* 2002;347(25):2046–56.
 26. Ekor M. The growing use of herbal medicines: Issues relating to adverse reactions and challenges in monitoring safety. *Front Neurol.* 2014;4:177.
 27. Saper RB, Phillips RS, Sehgal A, Khouri N, Davis RB, Paquin J, et al. Lead, mercury, and arsenic in US- and Indian-manufactured Ayurvedic medicines sold via the internet. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2008;300(8):915–23.
 28. Breeher L, Mikulski MA, Czczok T, Leinenkugel K, Fuortes LJ. A cluster of lead poisoning among consumers of ayurvedic medicine. *Int J Occup Environ Health.* 2015;21(4):303–7.
 29. Food and Drug Administration. Tainted Products Marketed as Dietary Supplements_CDERS [Internet]. FDA; 2019 [cited 2020 Jan 27]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/sda/sdNavigation.cfm?sd=tainted_supplements_cder
 30. Binns CW, Lee MK, Lee AH. Problems and Prospects: Public Health Regulation of Dietary Supplements. *Annu Rev Public Health.* 2018;39(1):403–20.
 31. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA. Content versus label claims in ephedra-containing dietary supplements. *Am J Heal Pharm.* 2000;57(10):963–9.
 32. Sergeira VJ. Controlo de Qualidade de Suplementos Alimentares Derivados de Plantas [dissertação]. Lisboa: Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa; 2009.
 33. Pereira CAM, Yariwake JH, Lanças FM, Wauters JN, Tits M, Angenot L. A HPTLC densitometric determination of flavonoids from *Passiflora alata*, *P. edulis*, *P. incarnata*

- and *P. caerulea* and comparison with HPLC method. *Phytochem Anal.* 2004;15(4):241–8.
34. Pereira CAM, Vilegas JHY. Constituintes químicos e farmacologia do gênero *Passiflora* com ênfase a *P. alata* Dryander., *P. edulis* Sims e *P. incarnata* L. *Rev Bras Plantas Med.* 2000;3(1):1–12.
 35. Elsas SM, Rossi DJ, Raber J, White G, Seeley CA, Gregory WL, et al. *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method. *Phytomedicine.* 2010;17(12):940–9.
 36. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus. *J Ethnopharmacol.* 2001;78(2–3):165–70.
 37. Menghini A, Mancini LA. TLC determination of flavonoid accumulation in clonal populations of *Passiflora incarnata* L. *Pharmacol Res Commun.* 1988;20(5):113–6.
 38. Li Y, Kong D, Fu Y, Sussman MR, Wu H. The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. *Plant Physiol Biochem.* 2020;148:80–9.
 39. Ni YW, Lin KH, Chen KH, Wu CW, Chang Y Sen. Flavonoid compounds and photosynthesis in *passiflora* plant leaves under varying light intensities. *Plants (Basel).* 2020;9(5):633.
 40. Gavasheli NM. Flavonoids of the Lemon Plant *Passiflora incarnata*. *Chem Abstr.* 1971;74:72818y.
 41. Bandaranayake WM. Quality control, screening, toxicity, and regulation of herbal drugs. In: Ahmad I, Aqil F, Owais M, editors. *Modern Phytomedicine: Turning Medicinal*

- Plants into Drugs. WILEY-VCH; 2006. p. 25–57.
42. Wu CH, Wang CC, Kennedy J. Changes in herb and dietary supplement use in the US adult population: A comparison of the 2002 and 2007 national health interview surveys. *Clin Ther.* 2011;33(11):1749–58.
 43. Ramirez-Durón R, Cenicerós-Almaguer L, Salazar-Aranda R, Salazar-Cavazos M, Torres NW. Evaluation of Thin-Layer Chromatography Methods for Quality Control of Commercial Products Containing. *J AOAC Int.* 2007;90(4):920–4.
 44. Infarmed. Passiflora - Passiflorae herba. In: Infarmed, editor. *Farmacopeia Portuguesa.* 9.0. Lisboa: Infarmed; 2008. p. 3355–6.
 45. Infarmed. Extrato seco de Passiflora. In: Infarmed, editor. *Farmacopeia Portuguesa.* 9.0. Lisboa: Infarmed; 2008. p. 2540–1.
 46. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Passionflower Herb Dry Extract. In: EDQM Council of Europe, editor. *European Pharmacopoeia.* 10.3th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2021. p. 4888–9.
 47. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). Passionflower Herb. In: EDQM Council of Europe, editor. *European Pharmacopoeia.* 10.3th ed. Strasbourg: Council of Europe; 2021. p. 4887–8.
 48. Alostad AH, Steinke DT, Schafheutle EI. International Comparison of Five Herbal Medicine Registration Systems to Inform Regulation Development: United Kingdom, Germany, United States of America, United Arab Emirates and Kingdom of Bahrain. *Pharmaceut Med.* 2018;32(1):39–49.
 49. Regulamento (CE) n.º 178/2002, de 28 de Janeiro.
 50. Comissão Europeia. Aplicar a legislação da UE [Internet]. [cited 2021 Jun 16]. Available

from: https://ec.europa.eu/info/law/law-making-process/applying-eu-law_pt

51. Comunidades Europeias - Conselho. Tratado da União Europeia. Luxemburgo: UE; 1992.
52. Directiva 2002/46/CE, de 10 de Junho.
53. Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de Junho.
54. Decreto-Lei n.º 296/2007, de 22 de Agosto.
55. Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de Junho.
56. Direção Geral de Alimentação e Veteriária (DGAV). Procedimento de Notificação de Suplementos Alimentares [Internet]. DGAV. [cited 2020 Jan 19]. Available from: <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=15124603&cboui=15124603#3.1>
57. Santos AMNRM. Controlo de Suplementos Alimentares na Europa [dissertação]. Lisboa: Instituto Superior de Agronomia; 2017.
58. European Commission (EC). The Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) annual report 2018 [Internet]. Luxemburgo: European Union; 2019 [cited 2020 Jul 9]. Available from: <https://op.europa.eu/s/sj9P>
59. Decreto - Lei n.º 54/2010, de 28 de Maio.
60. Regulamento (CE) N.º 1170/2009, de 30 de Novembro.
61. Commission of the European Communities (CEC). Report from the Commission to the council and the European Parliament on the use of substances other than vitamins and minerals in food supplements. Brussels: CEC; 2008.

62. Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). Perguntas Frequentes - FAQ Suplementos Alimentares [Internet]. DGAV; 2019 [cited 2020 Jul 11]. Available from: <https://www.dgav.pt/?s=suplementos+alimentares>
63. European Food Safety Authority (EFSA). Food supplements [Internet]. [cited 2020 Jul 11]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements>
64. Regulamento (UE) 2015/2283, de 25 de novembro de 2015.
65. Eussen SRBM, Verhagen H, Klungel OH, Garssen J, Van Loveren H, Van Kranen HJ, et al. Functional foods and dietary supplements: Products at the interface between pharma and nutrition. *Eur J Pharmacol.* 2011;668(SUPPL. 1):S2–9.
66. Rodrigues S. Suplementos alimentares: percepção dos profissionais dos cuidados de saúde primários quanto à segurança [dissertação]. Lisboa: Escola Nacional de Saúde Pública da Universidade Nova de Lisboa; 2015.
67. Decreto-Lei n.º176/2006, de 30 de Agosto.
68. União Europeia. Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia [Internet]. Roma: EU; 1957 [cited 2020 Jul 10]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu>
69. INFARMED, DGAV, ASAE, OIPM. Definição de Fronteiras entre Medicamentos e Suplementos Alimentares - Parecer Melatonina [Internet]. Republica Portuguesa; 2016 [cited 2021 Sep 4]. Available from: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/fronteira_sup_alimentares
70. Observatório de Interações Planta-Medicamento (OIPM). Base de dados de interações [Internet]. Coimbra: OIPM; [cited 2020 Jan 16]. Available from: <http://www.oipm.uc.pt/interacoes/index.php?target=list>

71. Observatório de Interações Planta-Medicamento (OIPM). Apresentação [Internet]. Coimbra: OIPM; [cited 2020 Jan 16]. Available from: <http://www.oipm.uc.pt/home/index.php?target=apresentacao>
72. Direção Geral de Alimentação e Veteriária (DGAV). Notificação de Reações Adversas [Internet]. DGAV; 2019 [cited 2020 Jul 10]. Available from: <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=10128953&cboui=10128953>
73. Regulamento (UE) n.º 1169/2011, de 25 de Outubro.
74. Directiva 2000/13/CE, de 20 de Março.
75. Regulamento (UE) n.º 432/2012, de 16 de Maio.
76. Regulamento (CE) n.º 1924/2006, de 20 de Dezembro.
77. Regulamento (UE) n.º 1047/2012, de 8 de Novembro.
78. Regulamento (UE) n.º 116/2010, de 9 de Fevereiro.
79. European Food Safety Authority (EFSA). Database of health claims submitted to EFSA for evaluation [Internet]. Parma: EFSA; 2011 [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/general-function-health-claims-under-article-13>
80. European Commission (EC). Health claims [Internet]. Brussels: EC; 2021 [cited 2021 Aug 17]. Available from: https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search
81. Mabberley DJ editor. The Plant-Book: A Portable Dictionary of the Vascular Plants. 3rd

- ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
82. Silva OMD. Provas de Aptidão Pedagógica e Capacidade Científica: Passiflora, identificação e ensaio: Texto inédito. 1996. Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.
 83. Lutomski J, Segiet E, Szpunar K, Grisse K. Die Bedeutung der Passionsblume in der Heilkunde. *Pharm unserer Zeit*. 1981;10:45–9.
 84. Dhawan K, Kumar R, Kumar S, Sharma A. Correct identification of *Passiflora incarnata* Linn., a promising herbal anxiolytic and sedative. *J Med Food*. 2001;4(3):137–44.
 85. European Medicines Agency (EMA). Herbal medicine: summary for the public – Passion flower *Passiflora incarnata* L., herba [Internet]. London: EMA; 2016 [cited 2020 Jul 6]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/passiflorae-herba>
 86. Arbogast RT, Kendra PE, Mankin RW, McDonald RC. Insect infestation of a botanicals warehouse in north-central Florida. *J Stored Prod Res*. 2002;38(4):349–63.
 87. Krenn L. Die passionsblume (*Passiflora incarnata* L.) ein bewährtes pflanzliches sedativum. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2002;152(15–16):404–6.
 88. Fiallo VF, Hernández L, Ferradá CA, Pérez OS MG. Instructivo técnico del cultivo de *Passiflora Incarnata* L. *Rev Cuba Plant Med*. 2000;5(3):1–5.
 89. National Center for Complementary and Integrative Health (NCCIH). Passionflower [Internet]. NCCIH; 2020 [cited 2021 Mar 10]. Available from: <https://www.nccih.nih.gov/health/passionflower>
 90. Orick D. Plant Fact Sheet: Purple Passionflower *Passiflora incarnata* L. Booneville: USDA NRCS Booneville Plant Materials Center; 2008.

91. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products with pyrrolizidine alkaloids [Internet]. London: EMA; 2016 [cited 2021 Mar 9]. Available from: Public statement on contamination of herbal medicinal products/traditional
92. Harborne JB. The flavonoids: advances in research since 1980. 1st ed. London: Chapman & Hall; 1988.
93. Almeida ER. Plantas Adaptogenas e com ação no sistema nervoso central. São Paulo: Biblioteca24horas; 2009.
94. Li QM, van den Heuvel H, Delorenzo O, Corthout J, Pieters LA, Vlietinck AJ CM. Mass spectral characterization of C-glycosidic flavonoids isolated from a medicinal plant (*Passiflora incarnata*). *J Chromatogr.* 1991;562(1–2):435–46.
95. Marchart E, Krenn L, Kopp B. Quantification of the flavonoid glycosides in *Passiflora incarnata* by capillary electrophoresis. *Planta Med.* 2003;69(5):452–6.
96. Farag MA, Otify A, Porzel A, Michel CG, Elsayed A, Wessjohann LA. Comparative metabolite profiling and fingerprinting of genus *Passiflora* leaves using a multiplex approach of UPLC-MS and NMR analyzed by chemometric tools. *Anal Bioanal Chem.* 2016;408(12):3125–43.
97. Poethke W, Schwarz C, Gerlach H. Über die Inhaltsstoffe von *Passiflora bryonioides*. *Planta Med.* 1970;18(4):303–14.
98. European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP). ESCOP Monographs: the scientific foundation for herbal medicinal product. 2nd ed. Exeter: ESCOP; 2003.
99. Spencer KC, Seigler DS. Gynocardin from *Passiflora*. *Planta Med.* 1984;50(4):356–7.
100. Evans WC, Evans D TG. Trease and Evans - Pharmacognosy. 16th ed. Edinburgh:

Saunders/Elsevier; 2009.

101. Rehwald A, Meier B, Sticher O. Qualitative and quantitative reversed-phase high-performance liquid chromatography of flavonoids in *Passiflora incarnata* L. *Pharm Acta Helv.* 1994;69(3):153–8.
102. Pietta P, Manera E, Ceva P. Isocratic liquid chromatographic method for the simultaneous determination of *Passiflora incarnata* L. and *Crataegus monogyna* flavonoids in drugs. *J Chromatogr.* 1986;357(1):233–7.
103. Chimichi S, Mercati V, Moneti G, Raffaelli A, Toja E. Isolation and Characterization of an Unknown Flavonoid in Dry Extracts from *Passiflora incarnata*. *Nat Prod Lett.* 1998;11(3):225–32.
104. Proliac A, Raynaud J. 2"-O-Glucosyl-6-C-glucosylapigenin from *Passiflora incarnata* L. (*Passifloraceae*). *Pharm ACTA Helv.* 1988;63(6):174–175.
105. Geiger H, Markham K. The C-Glycosylflavone Pattern of *Passiflora incarnata* L. *Zeitschrift für Naturforsch C.* 1986;41(9–10):949–50.
106. Rahman K, Krenn L, Kopp B, Schubert-Zsilavec M, Mayer KK, Kubelka W. Isoscoparin-2''-O-glucoside from *Passiflora incarnata*. *Phytochemistry.* 1997;45(5):1093–4.
107. Aoyagi N, Kimura R, Murata T. Studies on *Passiflora incarnata* dry extract. I. Isolation of maltol and pharmacological action of maltol and ethyl maltol. *Chem Pharm Bull.* 1974;22(5):1008–13.
108. Gavasheli NM, Eristavi LI, I MI. Oxycoumarins of *passiflora incarnata*. *Chem Abstr.* 1974;80:118198a.
109. British Herbal Medicine Association (BHMA). *The British Herbal Compendium -*

Volume 1. A Handbook of Scientific Information on Widely Used Plant Drugs. London: BHMA; 1990.

110. Freitas PCD. Estudo Farmacognóstico Comparativo de Espécies Brasileiras do Gênero *Passiflora* L. [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo - Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 1985.
111. Zanolli P, Avallone R, Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia*. 2000;71(SUPPL. 1):S117-123.
112. Medina JH, Paladini AC, Wolfman C, de Stein ML, Calvo D, Diaz LE, et al. Chrysin (5,7-di-OH-flavone), a naturally-occurring ligand for benzodiazepine receptors, with anticonvulsant properties. *Biochem Pharmacol*. 1990;40(10):2227–31.
113. Serviço Nacional de Saúde (SNS). Dia Mundial do Sono [Internet]. SNS; 2016 [cited 2018 Nov 15]. Available from: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/03/18/dia-mundial-do-sono-2016/>
114. Voirin B, Sportouch M, Raymond O, Jay M, Bayet C, Dangles O, et al. Separation of flavone C-glycosides and qualitative analysis of *Passiflora incarnata* L. by capillary zone electrophoresis. *Phytochem Anal*. 2000;11(2):90–8.
115. Lutomski J, Malek B, Stachowiak Z. Pharmakochemische Untersuchungen von Drogen der Gattung *Passiflora* - 1. Mitteilung: Eine neue Methode der chromatographischen Trennung und fluoro-metrisch-planimetrischen Bestimmung von Alkaloiden und Flavonoiden in Harmandrogen. *Planta Med*. 1974;26(8):311–7.
116. Hultin E. Partition Coefficients of Ether-extractable Passionflower Alkaloids. *Acta Chem Scand*. 1965;19(6):1431–4.
117. Rehwald A, Sticher O, Meier B. Trace analysis of harman alkaloids in *passiflora*

- incarnata by reversed-phase high performance liquid chromatography. *Phytochem Anal.* 1995;6(2):96–100.
118. Sampath C, Holbik M, Krenn L, Butterweck V. Anxiolytic effects of fractions obtained from *Passiflora incarnata* L. in the elevated plus maze in mice. *Phyther Res.* 2011;25(6):789–95.
119. Avula B, Wang YH, Rumalla CS, Smillie TJ, Khan IA. Simultaneous determination of alkaloids and flavonoids from aerial parts of *Passiflora* species and dietary supplements using UPLC-UV-MS and HPTLC. *Nat Prod Commun.* 2012;7(9):1177–80.
120. Löhdefink J, Kating H. Zur frage des vorkommens von harmanalalkaloiden in passiflora-arten. *Planta Med.* 1974;25(2):101–4.
121. Lutomski J, Nourcka B. Simple carboline alkaloids. VI. Comparative chemical evaluation of alkaloid fractions from different sources. *Herba Pol.* 1968;14:235–238.
122. Tsuchiya H, Hayashi H, Sato M, Shimizu H, Inuma M. Quantitative analysis of all types of β -carboline alkaloids in medicinal plants and dried edible plants by high performance liquid chromatography with selective fluorometric detection. *Phytochem Anal.* 1999;10(5):247–53.
123. Nassiri-Asl M, Shariati-Rad S, Zamansoltani F. Anticonvulsant effects of aerial parts of *Passiflora incarnata* extract in mice: Involvement of benzodiazepine and opioid receptors. *BMC Complement Altern Med.* 2007;7(26):3–8.
124. Speroni E, Minghetti A. Neuropharmacological activity of extracts from *Passiflora incarnata*. *Planta Med.* 1988;54(6):488–91.
125. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Community Herbal Monograph on *Passiflora Incarnata* L., Herba [Internet]. London: EMA; 2014 [cited 2019 Nov 19].

Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/passiflorae-herba>

126. Antoine P. D-8 Affections Neuropsychiatriques. In: Cornillot P, Horay P E, editor. Encyclopédie des Médecines Naturelles. Paris: Editions Techniques; 1991. p. 1D8-29D8.
127. Pletscher A, Besendorf H, Bachtold HP, Gey KE. Pharmacological influence on the CNS by brief acting mono amineoxidase inhibitors of the harmala alkaloids group. *Helv Physiol Pharmacol Acta*. 1959;17:202–14.
128. Fellows EJ, Smith CS. The chemistry of *Passiflora incarnata* L. *J Am Pharm Ass*. 1938;27(7):565–73.
129. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Reversal of morphine tolerance and dependence by *Passiflora incarnata* - A traditional medicine to combat morphine addiction. *Pharm Biol*. 2002;40(8):576–80.
130. Akhondzadeh S, Kashani L, Mobaseri M, Hosseini SH, Nikzad S, Khani M. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: A double-blind randomized controlled trial. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):369–73.
131. Fahami, F., Asali, Z., Aslani, A., Fathizadeh N. A comparative study on the effects of *Hypericum Perforatum* and passion flower on the menopausal symptoms of women referring to Isfahan city health care centers. *Iran J Nurs Midwifery Res*. 2010;15(4):202–7.
132. Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J Ethnopharmacol*. 1997;57(1):11–20.
133. Martindale W, Reynolds EF, Editors. Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 31st ed.

London: Royal Pharmaceutical Society; 1996.

134. Holbik M, Krasteva S, Mayer N, Kählig H, Krenn L. Apparently no sedative benzoflavone moiety in passiflorae herba. *Planta Med.* 2010;76(7):662–4.
135. Grundmann O, Wang J, McGregor GP, Butterweck V. Anxiolytic Activity of a Phytochemically Characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Med.* 2008;74(15):1769–73.
136. Lutomski VJ, Maleka B, Rybacka L. Pharmacochemical investigations of the raw materials from *passiflora* genus. *Planta Med.* 1975;27(2).
137. Buckholtz NS, Boggan WO. Monoamine oxidase inhibition in brain and liver produced by β -carbolines: structure-activity relationships and substrate specificity. *Biochem Pharmacol.* 1977;26(21):1991–6.
138. Harborne JB, Baxter H, Editors. *Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds from Plants.* London: Taylor and Francis; 1995.
139. Marder M, Paladini A. GABA(A)-Receptor Ligands of Flavonoid Structure. *Curr Top Med Chem.* 2002;2(8):853–67.
140. Lutomski J, Wrocinski T. Pharmacodynamic properties of the herb preparations *P. incarnata*. Influence of alkaloid and flavonoid components on the pharmacodynamic value of the drug. *Biul Inst Rosl Lecz.* 1960;6(2):176–84.
141. Cavazzuti GB. Study of the clinical pharmacology of an association of gamma-amino-beta-hydroxybutyric acid and plant extracts used in therapy of children with behavior disorders and sleep disorders. *Clin Ter.* 1969;51(1):15–29.
142. Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F, Medina JH. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from *Passiflora Coerulea*.

- Pharmacol Biochem Behav. 1994;47(1):1–4.
143. Appel K, Rose T, Fiebich B, Kammler T, Hoffmann C, Weiss G. Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phyther Res.* 2011;25(6):838–43.
 144. Simmen U, Burkard W, Schaffner W. Extracts and Constituents of *Hypericum perforatum* Inhibit the Binding of Various Ligands to Recombinant Receptors Expressed With the Semliki Forest Virus System. *J Recept Signal Transduct Res.* 1999;19(1–4):59–74.
 145. Campbell EL, Chebib M, Johnston GAR. The dietary flavonoids apigenin and (-)-epigallocatechin gallate enhance the positive modulation by diazepam of the activation by GABA of recombinant GABA(A) receptors. *Biochem Pharmacol.* 2004;68(8):1631–8.
 146. Goutman JD, Waxemberg MD, Doñate-Oliver F, Pomata PE, Calvo DJ. Flavonoid modulation of ionic currents mediated by GABA(A) and GABA(C) receptors. *Eur J Pharmacol.* 2003;461(2–3):79–87.
 147. Rudolph U, Möhler H. GABA-based therapeutic approaches: GABAA receptor subtype functions. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(1):18–23.
 148. Fradley RL, Guscott MR, Bull S, Hallett DJ, Goodacre SC, Wafford KA, et al. Differential contribution of GABA(A) receptor subtypes to the anticonvulsant efficacy of benzodiazepine site ligands. *J Psychopharmacol.* 2007;21(4):384–91.
 149. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Comparative biological activity study on *Passiflora incarnata* and *P. edulis*. *Fitoterapia.* 2001;72(6):698–702.
 150. Nielsen M, Frøkjær S BC. High Affinity of the Naturally-Occurring Biflavonoid,

- Amentoflavon, to Brain Benzodiazepine Receptors In Vitro. *Biochem Pharmacol.* 1988;37(17):3285–7.
151. Viola H, Wasowski C, Levi De Stein M, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, et al. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med.* 1995;61(3):213–6.
152. Nassiri-Asl M, Zamansoltani F, Shariati-Rad S. Possible role of GABAA-benzodiazepine receptor in anticonvulsant effects of Pasipay in rats. *J Chinese Integr Med.* 2008;6(11):1170–3.
153. Takanaga H, Ohtsuki S, Hosoya KI, Terasaki T. GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of γ -aminobutyric acid at the mouse blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21(10):1232–9.
154. Singh B, Singh D, Goel RK. Dual protective effect of *Passiflora incarnata* in epilepsy and associated post-ictal depression. *J Ethnopharmacol.* 2012;139(1):273–9.
155. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Suppression of alcohol-cessation-oriented hyper-anxiety by the benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus in mice. *J Ethnopharmacol.* 2002;81(2):239–44.
156. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Nicotine reversal effects of the benzoflavone moiety from *Passiflora incarnata* Linneaus in mice. *Addict Biol.* 2002;7(4):435–41.
157. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Reversal of cannabinoids (Δ^9 -THC) by the benzoflavone moiety from methanol extract of *Passiflora incarnata* Linneaus in mice: a possible therapy for cannabinoid addiction. *J Pharm Pharmacol.* 2002;54(6):875–81.
158. Dhawan K, Dhawan S, Chhabra S. Attenuation of benzodiazepine dependence in mice by a tri-substituted benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus: A non-habit

- forming anxiolytic. *J Pharm Pharm Sci.* 2003;6(2):215–22.
159. Weniger B, Anton R. Monographies de plantes: Passiflore *Passiflora incarnata* L. (Passifloraceae). In: Carnillot P, editor. *Encyclopédie des Médecines Naturelles - Acupuncture & Médecine Traditionnelle chinoise Phytothérapie & Aromathérapie & Homéopathie.* Paris: Frison-Roche; 1996. p. 123–7.
160. Gupta RK, Kumar D, Chaudhary AK, Maithani M, Singh R. Antidiabetic activity of *Passiflora incarnata* Linn. in streptozotocin- induced diabetes in mice. *J Ethnopharmacol.* 2012;139(3):801–6.
161. Ruiz AR, De La Torre RA, Alonso N, Villaescusa A, Betancourt J, Vizoso A. Screening of medicinal plants for induction of somatic segregation activity in *Aspergillus nidulans*. *J Ethnopharmacol.* 1996;52(3):123–7.
162. 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 Pharm Ther.* 2001;26(5):363–7.
163. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F, Esfehiani F, Nejatfar M. Preoperative oral *passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg.* 2008;106(6):1728–32.
164. Mori A, Hasegawa K, Murasaki M, Yamauchi T, Ito S, Asai M, et al. Clinical evaluation of Passiflamin (*Passiflora* extract) on Neurosis. Multicenter, double-blind study in comparison with Mexazolam. *Clin Eval.* 1993;21(3):383–440.
165. Ernst E. Herbal remedies for anxiety - A systematic review of controlled clinical trials. *Phytomedicine.* 2006;13(3):205–8.
166. Aslanargun P, Aslan E, Cuvaz O, Yuksel MU, Dikmen B. *Passiflora incarnata* Linneaus

- as an anxiolytic before spinal anesthesia. *J Anesth.* 2012;26(1):39–44.
167. Dantas LP, de Oliveira-Ribeiro A, de Almeida-Souza LM GF. Effects of passiflora incarnata and midazolam for control of anxiety in patients undergoing dental extraction. *Med Oral Patol Oral y Cir Bucal.* 2017;22(1):e95–101.
168. Ngan A, Conduit R. A Double - blind , placebo - controlled investigation of the effects of passiflora incarnata (Passion flower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytother Res.* 2011;25(8):1153–9.
169. Schulz H, Jobert M, Hübner WD. The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. *Phytomedicine.* 1998;5(6):449–58.
170. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5).* 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
171. Biederman J, Newcorn J, Sprich S. Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder with conduct, depressive, anxiety, and other disorders. *Am J Psychiatry.* 1991;148(5):564–77.
172. Steiner H. Practice parameters for the assessment and treatment of children and adolescents with conduct disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(10 SUPPL.):122S-139S.
173. Spencer T, Biederman J, Wilens T, Harding M, O'Donneel D, Griffin S. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35(4):409–32.
174. Greenhill LL, Halperin JM, Abikoff H. Stimulant medications. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999;38(5):503–12.

175. Akhondzadeh S, Mohammadi MR, Momeni F. Passiflora incarnata in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Futur Drug.* 2005;2(4):609–14.
176. Directiva 2001/83/CE, de 6 de Novembro.
177. Directiva 2004/24/CE, de 31 de Março.
178. Decreto-Lei n.º 46/2012, de 24 de Fevereiro.
179. Direção Geral de Alimentação e Veteriária (DGAV). Lista de suplementos alimentares notificados à DGAV [Internet]. DGAV; [cited 2020 Aug 28]. Available from: <http://srvbamid.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=21112782&cboui=21112782>
180. Drugs.com. Passion flower [Internet]. Drugs.com; 2020 [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://www.drugs.com/npp/passion-flower.html>
181. US Food and Drug Administration (FDA). FOOD AND DRUGSCFR - Code of Federal Regulations Title 21 [Internet]. Code of Federal Regulations. Silver Spring: FDA; 2020 [cited 2021 Mar 23]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=172.510>
182. European Commission (EC). Summary Report of the Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed Held in Brussels on 09 July 2015 – 10 July 2016 – Section Plant Health. Brussels; 2016.
183. Smith GW, Chalmers TM NG. Vasculitis associated with herbal preparation containing Passiflora Extract. *Br J Rheumatol.* 1993;32(1):87–8.
184. Fisher AA, Purcell P LCD. Toxicity of Passiflora incarnata L. *J Toxicol Clin Toxicol.*

- 2000;38(1):63–6.
185. Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martín MA AJ. Interactions of *Valeriana Officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a Patient Treated with Lorazepam. *Phyther Res.* 2009;23(12):1795–6.
186. Dhawan K, Kumar S, Sharma A. Anxiolytic activity of aerial and underground parts of *Passiflora incarnata*. *Fitoterapia.* 2001;72(8):922–6.
187. Cunha AP editors. *Farmacognosia e Fitoquímica.* 4ª Edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 2014.
188. Koll K, Reich E, Blatter A, Veit M. Validation of standardized high-performance thin-layer chromatographic methods for quality control and stability testing of herbals. *J AOAC Int.* 2003;86(5):909–15.
189. American Botanical Council (ABC). *Herbal Medicine: Expanded Commission E Monographs - Passionflower herb* [Internet]. Austin: ABC; 2000 [cited 2020 Jul 1]. Available from: <http://cms.herbalgram.org/expandedE/Passionflowerherb.html?ts=1593621020&signature=0766ad75f2e1fdd1a94d6b5ebde4b39c>
190. Durão C. Suplementos alimentares – legislar é suficiente? *Rev Aliment Humana.* 2008;14(2):77–87.
191. Fernandes P. Comportamento do consumidor face aos Suplementos alimentares [Internet]. Lisboa: Segurança e Qualidade Alimentar; 2009 [cited 2019 Nov 19]. Available from: <https://www.infoqualidade.net/sequali6indice.html>
192. Stalikas CD. Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *J Sep Sci.* 2007;30(18):3268–95.

193. Wosch L, dos Santos KC, Imig DC, Santos CAM. Comparative study of *Passiflora* taxa leaves: II. A chromatographic profile. *Rev Bras Farmacogn.* 2017;27(1):40–9.
194. Gosmann G, Provensi G, Comunello LN, Rates SMK. Composição química e aspectos farmacológicos de espécies de *Passiflora* L. (*Passifloraceae*). *Rev Bras Biociências.* 2011;9(1):88–99.
195. Szepesi G, Nyiredy S. Planar chromatography: Current status and future perspectives in pharmaceutical analysis - I. Applicability, quantitation and validation. *J Pharm Biomed Anal.* 1992;10(10–12):1007–15.
196. Ministério da Saúde e Anvisa. Monografia da Espécie *Passiflora incarnata* Linnaeus (*Maracujá-Vermelho*). Brasília: Ministério da Saúde e Anvisa; 2015.
197. Alza NP, Cambi VN. Control de calidad de mezclas de drogas vegetales comercializadas como sedantes en Bahía Blanca, Argentina. *Lat Am J Pharm.* 2009;28(4):560–7.
198. Brasseur T, Angenot L. Contribution a l'étude pharmacognostique de la passiflore. *J Pharmacol Belge.* 1984;39(1):15–22.
199. Markttest group. Consumo de vitaminas e suplementos duplicam em 5 anos [Internet]. 2019 [cited 2021 Sep 12]. Available from: <https://www.marktest.com/wap/a/n/id~24c6.aspx>
200. European Commission (EC). The Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) annual report 2019 [Internet]. Luxemburgo: European Union; 2020 [cited 2021 Aug 12]. Available from: <https://op.europa.eu/s/sj9N>
201. Niz G. Enquadramento legal e controlo. *Riscos e Alimentos* [Internet]. 2012 Jul;3:6–7. Available from: <https://www.asae.gov.pt/?cr=11732>
202. Euromonitor. Dietary Supplements in Portugal [Internet]. Euromonitor; [cited 2019 Aug

- 17]. Available from: <https://www.euromonitor.com/dietary-supplements-in-portugal/report>
203. Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE). Pesquisas [Internet]. ASAE; [cited 2020 Jul 10]. Available from: <http://www.asae.gov.pt/pesquisa.aspx>
204. Fortin MF. O desenho de investigação. In: Décarie éditeur, editor. O processo de investigação - da concepção à realização. Loures: Lusociência; 1999. p. 131–44.
205. Regulamento (CE) n.º 1829/2003, de 22 de Setembro.
206. Ferreira L, Cruz A, Oliveira AI, Oliveira RF, Pinho C. Análise da Rotulagem de Suplementos Alimentares à Base de Plantas Utilizados no Sistema Nervoso Central. *Acta Portuguesa de Nutrição*. 2021;24:12–6.
207. Gomes FC. Caracterização do mercado português de suplementos alimentares em 2014 [dissertação]. Lisboa: Instituto Superior de Agronomia da Universidade de Lisboa; 2014.
208. Arenas P. Suplementos dietéticos: Estudio etnobotánico en zonas urbanas. *Kurtziana*. 2007;33(1):193–202.
209. Carrilho E. Alegações nutricionais e de saúde. *Riscos e alimentos* [Internet]. 2012;3:8–10. Available from: <https://www.asae.gov.pt/?cr=11732>
210. Costa MC, Marques A, Resendes I, Santos I, Lima A, Rosário N, et al. Suplementos alimentares à base de plantas no mercado português. *Riscos e Alimentos* [Internet]. 2012;3:11–8. Available from: <https://www.asae.gov.pt/?cr=11732>
211. Macedo MP, Silva O, Gomes ET. Controlo de qualidade - Produtos Fitoterapêuticos I. *Passiflora incarnata L.* In: 1º Congresso Mundial de Farmacêuticos de Expressão. Lisboa: Nacional de Ciências Farmacêuticas; 1991.

9 Anexos

Anexo I. Check list DGAV

Parte A - Decreto-Lei nº 118/2015					
Requisitos a verificar	Ref	Verificado	Não aplicável	OBS	
1	Denominação de venda – Suplemento Alimentar	Artº 6º Nº 1			
2	A designação das categorias de nutrientes ou substâncias que caracterizam o produto ou uma referência específica à sua natureza	Artº 6º Nº 2 a)			
3	As quantidades de nutrientes ou de outras substâncias declaradas referem-se à toma diária recomendada pelo fabricante e indicada no rótulo	Artº 8º Nº 2			
4	É apresentada a toma diária	Artº 6º Nº 2 b)			
5	É apresentada uma advertência que não deve ser excedida uma toma diária indicada	Artº 6º Nº 2 c)			
6	É apresentada a indicação de que os suplementos alimentares não são substitutos dum regime alimentar variado	Artº 6º Nº 2 d)			
7	É apresentada uma advertência de que o produto deve ser guardado fora do alcance das crianças	Artº 6º Nº 2 e)			
8	A forma como as vitaminas e minerais são referidos na rotulagem corresponde ao estabelecido no Reg nº 1170/2009 e Diretiva 2002/46 (são indicadas na lista de ingredientes)	Artº 4º Nº 1 Reg 1170/2009 Dir 2002/46			
9	As informações relativas a vitaminas e minerais são expressas em % dos valores de referência indicadas no Reg. 1169/2011	Artº 8º Nº 4			
10	Há indicação do estado físico/apresentação (pó, cápsulas, comprimidos, ampolas, etc)	Artº 3º a)			
Parte B - Regulamento nº 1169/2011					
Requisitos a verificar	Ref	Verificado	Não aplicável	OBS	
11	A lista de ingredientes contém todos os ingredientes por ordem decrescente de incorporação	Artº 18º Nº 1			
12	Os alergénios estão devidamente assinalados	Artº 21º			
13	É indicada a quantidade líquida	Artº 23º Nº 1			
14	É devidamente indicada a data de durabilidade mínima ou a data-limite de consumo	Artº 24º			
15	Há indicação das condições especiais de utilização e/ou de conservação	Artº 25º			
16	Há indicação do país de origem ou local de proveniência, se for o caso	Artº 26º Nº 2			
17	É indicado o nome ou firma e o endereço do operador da empresa do sector alimentar sob o qual o suplemento alimentar é comercializado ou, se esse operador não estiver estabelecido na União, o importador para o mercado da União.	Artº 9º Nº 1 h)			
18	É indicado o modo de emprego, quando a sua omissão dificultar uma utilização adequada do suplemento alimentar	Artº 9º Nº 1 j)			
19	É indicado o título alcoométrico volúmico adquirido se for superior a 1,2%	Artº 9º Nº 1 k)			
20	A informação obrigatória está inscrita num local em evidência, é facilmente visível, claramente legível e, quando adequado, indelével. Nenhuma outra indicação ou imagem, interferente, pode esconder, dissimular, ou desviar a atenção dessa informação.	Artº 13º Nº 1			

21	São respeitadas as dimensões dos caracteres (altura igual ou superior a 1.2 mm ou, em embalagens com superfície maior inferior a 80 cm ² , igual ou superior a 0.9 mm)	Artº 13º Nº 2			
22	As denominação de venda, a quantidade líquida e título alcoométrico figuram no mesmo campo visual	Artº 34º Nº 1			
23	No caso de venda à distância, a informação a informação obrigatória, com exceção da data de durabilidade mínima ou a data-limite de consumo, está disponível antes da conclusão da compra e figura no suporte ou é prestada por meio adequado	Artº 14º			
24	As menções obrigatórias figuram em Português	Artº 15º			
25	Os ingredientes contidos sob a forma de nanomateriais artificiais são claramente indicados na lista de ingredientes e a palavra «nano» figura a seguir aos nomes destes ingredientes	Artº 18º Nº 3			
26	A menção «Contém edulcorante(s)» acompanha a denominação de venda	Anexo III 2.1			
27	A menção «Contém açúcar(es) e edulcorante(s)» acompanha a denominação de venda	Anexo III 2.2			
28	A presença de aspartame/sal de aspartame e acesulfame está correctamente assinalada	Anexo III 2.3			
29	Existe a menção «O seu consumo excessivo pode ter efeitos laxativos» no caso de o suplemento conter 10 % de polióis adicionados	Anexo III 2.4			
30	Se há ácido glicirízico ou o seu sal de amónio, há menção «Contém alcaçuz – as pessoas que sofrem de hipertensão devem evitar o seu consumo excessivo»	Anexo III 3.			
31	No caso de caféina adicionada, a menção: «Contém caféina. Não recomendado a crianças nem a grávidas», está no mesmo campo visual que a denominação de venda e é seguida do teor em de caféina em mg por 100 g/ml, expresso em função da dose diária recomendada na rotulagem	Anexo III 4.			
32	Fitoesteróis, ésteres de fitoesterol, fitoestanois ou ésteres de fitoestanol adicionados estão devidamente assinalados	Anexo III 5.			
33	Os aditivos alimentares e as enzimas, pertencentes a uma das categorias enumeradas são designados pela denominação dessa categoria seguida da sua denominação específica ou, se for o caso, do seu número E. Se um ingrediente pertencer a várias categorias, é indicada a que tem a função principal	Anexo VII			
34	Os aromas são designados pelo termo «Aroma(s)» ou por uma denominação mais específica ou por uma descrição do aroma	Anexo VII			
35	A designação «natural» relativa a um aroma obedece às especificações	Anexo VII			
36	As práticas leais de concorrência são respeitadas	Artº 7º Nº 1			
37	Indicação do lote	Artº 18º Nº 1 Reg 178/2002			