

POTENCIAL CICATRIZANTE DE *Passiflora ssp.*: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Data de submissão: 15/01/2024

Data de aceite: 01/02/2024

Marilene Brandão Tenório Fragoso

Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)
Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
0000-0002-7504-0491

Elaine Luiza Santos Soares de Mendonça

Rede Nordeste de biotecnologia
(RENORBIO)
Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)
Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
0000-0002-0826-8277

Messias Oliveira da Silva

Rede Nordeste de biotecnologia
(RENORBIO)
Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)
Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
0000-0003-2954-6712

Rafael Luis Barros de Oliveira

Programa de Pós-Graduação em Química
e Biotecnologia (PPGQB)
Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)
Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
0009-0006-7663-8854

Rosylene Portela Calheiros Lopes

Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)
Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
0009-0000-7427-6809

Iara Barros Valentim

Instituto Federal de Alagoas (IFAL)
Maceió – Alagoas
0000-0001-5619-173X

Marília Oliveira Fonseca Goulart

Rede Nordeste de biotecnologia
(RENORBIO)
Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)
Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
0000-0001-9860-3667

Jadriane de Almeida Xavier

Instituto de Química e Biotecnologia (IQB)
Universidade Federal de Alagoas (UFAL)
Maceió – Alagoas
0000-0002-2878-5589

RESUMO: Atualmente, há um interesse crescente no estudo dos produtos naturais, principalmente aqueles que são biologicamente seguros e que se apresentam como subprodutos da indústria

alimentícia e geram resíduos que seriam descartados. Neste contexto, aqueles com múltiplas propriedades biológicas têm se destacado, incluindo potencial antioxidante, anti-inflamatório, antidiabético, fotoprotetor, e atividade cicatrizante, como é o caso da *Passiflora ssp.* A presente revisão tem como objetivo sistematizar a literatura sobre o potencial cicatrizante de *Passiflora ssp.* A presente revisão sistemática, foi desenvolvida a partir das bases de dados PubMed, Web Of Science e OpenGray, utilizando as palavras-chave “*passion fruit*” e “*healing*”, bem como seus respectivos termos MeSH. Os critérios de inclusão foram: trabalhos realizados em modelo animal, que tiveram como objetivo avaliar o potencial cicatrizante de *Passiflora ssp.* Os resultados da busca totalizaram 45 artigos. Destes, 9 atenderam aos critérios e foram incluídos no presente trabalho. Poucos países sediaram o desenvolvimento destas investigações, e dos nove estudos selecionados, a maioria foi realizada no Brasil. No que diz respeito às partes da planta utilizadas nos experimentos, a maioria utilizou as folhas. Os modelos animais adotados foram ratos, que receberam a intervenção por via oral, intraperitoneal ou cutânea, sozinho ou incorporado em biopolímeros. Além disso, as feridas consideradas nos estudos resultaram de diabetes, cirurgia ou outros processos patológicos. As principais conclusões incluíram a cicatrização parcial ou completa da ferida durante o período estudado, ocorrendo via aumento da proliferação de fibroblastos, bem como as atividades antioxidante e anti-inflamatória da *Passiflora ssp.* Entretanto, poucos estudos avaliando o potencial cicatrizante de *Passiflora ssp.* foram desenvolvidos até o momento. Portanto, novas pesquisas devem ser realizadas para esse fim, em nível celular, em animais e humanos, para obter resultados mais robustos, definir a melhor dose, a via e o tempo de administração para cicatrização de diferentes tipos de feridas.

PALAVRAS-CHAVE: Cicatrização, Maracujá, Produtos Biológicos.

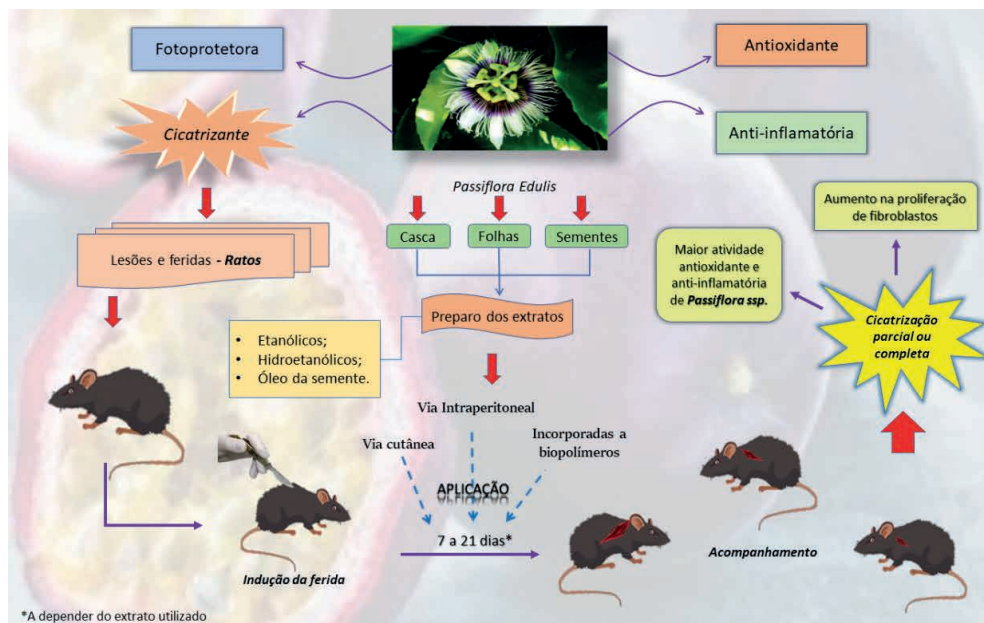
HEALING POTENTIAL OF *Passiflora ssp.*: A SYSTEMATIC REVIEW.

ABSTRACT: Currently, there is a growing interest in the study of natural products, especially those that are biologically safe and present themselves as by-products of the food industry and generate waste that would otherwise be discarded. In this context, those with multiple biological properties have stood out, including antioxidant, anti-inflammatory, antidiabetic, photoprotective potential, and healing activity, as is the case of *Passiflora ssp.* The present review aims to systematize the literature on the healing potential of *Passiflora ssp.* This systematic review was developed from the PubMed, Web Of Science and OpenGray databases, using the keywords “*passion fruit*” and “*healing*”, as well as their respective MeSH terms. The inclusion criteria were work carried out in an animal models, which aimed to evaluate the healing potential of *Passiflora ssp.* The search results totalled 45 articles. Of these, 9 met the criteria and were included in the present work. Few countries hosted the development of these investigations, and of the nine studies selected, the majority were carried out in Brazil. Regarding the parts of the plant used in the experiments, the majority used the leaves. The animal models adopted were rats, which received the intervention orally, intraperitoneally or cutaneously, alone or incorporated into biopolymers. Furthermore, the wounds considered in the studies were the result of diabetes, surgery or other pathological processes. The main conclusions included partial or complete wound healing during the studied period, occurring through increased fibroblast proliferation, as well as the antioxidant and anti-inflammatory activities of *Passiflora ssp.* However, few studies evaluating the healing potential of *Passiflora*

ssp. have been developed to date. Therefore, new research must be carried out for this purpose, at the cellular level. in animals and humans, to obtain more robust results, to define the best dose, route and time of administration for healing different types of wounds.

KEYWORDS: Cicatrization, Passion Fruit, Biological Products.

GRAPHICAL ABSTRACT



1 | INTRODUÇÃO

A *Passiflora edulis*, popularmente conhecida como maracujá, é uma planta pertencente ao gênero *Passiflora* e à família *Passifloraceae*. Nativa do Brasil, essa espécie encontra-se amplamente distribuída em regiões tropicais e subtropicais ao redor do mundo (HE et al., 2020; FONSECA et al., 2022).

O Brasil é atualmente o maior produtor de maracujá do mundo e de acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a produção em 2022 atingiu 697.859 toneladas, movimentando um total de R\$ 1.972.578,00 (IBGE, 2024). A *Passiflora edulis f. flavicarpa*, mais comumente denominada maracujá amarelo, é a forma botânica de maior importância econômica e responsável por aproximadamente 95% da produção global comercial de maracujá (FONSECA et al., 2022).

A literatura científica tem documentado uma variedade de atividades biológicas associadas a essa planta, destacando seu potencial em diversas áreas. Desta forma, a *Passiflora edulis* tem sido reconhecida por suas múltiplas atividades biológicas que se manifestam em diferentes partes da planta e/ou fruto, abrangendo folhas, casca e

sementes. Suas propriedades incluem ação antioxidante, anti-inflamatória, sedativa e ansiolítica, antimicrobiano, antiglicante, antidepressivo, antidiabético e anti-hipertensivo (DOS SANTOS et al., 2022).

Nesse contexto, a atividade cicatrizante de *Passiflora edulis* vem sendo também descrita, e embora as evidências disponíveis sejam limitadas, os resultados atuais indicam que ela se manifesta por meio de diversos mecanismos, como na redução da inflamação, aumento na proliferação de fibroblastos e colágeno e neoformação capilar. Além disso, a ação antioxidante dos compostos bioativos presentes na planta é apontada como um fator contribuinte no processo de cicatrização, atuando na inibição das espécies reativas de oxigênio (EROs), sugerindo a existência de ações sinérgicas, indicando que múltiplos mecanismos podem estar atuando na condução do processo de reparo tecidual (GUPTA et al. 2022; GOMES et al. 2006; GARROS et al., 2006).

Diante do exposto, a compreensão e exploração das propriedades cicatrizantes da *Passiflora edulis* trazem uma dimensão adicional à importância dessa planta, reforçando seu papel não apenas como uma fruta comercialmente valiosa, mas também como uma fonte potencial para o desenvolvimento de bioprodutos promissores. Considerando a escassez de estudos conduzidos nesse âmbito, tanto em animais quanto em seres humanos, bem como a variedade de compostos bioativos presentes na *Passiflora ssp.* e, conseqüentemente, o grande potencial para aplicação clínica da planta, este estudo visa sistematizar a literatura acerca do potencial cicatrizante da *Passiflora ssp.*, contribuindo assim para a expansão do conhecimento científico e potencial aplicação prática na área da saúde.

2 | MÉTODOS

2.1 Estratégia de busca e protocolo

Estudo de revisão sistemática, desenvolvido até o dia 30 de outubro de 2023 nas bases de dados PubMed, Web Of Science e OpenGray, utilizando as palavras-chave “passion fruit” e “cicatrization”, bem como seus respectivos termos MeSH. Para a construção do presente trabalho, foram consideradas as recomendações propostas pelo *The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) Statement*, versão 2022 (Haddaway et al. 2022).

2.2 Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram os seguintes: trabalhos conduzidos em modelo animal, que objetivaram avaliar o potencial cicatrizante de *Passiflora ssp.*; estudos que utilizaram *Passiflora ssp.* isolada ou associada com outros compostos; manuscritos publicados nos idiomas Inglês, Português e Espanhol, com texto completo disponível para leitura, ou

resumos, com dados necessários disponíveis para a síntese qualitativa; publicações sem restrição de ano de publicação. Artigos de revisão narrativa, sistemática, metanálises e aqueles com restrição de dados necessários para compor o presente manuscrito, foram excluídos.

2.3 Seleção dos estudos e extração dos dados

Após a realização das buscas nas bases de dados, os artigos foram selecionados por título, resumo, e por fim, pela leitura do texto completo, por dois avaliadores de forma independente, sendo as desavenças resolvidas por consenso. Em seguida, os dados de interesse foram extraídos, sendo eles: autor e ano de publicação, tamanho da amostra (n), *Passiflora ssp.*, parte da planta utilizada, tipo de extrato, modelo animal, tipo de ferida, via de aplicação, tempo de administração e principais achados; e sistematizados.

2.4 Avaliação do risco de viés

Para a avaliação do risco de viés, foi utilizada a ferramenta mais amplamente recomendada pela literatura para estudos em modelos animais, Syrcle's (Hooijmans et al. 2014). Esta ferramenta considera dez domínios em sua análise, incluindo geração da sequência, características do *baseline*, ocultação e aleatoriedade da alocação, cegamento e avaliação dos desfechos de interesse.

3 | RESULTADOS

De todas as bases de dados utilizadas nas buscas, os resultados totalizaram 45 artigos. Destes, 9 atenderam aos critérios pré-estabelecidos e foram considerados para compor o presente trabalho (Figura 1).

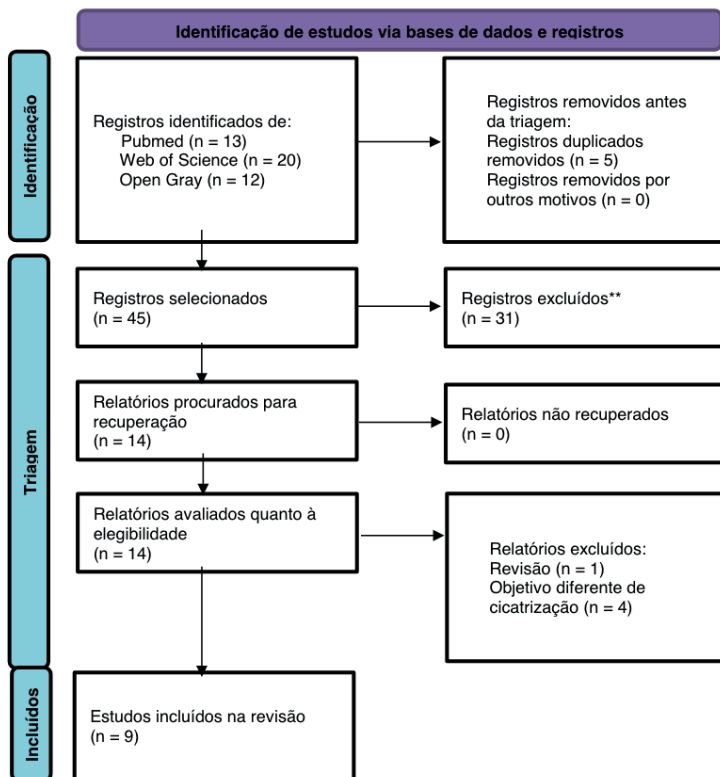


Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos.

Alguns países sediaram o desenvolvimento destas pesquisas, e dos nove estudos inclusos, 66,66% (6) foram conduzidos no Brasil, 22,22% (2) na Índia e 11,11% (1) no Vietnã. Em relação às partes de *Passiflora ssp.* utilizadas nos experimentos, 77,77% (7) conduziram suas pesquisas com folhas; 11,11% (1) em sementes; e 11,11% (1) na casca da fruta, com diferentes tipos de extratos aplicados, majoritariamente hidroetanólicos, um estudo utilizou etanólico, outro aplicou diretamente o óleo da semente, e apenas um não descreveu o tipo de extrato utilizado (Tabela 1).

No que se refere aos modelos animais adotados, 100% dos estudos foram desenvolvidos em ratos, que receberam a intervenção via intraperitoneal, cutânea através de aplicação tópica, ou ainda incorporadas a biopolímeros. Ademais, as feridas consideradas nos estudos foram resultantes de diabetes, cirurgias ou outros processos patológicos induzidos.

Por fim, os principais achados das pesquisas conduzidas nesse âmbito incluíram cicatrização parcial ou completa das feridas durante o período estudado, que variou entre 7 e 21 dias de acompanhamento. Tais resultados se basearam no aumento na proliferação de fibroblastos, e ainda como consequência das atividades antioxidante e anti-inflamatória

3.1 Avaliação do risco de viés

A avaliação do risco de viés foi realizada através da ferramenta Syrcle's e pode ser verificada na **Tabela 1**. Dos estudos incluídos, 33,33% apresentaram baixo risco de viés e 66,66% risco de viés incerto, o que pode ser explicado principalmente pela ausência de informações acerca do cegamento dos grupos de animais e avaliadores de desfechos, seleção aleatória dos animais para avaliação dos desfechos de interesse, além de dados insuficientes para afirmar que não foram utilizados desfechos seletivos. Ainda, um dos manuscritos foi classificado como incerto pelo texto completo estar inacessível, fazendo com que todos os dados de interesse fossem extraídos do resumo, o que inviabiliza a avaliação do risco de viés, utilizando os critérios propostos pelo Syrcle's.

Autor, ano	Tamanho da amostra (n)	<i>Passiflora ssp.</i>	Parte da planta utilizada	Tipo de extrato	Modelo animal	Tipo de ferida	Via de aplicação	Tempo de administração	Principais achados	Risco de viés (Syrcle's)
Nguyen et al. 2023	n= 9, divididos em 2 grupos experimentais	<i>P. edulis</i>	Casca	Etanólico	Ratos	Cicatrização de feridas	Biofilme	15 dias Quantoζ	A utilização do biofilme evidenciou excelente fechamento de feridas (100%), demonstrando resultados promissores para aplicações biomédicas.	Incerto
Gupta et al. 2022	n=30, divididos em 6 grupos experimentais	<i>P. edulis</i>	Semente	Óleo da semente	Ratos	Feridas profundas na pele	Suspensão e emulgel aplicados sobre as feridas	14 dias	O emulgel, que continha <i>P. edulis</i> em sua composição, promoveu melhor cicatrização das feridas nos animais estudados, através de diversos mecanismos de ação, como antiinflamatórios, antioxidantes, além da formação de fibras de colágeno e aumento nos níveis de hidroxiprolina na pele, favorecendo a regeneração dos tecidos.	Incerto

Soares et al. 2020	n= 54, divididos em 3 grupos experimentais	<i>P. edulis</i>	Folhas	Hidroetanólico	Ratos	Lesões de pele em modelo de diabetes	Hidrogel de quitosana	14 dias	Hidrogel de quitosana contendo flavonoides extraídos das folhas de <i>P. edulis</i> têm um efeito benéfico sobre o tratamento de lesões cutâneas em ratos diabéticos, principalmente nos primeiros dias após o ferimento, bem como apresentou atividade antioxidante em comparação ao grupo controle. Com isso, tais formulações têm potencial para serem usados como curativos no tratamento de feridas.	Incerto
Almeida et al. 2014	Não descrito	<i>P. edulis</i> e <i>P. setacea</i>	Folhas	Extratos liofilizados, parte da planta não descrita	Ratos	Cicatrização de feridas	Formulação em gel	Não descrito	Ambos os extratos estudados apresentaram redução de 75% na área da ferida dos animais em relação ao controle, se mostrando promissores nessa área de pesquisas.	Incerto
Gonçalves Filho et al. 2006	n= 40, divididos em 2 grupos experimentais	<i>P. edulis</i>	Folhas	Hidroetanólico	Ratos	Lesão em bexiga	Injeção intraperitoneal	Única dose, 7 dias	O uso do extrato de folhas de <i>P. edulis</i> resultou em menor inflamação aguda, maior proliferação fibroblástica, formação de colágeno e neoformação capilar na cicatrização de feridas na bexiga de ratos tratados.	Incerto
Bezerra et al. 2006	n= 40, divididos em 2 grupos experimentais	<i>P. edulis</i>	Folhas	Hidroetanólico	Ratos	Anastomose colônica	Injeção intraperitoneal	Única dose, 7 dias	A administração perioperatória do extrato hidroetanólico de <i>P. edulis</i> tem influência positiva na cicatrização da anastomose colônica em ratos.	Incerto

Garros et al. 2006	n= 60, divididos em 3 grupos experimentais	<i>P. edulis</i>	Folhas	Hidroetanolico	Ratos	Cicatrização de feridas	Aplicação sobre a ferida	21 dias	A aplicação do extrato de <i>P. edulis</i> não acelera o processo de cicatrização de feridas nos ratos estudados, mas esteve associada ao aumento do número de células fibroblásticas e maior deposição de colágeno no período pós-operatório.	Baixo
Gomes et al. 2006	n= 40, divididos em 2 grupos experimentais	<i>P. edulis</i>	Folhas	Hidroetanolico	Ratos	Cicatrização de incisões abdominais medianas	Injeção intraperitoneal	Única dose, 7 dias	O extrato de <i>P. edulis</i> potencializa a cicatrização de incisões abdominais medianas em ratos, principalmente nos aspectos histológicos e tensiométricos.	Baixo
Silva et al. 2006	n= 40, divididos em 2 grupos experimentais	<i>P. edulis</i>	Folhas	Hidroetanolico	Ratos	Suturas gástricas	Injeção intraperitoneal	Única dose	O uso intraperitoneal do extrato de <i>P. edulis</i> influencia favoravelmente a cicatrização de suturas gástricas em ratos devido ao aumento da proliferação fibroblástica no pós operatório.	Baixo

Tabela 1: Síntese qualitativa dos estudos que avaliaram o potencial cicatrizante de *Passiflora ssp.* em modelos animais até dezembro de 2023.

4 | DISCUSSÃO

A pele, como maior órgão do corpo humano, possui inúmeras funções, dentre estas pode-se citar a de proteger o meio endógeno contra agressores externos (IBRAHIM et al., 2018). Estes agressores externos, podem ameaçar a integridade da pele a partir de alguma lesão em sua estrutura, comunicando o meio externo ao interno (WANG et al., 2018). Essas lesões na estrutura da pele, podem ser consideradas feridas, que para retorno de sua homeostase, passa por um processo complexo (inflamação, granulação, contração da ferida, formação e deposição de colágeno, epitelização e remodelamento cicatricial), a cicatrização (MARTIN et al., 2020). Visando o processo bem sucedido da cicatrização de feridas, pesquisadores se debruçaram em terapias alternativas, que atenuassem principalmente o processo inflamatório e de estresse oxidativo subjacente, atribuindo para

isto, a utilização de produtos naturais, principalmente devido sua atividade antioxidante, anti-inflamatória e antibacteriana, resultantes da caracterização desses produtos naturais, particularmente pela presença de compostos bioativos (MOSES et al., 2023).

De acordo com os resultados obtidos na presente revisão, pode-se constatar que as folhas, cascas e sementes de *Passiflora ssp.*, sob a formulação de biofilme, emulgel, e injeção, possui atividade cicatrizante, em diferentes tipos de feridas. Majoritariamente, as folhas foram os resíduos mais estudados, isto se deve à sua utilização como um produto tradicional da farmacopeia mundial, desde a antiguidade, sendo utilizada na terapia complementar alternativa, principalmente sob a forma de infusão, entretanto, com os avanços tecnológicos, outros métodos de extração foram explorados, de forma a otimizar a obtenção, em termos de quantidade e qualidade de compostos bioativos (VEEREN et al., 2020).

Os principais grupos de constituintes das folhas de *Passiflora ssp.* são flavonóides e saponinas (DIAS et al., 2012). Sua atividade antioxidante e anti-inflamatória são advindas principalmente desses compostos bioativos (AMARAL et al., 2020). Corroborando tal achado, Amaral et al. (2019) realizou, de forma pioneira, um estudo sobre o potencial citotóxico do extrato de folhas de 14 espécies do gênero *Passiflora*, identificando atividade antioxidante em todas as espécies.

Além das folhas, as cascas e sementes de *Passiflora ssp.* também apresentaram atividade cicatrizante em ratos e camundongos, ambas também são fontes de flavonóides e ácidos graxos, apontadas principalmente por suas atividades antidiabética, ansiolítica e anti-hipertensiva, além das propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes (MALIK, et al. 2019). Estudo recente que avaliou atividade biológica dos extratos hidroetanólico e aquosos da casca de *Passiflora*, identificou maior potencial para serem utilizados no tratamento de doenças cardiovasculares, e diabetes, uma vez que os extratos da casca provaram ser uma fonte de matéria-prima bioativa valiosa, orientina e isorientina, para a produção de nutraceuticos ou produtos farmacêuticos (CABRAL et al. 2021).

Outro estudo avaliou as propriedades funcionais do extrato etanólico das sementes de *P. edulis* na pele, e relatou atividade inibitória contra colagenase e elastase, o que sugere potencial na cicatrização, devido à promoção da produção de colágeno, contribuindo para a manutenção da estrutura da derme em reter a umidade e elasticidade da pele (MATSUI et al., 2010). Ratificando este resultado, um estudo ao avaliar o extrato etanólico de sementes de *P. edulis* na pele, agora analisando atividade fotoprotetora, constatou aumento dos níveis de Glutathione disulfide (GSSG) de maneira dose-dependente nos queratinócitos. Além disto, também foi possível observar que a atividade da metaloproteinase de matriz 1 (MMP-1) aumentou quando o meio de queratinócitos irradiados com luz ultravioleta (UV) foi aplicado aos fibroblastos, evidenciando a supressão do aumento excessivo de espécies reativas de oxigênio (EROs) na pele humana, além de inibir o fotoenvelhecimento (MARUKI-UCHIDA et al., 2013).

Além disso, formulações de hidrogéis nanoestruturados à base de transportadores lipídicos com o óleo das semente de *P. edulis* apresentou baixa irritação da pele, e alta atividade inibitória da tirosinase, considerando portanto, sua utilização cosmética (KRAMBECK et al., 2020). Vale ressaltar que estudos em seres humanos foram delineados, não sobre cicatrização, e sim, sobre a saúde cutânea. Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, foi conduzido para avaliar os efeitos do extrato das semente *P. edulis* na pele de mulheres saudáveis, identificando que o teor de água e a recuperação elástica aumentaram em 8 semanas quando comparado ao placebo (YAMAMOTO et al., 2018). Outro estudo em humanos avaliou o extrato de sementes na acne vulgar, e constatou que após 8 semanas de aplicação do creme contendo 10% do extrato de sementes *P. edulis*, protegeu contra *Propionibacterium acnes*, devido à sua atividade antimicrobiana (DEWI et al., 2020).

Diante disto, é possível identificar que apesar da variedade do gênero *Passiflora ssp.*, seus resíduos possuem atividades cicatrizante, anti-inflamatória e antioxidante, particularmente devido à variedade de compostos bioativos e clinicamente úteis. Entretanto, vale frisar que na área de cicatrização de feridas ainda há muito a ser feito, uma vez que, os primeiros relatos científicos datam o ano de 2006 e em alguns aspectos não houve progresso, e apesar dos esforços da comunidade científica, existem lacunas a serem preenchidas, como por exemplo, a validação de dosagem, forma de apresentação e aplicação, estabilidade, para os diversos tipos de feridas. Contudo, ressaltamos a indiscutível importância dos ensaios *in vivo*, e salientamos a necessidade urgente de ensaios clínicos randomizados, visando a confirmação da utilização desses resíduos de *Passiflora ssp.* para fins biológicos.

5 | CONCLUSÃO

Pode-se concluir que os diferentes tipos de formulações provenientes dos resíduos de *Passiflora ssp.*, possuem atividade cicatrizante em feridas de origens diversas. Entretanto, vale ressaltar que existem múltiplos desafios envolvidos no desenvolvimento de novas terapêuticas, incluindo avaliação de segurança e eficácia, estabilidade, tempo de prateleira e outros aspectos tecnológicos, juntamente com a determinação da faixa de dosagem ideal. Frente a isto, tem-se observado que ainda existem lacunas científicas a serem preenchidas, como por exemplo, a melhor dosagem de acordo com o tipo de formulação e resíduo vegetal, para determinado tipo de ferida.

A produção de formulações terapêuticas tem sido um processo de alto custo, entretanto, a proposta em utilizar produtos naturais, particularmente, seus resíduos vegetais (folhas, cascas e sementes), que frequentemente são desprezados, é uma alternativa de grande valia, uma vez que além de atividade terapêutica, também contribui com a sustentabilidade ambiental e a economia circular, agregando valor científico e comercial

a estes resíduos que seriam descartados pela indústria, com consequente redução dos custos do processo de formulação.

REFERÊNCIAS

Amaral R.G. et al. Cytotoxic potential of 14 *Passiflora* species against cancer cells. **J. Med. Plants Res.** v. 13, n. 7, p. 157–166, 2019. Disponível em: 10.5897/JMPR2019.6744 Acesso em: 11/01/2024.

Amaral R. G., et al. Cytotoxic, Antitumor and Toxicological Profile of *Passiflora alata* Leaf Extract. **Molecules.** v. 25, n. 20, 2020. Disponível em: 10.3390/molecules25204814. Acesso em: 09/01/2024

Bezerra J. A., et al. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de anastomose colônica em ratos: estudo morfológico e tensiométrico [Extract of *Passiflora edulis* in the healing of colonic anastomosis in rats: a tensiometric and morphologic study]. **Acta Cir Bras.** v. 3, p. 16-25, 2006. Disponível em: 10.1590/s0102-86502006000900004. Acesso em: 11/01/2024

Cabral B., et al. Hypoglycemic and Vasorelaxant Effect of *Passiflora edulis* Fruit Peel By-Product. **Plant Foods Hum Nutr.** v. 76, n. 4, p. 466-471, 2021. doi: 10.1007/s11130-021-00921-8 Acesso em: 10/01/2024

Dewi N.K.; Putra I.B.; Jusuf N.K. Passion fruit purple variant (*Passiflora edulis* Sims var. *edulis*) seeds extract 10% cream in acne vulgaris treatment: An open-label pilot study. **Int. J. Dermatol.** v. 59, p. 1506–1512, 2020. Disponível em: 10.1111/ijd.15178. Acesso em: 14/01/2024

Dias D.A.; Urban S.; Roessner U. A historical overview of natural products in drug discovery. **Metabolites.** v. 2, p. 303–336, 2012. Disponível em: 10.3390/metabo2020303 Acesso em: 10/01/2024

Dos Santos F.A.R., et al. Antidiabetic, Antiglycation, and Antioxidant Activities of Ethanolic Seed Extract of *Passiflora edulis* and Piceatannol In Vitro. **Molecules.** v. 27, n. 13, p. 1-17, 2022. Disponível : 10.3390/molecules27134064. Acesso em: 15.01.24.

Fonseca A.M.A., et al. Purple passion fruit (*Passiflora edulis* f. *edulis*): A comprehensive review on the nutritional value, phytochemical profile and associated health effects. **Food Res Int.**, v. 160, p. 1-24, 2022. Disponível em: 10.1016/j.foodres.2022.111665. Acesso em: 15.01.24.

Gao H., et al. Dioscin: Therapeutic potential for diabetes and complications. **Biomed Pharmacother.**, v. 170, p. 1-15, 2024. Disponível em: 10.1016/j.biopha.2023.116051. Acesso em: 15.01.24.

Garros I. C.; et al. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico [Extract from *Passiflora edulis* on the healing of open wounds in rats: morphometric and histological study]. **Acta Cir Bras.** v. 21, p. 55-65, 2006. Disponível em: 10.1590/s0102-86502006000900009. Acesso em: 12/01/2024

Gomes C. S., et al. Efeito do extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização da parede abdominal de ratos: estudo morfológico e tensiométrico [Passiflora edulis extract and the healing of abdominal wall of rats: morphological and tensiometric study]. **Acta Cir Bras.** v. 21, p. 9-16, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-86502006000800003> Acesso em: 12/01/2024

Gonçalves A., et al. Efeito do extrato de *Passiflora edulis* (maracujá) na cicatrização de bexiga em ratos: estudo morfológico [Effect of *Passiflora edulis* (passion fruit) extract on rats' bladder wound healing: morphological study]. **Acta Cir Bras.** v. 21, p. 1-8, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-86502006000800002> Acesso em: 13/01/2024

Gupta, P., et al. Potential of Propolis Extract-*Passiflora edulis* Seed Oil Emulgel Against Excisional Wound: Biochemical, Histopathological, and Cytokines Level Evidence. **Assay Drug Dev Technol.**, v. 20, n. 7, p. 300-316, 2022. Disponível em: 10.1089/adt.2022.075. Acesso em: 14.01.24.

Haddaway, N.R., et al. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. **Campbell Systematic Reviews**, v.18, n. 2, 2022. Disponível em: 10.1002/cl2.1230. Acesso em: 14.01.24.

He X., et al. *Passiflora edulis*: An Insight Into Current Researches on Phytochemistry and Pharmacology. **Front Pharmacol.**, v. 11, p. 1-16, 2020. Disponível em: 10.3389/fphar.2020.00617. Acesso em: 15.01.24.

Hooijmans C. R., et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. **BMC Med Res Methodol.** 2014 Mar 26;14:43. Disponível em: 10.1186/1471-2288-14-43. Acesso em: 09/01/2024.

IBGE. **Produção de maracujá.** Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/explica/producao-agropecuaria/maracuja/br> . Acesso em 15.01.24.

Ibrahim N., et al. Wound Healing Properties of Selected Natural Products. **Int J Environ Res Public Health.** v. 15, n. 11, 2018. Disponível em: 10.3390/ijerph15112360. Aceso em: 12/01/2024.

Kawakami S. et al. Constituent Characteristics and Functional Properties of Passion Fruit Seed Extract. **Life (Basel).** v. 12, n. 1, 2021. Disponível em: 10.3390/life12010038. Acesso em: 10/01/2024.

Krambeck K., et al. Lipid nanocarriers containing *Passiflora edulis* seeds oil intended for skin application. **Colloids Surf. B Biointerfaces.** v. 193, 2020. Disponível em: 10.1016/j.colsurfb.2020.111057. Acesso em: 15/01/2024.

Malik A., et al. In silico and in vitro studies of lupeol and iso-orientin as potential antidiabetic agents in a rat model. **Drug Des Devel Ther.** v.13, p. 1501-1513, 2019. Disponível em: 10.2147/DDDT.S176698 Acesso em: 14/01/2024.

Martin Ronaldo F. Wound Healing. **Surg Clin North Am.** v. 100, n. 4, 2020. Disponível em: 10.1016/j.suc.2020.05.012. Acesso em: 12/01/2024.

Maruki-Uchida H., et al. The protective effects of piceatannol from passion fruit (*Passiflora edulis*) seeds in UVB-irradiated keratinocytes. **Biol. Pharm. Bull.** v. 36, p. 845–849, 2013. Disponível em: 10.1248/bpb.b12-00708. Acesso em: 13/01/2024.

Matsui Y., et al. Extract of passion fruit (*Passiflora edulis*) seed containing high amounts of piceatannol inhibits melanogenesis and promotes collagen synthesis. **J. Agric. Food Chem.** v. 58, p. 11112–11118, 2010. Disponível em: 10.1021/jf102650d. Acesso em: 11/01/2024.

Moses R. L., et al. Evidence for Natural Products as Alternative Wound-Healing Therapies. **Biomolecules**. v. 13, n. 3, p. 444, 2023. Disponível em: 10.3390/biom13030444. Acesso em: 12/01/2024.

Nguyen T. T. T., et al. Passion fruit peel pectin/chitosan based antibacterial films incorporated with biosynthesized silver nanoparticles for wound healing application. **Alexandria Engineering Journal**. v. 69, n. 15, p. 419-430, 2023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aej.2023.01.066>

Silva J. R., et al. Efeito do extrato da *Passiflora edulis* na cicatrização de gastrorrafias em ratos: estudo morfológico e tensiométrico [Extract of *Passiflora edulis* in the healing process of gastric sutures in rats: a morphological and tensiometric study]. **Acta Cir Bras**. v. 21, p. 52-60, 2006. Disponível em: 10.1590/s0102-86502006000800009. Acesso em: 12/01/2024.

Veeran B., et al. Phenolic Profile of Herbal Infusion and Polyphenol-Rich Extract from Leaves of the Medicinal Plant *Antirhea borbonica*: Toxicity Assay Determination in Zebrafish Embryos and Larvae. **Molecules**. v. 25, n. 19, p. 4482, 2020. Disponível em: 10.3390/molecules25194482. Acesso em: 11/01/2024.

Wang P. H., et al. Wound healing. **J Chin Med Assoc**. v. 81, n. 2, p. 94-101, 2018. Disponível em: 10.1016/j.jcma.2017.11.002. Acesso em: 13/01/2024.

Yamamoto T., et al. Effects of oral intake of piceatannol on skin moisture—A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group, comparison study. **Jpn. Pharmacol. Ther**. v. 46, p. 1191–1199, 2018. Disponível em: https://jglobal.jst.go.jp/en/detail?JGLOBAL_ID=201802217429737893 Acesso em: 14/01/2024.