

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

Lucas dos Reis Izolan

**Estudo do efeito antiaditivo de extrato padronizado de *Passiflora incarnata* L.
em um modelo de dependência de morfina em camundongos.**

Porto Alegre

2018

Lucas dos Reis Izolan

**Estudo do efeito antiaditivo de extrato padronizado de *Passiflora incarnata* L.
em um modelo de dependência de morfina em camundongos.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Neurociências.

Orientadora: Profa. Dra. Mirna Bainy Leal

Co-Orientador: Prof Dr Eduardo Konrath

Porto Alegre

2018

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a minha família pelo amor e apoio incondicional, por acreditar nos meus objetivos e que um dia eu saio do colégio.

A Juliana Cordeiro pelo companheirismo, apoio emocional e braçal nos experimentos, por sua calma, paciência e pelo abraço apertado, pelas discussões que começavam com “calma vai dar certo” e terminavam com ideias para o trabalho.

A minha orientadora Profa. Dra. Mirna Bainy Leal e coorientador Prof Dr. Eduardo Konrath por terem aberto as portas da UFRGS a um estagiário desconhecido, aceitado orientar-me e pela paciência despendida.

Ao Prof. Dr. Marcelo Dutra Arbo e a Profa. Dra. Eliane Dallegrave pela consultoria estatística, ideias trocadas e juntamente com seus orientados pela essencial ajuda em dias de experimento;

Aos amigos que fiz na pós-graduação, em especial a Mellanie, Douglas, Marina e Gabriela que estavam prontamente presentes nas horas de maior necessidade.

Ao pessoal do laboratório 33 em especial ao Prof. Dr. Carlos Alberto Saraiva Gonçalves pela parceria e a Dr. Caroline Zanotto e suas ajudantes pela eficiência e rapidez apesar dos percalços da vida.

A aluna de iniciação científica Helena, pelo auxílio prático e por ficar até o final lavando os aparatos de laboratório.

Aos bioteristas do Instituto de Ciências Básicas da Saúde, que me mantinham informado da saúde dos meus animais no alojamento, que costumavam brigar muito.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação e Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à PROPESQ/UFRGS pelo apoio financeiro.

E, por fim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

APRESENTAÇÃO

Os resultados desta dissertação de mestrado estão apresentados sob a forma de dois artigos científicos a serem submetidos aos periódicos: *Journal of Ethnopharmacology* e *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, respectivamente. Os itens Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão encontram-se nos próprios artigos.

Os itens Introdução e discussão desta dissertação apresentam bases teóricas e comentários sobre os resultados contidos nos artigos científicos. O item Referências Bibliográficas se refere apenas às referências usadas nos tópicos Introdução e Discussão.

SUMÁRIO

| | |
|--|------------|
| PARTE I | 9 |
| INTRODUÇÃO | 16 |
| Neurobiologia da drogadição | 19 |
| Epidemiologia | 20 |
| Abuso e dependência de opioides | 23 |
| Abordagem farmacológica na dependência de opioides | 24 |
| Uso potencial de plantas no tratamento da dependência: a <i>Passiflora incarnata</i> L. | 25 |
| Histórico de uso da P. incarnata | 25 |
| Constituição química de P. incarnata | 27 |
| Efeitos farmacológicos de P. incarnata | 28 |
| Astrócitos | 29 |
| Proteína glial fibrilar ácida | 30 |
| Proteína S100B | 31 |
| OBJETIVOS | 33 |
| PARTE II | 34 |
| CAPÍTULO I | 35 |
| Plantas com potencial antiaditivo | 35 |
| CAPÍTULO II | 92 |
| Effect of a standard extract of <i>Passiflora incarnata</i> L. on naloxone-induced morphine withdrawal, GFAP, S100B and blood cell DNA damage on mice. | 92 |
| PARTE III | 142 |
| DISCUSSÃO | 143 |

| | |
|---|-----|
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 151 |
| ANEXO I – CARTA DE APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS | 166 |

PARTE I

Lista de Abreviaturas

18-MC – 18-metoxicoronaridina

AC – adenilato ciclase

TDAH – Déficit de atenção com hiperatividade

ALDH – aldeído desidrogenase

AMPA – ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico

AMPc – monofosfato de adenosina cíclico

ANOVA – Análise de variância

ARC – proteína associada ao citoesqueleto

BSA – albumina soro bovina

CAT – catalase

CEBRID – Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas

CID-10 – Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde versão 10

Cltc – clatrina de cadeia pesada

CNS – Sistema Nervoso Central

CREB – proteína ligante de elemento responsivo ao AMPc

CREs – elementos responsivos ao AMPc

CYP3A4 – citocromo p450 3A4

DNA – ácido desoxiribonucleico

DMSO – dimetilsulfóxido

DSM-V – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 5ª Edição

ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent

EUA – Estados Unidos da América

GABA – ácido gama-aminobutírico

GAP43 – proteína associada a crescimento

GFAP – proteína glial fibrilar ácida

GIRK – canais de entrada de potássio retificadores

GSHPx – glutathiona peroxidase

HIV – vírus da imunodeficiência humano

HPLC-PDA – Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detector de arranjos de diodos

Ip – intraperitoneal

LC – *locus coeruleus*

MAO-A – monoaminoxidase A

MAO-B – monoaminoxidase B

mtRNA – ácido ribonucleico mitocondrial

NAcc – núcleo acumbens

NIDA – National Institute on Drug Abuse

NMDA – N-metil-D-aspartato

OMS – Organização Mundial da Saúde

ONU – Organização das Nações Unidas

PI – Extrato metanólico dos comprimidos padronizados de *Passiflora incarnata*

RO – receptores opioides

ROS – espécies reativas de oxigênio

S100B – S100 calcium-binding protein B

SAMHSA – Substance Abuse and Mental Health Services Administration

SCGE – single cell gel electrophoresis assay

S.E.M. – erro padrão da média

SNC – sistema nervoso central

SOD – superóxido dismutase

TLC – cromatografia em camada delgada

TRPV1 – canais receptores de potencial vanilloide-1

UPLC-MS – cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrofotometro de massas

VTA – area ventral tegmental

WHO – Organização Mundial da Saúde

Δ^9 -THC – tetrahydrocannabinol

Resumo

A dependência em opioides envolve diversas áreas encefálicas, principalmente áreas ligadas a memória, recompensa, tomada de decisão e formação de hábitos, tanto neurônios quanto astrócitos sofrem alterações por uso crônico de drogas. O atual tratamento para dependência de opioides é considerado ineficiente, pois apresenta um índice de recaída de 80%. A síndrome de abstinência é a principal responsável por esse índice; a terapêutica aplicada é de substituição, utilizando agonistas opioides como buprenorfina. A necessidade de novos fármacos nos instiga a investigar produtos naturais que tem potencial aplicabilidade terapêutica. O objetivo do primeiro artigo foi realizar buscas em bancos de dados por plantas com atividade anti-dependência e/ou anti-síndrome de retirada. Foram encontradas 50 plantas na literatura e estudos tanto em humanos quanto em modelos animais. Selecionou-se a *Passiflora incarnata* que apresenta estudos demonstrando resultados de redução da abstinência à drogas, inclusive em humanos, porém, o mecanismo de ação ainda permanece desconhecido. O objetivo do segundo artigo foi investigar o efeito de um extrato comercial de *Passiflora incarnata* (PI) no modelo de “jumping” induzido por naloxona em camundongos dependentes a morfina. Das 3 doses testadas (PI 50, PI 100 e PI 200 mg/kg) as doses PI 50 mg/kg e PI 100 mg/kg reduziram significativamente o “jumping” sem perda locomotora. Em busca do mecanismo de ação, os níveis dos marcadores astrogliais GFAP e S100B foram investigados no hipocampo e córtex pré-frontal. PI 100 mg/kg foi capaz de reduzir os níveis de S100B somente no córtex pré-frontal, ademais a mesma dose do extrato preveniu dano ao DNA em células sanguíneas. Esses resultados sugerem que o

extrato de *P. incarnata* pode ser um potencial adjuvante no tratamento da dependência a opioides.

Abstract

Drug dependence involves several brain areas, especially areas linked to memory, reward, decision-making, and habit formation, both neurons and astrocytes are altered by chronic drug use. The current treatment of opioids is considered inefficient, since they present a relapse rate of 80%. The abstinence syndrome is the main responsible for this index; the applied therapy is replacement, using opioid agonists such as buprenorphine. The need for new drugs instigates us to investigate natural products. The objective of the first article was to perform searches in databases such as PubMed, Science Direct, Lilacs, CAPES, SciELO and Google scholar by plants with anti-dependence activity and/or anti-withdrawal syndrome. Were found 50 plants in the literature, studies both in humans and animal models. We choose *Passiflora incarnata* L., an herbal remedy that shows results reducing the signs of abstinence in humans, however, its mechanism of action remains unknown. The objective of the second article was to investigate the effect of the commercial extract of *Passiflora incarnata* L. on the naloxone-induced jumping on morphine-dependent mice. From the three tested doses (PI 50, PI 100 and PI 200 mg / kg), PI 50 mg/kg and PI 100 mg/kg significantly reduced "jumping" behavior without locomotor activity loss. In search of action mechanism, the levels of GFAP and S100B astroglial markers were investigated on hippocampus and prefrontal cortex. PI 100 mg/kg was able to reduce S100B levels only in the prefrontal cortex, and in addition, the same dose of the extract prevented DNA damage in blood cells. These results suggest that *P. incarnata* extract may be a potential adjunct in the treatment of opioid dependence.

INTRODUÇÃO

Na história da humanidade, há registro de que diversas sociedades faziam uso de alguma substância com a finalidade de alterar o humor, o pensamento e os sentimentos (Graeff, 1990; Martinez et al., 2009; Meyer and Quenzer, 2013), principalmente alucinógenos naturais, como é o caso da papoula com uso datado de 5.000 aC. (Martinez et al., 2009) e do álcool datado de 7.000 aC (McGovern et al., 2004). Qualquer agente que altera o comportamento é passível de ser ingerido em excesso quando os efeitos comportamentais são agradáveis (O'Brien, 1997; Garcia-Mijares and Silva, 2006)

Segundo Nestler (2005) “dependência é definida como a necessidade de uma exposição contínua a uma droga de modo a evitar a síndrome de abstinência (distúrbios físicos e/ou psicológicos) quando a droga é retirada”(Nestler, 2005). Dependência segundo a OMS e o CID-10 (2010), “é um grupo de fenômenos comportamentais, cognitivos e fisiológicos que se desenvolvem após repetido uso de substâncias e normalmente incluem forte desejo para usar drogas, dificuldade em controlar o uso e persistência no uso apesar do prejuízo, dando alta prioridade ao uso de drogas a outras atividades cotidianas, tolerância e algumas vezes sintomas físicos de abstinência (World Health Organization, 2010).

Conforme definição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - quinta edição (DSM-V-R, 2013), “o aspecto essencial da dependência é um agrupamento de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos que indicam que o indivíduo continua usando a substância apesar dos problemas significativos relacionados a esta”(American Psychiatric Association and American

Psychiatric Association, 2013). Conceito que foi resumido pelo Instituto Nacional no Abuso de Drogas (NIDA) “é um estado em que o organismo funciona normalmente apenas na presença da droga”(NIDA, 2012a).

Dependência de substância – ou síndrome de dependência – é atualmente a terminologia técnica para o conceito de adição. Em 2013, o DSM V combinou o que era antes conceitualizado como dois transtornos hierarquicamente separados (abuso de substância e dependência de substância) em um só construto, definindo os transtornos de uso de substância numa escala de suave a moderado a severo, dependendo quantos critérios se aplicam (American Psychiatric Association and American Psychiatric Association, 2013).

O que se pode observar é que a compulsão por ingerir uma droga, com diminuição do controle para limitar a ingestão, são características comuns à maioria das definições de dependência e adição. Este comportamento é o resultado da associação entre propriedades reforçadoras positivas e negativas obtidas com o uso crônico de uma dada substância (Goodman, 2008; Meyer and Quenzer, 2013). Este estímulo reforçador é o que confere as drogas sua capacidade de criar e manter hábitos e comportamentos, ou seja, essencial para induzir a dependência (Garcia-Mijares and Silva, 2006). Reforço pode ser definido como a capacidade de uma substância de provocar efeitos positivos e/ou negativos que levam o usuário a desejar ingeri-las novamente; isto é, um processo pelo qual o estímulo aumenta a probabilidade de resposta (Koob, 1992; Koob and Volkow, 2010).

No cérebro existem sistemas reforçadores que normalmente medeiam o reforço produzido por estímulos/comportamentos reforçadores naturais como comida, sexo e interação social. Evidências atuais demonstram que as drogas de

abuso exercem seus efeitos de reforço ativando e modulando estes circuitos no encéfalo (Volkow and Morales, 2015a). Uma substância pode aumentar a probabilidade de ser auto-administrada, quando é desejado o estímulo positivo da substância (reforço positivo), ou quando espera-se o alívio ou a eliminação de algum sintoma negativo da síndrome de abstinência (reforço negativo) (Meyer and Quenzer, 2013; Koob and Volkow, 2016a).

A exposição crônica a drogas leva uma série de neuroadaptações, da qual tolerância e síndrome de abstinência fazem parte. Tolerância pode ser entendida como a diminuição do efeito da droga pela repetida exposição a uma dose constante, ou a necessidade de um aumento da dose para manter o mesmo efeito (World Health Organization, 2004; Nestler, 2005; O'Brien, 2009). A síndrome de abstinência constitui-se de um conjunto de alterações fisiológicas e comportamentais diretamente relacionadas à repentina retirada ou redução da dose de uma substância psicoativa, à qual o organismo tinha sofrido exposição contínua, ou ainda, à administração de antagonistas (O'Brien, 2005, 2009). Dentre os sinais da síndrome de abstinência estão: irritabilidade crônica, disforia, estresse, perda de motivação para recompensadores naturais (sexo, alimento), entre outros (Koob and Volkow, 2010)

A dependência a drogas aflige a humanidade há séculos, porém os mecanismos que levam a dependência e os fatores genéticos que tornam alguns indivíduos potenciais dependentes não são totalmente conhecidos (Volkow and Morales, 2015a; Walker and Nestler, 2018).

Neurobiologia da drogadição

As propriedades reforçadoras das substâncias estão associadas à sua capacidade de aumentar os níveis de alguns neurotransmissores em áreas críticas do cérebro. O sistema dopaminérgico mesolímbico é o principal substrato neural do reforço produzido por várias drogas, é também o mais estudado (Nutt et al., 2015a). Ele é constituído de axônios que se dirigem da área tegmental ventral (núcleo A10) ao núcleo estriado ventral, núcleo accumbens, hipotálamo, hipocampo e outras regiões que compõem o sistema límbico; todas estas áreas estão envolvidas nos mecanismos subjacentes à auto-administração de drogas (Koob and Volkow, 2016a, 2010).

O uso crônico de drogas leva as aferências da área tegmental ventral ao núcleo accumbens a sofrerem modulações pelo excesso da ativação dopaminérgica, também indiretamente por outros neurotransmissores como glutamato, noradrenalina e serotonina (Nestler, 2005, 2012; Walker and Nestler, 2018). Dentre as alterações que este sistema pode sofrer estão o aumento na liberação de dopamina, a diminuição de receptores para dopamina e diminuição da liberação de neurotransmissores, estes últimos geralmente associados ao desconforto que a falta da droga pode produzir (Koob and Volkow, 2016a; Nutt et al., 2015a).

Tendo o sistema límbico sido exposto a alguma droga que gerou disparo tônico de dopamina em curto espaço de tempo, todo comportamento mecano/visual envolvendo o uso da substância será associado ao uso, por estruturas corticais e subcorticais responsáveis por tomada de decisão e formação de comportamento (partes do córtex pré-frontal, hipocampo, tálamo, hipotálamo) (Volkow and Morales,

2015a). A simples exposição a dicas comportamentais do uso de substâncias eleva os níveis de dopamina no núcleo accumbens mesmo antes do consumo, e no caso de falha desta predição, o sistema límbico recruta estruturas como a amígdala responsável pelo mal estar e a síndrome de abstinência que o não uso da substância está associado (Nestler, 2005, 2012; Walker and Nestler, 2018). A síndrome de abstinência ou o mal estar desencadeado pela falha de predição do sistema de recompensa varia conforme a droga e o nível de dependência do organismo, sendo estes efeitos negativos fortes estímulos para o consumo ou recaída (Koob and Volkow, 2016a).

Epidemiologia

O abuso de drogas e problemas do uso descontrolado de substâncias é datado até mesmo na Bíblia, e acentuou-se na era moderna (Room, 2006). A dependência de drogas está associada com inúmeros transtornos psiquiátricos (depressão, esquizofrenia, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade, ansiedade, etc), doenças como o câncer e infecção por HIV (Bouzyk-Szutkiewicz et al., 2012; Degenhardt and Hall, 2012; Fink et al., 2016), problemas pessoais e sociais (alto índice de acidentes, violência e problemas familiares) (Spezzia et al., 2013; Wu and Blazer, 2014).

As drogas de abuso também geram altos gastos para a sociedade com programas de prevenção, tratamento e reabilitação, e ainda grande fardo ao sistema judicial criminal, incluindo prisões e julgamentos (Goodman, 2008; National Institute on Drug Abuse, 2017). Em Porto Alegre o Centro de Informação Toxicológica no ano

de 2015 registrou 100 ocorrências de intoxicação com drogas, das quais 65 foram em decorrência de abuso (Sebben et al., 2015)

As Nações Unidas no seu relatório mundial sobre drogas do ano de 2017 pontua que no ano de 2015, 5% da população adulta com idade entre 15-64 anos utilizou drogas pelo menos uma vez, uma média de 255 milhões de pessoas, estima-se que destas, 11%, ou seja, uma média de 29,5 milhões de pessoas sejam dependentes de drogas (United Nations Office on Drugs and Crime, 2017). No ano de 2016, estimou-se que 10,6% da população norte americana acima de 12 anos (28,6 milhões de pessoas) eram usuários de drogas ilícitas, destes, 86% (24 milhões de pessoas) eram usuários de canabis (Substance Abuse and Mental Health Services Administration., 2017).

No Brasil, a prevalência de uso de qualquer droga ilícita exceto álcool e tabaco na vida era de 19,4% em 2001 e 22,8% em 2005 entre a população com idade entre 12 e 65 anos, sendo a canabis (8,8%) a droga mais utilizada (SENAD, 2009). Sem dúvida canabis é a droga mais utilizada globalmente e também lidera o ranking de busca por tratamento com 39% dos casos, seguido pelos opioides com 33% dos casos de tratamento (United Nations Office on Drugs and Crime, 2017).

Os estudantes são a população mais estudada. Segundo o VI levantamento de 2010 sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio das redes pública e privada de ensino em 27 capitais, realizado pelo Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID), a porcentagem de estudantes relatando uso de drogas em geral (exceto tabaco e álcool), variou de 22,6% no ano de 2004 para 24,2% no ano de 2010. Os

solventes foram as substâncias mais usadas (8,1%), seguida pela maconha (5,8%) e ansiolíticos (4,6%). Numa comparação feita entre os resultados de dois levantamentos realizados entre 2004 e 2010 pelo CEBRID, observa-se que dentre as drogas mais usadas, o uso da cocaína, bem como dos ansiolíticos tiveram crescimento significativo, já o uso de álcool e tabaco decresceram no mesmo período (CEBRID, 2010). Outra pesquisa realizada na cidade de Porto Alegre por Frantz et al. (2011) entre jovens (12-18 anos), avaliando vários aspectos relacionados ao uso de álcool, mostrou que a prevalência do uso de álcool é alta (73%), especialmente entre os mais velhos (90,4%) (Frantz et al., 2011). Entre todas as substâncias, o álcool é a que tem merecido maior atenção nas investigações epidemiológicas. Estima-se que a prevalência do alcoolismo seja em torno de 12,3% da população brasileira com mais de 14 anos (Galduróz et al., 2007).

O custo para a sociedade norte-americana, incluindo os gastos com tratamento da dependência, consequências médicas, perda de emprego, crimes e acidentes ligados diretamente ao consumo de drogas foi calculado, no ano de 2011, pelo National Institute on Drug Abuse (NIDA) e National Institutes of Health (NIH), em U\$ 740 bilhões. Destes, U\$ 193 bilhões envolveram drogas ilícitas, sendo o restante (U\$ 547 bilhões) decorrente do uso do álcool etílico, do tabaco e opioides prescritos (NIDA, 2012a).

Globalmente o uso descontrolado de opioides, incluindo heroína, foi responsável por mais de 100 mil mortes no ano de 2015, sendo considerada a classe de drogas com as piores consequências à saúde em decorrência de abuso ou dependência (United Nations Office on Drugs and Crime, 2017). Nos Estados Unidos da América (EUA) estima-se que no ano de 2016, 11,8 milhões de pessoas

acima de 12 anos fez abuso de opioides incluindo heroína, destes, 97,4% fez abuso de opioides prescritos para alívio da dor (Substance Abuse and Mental Health Services Administration., 2017). No mesmo período contabilizou-se mais de 42 mil mortes devido ao abuso de opioides (Seth et al., 2018). Estes dados refletem o abuso de opioides, geralmente prescritos para dores crônicas ou de severa a moderada intensidade.

Abuso e dependência de opioides

Os opioides, incluindo heroína, foram responsáveis por mais de 100 mil mortes pelo mundo no ano de 2015 , sendo considerada a droga com as piores consequências à saúde em decorrência de abuso ou dependência (United Nations Office on Drugs and Crime, 2017). O prejuízo relacionado ao abuso de opioides prescritos em 2007 nos EUA pode ter chegado ao valor de 55,7 bilhões de dólares, divididos entre cuidados médicos, justiça criminal e falta ao trabalho (Birnbaum et al., 2011). Estes dados refletem o abuso de opioides, geralmente prescritos para dores crônicas ou de severa a moderada intensidade.

Opióide é um termo que se refere a qualquer substância natural ou sintética que se liga ao receptores opioides (Julien, 2013). Estes receptores estão amplamente distribuídos no encéfalo e estão relacionados com condicionamento de estímulo de recompensa (Shippenberg et al., 2009). Ligantes opioides endógenos ocorrem naturalmente e são chamados endorfinas, que desempenham papel importante estabelecendo hábitos e respostas para a sobrevivência, bem como no alívio da dor (Veilleux et al., 2010). Opioides induzem a liberação de dopamina indiretamente diminuindo a inibição gabaérgica na área tegmental ventral (VTA) e

também diretamente nos receptores opioides no núcleo accumbens (NAcc) (Ballantyne and LaForge, 2007). O aumento do consumo de opioides exógenos gera neuroadaptação e conseqüente tolerância a substâncias sintéticas ou naturais.

Além da neuroadaptação da VTA e NAc, outra área afetada é o *locus ceruleus* (LC), liberador de noradrenalina e responsável pelo uso descontrolado de opioides na síndrome de retirada, caracterizada por forte compulsão por consumir novamente a substância, além de conseqüências físicas como diarreia, dores musculares, cansaço (Kosten and George, 2002).

Abordagem farmacológica na dependência de opioides

As abordagens terapêuticas em geral são dirigidas a usuários compulsivos e dependentes, e o planejamento das medidas terapêuticas é orientado pelo quadro clínico do paciente. Estas abordagens terapêuticas dividem-se em medidas de desintoxicação, controle do uso compulsivo e tratamento das complicações médicas (Christopher Pierce et al., 2012; NIDA, 2012a). A desintoxicação é um processo não controverso, rápido e de fácil entendimento; usualmente envolve prescrição de fármacos da mesma categoria da droga de dependência para atenuar sintomas da síndrome de abstinência e aliviar outros problemas conseqüentes da ausência da droga (O'Brien, 2005, 2008). Porém, a dependência de drogas é um típico transtorno crônico caracterizado por sucessivos períodos de abstinência e de recaídas, exigindo meses ou até anos para a reabilitação (Le Moal and Koob, 2007; O'Brien, 2008; NIDA, 2012a).

Terapia de reposição ou substituição, como por exemplo, com metadona (agonista μ -opioide) no tratamento da dependência de opioides, visa substituir um

opioide de curta duração (morfina) por um de longa duração e por vias de administração diferentes, desassociando o efeito da droga com o contexto do uso; embora efetiva enquanto mantida, apresenta índice de recaída de 80% quando o tratamento é interrompido (O'Brien, 2005, 2008; Bart, 2012).

Outra abordagem envolve o uso de antagonistas farmacológicos (O'Brien, 1997, 2005, 2008; NIDA, 2012a). No tratamento da dependência de opioides, o antagonista naltrexona é o mais usado, embora sua aceitação pelos pacientes seja muito limitada pelos efeitos negativos tipo de abstinência (Gastfriend, 2011; Krupitsky et al., 2013; Tanum et al., 2017); buprenorfina também tem sido utilizada juntamente a naltrexona a fim de reduzir os sintomas da síndrome de abstinência de opioides (McCance-Katz, 2004; Center for Substance Abuse Treatment, 2004; Fiellin et al., 2006; Tanum et al., 2017). Mais recentemente, naltrexona tem sido usada para tratar alcoolismo, já que o sistema opioide pode estar envolvido na ação reforçadora do álcool (Goodman, 2008; O'Brien, 2005).

Uso potencial de plantas no tratamento da dependência: a *Passiflora incarnata* L.

Histórico de uso da *P. incarnata*

A investigação de plantas com alegado uso tradicional é uma estratégia valiosa para a obtenção de novos fármacos, uma vez que o uso prévio em humanos confere uma ideia preliminar da atividade e toxicidade dos seus compostos ativos (Elisabetsky et al., 1995; Alves and Fraga, 2009; Newman and Cragg, 2012). A busca de novas moléculas farmacologicamente ativas baseando-se nas propriedades terapêuticas, alegadas por usuários da medicina tradicional, parece ser

particularmente útil em doenças nas quais as bases fisiopatológicas não estão completamente esclarecidas, como no caso da dependência de substâncias. A Medicina Tradicional Chinesa há séculos é usada para tratar dependência de drogas (Shi et al., 2006; Min et al., 2007). No Ocidente, embora menos comum, também tem sido encontrado relatos de uso popular de plantas para tratar dependência de drogas (Rezvani et al., 2003; Carlini et al., 2006a; Badal et al., 2017). Exaustiva é a lista de fármacos utilizados hoje que possuem origem vegetal. Além disso, moléculas protótipos de várias classes de fármacos possuem origem vegetal, demonstrando a importância de estudos utilizando produtos naturais (Elisabetsky et al., 1995; Gilani and Rahman, 2005; Newman and Cragg, 2012).

Nesse contexto, destaca-se a *Passiflora incarnata* L., a qual possui vários usos tradicionais em diversos países, muitos destes coincidentes. A espécie *P. incarnata* L. pertence à família Passifloraceae e é formada por aproximadamente 520 espécies de plantas dicotiledôneas (Wohlmuth et al., 2010). A palavra Passiflora surgiu do latim “passio” porque em 1620 no Peru, um padre jesuíta espanhol quando viu a planta e sua flor a descreveu como símbolo da flagelação, coroação de espinhos e crucificação de Jesus (Kinghorn, 2001). Esta planta é encontrada principalmente na América Central e do Sul e algumas espécies ocorrem na América do Norte, Sudeste da Ásia e Austrália (Ulmer and MacDougal, 2004). É nativa da América do Norte, mais especificamente do leste dos Estados Unidos, porém, é cultivada em várias regiões da Europa, Ásia, África e Austrália como uma planta ornamental, bem como pelos seus usos medicinais (Dhawan et al., 2004). A espécie *Passiflora incarnata* é utilizada na medicina tradicional principalmente para tratar transtornos de ansiedade e insônia, mas também possui uma série de outros usos, tais como:

sedativo (América do Norte e África) (Dhawan et al., 2004, Neuwinger, 2000)(Neuwinger, 2000; Dhawan et al., 2004), analgésico, antiespasmódico, antiasmático, vermicida (Brasil) (Taylor, 1996), anticonvulsivante, tratamento da dismenorreia, da neuralgia (Turquia) e, interessantemente, para tratamento da dependência de opioides (Índia) (Ingale and Hivrale, 2010), entre outros usos (Miroddi et al., 2013).

Constituição química de *P. incarnata*

Em relação à constituição química da droga vegetal (folhas), muitos pesquisadores consideram que os seus compostos ativos ainda não tenham sido completamente identificados, mas considera-se que os flavonoides e, possivelmente os alcaloides sejam importantes no aspecto da concepção de um medicamento fitoterápico (Barnes et al., 2012). Os resultados da literatura demonstram que os vários constituintes ativos podem contribuir para os efeitos clínicos, ocorrendo mecanismos de sinergia (Miroddi et al., 2013). Os alcaloides indólicos que incluem: harmano, harmol, harmina, harmalol e harmalina são os constituintes minoritários desta planta, muitas vezes nem sendo detectáveis em certas amostras, e podem atuar como inibidores da monoamino-oxidase (Rehwald et al., 1994; Sampath et al., 2011). Os flavonoides apresentam uma variação qualitativa e quantitativa bastante considerável na composição química da matriz vegetal, dependendo de sua origem geográfica. No entanto, estes devem representar não menos que 1,5% dos compostos presentes nas folhas de *P. incarnata*, geralmente expressos como vitexina (Barnes et al., 2012). Dentre outros flavonoides presentes, especialmente C-glicosídeos, podemos citar: isovitexina, orientina, isorientina, canferol, apigenina, crisina, vicenina e lucenina.

Efeitos farmacológicos de *P. incarnata*

Apesar do longo histórico de uso, o mecanismo de ação desta planta ainda permanece pouco esclarecido. Alguns autores sugerem efeito do extrato sobre receptores GABA no SNC, sendo este o principal responsável pelo efeito depressor (Elsas et al., 2010). No entanto a literatura disponível sugere que os flavonoides presentes também tenham efeitos no SNC, por exemplo, para o flavonoide isoorientina é sugerida capacidade antioxidante e controle da liberação de citosina inflamatória (Yuan et al., 2016b), junto com o flavonoide orientina, além de antioxidante e anti-inflamatório, é descrito efeito anti-idade, neuroprotetor e efeito tipo antidepressivo (Lam et al., 2016). Para os flavonoides vitexina e isovitexina são descritos efeitos neuroprotetor (Abbasi et al., 2012; Santos et al., 2016), antioxidante (Fang An et al., 2015; Kim et al., 2005; Lee et al., 2015; López-Alarcón and Denicola, 2013; Srinivasan, 2014; Valko et al., 2007), anti-inflamatório (Borghetti et al., 2013; Flores et al., 2012; Huang et al., 2005; Kang et al., 2015; Lin et al., 2005; Melo et al., 2005; Reis et al., 2014), antineoplásico (Bhardwaj et al., 2015; Choi et al., 2006; Lee et al., 2012; Rinaldo and Field, 2003; Shochet et al., 2015; Vincent and Love, 2012), protetor contra doenças neurológicas e psiquiátricas (Can et al., 2013; Choi et al., 2014; Helms et al., 2011; Min et al., 2015; Wang et al., 2015), protetor cardiovascular (Dong et al., 2013; Ji Hoon Jeong et al., 2014; Lu et al., 2013), protetor contra doenças endócrinas e metabólicas (Choo et al., 2012; Schloms and Swart, 2014; Wei et al., 2015), efeito antiviral e antibiótico (Knipping et al., 2012; Quílez et al., 2010). No Brasil, diversos medicamentos fitoterápicos simples contendo extratos padronizados desta espécie e em associação com outras espécies vegetais, com indicação para o tratamento de insônia e transtornos de ansiedade, estão

registrados no Ministério da Saúde pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Ministério da Saúde e Anvisa, 2015), como: Sintocalmy® Aché, Seakalm® Natulab, Tensart® Ativus, Ritmoneuran® Kley Hertz, Pazine® Areze, Pasalix® Marjan, Calman® Ativus. Neste sentido, um extrato metanólico de *Passiflora incarnata* será empregado neste trabalho como amostra para testar o potencial antiaditivo desta planta.

Astrócitos

O SNC é constituído de diferentes células: neurônios e células da glia. São categorias amplas, as quais apresentam muitos tipos celulares que se diferenciam em sua estrutura, química e função (Bear et al., 2007).

A existência de sinalização bidirecional entre astrócitos e neurônios, revelou um papel importante e ativo dos astrócitos na fisiologia do sistema nervoso. Assim, um novo tipo de sinapse é descrito, a sinapse tripartite, onde os astrócitos trocam informações com elementos pré e pós-sinápticos, participando como elementos reguladores dinâmicos na neurotransmissão, sendo considerados como o terceiro elemento da sinapse (Perea and Araque, 2005; Perea et al., 2014).

Os astrócitos possuem um alto grau de plasticidade, cabendo-lhes inúmeras funções: modulação da plasticidade e direcionamento sináptico durante o desenvolvimento; produção de proteínas da matriz extracelular e de moléculas de adesão no SNC; modulação da transmissão sináptica, exercendo papel no processamento de informações no encéfalo; influenciam na formação e manutenção da barreira hematoencefálica; podem atuar como suporte energético neuronal, pelo estoque de glicogênio, que pode ser degradado fornecendo lactato aos neurônios;

tamponam níveis de íons, como K^+ e Na^+ e lactato, preservando a atividade neuronal; participam da remoção de neurotransmissores na sinapse, como GABA e glutamato; podem sintetizar e liberar glutatona; participam da resposta imune-encefálica (Jessen, 2004; Miguel-Hidalgo, 2009; Araque and Navarrete, 2010).

Proteína glial fibrilar ácida

A proteína glial fibrilar ácida (GFAP, do inglês *glial fibrilar acidic protein*) é uma proteína de filamentos intermediários do tipo III do citoesqueleto glial (Rodnight et al., 1997), com peso molecular aparente de 50kDA. Em sua estrutura, observam-se três regiões distintas: uma cabeça amino-terminal (básica), uma cauda carboxi-terminal (responsável pela ligação entre os monômeros) e uma porção central composta por uma extensa α -hélice, cuja sequência de aminoácidos é conservada em relação a outros tipos de proteínas componentes dos filamentos intermediários (Eng et al., 2000).

A GFAP é um marcador específico de astrócitos, sendo um dos principais antígenos utilizados para a identificação e estudo do comportamento astrocítico. É envolvida na diferenciação celular e na formação de fibras, na regulação da estabilidade estrutural e das respostas a lesões, e na plasticidade neuronal (Araque and Navarrete, 2010). Mudanças no conteúdo da GFAP são observadas quando há uma ativação glial em resposta à injúria (astroglíose), apresentando-se aumentada no tecido, pode ser interpretado como um sinal de astroglíose associada a condições de dano cerebral (Eng et al., 2000; Weber et al., 2013).

O tratamento crônico com drogas de abuso demonstrou afetar negativamente os astrócitos, resultando no aumento da expressão de GFAP ou alargamento dos

astrócitos (astroglíose) na AVT (Beitner-Johnson et al., 1993), NAcc, córtex pré-frontal, LC e núcleo do trato solitário em ratos (Miguel-Hidalgo, 2009; Amaral et al., 2016). Estes dados reforçam o proposto por Rönnbäck and Hansson (1988) de que os astrócitos podem estar contribuindo para a tolerância a morfina (Miguel-Hidalgo, 2009; Narita et al., 2006; Rönnbäck and Hansson, 1988a).

Proteína S100B

A família de proteínas ligantes de cálcio S100 é assim denominada, pois seus representantes são solúveis em solução 100% saturada de sulfato de amônio (Donato, 2001). A proteína S100B é uma das representantes dessa família, sendo uma proteína ligante de cálcio do tipo EF-hand (hélice-loop-hélice), com peso molecular de 21 kDa, não apresentam distribuição homogênea em todos os tipos celulares (Donato, 2003).

Esta proteína é produzida e secretada principalmente por astrócitos, possui ações intra e extracelulares, sobre neurônios e sobre outros astrócitos (Rothermundt et al., 2003). Tais efeitos são mediados, em parte, pela interação da S100B como receptor para produtos finais de glicação avançados (RAGE), um receptor multiligante, envolvido na transdução de estímulos inflamatórios e de diversos fatores neurotróficos e neurotóxicos (Donato, 2003, 2001; Donato et al., 2013). No desenvolvimento do cérebro e na sequência de ativação glial aguda em resposta à lesão, a proteína S100B atua como um fator neurotrófico e de sobrevivência neuronal. Em contraste, a superprodução de S100B por ativação glial pode levar à exacerbação da neuroinflamação e disfunção neuronal. Esta dualidade de ações da S100B, tanto reparadoras quanto degenerativas, é consistente com evidências clínicas da associação entre o aumento dos níveis de S100B e o resultado de lesão

cerebral (Van Eldik and Wainwright, 2003). A administração crônica de várias drogas (nicotina, anfetamina e morfina) elevou significativamente os níveis séricos da proteína S100B (Granstrem et al., 2006), reforçando o conceito de uso desta proteína como biomarcador.

OBJETIVOS

Esta dissertação será apresentada na forma de capítulos, que visam atingir os seguintes objetivos:

Capítulos I

- Fazer uma revisão na literatura das plantas com potencial terapêutico para o tratamento da drogadição e selecionar plantas com potencial antiaditivo para estudo experimental.

Capítulo II

- Avaliar o efeito antiaditivo de extrato padronizada de *Passiflora incarnata* L. em um modelo de dependência de morfina em camundongos;

- Avaliar o conteúdo de S100B e GFAP no córtex pré-frontal e hipocampo dos camundongos abstinentes à morfina (24h após a interrupção do tratamento com morfina);

- Avaliar efeito protetor do extrato de *Passiflora incarnata* no dano ao DNA no sangue de camundongos tratados com morfina;

PARTE II

Capítulo I

Plantas com potencial antiaditivo

Manuscrito a ser submetido ao *Journal of Ethnopharmacology*

Plantas com potencial antiaditivo

Lucas dos Reis Izolan ¹; Mariana Limberger ² Marcelo Dutra Arbo ³;

Eduardo Luis Konrath ⁴, Mirna Bainy Leal ^{1,2*}

¹Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Neurociências, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Sarmiento Leite, 500/107, Porto Alegre, RS, 90050-170, Brazil.

² Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais - Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Sarmiento Leite, 500/305, Porto Alegre, RS, 90050-170, Brazil.

³ Laboratório de Toxicologia (LATOX), Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Av. Ipiranga 2752/605B, 90610-000, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

⁴ Laboratório de Farmacognosia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rua Sarmiento Leite, 245 - Porto Alegre, RS, CEP 90050-170, Brazil.

* CORRESPONDING AUTHORS:

Prof. Dr. Mirna B. Leal

Departamento de Farmacologia - ICBS, UFRGS

Rua Sarmiento Leite, 500 sala 305

90050-170 - Porto Alegre, RS, Brazil

Tel.: 0055-51 3308 3183; FAX: 0055-51 3308 3121

E-mail: mirnablufgrs@gmail.com

RESUMO

O abuso de drogas é prevalente entre os indivíduos da sociedade moderna e está acompanhado de problemas sociais, psicológicos e físicos. Hoje em dia, a farmacoterapia usa estratégias farmacológicas racionais, pois, a retirada da droga normalmente segue-se de sinais e sintomas característicos. Como não existem estratégias farmacológicas totalmente satisfatórias para o tratamento da retirada de drogas, como tabaco, cocaína, opioides e álcool, o objetivo desta revisão é selecionar plantas que possam ser avaliadas em modelos de farmacodependência. A partir de um levantamento nas bases de dados: Pubmed, Science Direct, Lilacs, CAPES, Scielo e Google Scholar foram selecionadas 50 espécies de plantas como promissoras fontes de compostos com potencial antiaditivo. As plantas podem representar um importante tratamento alternativo para dependência química e busca por alívio dos sintomas da retirada.

Palavras-chave: plantas, dependência química, drogas de abuso, anti-dependência.

Survey of plants with antiaddictive potencial

ABSTRACT

Drug addiction is prevalent among individuals of modern society and is accompanied of social, psychological and physical problems. Nowadays, the pharmacotherapy uses rational pharmacological strategies since characteristic signs and symptoms usually follow the withdrawal of the drug. Treatment of withdrawal, caused by drugs such as tobacco, cocaine, opioids, and alcohol, presents unsatisfactory pharmacological strategy; therefore, the aim of this review is to select plants, which can be evaluated in animal models of pharmacodependence. From a survey in the databases: PubMed, Science Direct, Lilacs, CAPES, Scielo and Google Scholar were selected 50 species of plants as promising sources of compounds with antiaddictive potential. In this sense, plants could be an important alternative treatment for chemical dependence and search for withdrawal symptoms relieve.

Key words: plants, chemical dependence, drugs abuse, antiaddictive.

1. INTRODUÇÃO

O abuso e a dependência de drogas acentuou-se nos últimos anos. Segundo relatório da Organização das Nações Unidas sobre a prevalência do uso de drogas, no ano de 2015, 255 milhões de pessoas (5,3% da população mundial) fez uso de alguma droga ilícita, destes 29,5 milhões (0,6%) sofre de algum transtorno do uso de drogas (United Nations Office on Drugs and Crime, 2017). Em um estudo realizado para estimar a prevalência do uso de drogas nas maiores cidades do Brasil, verificou-se que 22,8% dos entrevistados já usaram algum tipo de droga na vida, sendo que 74,6% já fizeram uso de álcool, 44% de tabaco, 8,8% de maconha e 2,9% de cocaína (J.C.F. Galduróz et al., 2007). Outro estudo aponta que 32% da população brasileira ingere álcool moderadamente e 17% consome quantidades nocivas de álcool, o mesmo estudo revelou que 24% das tentativas de suicídio no Brasil estão relacionadas com consumo de álcool (Laranjeira et al., 2014).

A dependência de drogas é hoje vista como uma condição crônica com forte fator genético, sociocultural e de neurodesenvolvimento (Volkow and Morales, 2015b). A base neural para a dependência em drogas é a desregulação do sistema de neurotransmissão dopaminérgico pelo uso repetido de substâncias (Nutt et al., 2015b), ainda, por estudos de genética molecular foi possível identificar 18 mini circuitos diferentes que influenciam no sistema dopaminérgico (Koob and Volkow, 2016b). As drogas como álcool e estimulantes modulam o sistema nervoso central (SNC) diferentemente de drogas como a cannabis e nicotina (Nutt et al., 2015b), esta variedade de efeitos torna necessário o desenvolvimento de novos fármacos com múltiplos mecanismos (NIDA, 2012b).

Considerando ainda que as consequências adversas do abuso de drogas devem ser vistas não só do ponto de vista médico, mas também social e econômico, a busca por novos compostos antiaditivos é um investimento necessário (Babor et al., 2009). Os produtos naturais são uma importante fonte de novas substâncias químicas com potencial aplicabilidade terapêutica (Carlini et al., 2006b; Werneke et al., 2006). Portanto, o objetivo desta revisão foi a realização de um levantamento na literatura de plantas que poderiam ser empregadas como uma alternativa farmacológica para tratar a dependência de drogas.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão da literatura nas seguintes bases de dados: Pubmed, Science Direct, Lilacs, CAPES, Scielo e Google Scholar de artigos, revisões, e ensaios pré clínicos e clínicos, publicados até março de 2018, nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola. O Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas (CEBRID), livros sobre plantas medicinais e Fitoterapia também foram consultados.

As palavras chaves utilizadas foram: “dependence”, “drug abuse”, “antiaddictive properties” “alcoholism”, “withdrawal”, “hangover”, “morphine dependence”, “cocaine”, “alcohol”, “nicotine” cruzadas ou não com “natural products”, “plants”, “extracts” e suas correspondentes em português “dependência”, “abuso de drogas”, “antiaditivo”, “alcoolismo”, “síndrome de abstinência”, “ressaca”, “dependência de morfina”, “cocaína”, “álcool” “nicotina” “produtos naturais”, “plantas”, “extratos”.

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: plantas com potencial terapêutico antiaditivo com estudos em modelos animais e clínicos, demonstrando

potencial atividade sobre a dependência, tolerância e síndrome de abstinência de álcool, nicotina, cocaína, opioides, anfetaminas, canabis e benzodiazepínicos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As plantas encontradas nesta revisão bibliográfica com uso potencial no tratamento da dependência e síndrome de abstinência a drogas estão reunidas na tabela 1. Conforme o esperado, o número de estudos encontrados foi limitado, sugerindo que há necessidade de mais ensaios para que se possa explorar melhor o potencial terapêutico que as plantas oferecem, bem como fazer o uso seguro das mesmas. Todas as plantas citadas já possuíam uso popular relatado para outras transtornos do SNC.

Tabela 1 Plantas com atividade sobre a dependência e síndrome de abstinência a drogas com especificação da família, uso popular, ocorrência, propriedades farmacológicas, análise fitoquímica, droga para a qual possui estudo e referências bibliográficas.

| Espécie | Família | Nome(s) popular(es) | Uso popular | Ocorrência | Propriedades farmacológicas | Compostos químicos | Droga de abuso para a qual possui estudo | Referências Bibliográficas |
|-------------------------------------|----------------|--------------------------------|---|---|---|--------------------|--|--|
| <i>Aconitum carmichaeli</i> Debx. | Ranunculaceae | "fuzi", acônito, Aconiti tuber | analgésico, anti-reumático e para indicações neurológicas | Leste da Ásia, Rússia oriental | antinocicepção por receptores kappa-opioides, | mesacotina | morfina | Shu <i>et al.</i> , 2006; Wu <i>et al.</i> , 2011 |
| <i>Areca catechu</i> L. | Areaceae | Palmeira de betel | _____ | Oceania e África | Inibição da enzima monoamina oxidase A | _____ | morfina | Kumarnsit <i>et al.</i> (2005) |
| <i>Bacopa monnieri</i> (L.) Wettst. | Plantaginaceae | "brahmi" water hyssop | desordens de memória, insônia, epilepsia, problemas de cognição | Sul e leste da Índia, Austrália, Europa, África, Ásia, norte e sul da América | inibição da síntese de NO, vias serotoninérgica, dopaminérgica e adenosinérgica | bacoside A3 | Morfina | Rauf <i>et al.</i> , 2014 |
| <i>Berberis vulgaris</i> L. | Berberidaceae | Uva-espim | Tônico, antimicrobiano, antipirético, antiemético, antiprurítico, abstinência em ópio | Ásia, Europa | Antagonismo NMDA | berberina | morfina | Nassiri-Asl <i>et al.</i> , 2007; Imenshahidi <i>et al.</i> , 2014 |

| | | | | | | | | |
|--|---------------|--|--|---------------------------------------|--|---|----------------------------|--|
| <i>Benincasa hispida</i> (Thunb.) Cogn. | Cucurbitaceae | Melão de inverno, melão chinês | Epilepsia e desordens nervosas | Índia | — | — | Morfina | Grover et al., 2000 |
| <i>Brugmansia arborea</i> (L.) Sweet | Solanaceae | "misha oso", "misha toro", "misha galga" | uso ritual, externamente como analgésico, antireumático, descongestionante e antiespasmódico | Andes peruanos | atividade anticolinérgica | atropina, escopolamina e nor-hioscina | morfina | Capasso & de Feo, 2003. |
| <i>Coptis japonica</i> (Thunb.) Makino | Ranunculaceae | — | Anti-inflamatório, dor de estômago, antibiótico | Leste da Ásia, Japão | Inibição do aumento da expressão de c-fos e p-CREB durante a dependência psicológica | Protoberberina alcaloides, coptisina | morfina | Kwon et al., 2008; Lee et al., 2003 |
| <i>Corydalis ambigua</i> Cham. & Schltl. | Papaveraceae | "yan hu suo", corídalos | propriedades sedativas, neurolépticas e analgésicas | China | ação nos receptores de DA | I-THP | Cocaína, morfina | Mantsch et al., 2007; Wang & Mantsch, 2012. |
| <i>Crocus sativus</i> L. | Iridaceae | Açafrão | depressão e sedação | Ásia central | ação no sistema opioide, reduz os níveis extracelulares hipocámpais de glutamato e aspartato | Crocina, safranina, picrocrocina glicosídeo | morfina | Hosseinzadeh & Jahanian, 2010 |
| <i>Cuminum cyminum</i> Linn. | Apiaceae | Cominho | Tratamento de diarreia, dor de dente e epilepsia | Leste do mediterrâneo até sul da Ásia | Ação sob o receptor GABA-A | Ácido petroselinico, cuminaldeído e γ -terpeneno | morfina | Haghparast, 2008 |
| <i>Delphinium denudatum</i> Wall. | Ranunculaceae | "jadwar" | envenenamento por acônito, doenças cerebrais, infecção fúngica e dor de dente | cordilheira ocidental do Himalaia | atividade bloqueadora dos receptores nicotínicos | metilconitina | morfina | Rahman et al., 2002; Zafar et al., 2002. |
| <i>Ferula gumosa</i> Boiss | Apiaceae | — | ação antiespasmódica, expectorante e anticonvulsante | Ásia central | atividade através de receptores opioides | terpenóides | morfina | Ramezani et al., 2001. |
| <i>Hypericum perforatum</i> L. | Hypericaceae | Erva-de-São-João | depressão leve a moderada | Europa e Ásia | modulação dos níveis de 5-HT, DA, NA, GABA e glutamato. Modulação dos receptores opioides | hipericina e hiperforina | álcool nicotina e opioides | Rezvani et al., 2003; Catania et al., 2003. Coskun et al., 2006; Khan et al., 2013, Feily & Abbasi, 2009 |
| <i>Kelussia odoratissima</i> Mozaff. | Apiaceae | "Karafs-e-koohi" | Hipertensão e inflamação | Iran ocidental | Bloqueio de canais de cálcio sensíveis a voltagem | Z-ligustilide | morfina | Rabbani et al., 2012 |

| | | | | | | | | |
|---|---------------|------------------------------------|--|-------------------------------------|--|--|-----------------|---|
| <i>Matricaria chamomilla</i> L. | Asteraceae | Camomila | efeitos sedativo, espasmolítico e antiinflamatório | Europa | ação inibitória fosfodiesterase. Ligação a receptor BZD | flavonoides, apigenina e camazuleno | morfina | Gomaa et al., 2003. |
| <i>Marrubium vulgare</i> L. | Lamiaceae | marroio | Analgésico, antitusivo, anticonvulsivante | Portugal | Relaxante muscular, atividade opioide | Marrubiin, luteolina, ácido marrubiinico | morfina | Hosseinzadeh et al., 2007; Meyre-Silva and Cechinel-Filho, 2010 |
| <i>Mentha longifolia</i> L. | Lamiaceae | Hortelã silvestre, menta silvestre | _____ | Europa, Ásia e África | Agonista parcial de receptores opióides | Alcaloides e flavonoides | morfina | Hosseinzadeh et al, 2011 |
| <i>Melissa officinalis</i> L. | Lamiaceae | Erva-cidreira-verdadeira | Calmante, antiespasmotica, | Europa | Redução da atividade da serotonina, ligação a neuroreceptores GABA-A | Flavonoides | morfina | Miladi Gorji et al., 2008 |
| <i>Millettia pulchra</i> Kurz var. <i>typica</i> Dunn | Fabaceae | Yulangsán | Disfunção nervosa | China | Interfere na produção de óxido nítrico e modula neurotransmissores monoaminérgicos | polissacarídeos | morfina | Chen et al., 2014 |
| <i>Mitragyna speciosa</i> Korth | Rubiaceae | "kratom", "biak-biak" | dor, tosse, diarreia e fadiga | Tailândia e Malásia | atividade no SNC via neuroreceptores opióides e α -2 adrenérgicos | mitraginina | Álcool, morfina | Kumarsit et al., 2007; Cheaha et al., 2017 White et al., 2018 |
| <i>Morinda citrifolia</i> L. | Rubiaceae | "noni", "all", "nono Taiti" | Diabetes, hipertensão, artrite, infecção, úlcera gástrica, depressão, câncer, má digestão, problemas nas veias e dependência em drogas | Sudeste da Ásia e Austrália | Atividade anti dopaminérgica e noradrenérgica | scopoletina e rutina | álcool | Pandy et al, 2014; Khan & Pandey, 2016 |
| <i>Nepeta glomerulosa</i> Boiss | Lamiaceae | _____ | antitussígeno | Ásia, América e Europa | indução de relaxamento muscular e diminuição das funções motoras | alcalóide, saponina e óleos | morfina | Hosseinzadeh & Ziaee, 2006. |
| <i>Nigella sativa</i> L. | Ranunculaceae | Cominho preto | /Anti-histamínico, anti-hipertensivo, analgésico, anti-inflamatório, hipoglicémico, antibacteriano, antifúngico, antitumoral, nefro e hemato protetor. | Mediterrâneo, Paquistão, Índia, Irã | Inibe a superprodução de óxido nítrico, diminui o estresse oxidativo intracelular | timoquinona e ácidos graxos | morfina | Abdel-Zaher et al., 2010 |
| <i>Otostegia persica</i> (Burm.)Boiss | Lamiaceae | golder | Tratamento de diabetes, artrite, desconforto gástrico, dor de cabeça, reumatismo, sedativo, regulador da pressão sanguínea e hiperlipidemia | Sul e sudeste do Iran | _____ | flavonoides | morfina | Hajhashemi et al, 2004 |

| | | | | | | | | |
|---|----------------|--------------------------------------|---|---------------------------------------|--|---|---|---|
| <i>Panax ginseng</i> C.A.Mey. (raiz selvagem) | Araliaceae | Ginseng selvagem, Ginseng coreano | Antidepressivo, ansiolítico | Coreia | Supressão dos precursores da dopamina | saponinas | morfina | Lee et al. 2011a, b |
| <i>Panax ginseng</i> (cultivado) | Araliaceae | Ginseng vermelho coreano | Antidepressivo, ansiolítico, tônico | Coreia | Inibe a liberação de corticosterona, aumenta os níveis de dopamina e tirosina hidroxilase no núcleo central da amígdala e área tegmental ventral | saponinas | Álcool, morfina | Zhao et al., 2014; Yayeh et al., 2016 |
| <i>Papaver rhoeas</i> L. | Papaveraceae | "red-poppy", "corn-poppy", "amapola" | inflamação, diarreia, distúrbios do sono, tosse, analgesia e dependência de opioide | Irã e outras regiões do mundo | atividade opioide, anti-dopaminérgica e anti-colinérgica | roeadina, ácido roeádico, ácido papavérico, roeagenina e antocianinas | morfina | Pourmotabbe et al., 2004. |
| <i>Passiflora incarnata</i> L. | Passifloraceae | Passiflora, maracujá | distúrbios do sono, agitação, estresse nervoso e ansiedade | Estados Unidos e América | efeito ansiolítico | incerteza quanto aos responsáveis pela atividade | Opioides, álcool, anfetamina, cannabis, benzodiazepínicos | Akhondzadeh et al., 2001; Dhawan et al., 2002a; Dhawan et al., 2002b; Schunck et al., 2017; Dhawan et al., 2003; Capasso & Sorrentino, 2005 |
| <i>Peganum harmala</i> L. | Nitrariaceae | Syrian rue | Abortivo e alucinógeno | Mediterrâneo oriental, leste da Índia | Inibição da monoamina oxidase, interação com receptores opióides e alfa-2-adrenérgicos | harman and harmine | morfina | Khalili et al., 2010; Aricioglu-Kartal et al., 2003; Monsef et al., 2004 |
| <i>Physalis alkekengi</i> L. | Solanaceae | Lanterna chinesa, cereja de inverno | Doenças do trato urinário e renal, gota, reumatismo, anti-inflamatório, analgésico, diurético, antibiótico, antimotilic, tratamento para malária e sífilis. | Ásia e sul da Europa | Antinocicepção possivelmente via ação nos receptores GABA-A | Withanolides | ópio | Ghari et al., 2008 |
| <i>Pimpinella anisum</i> L. | Apiaceae | Anis, erva-doce | epilepsias | Iran, Índia, Turquia | Modulação de GABA-A | — | morfina | Sahraei et al, 2002 |
| <i>Piper methysticum</i> Forst | Piperaceae | Kava-kava | tratamento de insônia e ansiedade | Pacífico ocidental | Inibição de isoformas da citocromo p450, inibição reversível da monoamina oxidase B, | Kavapironas, kavalactonas | Álcool, tabaco, cocaína, heroína | Steiner, 2001; Seitz et al., 1997; Groth-Marnat et al., 1996 |
| <i>Pistacia vera</i> | Anacardiaceae | Pistache, pistáchio | Dor de cabeça | Iran | Receptores opióides | — | morfina | Haghparast et al., 2006; Parvardeh et al., 2002 |

| | | | | | | | | |
|---|----------------|--|---|--|---|---|-------------------|--|
| <i>Polygala telephioides</i> Willd. | Polygalaceae | _____ | Desintoxicação por envenenamento com heroína | China | Farmacologia desconhecida | Esteres oligossacarídeos, benzofenona C-glucosido | morfina | Egashira et al., 2006 |
| <i>Portulaca oleracea</i> L. | Portulacaceae | beldroega comum, baldroega, onze-horas e salada-de-negro | Diurético, vermífugo, antitussivo, analgésico e anti refluxo gastrico | Oriente | Ativação benzodiazepínica via neuroreceptores GABA | flavonoides | morfina | Karimi et al., 2008 |
| <i>Pueraria lobata</i> (Willd.) | Fabaceae | Puerária, kudzu | aliviar a intoxicação e ressaca de alcoólatras | China | antagonista fraco dos receptores BZD. Modula atividade de via fisiológica catalisada por ALDH-2 | puerarina, daidzina, daizeína | Alcool | Rezvani et al., 2003; Werneke et al., 2006. Penetar et al., 2015 |
| <i>Rhodiola rosea</i> L. | Crassulaceae | Raiz dourada | aumento da força, produtividade, suportar diferença de pressão atmosférica, depressão | Ártico, montanhas da Ásia Central, Montanhas Rochosas, montanhas da Europa | Modulação da expressão e atividade de receptores monoaminérgicos | Salidroside, rosavina, rosarina, tyrosol, | nicotina, morfina | Brown et al., 2002; Mattioli & Perfumi, 2011; Mannucci et al, 2012; Titomanlio et al., 2014; Mattioli & Perfumi, 2011; Mattioli et al., 2012 |
| <i>Rosmarinus officinalis</i> L. | Lamiaceae | Alecrim | antiespasmódico, antimicrobiano, para dismenorréia. Ação diurética, hiperglicêmica e antioxidante. Atividade hepatoprotetora e antimutagênica | em muitas partes do mundo | interação com sistema opioide. Interação com sistema GABA | flavonoides, taninos e saponinas | morfina | Hosseinzadeh & Nourbakhsh, 2003. |
| <i>Scutellaria baicalensis</i> Georgi | Lamiaceae | Caveira baikal | desordens de memória, ansiedade | Sibéria, Mongólia, Rússia, China e Coreia | Modulação do funcionamento dos receptores dopaminérgicos | Baicalina, baicaleína, | morfina | Yun & Jung, 2014 |
| <i>Salvia leriifolia</i> Benth. | Lamiaceae | _____ | ações antimicrobiana e hipoglicemiante | Irã | atuação no complexo receptor GABA/BZD | saponinas e taninos | morfina | Hosseinzadeh & Lary, 2000. |
| <i>Salvia miltiorrhiza</i> Bunge | Lamiaceae | "dan shen" | ações antimicrobiana e hipoglicemiante | China | mecanismo via adenosina | incerteza quanto aos responsáveis pela atividade | morfina | Hosseinzadeh & Lary, 2000. |
| <i>Sinomenium acutum</i> var. <i>cinereum</i> (Diels) Rehder & E.H.Wilson | Menispermaceae | _____ | _____ | China, norte da Índia, Japão, Nepal e norte da tailandia | Diminuição dos níveis de histamina encefálicos | Sinomenina | morfina | Mo et al., 2006 |
| <i>Stachys byzantina</i> C. Koch | Lamiaceae | Orelha de lebre, pulmonária | antibactericida | Turquia, Armênia, Iran | _____ | Flavonoides, taninos | morfina | Hosseinzadeh et al. 2008 |

| | | | | | | | | |
|---|----------------|---|---|---------------------------|--|--|-----------------------------------|---|
| <i>Stephania tetrandra</i> S. Moore | Menispermaceae | "fang ji" | propriedades sedativa, neuroléptica e analgésica | China | ação nos receptores de DA | I-THP | cocaína | Mantsch et al., 2007. |
| <i>Tabernanthe iboga</i> (L.) Nutt. | Apocynaceae | iboga, árvore-da-sabedoria | usada em cerimônias religiosas e ritos de iniciação. Contra dependência de nicotina, cocaína, álcool e opioides | oeste Africano | bloqueio da liberação de DA no núcleo accumbens. Interação com sistemas serotoninérgico, opioidérgico, GABAérgico e glutamatérgico | ibogaína | álcool, cocaína, tabaco, opioides | Alper et al., 1999; Rezvani et al., 2003; Werneke et al., 2006; Leal et al., 2003 |
| <i>Trachyspermum ammi</i> [L.] Sprague sin. <i>Carum copticum</i> (L.) C. B. Clarke | Apiaceae | Ajwain, ajowan | Desordens gastrointestinais e nervosas, flatulência e cólicas | Índia, Iran, Egito | Potenciação de neurotransmissão GABA, supressão de receptores para glutamato e/ou supressão da via do óxido nítrico | Flavonoides | morfina | Hossein et al., 2006; Jaffari et al., 2004; Ghannadi et al., 2012 |
| <i>Valeriana officinalis</i> L. | Caprifoliaceae | Valeriana, erva-de-amassar, erva-dos-gatos, erva-de-são-jorge | sedação, insônia, ansiolíticos, tranquilizantes, anticonvulsivantes | Europa e Ásia | Agonista GABA-A | ácido valérico | morfina | Sharifzadeh et al., 2006 |
| <i>Withania somnifera</i> Dunal | Solanaceae | "ashwagandha", ginseng indiano | Insonia, ansiedade, estresse | Índia, Nepal, China Yemen | Ação nos neuroreceptores GABA-A, μ -opioides | Witaferina A | morfina, álcool | Ruii et al, 2013; Peana et al 2014; Spina et al, 2015, |
| <i>Zhumeria majdae</i> Rech. f. & Wendelbo | Lamiaceae | "Mohrekhosh" | Propriedades antissépticas, dor de estomago, diarreia, dores em geral | Sul do Iran | Efeitos tipo benzodiazepínicos, relaxante muscular, via do AMPc | Linalool α -pineno, camfora e borneol | morfina | Hosseinzadeh et al. 2007 |
| <i>Zingiber officinale</i> Roscoe | Zingiberaceae | gingibre | culinária, perda de apetite, membros frios, diarreia, vômitos e dor abdominal | Java, Índia, China | bloqueador de canais do tipo L para o ion Ca ²⁺ | gingerols, shogaols, paradols, zingerona | morfina | Darvishzadeh-Mahani et al., 2012 |

***Aconitum carmichaeli* Debx.**

Estudos em animais sugerem que *Aconitum carmichaeli* induz antinocicepção indiretamente pela ativação dos receptores kappa-opioides, através de uma maior liberação de dinorfina na medula espinhal, podendo inibir o desenvolvimento de tolerância à morfina. O extrato também tem capacidade de reduzir o

condicionamento ao local induzido por morfina em ratos (Shu et al., 2006; Wu et al., 2011).

A ignavina, um alcaloide diterpênico da *A. carmichaeli*, mostrou potencial modulador alostérico dos receptores mu-opioides, sugerindo uma futura aplicação no tratamento à dependência de morfina (Ohbuchi et al., 2016).

***Areca catechu* L.**

A castanha da palmeira de betel (*Areca catechu* L.) costuma ser mastigada por nativos do leste da Ásia devido a suas propriedades psicoativas, podendo gerar dependência. Uma fração diclorometano do extrato das castanhas foi testada na síndrome de abstinência a morfina precipitada por naloxona e retardou o início dos pulos e reduziu o número total de pulos significativamente. O autor sugere que estes resultados se devem aos alcaloides presentes na fração do extrato, que possuem propriedades de inibir a enzima monoaminoxidase-A (MAO-A), aumentando assim a disponibilidade de monoaminas (serotonina/noradrenalina) no encéfalo (Kumarnsit et al., 2005).

***Bacopa monnieri* (L.) Wettst.**

No subcontinente indiano, a espécie *Bacopa monnieri* (L.) Wettst., uma reconhecida planta da medicina ayurvedica, vem sendo utilizada para tratamento de diversos transtornos como de memória, insônia, epilepsia e outros. Já foi reportado que o extrato metanólico de *B. monnieri* inibe a tolerância e a analgesia a morfina em usuários crônicos, efeito atribuído ao seu principal constituinte, o bacoside A3. O mecanismo de ação ainda é desconhecido, podendo ser multifatorial, pelas vias da inibição da síntese de NO, vias serotoninérgica, dopaminérgica e adenosinérgica (Rauf et al., 2014).

***Berberis vulgaris* L.**

Os extratos aquoso e metanólico da fruta uva-espim ou bérberis (*Berberis vulgaris* L.) tem comprovada ação reduzindo a síndrome de abstinência a morfina e também a atividade locomotora dos animais tratados (Nassiri-Asl et al., 2007). O extrato aquoso da fruta também foi capaz de diminuir a preferência por morfina. Esta fruta apresenta em sua constituição o alcaloide berberina, ao qual sugere que exerça antagonismo sobre receptores NMDA, sendo este o possível alvo farmacológico do extrato (Imenshahidi et al., 2014).

***Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn.**

O suco fresco de *B. hispida* é utilizado na medicina Ayurveda para tratamento de epilepsia e transtornos nervosos. Grover e colaboradores (2000) testaram o suco fresco dos frutos de *B. hispida* via oral na redução dos sinais da síndrome de abstinência e desenvolvimento de dependência a morfina em camundongos. A administração do suco foi eficaz em reduzir o “jumping” induzido por naloxona, reduziu o número de bolos fecais e preveniu camundongos de desenvolverem dependência a morfina quando administrado em conjunto com o suco. Não foram realizados estudos relacionados ao possível mecanismo de ação ou constituição química dos constituintes do suco desta espécie (Grover et al., 2000).

***Brugmansia arborea* (L.)**

Os mecanismos pelos quais os alcaloides de *Brugmansia arborea* (L.) Sweet controlam os sintomas de retirada de morfina ainda não são esclarecidos, pois os extratos metanólico e aquoso de *B. arborea* demonstraram afinidade por diversos receptores (5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT2C, D1, D2, α 1, and α 2) em testes *in vitro*. Ademais, os alcaloides presentes na planta, atropina, escopolamina e nor-hioscina,

são antagonistas colinérgicos, que inibem a liberação de acetilcolina e consequente sinais de abstinência (Capasso and de Feo, 2003; Mattioli et al., 2012a).

***Coptis japonica* (Thunb.) Makino**

O extrato de *Coptis japonica* (Thunb.) Makino foi testado no modelo de condicionamento de preferência a local com morfina, além de testar a expressão do fator de transcrição p-CREB, essencial na aprendizagem e memória. O pré-tratamento com o extrato antes de cada treino inibiu significativamente a preferência pelo lado pareado à morfina, bem como manteve os níveis normais de p-CREB em relação ao grupo tratado somente com morfina. Em outro estudo, a expressão da proteína c-fos, necessária na transcrição gênica, foi mensurada no mesmo modelo e o tratamento prévio com extrato de *C. japonica* manteve os níveis normais de c-fos. Acredita-se que a coptisina seja responsável pelas ações farmacológicas do extrato (Kwon et al., 2008; Lee et al., 2003).

***Corydalis ambigua* Cham. & Schltl. e *Stephania tetrandia* S. Moore**

Tetrahidropalmatina (THP) é um alcalóide isoquinolínico tetrahidroprotoberberínico, sendo um constituinte ativo de preparações de *Corydalis ambigua* Cham. & Schltl. e *Stephania tetrandia* S. Moore. O isômero levógiro de THP aparece como contribuinte para muitos dos efeitos terapêuticos dessas preparações e o mesmo purificado, tem aprovação do governo chinês para uso medicinal. O perfil farmacológico desse isômero, o qual inclui baixa afinidade antagonista dopaminérgica D₂ e alta afinidade de ligação pelos receptores D₁, sugere que ele pode ser útil no tratamento da dependência. A caracterização dos efeitos farmacológicos desse isômero pode fornecer conhecimento sobre perfis de

drogas e/ou combinações que podem ser eficazes para o manejo da dependência de cocaína (Mantsch et al., 2007; Wang and Mantsch, 2012).

***Crocus sativus* L.**

O açafrão, condimento de cor laranja amplamente conhecido e muito utilizado na culinária mediterrânea, é extraído dos estigmas da flor da planta *Crocus sativus*, o composto que lhe confere a característica cor laranja é o carotenoide crocina e seu aroma característico é devido a outro constituinte majoritário o safranal. Os extratos aquoso e etanólico do estigma das flores de *C. sativus* reduzem o comportamento de jumping induzido pela síndrome de retirada de morfina e a ambulação em campo aberto, a crocina tem o mesmo efeito, porém sem a redução da ambulação. O safranal, ao contrário, intensificou os comportamentos relacionados com a síndrome de retirada de morfina levando até a morte (Hosseinzadeh and Jahanian, 2010).

***Cuminum cyminum* Linn.**

O cominho, *Cuminum cyminum*, amplamente utilizado na culinária, tem aplicações na medicina iraniana antiga, estudos em animais mostraram que o óleo essencial de *C. cyminum* se liga ao receptor GABA-A (Sayyah et al., 2002). O óleo essencial foi testado por Haghparast e colaboradores (2008) em camundongos dependentes de morfina. Eles observaram que os comportamentos relacionados à abstinência de morfina foram reduzidos de forma dose dependente e também houve redução na tolerância à analgesia induzida pela morfina.

***Delphinium denudatum* Wall.**

Uma redução na severidade da síndrome de abstinência ao ópio foi observada nos grupos de animais tratados com extrato alcoólico de *Delphinium denudatum* e morfina (Rahman et al., 2002). Porém, mais estudos são necessários

para confirmar esta atividade, bem como seu mecanismo de ação, antes de considerar o extrato dessa planta como um promissor tratamento de pacientes dependentes de opioides (Zafar et al., 2002).

***Ferula gummosa* Boiss**

Extrato das partes aéreas de *Ferula gummosa* Boiss têm demonstrado uma potente e dose-dependente atividade antinociceptiva, a qual foi inibida por pré-tratamento com naloxona, sugerindo que a atividade antinociceptiva foi mediada através de receptores opioides. O extrato possui componentes que podem aliviar a síndrome de abstinência à morfina. Esses achados podem ser valiosos na busca de compostos isolados que tenham efeito inibitório na dependência da morfina (Ramezani et al., 2001).

***Hypericum perforatum* L.**

O extrato de *H. perforatum* demonstrou capacidade de reduzir os sintomas de retirada de opioides e tal efeito pode estar relacionado a ação direta sobre neuroreceptores opioides que confere ao extrato sua capacidade antidepressiva (Feily and Abbasi, 2009a; Khan et al., 2014)

Acredita-se que devido à semelhança na patogênese da depressão e do alcoolismo e tendo em vista as propriedades antidepressivas do *H. perforatum*, a modulação da neurotransmissão poderia ser o mecanismo responsável pela redução da ingestão de álcool em ratos tratados com extratos da planta (Coskun et al., 2006a; Rezvani et al., 2003). Estudos também indicam que a administração de extratos de *H. perforatum* pode atenuar os sintomas somáticos da retirada de nicotina. No entanto, estudos adicionais são necessários para esclarecer se a

utilização dessa planta pode auxiliar na retirada do tabaco em seres humanos (Catania et al., 2003; Ruedeberg et al., 2010).

***Kelussia odoratissima* Mozaff.**

A planta endêmica do Irã, *Kelussia odoratissima*, é utilizada na medicina tradicional para tratar hipertensão e inflamação, pois o principal constituinte do óleo essencial da planta é o furano z-ligustilídeo (85.9%) que tem propriedades bloqueadoras de canais de cálcio dependentes de voltagem. Acredita-se que esta mesma propriedade farmacológica seja responsável pelo alívio dos sinais de abstinência a morfina quando em tratamento crônico com o óleo essencial, porém a tolerância à morfina não foi afetada (Rabbani et al., 2012).

***Matricaria chamomilla* L.**

Recentemente tem sido demonstrado que *Matricaria chamomilla* contém flavonoides com atividade tipo benzodiazepínico e ação inibitória sobre a fosfodiesterase, conduzindo ao aumento dos níveis de AMPc. Gomaa et al. (2003) demonstraram que a co-administração repetida do extrato de *M. chamomilla* com morfina diminuiu significativamente a frequência dos sinais da síndrome de retirada (Gomaa et al., 2003). Também, a diminuição do peso, observada em animais tratados com naloxona, foi inibida por co-administração crônica desse extrato com morfina (Gomaa et al., 2003). A hipótese sugerida foi, portanto, que *M. chamomilla* pode inibir a dependência de morfina pelo mesmo mecanismo relatado para outros inibidores da fosfodiesterase como: 3 isobutil-metilxantina, nefiracetam ou rolipram (Gomaa et al., 2003).

***Marrubium vulgare* L.**

Marrubium vulgare é uma planta endêmica de Portugal, que apresenta em sua fitoquímica o abundante diterpeno marrubiina, com atividades analgésicas comprovadas possivelmente via receptores opioides. Em um estudo, os extratos aquoso e hidroalcolico de *M. vulgare* foram capazes de reduzir o comportamento de “jumping” em camundongos dependentes de morfina, este efeito é em parte atribuído à atividade relaxante do extrato. Os compostos ácido marrubiinico e luteolina, também presentes no extrato de *M. vulgare*, mostraram atividade como relaxante muscular (Hosseinzadeh et al., 2007c; Meyre-Silva and Cechinel-Filho, 2010).

***Mentha longifolia* L.**

Os efeitos dos extratos aquoso e etanólico de *M. longifolia* foram testados em um modelo de dependência à morfina. Ambos os extratos foram capazes de diminuir a síndrome de abstinência, porém com diminuição de parâmetros motores. A análise fitoquímica apontou a presença de alcaloides e flavonoides (Hosseinzadeh et al., 2011).

***Melissa officinalis* L.**

Melissa officinalis, popularmente conhecida como erva-cidreira-verdadeira, da família Lamiaceae é utilizada como calmante. Em sua composição química foram detectados muitos terpenos, responsáveis pelo forte aroma, e flavonoides, relacionados com efeitos antioxidantes. Investigando as propriedades do extrato aquoso da planta em modelo de dependência à morfina, houve redução dose dependente significativa dos sinais de abstinência à morfina induzidos por naloxona. Sugeriu-se que a atividade antiaditiva do extrato pode estar relacionada a ação nos

receptores GABA_A e no sistema serotoninérgico (Miladi Gorji et al., 2008; Shakeri et al., 2016).

***Millettia pulchra* Kurz var. *typica* Dunn**

Esta espécie também conhecida como Yulangsan ou Longyanshen, atenuou os sinais de abstinência em morfina induzido por naloxona em ratos dependentes. O polissacarídeo presente na planta demonstrou ter efeitos moduladores sobre a síntese de NO e expressão de NO sintase, bem como modulou os níveis de neurotransmissores monoaminérgicos na VTA, hipocampo e núcleo accumbens (Chen et al., 2014)

***Mitragyna speciosa* Korth**

A planta *Mitragyna speciosa* tem chamado atenção devido à alegação de que poderia inibir os sintomas de retirada que se seguem na cessação do consumo crônico de álcool e prevenir o uso em pacientes pós-tratamento (Kumarnsit et al., 2007). Um extrato de *M. speciosa* rico em alcaloides foi testado na síndrome de abstinência à morfina, ao qual reduziu significativamente o número de pulos induzido por naloxona em ratos (Cheaha et al., 2017).

Atualmente *M. speciosa* está banida em alguns países como Tailândia e Malásia, além do que, os componentes da planta mitraginina e 7-hidroxitritraginina são cotados para classe I pelo DEA (do inglês: *Drug Enforcement Administration*), juntamente com heroína, e cannabis. Os órgãos governamentais alegam que a planta e seus componentes são potenciais drogas de abuso e podem levar a tolerância e síndrome de abstinência quando são consumidos (Halpenny, 2017; White, 2018).

***Morinda citrifolia* L.**

O extrato metanólico dos frutos verdes de *M. citrifolia* reverteu de maneira eficaz o condicionamento de preferência ao local pareado com o consumo de etanol, e também facilitou a extinção da mesma preferência, porém seu mecanismo de ação ainda é desconhecido (Khan and Pandey, 2016).

***Nepeta glomerulosa* Boiss.**

Estudos indicam que o extrato aquoso das partes aéreas de *Nepeta glomerulosa* reduziu os sinais de retirada de morfina de forma dose-dependente. Esses extratos causaram redução da atividade locomotora, semelhante aos efeitos do diazepam. Ainda não se conhece o mecanismo de ação do extrato, porém, relaxamento muscular e diminuição de funções motoras podem ser alguns dos mecanismos possivelmente envolvidos no modo de ação na diminuição da síndrome de retirada da morfina (Hosseinzadeh and Ziaee, 2006). Estudos mais recentes acrescentam que o extrato etanólico é capaz de reduzir a superprodução de NO em camundongos abstinentes de morfina (Rahmati and Beik, 2017)

***Nigella sativa* L.**

A modulação da superprodução de NO parece ser uma forma eficiente de tratamento em animais no modelo de dependência de morfina. O óleo essencial da espécie *Nigella sativa* além de inibir a superprodução de NO diminuiu os níveis de malondialdeído (marcador de estresse oxidativo) intracelulares no cérebro de camundongos com administração conjunta com morfina (Abdel-Zaher et al., 2010).

***Otostegia persica* (Burm.) Boiss**

O extrato hidroetanólico da erva iraniana *Otostegia persica*, reduziu significativamente os sintomas da abstinência a morfina induzido por naloxona: “jumping”, “rearing”, diarreia, piloereção, tremor e ptose. O extrato hexânico só inibiu

a diarreia, mas não teve nenhum efeito sobre os outros sinais de abstinência neste modelo. O autor sugere que sejam os flavonoides (morina, quercetina, kaempferol, isovitexina) os responsáveis pelo efeito do extrato hidroetanólico, porém os mecanismos específicos ainda são desconhecidos (Hajhashemi et al., 2010; Sadeghi et al., 2014; Tabatabai et al., 2014).

***Panax ginseng* C.A.Mey.**

Ginseng selvagem (*Panax ginseng*) tem demonstrado efeitos do tipo ansiolítico e antidepressivo bem como diminuição dos comportamentos associados à retirada de morfina, comportamentos estes mediados pela sensibilização morfina. A administração do extrato juntamente com morfina suprime precursores da dopamina (tirosina hidroxilase, c-fos), reduzindo a sensibilidade a morfina (Lee et al., 2011a, 2011b)

O ginseng vermelho coreano, um preparado de *Panax ginseng*, revelou-se um potente ansiolítico na síndrome de abstinência a etanol, reduzindo os níveis de corticosterona e aumentando as concentrações de dopamina e tirosina hidroxilase no núcleo central da amígdala e área tegmental ventral. Quanto a expressão de comportamentos relacionados a retirada de morfina, o extrato de ginseng vermelho mostrou-se eficaz reduzindo o comportamento de “jumping” em camundongos, quando utilizado como pré-tratamento ou tratamento conjunto a morfina (Yayeh et al., 2016; Zhao et al., 2014).

***Papaver rhoeas* L.**

Estudos mostram que a administração aguda do extrato de *Papaver rhoeas* L. pode inibir alguns sinais da retirada de morfina induzida por naloxona em

camundongos dependentes. O mecanismo pelo qual esse extrato atua permanece desconhecido (Pourmotabbed et al., 2004).

***Passiflora incarnata* L.**

Passiflora incarnata L. pode ser um bom agente coadjuvante em desintoxicação por drogas de abuso (Akhondzadeh et al., 2001a). Pelo fato de não se ter clareza quanto ao princípio ativo responsável pela atividade de *P. incarnata*, emprega-se o total dos constituintes das folhas em preparações (Zuanazzi and Montanha, 2004).

Em tratamentos com clonidina e *P. incarnata*, isoladamente ou em associação, há redução dos sintomas físicos da síndrome de abstinência de opioides, mas a retirada com a combinação *Passiflora*-clonidina pode ter um início de ação mais rápido, sendo que o extrato de *Passiflora* pode ser de benefício terapêutico no manejo dos sintomas psicológicos da retirada de opioides (Akhondzadeh et al., 2001a; Dhawan et al., 2002a). O extrato padronizado de *P. incarnata* reverteu a analgesia resultante da síndrome de retirada de álcool em ratos (Schunck et al., 2017). Há na literatura evidências de que o extrato de *P. incarnata* pode ser benéfico no tratamento da dependência a outras drogas além do álcool e opioides, como anfetaminas, cannabis e benzodiazepínicos (Dhawan et al., 2002b, 2003; Capasso and Sorrentino, 2005).

***Peganum harmala* L.**

Peganum harmala é uma flor selvagem da família das Zygophylaceae. Suas sementes têm propriedades hipotérmicas e alucinógenas. Estudos já demonstraram que seus alcaloides apresentam propriedades antinociceptivas (Monsef et al., 2004), sendo a harmalina seu maior constituinte. *P. harmala* ainda foi descrita como

inibidora da enzima MAO e moduladora de receptores alfa-2-adrenérgicos. A administração oral do pó das sementes desta planta reduziu as manifestações físicas da abstinência a morfina em ratos. O autor sugere além da inibição da MAO, interação com receptores opioides (Khalili et al., 2010).

***Physalis alkekengi* L.**

A planta asiática *Physalis alkekengi* L., também conhecida como lanterna chinesa ou cereja-de-inverno é muito consumida pelos seus apetitosos frutos e na medicina tradicional oriental é indicada para tratar doenças do trato urinário por possuir propriedades diuréticas. Em um estudo de síndrome de abstinência a morfina induzida por naloxona, foi mostrado que o extrato metanólico das partes aéreas da planta foi capaz de inibir o comportamento de “jumping” a partir da dose de 12,5 mg/kg em tratamento agudo. É descrito na literatura que o extrato aquoso de *P. alkekengi* possui propriedades antinociceptivas, acredita-se que seja por interação dos compostos chamados vitanolídeos com os receptores GABA_A, porém mais estudos são necessários para confirmar esta hipótese (Gohari et al., 2008).

***Pimpinella anisum* L.**

Mundialmente conhecida, a erva-doce ou anis (*Pimpinella anisum* L.), em especial o óleo essencial do seu fruto é utilizado na medicina tradicional para o tratamento de diversas doenças, como epilepsia. Em um estudo com modelo de preferência a local utilizando morfina, injeções intraperitoneais do óleo essencial reduziu a preferência por morfina e esta propriedade farmacológica foi revertida com a administração de bicuculina (antagonista de receptores GABA_A), mas não por um antagonista de receptores GABA_B, fato que sugeriu a atuação do óleo via receptores GABAérgicos (Sahraei et al., 2002).

***Piper methysticum* Forst**

A planta conhecida como cava-cava (*Piper methysticum*) é utilizada pelos habitantes das ilhas do pacífico, de onde é originária. O uso de extratos da raiz de cava foi difundido globalmente como ansiolítico e antidepressivo natural. Porém, pouco se sabe dos efeitos farmacológicos do consumo indiscriminado deste fitoterápico. Os usuários descrevem efeitos tipo analgesia e é utilizada como tratamento tradicional no controle ao tabagismo. Entre os compostos do extrato estão cavapironas e cavalactonas. As cavalactonas já foram descritas inibidores na recaptção de neurotransmissores como a noradrenalina e inibição da enzima monoaminoxidase B, responsável pela degradação de neurotransmissores monoaminérgicos, também interagem com canais de sódio dependentes de voltagem. Estas atividades farmacológicas podem ter relação com o uso da planta como coadjuvante na desintoxicação a diversas drogas. As cavalactonas inibem diversas isoformas do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP4A9 e CYP4A9/11) sendo esta propriedade responsável pela inibição da metabolização de outros fármacos e possível toxicidade consequente (Groth-Marnat et al., 1996; Lu et al., 2009; Seitz et al., 1997; Steiner, 2001).

Pistacia vera

O extrato da goma da planta de pistache (*Pistacia vera*) apresenta significativa ação antinociceptiva e acredita-se que isso se deve por alguma atividade em receptores opioides (Parvardeh et al., 2002). Em um outro estudo a infusão das cascas vermelhas de pistache atenuou de forma dose dependente a síndrome de abstinência a morfina, porém a infusão é tóxica em altas doses (Haghparast et al., 2006).

***Polygala telephioides* Willd.**

Em estudo com camundongos, o extrato metanólico de *Polygala telephioides* Willd. (300mg/kg) foi capaz de antagonizar o efeito analgésico induzido por morfina além de reduzir os níveis de morfina plasmáticos. Em administração conjunta com a morfina em uso crônico, o extrato reduziu significativamente o comportamento de jumping induzido por naloxona (Egashira et al., 2006). Os mecanismos responsáveis por tais resultados são desconhecidos.

***Portulaca oleracea* L.**

A planta de flores amarelas e folhas suculentas conhecida como onze-horas (*Portulaca oleracea*) tem origem no velho mundo, onde é indicada para tratamento de refluxo gástrico, vermífugo, diurético, antitussígeno. Seu extrato etanólico e aquoso demonstrou efeitos farmacológicos reduzindo “jumping” induzido por naloxona em camundongos dependentes de morfina. Testes fitoquímicos demonstraram relação positiva com flavonoides para este efeito farmacológico, o autor sugere que seja via ação benzodiazepínica em receptores GABA (Karimi et al., 2008).

***Pueraria lobata* (Willd.)**

Recentemente foi demonstrado que isoflavonoides isolados de *Pueraria lobata* são eficazes na redução da ingestão de álcool (Rezvani et al., 2003; Lukas et al., 2013; Penetar et al., 2015). Tanto puerarina quanto daidzina parecem ter ação inibitória nos receptores benzodiazepínicos (Overstreet et al., 2003; Rezvani et al., 2003); além do que a daidzina diminui os níveis de álcool no sangue e encurta o tempo de sono induzido pelo álcool, sendo estes efeitos atribuídos às suas propriedades antioxidantes (Xie et al., 1994; Rezvani et al., 2003) O mecanismo pelo

qual daidzina suprime a ingestão alcoólica não é totalmente compreendido, mas existem hipóteses de que ela age do mesmo modo que o dissulfiram, inibidor clássico da enzima aldeído desidrogenase (Keung and Vallee, 1993; Rezvani et al., 2003; Lowe et al., 2008; Lu et al., 2009).

Estudos têm comparado os efeitos de daidzina, daidzeína e puerarina para suprimir a ingestão alcoólica. A daidzina foi mais eficaz em todos os estudos comparativos realizados, enquanto que puerarina teve um menor, mas ainda significativo efeito supressor, e daidzeína foi ineficaz (Lin et al., 1996; Rezvani et al., 2003).

***Rhodiola rosea* L.**

A *Rhodiola rosea* é uma planta usada pela medicina tradicional para aumentar a força, produtividade, suportar diferença de pressão atmosférica, como depressora do sistema nervoso dentre outros efeitos (Brown et al., 2002). Mattioli e colaboradores (2011) investigando os efeitos do extrato hidroetanólico das raízes da planta nos mecanismos de adição ao tabaco, percebeu uma redução dose-dependente dos sinais psicológicos e somáticos de retirada da droga (Mattioli and Perfumi, 2011a). Pesquisando o mecanismo de ação do extrato de *R. rosea*, Mannucci e colaboradores (2012) encontraram um aumento de receptores 5-HT1A nos núcleos talâmicos, o que talvez reflita os efeitos benéficos observados nos animais tratados com o extrato (Mannucci et al., 2012). Sabe-se que o salidrosideo é um dos componentes ativos responsáveis pelos efeitos observados sob o sistema nervoso (Titomanlio et al., 2014). Em estudo com camundongos dependentes de morfina, observou-se que o tratamento agudo e crônico com extrato hidroetanólico de *R. rosea* diminuiu o desenvolvimento e a expressão de dependência em morfina

de forma dose-dependente (Mattioli and Perfumi, 2011b), resultados positivos também foram encontrados quando se pesquisou o mesmo extrato em condicionamento de preferência ao local em camundongos dependentes de morfina (Mattioli et al., 2012b).

***Rosmarinus officinalis* L.**

Os extratos aquoso e etanólico das partes aéreas de *Rosmarinus officinalis* L. reduziram os sinais de retirada da morfina. Existem muitos relatos mostrando que alguns constituintes da planta possuem efeito analgésico tipo opioide. Essa hipótese foi reforçada pelo fato de que a atividade antinociceptiva dos extratos foi inibida por naloxona. Além do mecanismo citado, suspeita-se o envolvimento de outros mecanismos de ação ainda desconhecidos (Hosseinzadeh and Nourbakhsh, 2003).

***Scutellaria baicalensis* Georgi**

A preparação herbal de *Scutellaria baicalensis* Georgi (Lamiaceae) vem sendo usada na medicina tradicional oriental para o tratamento de diversos transtornos neuropsiquiátricos há séculos. O extrato aquoso da raiz de *S. baicalensis* e um dos seus flavonoides, a baicalina, demonstraram eficácia média de 86% em reduzir o condicionamento de preferência ao local pareado com morfina, e o extrato aquoso na dose de 500 mg/kg inibiu 45% do comportamento de escalada induzido por apomorfina. Estes resultados sugerem que o extrato de *S. baicalensis* pode melhorar o comportamento relacionado à dependência em drogas pela modulação dos receptores dopaminérgicos (Yun and Jung, 2014).

***Salvia* spp.**

As espécies do gênero *Salvia* geralmente são conhecidas pelos seus múltiplos efeitos farmacológicos e muitos são os relatos de que algumas espécies

desse gênero têm efeitos no SNC. *Salvia haematodes* Wall. tem atividade depressora do SNC, além de atividades antinociceptiva e anticonvulsivante. O sítio de ligação dos benzodiazepínicos tem sido creditado como o alvo de alguns componentes das raízes de *S. miltiorrhiza* Bunge (Hosseinzadeh and Lary, 2000; Wan et al., 2008).

O extrato etanólico macerado de folhas de *S. leriifolia* Benth. reduziu os sinais de retirada de morfina, o extrato de *S. miltiorrhiza* aumentou os níveis de adenosina trifosfato (ATP) no cérebro (Hosseinzadeh and Lari, 2000), o extrato hidroetanólico das folhas de *S. officinalis* reduziu o comportamento de jumping induzido por naloxona (Hasanein et al., 2015). Os constituintes químicos responsáveis pelas atividades farmacológicas precisam ser melhor investigados (Hosseinzadeh et al., 2007a). Para a espécie *S. miltiorrhiza*, não se sabe ao certo quais componentes são os responsáveis pela sua atividade antiaditiva, apesar da mesma possuir alguns componentes majoritários que poderiam ser os responsáveis pela sua atividade (Wan et al., 2008).

Dessa forma, é interessante a investigação do gênero *Salvia*, pois algumas espécies podem potencialmente ter efeitos inibidores sobre a síndrome de abstinência por via de sistemas de segundo mensageiro, que tem efeitos modulatórios sobre a dependência de morfina (Hosseinzadeh and Lari, 2000).

***Sinomenium acutum* var. *cinereum* (Diels) Rehder & E.H.Wilson**

O caule seco da planta *Sinomenium acutum* var. *cinereum* (Diels) Rehder & E.H.Wilson, apresenta o alcaloide sinomenina. Tanto o caule seco como o alcaloide isolado foram capazes de reduzir a preferência por local pareado com morfina em

camundongos, além de reduzir os níveis de histamina encefálica, propriedade sugerida como responsável pela resposta farmacológica (Mo et al., 2006)

***Stachys byzantina* C. Koch**

Da mesma família da sálvia, *Stachys byzantina* C. Koch, popularmente chamada de pulmonária ou orelha-de-urso pela suas folhas macias, reduziu episódios de “jumping” em camundongos dependentes de morfina. O extrato aquoso testado não teve efeito analgésico, porém, reduziu a tolerância à morfina. Estes efeitos inibitórios de dependência e tolerância foram atribuídos aos flavonoides presentes na planta, que também conta com taninos em sua composição química (Hosseinzadeh et al., 2008).

Tabernanthe iboga

A ibogaína, um dos principais alcalóides encontrados em raízes de *Tabernanthe iboga*, tem sido pesquisada e avaliada em estudos pré-clínicos e clínicos para o tratamento da dependência de nicotina, cocaína, álcool e opioides (Werneke et al., 2006). Devido ao fato de ibogaína ser tóxica em altas doses, causando efeitos secundários que podem limitar a sua aplicabilidade terapêutica, um derivado sintético análogo foi projetado, a 18-metoxicoronaridina (18-MC), com uma menor toxicidade, mas com a mesma ação inibitória sobre o reforço das drogas (Glick et al, 1996).

***Trachyspermum ammi* [L.] Sprague sin. *Carum copticum* (L.) C. B. Clarke**

Os frutos da planta conhecida como ajowan (*Trachyspermum ammi* [L.] Sprague sin. *Carum copticum* (L.) C. B. Clarke), endêmica da Índia, Irã e Egito, são ricas em polifenóis. Em estudo com ratos e camundongos foi demonstrado que o extrato aquoso e hidroetanólico de *T. ammi* é eficaz reduzindo sinais da síndrome de

abstinência a morfina (Ghannadi et al., 2012; Jafari et al., 2004). Em estudo com micro injeções do extrato no núcleo *reticularis paraventricularis* (PGi) também foi eficaz reduzindo os sinais de síndrome de abstinência em morfina (Jafari et al., 2006). Os mecanismos exatos são desconhecidos, no entanto pelo conteúdo de flavonoides dos extratos, acredita-se que seja pela intensificação da neurotransmissão GABAérgica.

***Valeriana officinalis* L.**

Um estudo do efeito os extratos aquoso, clorofórmico e metanólico dos rizomas e partes aéreas de *Valeriana officinalis* L., na síndrome de abstinência a morfina precipitada por naloxona demonstrou que houve redução significativa do jumping, exceto com o extrato clorofórmico das partes aéreas da planta. Atribui-se esta atividade dos extratos ao principal constituinte, o ácido valerênico, que é um agonista GABA_A, causando sedação no SNC e inibindo a liberação de neurotransmissores excitatórios (Sharifzadeh et al., 2006).

***Withania somnifera* Dunal**

Withania somnifera Dunal é conhecida como ginseng indiano. Estudo do efeito do extrato metanólico das raízes (50 e 100 mg/kg) na aquisição e expressão de condicionamento por local induzido por morfina demonstrou que houve redução significativa na aquisição e expressão de condicionamento. A afinidade de ligação do extrato aos receptores GABA_B foi maior do que a afinidade por receptores μ -opioide (Ruiu et al., 2013). Atribui-se também a essa interação do extrato de *Withania somnifera* com os receptores GABA_B, a redução de todos estágios relacionados com a auto administração de etanol em ratos bem como a recaída e o reforço com sacarina no meso modelo (Peana et al., 2014). O extrato também se mostrou

eficiente reduzindo a aquisição e expressão de condicionamento de preferência ao local por etanol (Spina et al., 2015).

***Zhumeria majdae* Rech. f. & Wendelbo**

O extrato metanólico e três frações do extrato de *Zhumeria majdae* Rech. f. & Wendelbo inibiram significativamente o comportamento de “jumping” na síndrome de abstinência a morfina em camundongos. O extrato bruto da planta também reduziu a atividade locomotora dos animais tratados. O efeito analgésico do extrato foi antagonizado pela naloxona. Alguns compostos encontrados no extrato, como linalool facilita a transmissão GABAérgica e bloqueia os efeitos excitatórios do glutamato. A cânfora e o borneol, também presentes no extrato, tem efeitos inibitórios sobre as catecolaminas (Hosseinzadeh et al., 2007b).

***Zingiber officinale* Roscoe**

Evidências experimentais tem demonstrado que canais de Ca^{+2} do tipo L estariam superestimulados em animais tratados com morfina, aumentando a tolerância e dependência física (Shibasaki et al., 2010). O gengibre, *Zingiber officinale* Roscoe, um tempero conhecido e utilizado no mundo todo, é utilizado na medicina tradicional para tratamento de dor de cabeça, náusea e também já foi documentado como bloqueador de canais de Ca^{+2} do tipo L. Em um estudo com ratos dependentes de morfina o extrato etanólico das raízes de *Z. officinale* preveniu completamente a tolerância a morfina. A administração do extrato concomitantemente com a morfina reduziu quase todos os sinais de abstinência de morfina induzida por naloxona (Darvishzadeh-Mahani et al., 2012).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As espécies *Aconitum carmichaeli* Debx., *Areca catechu* L., *Bacopa monnieri* (L.) Wettst., *Berberis vulgaris* L., *Benincasa hispida* (Thunb.) Cogn., *Brugmansia arborea* (L.) Sweet, *Coptis japonica* (Thunb.) Makino., *Corydalis ambigua* Cham. & Schltl. , *Crocus sativus* L., *Cuminum cyminum* Linn., *Delphinium denudatum* Wall., *Ferula gumosa* Boiss, *Hipericum perforatum* L., *Kelussia odoratissima* Mozaff., *Matricaria chamomilla* L., *Marrubium vulgare* L., *Mentha longifolia* L., *Melissa officinalis* L., *Mitragyna speciosa* Korth, *Morinda citrifolia* L., *Nepeta glomerulosa* Boiss, *Nigella sativa* L., *Otostegia persica* (Burm.)Boiss, *Panax ginseng* C.A.Mey., *Panax ginseng*, *Papaver rhoeas* L., *Passiflora incarnata* L., *Peganum harmala* L., *Physalis alkekengi* L., *Pimpinella anisum* L., *Piper methysticum* Forst, *Pistacia vera*, *Polygala telephioides* Willd., *Portulaca oleracea* L., *Pueraria lobata* (Willd.), *Rhodiola rosea* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Scutellaria baicalensis* Georgi, *Sinomenium acutum* var. *cinereum* (Diels) Rehder & E.H.Wilson, *Stachys byzantina* C. Koch, *Stephania tetrandia* S. Moore, *Tabernanthe iboga* (L.) Nutt., *Trachyspermum ammi* [L.] Sprague sin. *Carum copticum* (L.) C. B. Clarke, *Valeriana officinalis* L., *Withania somnifera* Dunal, *Zhumeria majdae* Rech. f. & Wendelbo, *Zingiber officinale* Roscoe e espécies de *Salvia* podem ser importantes como fontes de novas substâncias químicas com potencial aplicabilidade no tratamento da dependência química e na busca por alívio dos sintomas de abstinência. Nesta revisão foi visto que algumas destas espécies possuem estudos para avaliação da sua possível atividade antiaditiva, mas outros ensaios são necessários para avaliar seu real mecanismo de ação e benefício frente á dependência.

6.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbasi, E., Nassiri-Asl, M., Shafeei, M., Sheikhi, M., 2012. Neuroprotective Effects of Vitexin, a Flavonoid, on Pentylentetrazole-Induced Seizure in Rats:

- Neuroprotective Effects of Vitexin. *Chem. Biol. Drug Des.* 80, 274–278. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2012.01400.x>
- Abdel-Zaher, A.O., Abdel-Rahman, M.S., ELwasei, F.M., 2010. Blockade of Nitric Oxide Overproduction and Oxidative Stress by *Nigella sativa* Oil Attenuates Morphine-Induced Tolerance and Dependence in Mice. *Neurochem. Res.* 35, 1557–1565. <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0215-2>
- Abourashed, E.A., Vanderplank, J.R., Khan, I.A., 2002. High-Speed Extraction and HPLC Fingerprinting of Medicinal Plants – I. Application to *Passiflora* Flavonoids. *Pharm. Biol.* 40, 81–91. <https://doi.org/10.1076/phbi.40.2.81.5844>
- Akhondzadeh, S., Kashani, L., Mobaseri, M., Hosseini, S.H., Nikzad, S., Khani, M., 2001a. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 26, 369–373. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00366.x>
- Akhondzadeh, S., Kashani, L., Mobaseri, M., Hosseini, S.H., Nikzad, S., Khani, M., 2001b. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 26, 369–373.
- Al-Hasani, R., Bruchas, M.R., 2011. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology* 115, 1363–1381. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>
- Alonso, E., Garrido, E., Díez-Fernández, C., Pérez-García, C., Herradón, G., Ezquerro, L., Deuel, T.F., Alguacil, L.F., 2007. Yohimbine prevents morphine-induced changes of glial fibrillary acidic protein in brainstem and alpha2-adrenoceptor gene expression in hippocampus. *Neurosci. Lett.* 412, 163–167. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.11.002>
- Alper, K.R., Lotsof, H.S., Frenken, G.M., Luciano, D.J., Bastiaans, J., 1999. Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *Am. J. Addict.* 8, 234–242.
- Alves, F.R. de S., Fraga, E.J.B. and C.A.M., 2009. From Nature to Drug Discovery: The Indole Scaffold as a ‘Privileged Structure’ [WWW Document]. *Mini-Rev. Med. Chem.* URL <http://www.eurekaselect.com/84477/article> (accessed 3.1.18).
- Amaral, G.F., Dossa, P.D., Viebig, L.B., Konno, F.T.C., Consoli, A., Martins, M. de F.M., Viani, F.C., Bondan, E.F., 2016. Astrocytic expression of GFAP and serum levels of IL-1 β and TNF- α in rats treated with different pain relievers. *Braz. J. Pharm. Sci.* 52, 623–633. <https://doi.org/10.1590/s1984-82502016000400006>
- American Psychiatric Association, American Psychiatric Association (Eds.), 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, 5th ed. ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- Appel, K., Rose, T., Fiebich, B., Kammler, T., Hoffmann, C., Weiss, G., 2011. Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother. Res.* 25, 838–843. <https://doi.org/10.1002/ptr.3352>
- Araque, A., Navarrete, M., 2010. Glial cells in neuronal network function. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 365, 2375–2381. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0313>
- Argoff, C.E., Viscusi, E.R., 2014. The use of opioid analgesics for chronic pain: minimizing the risk for harm. *Am. J. Gastroenterol. Suppl. Print* 2, 3–8. <https://doi.org/10.1038/ajgsup.2014.3>

- Avula, B., Wang, Y.-H., Rumalla, C.S., Smillie, T.J., Khan, I.A., 2012. Simultaneous determination of alkaloids and flavonoids from aerial parts of *Passiflora* species and dietary supplements using UPLC-UV-MS and HPTLC. *Nat. Prod. Commun.* 7, 1177–1180.
- Babor, T.F., Caulkins, J.P., Edwards, G., Fischer, B., Foxcroft, D.R., Humphreys, K., Obot, I.S., Rehm, J., Reuter, P., Room, R., Rossow, I., Strang, J., 2009. *Drug Policy and the Public Good*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199557127.001.0001>
- Badal, S., Turfus, S., Rajnarayanan, R., Wilson-Clarke, C., Sandiford, S.L., 2017. Analysis of natural product regulation of opioid receptors in the treatment of human disease. *Pharmacol. Ther.* <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.10.021>
- Ballantyne, J.C., LaForge, S.K., 2007. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain: *Pain* 129, 235–255. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.028>
- Barnes, J., Anderson, L.A., Phillipson, J.D., 2012. Maracujá, in: *Fitoterápicos*. Artmed, Porto Alegre, BR-RS, pp. 444–452.
- Bart, G., 2012. Maintenance Medication for Opiate Addiction: The Foundation of Recovery. *J. Addict. Dis.* 31, 207–225. <https://doi.org/10.1080/10550887.2012.694598>
- Barzilai, A., Yamamoto, K.-I., 2004. DNA damage responses to oxidative stress. *DNA Repair* 3, 1109–1115. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2004.03.002>
- Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2007. *Neuroscience: exploring the brain*, Neuroscience: Exploring the Brain. Lippincott Williams & Wilkins.
- Beitner-Johnson, D., Guitart, X., Nestler, E.J., 1993. Glial fibrillary acidic protein and the mesolimbic dopamine system: regulation by chronic morphine and Lewis-Fischer strain differences in the rat ventral tegmental area. *J. Neurochem.* 61, 1766–1773.
- Bhardwaj, M., Paul, S., Jakhar, R., Kang, S.C., 2015. Potential role of vitexin in alleviating heat stress-induced cytotoxicity: Regulatory effect of Hsp90 on ER stress-mediated autophagy. *Life Sci.* 142, 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.012>
- Birnbaum, H.G., White, A.G., Schiller, M., Waldman, T., Cleveland, J.M., Roland, C.L., 2011. Societal Costs of Prescription Opioid Abuse, Dependence, and Misuse in the United States. *Pain Med.* 12, 657–667. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01075.x>
- Bisaga, A., Popik, P., 2000. In search of a new pharmacological treatment for drug and alcohol addiction: N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Drug Alcohol Depend.* 59, 1–15.
- Blum, K., Han, D., Modestino, E.J., Saunders, S., Roy, A.K., Jacobs, W., Inaba, D.S., Baron, D., Oscar-Berman, M., Hauser, M., Badgaiyan, R.D., Smith, D.E., Femino, J., Gold, M.S., 2018. A Systematic, Intensive Statistical Investigation of Data from the Comprehensive Analysis of Reported Drugs (CARD) for Compliance and Illicit Opioid Abstinence in Substance Addiction Treatment with Buprenorphine/naloxone. *Subst. Use Misuse* 53, 220–229. <https://doi.org/10.1080/10826084.2017.1400064>
- Borghi, S.M., Carvalho, T.T., Staurengo-Ferrari, L., Hohmann, M.S.N., Pinge-Filho, P., Casagrande, R., Verri, W.A., 2013. Vitexin Inhibits Inflammatory Pain in

- Mice by Targeting TRPV1, Oxidative Stress, and Cytokines. *J. Nat. Prod.* 76, 1141–1149. <https://doi.org/10.1021/np400222v>
- Bouzyk-Szutkiewicz, J., Waszkiewicz, N., Szulc, A., 2012. [Alcohol and psychiatric disorders]. *Pol. Merkur. Lek. Organ Pol. Tow. Lek.* 33, 176–181.
- Brase, D.A., Tseng, L.-F., Loh, H.H., Way, E.L., 1974. Cholinergic modification of naloxone-induced jumping in morphine dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 26, 1–8. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(74\)90066-1](https://doi.org/10.1016/0014-2999(74)90066-1)
- Brown, R.P., Gerbarg, P.L., Ramazanov, Z., 2002. *Rhodiola rosea*. *Phytomedicinal Overv. HerbalGram* 56, 40–52.
- Brvar, M., Ambrozic, J., Osredkar, J., Mozina, M., Bunc, M., 2005. S100B protein in heroin overdose: a pilot study. *Crit. Care* 9, P290. <https://doi.org/10.1186/cc3353>
- Burford, N.T., Traynor, J.R., Alt, A., 2015. Positive allosteric modulators of the μ -opioid receptor: a novel approach for future pain medications. *Br. J. Pharmacol.* 172, 277–286. <https://doi.org/10.1111/bph.12599>
- Campbell, E.L., Chebib, M., Johnston, G.A.R., 2004. 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.* 68, 1631–1638. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.07.022>
- Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü., Üçel, U.İ., 2013. Anti-depressant-like effect of vitexin in BALB/c mice and evidence for the involvement of monoaminergic mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.* 699, 250–257. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.017>
- Capasso, A., de Feo, V., 2003. Alkaloids from *Brugmansia arborea* (L.) Lagerhein reduce morphine withdrawal in vitro. *Phytother. Res.* 17, 826–829. <https://doi.org/10.1002/ptr.1218>
- Capasso, A., Sorrentino, L., 2005. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kava kava and *Passiflora* extracts combination. *Phytomedicine* 12, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2004.03.006>
- Caraceni, A., Hanks, G., Kaasa, S., Bennett, M.I., Brunelli, C., Cherny, N., Dale, O., De Conno, F., Fallon, M., Hanna, M., Haugen, D.F., Juhl, G., King, S., Klepstad, P., Laugsand, E.A., Maltoni, M., Mercadante, S., Nabal, M., Pigni, A., Radbruch, L., Reid, C., Sjogren, P., Stone, P.C., Tassinari, D., Zeppetella, G., European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), European Association for Palliative Care (EAPC), 2012. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 13, e58-68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2)
- Carlini, E.A., Rodrigues, E., Mendes, F.R., Tabach, R., Gianfratti, B., 2006a. Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev. Bras. Farmacogn.* 16, 690–695.
- Carlini, E.A., Rodrigues, E., Mendes, F.R., Tabach, R., Gianfratti, B., 2006b. Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev. Bras. Farmacogn.* 16, 690–695. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000500016>
- Catania, M.A., Firenzuoli, F., Crupi, A., Mannucci, C., Caputi, A.P., Calapai, G., 2003. *Hypericum perforatum* attenuates nicotine withdrawal signs in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 169, 186–189. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1492-0>

- Center for Substance Abuse Treatment, 2004. Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction, SAMHSA/CSAT Treatment Improvement Protocols. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US), Rockville (MD).
- Chaudhary, P.H., Khadabadi, S.S., 2012. *Bombax ceiba* Linn.: pharmacognosy, ethnobotany and phyto-pharmacology. *Pharmacogn. Commun.* 2, 2–9.
- Cheaha, D., Reakkamnuan, C., Nukitram, J., Chittrakarn, S., Phukpattaranont, P., Keawpradub, N., Kumarnsit, E., 2017. Effects of alkaloid-rich extract from *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. on naloxone-precipitated morphine withdrawal symptoms and local field potential in the nucleus accumbens of mice. *J. Ethnopharmacol.* 208, 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.07.008>
- Chen, C., Nong, Z., Huang, J., Chen, Z., Zhang, S., Jiao, Y., Chen, X., Huang, R., 2014. Yulangsan polysaccharide attenuates withdrawal symptoms and regulates the NO pathway in morphine-dependent rats. *Neurosci. Lett.* 570, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.04.006>
- Choi, H.J., Eun, J.S., Kim, B.G., Kim, S.Y., Jeon, H., Soh, Y., 2006. Vitexin, an HIF-1alpha inhibitor, has anti-metastatic potential in PC12 cells. *Mol. Cells* 22, 291–299.
- Choi, J.S., Nurul Islam, M., Yousof Ali, M., Kim, E.J., Kim, Y.M., Jung, H.A., 2014. Effects of C-glycosylation on anti-diabetic, anti-Alzheimer's disease and anti-inflammatory potential of apigenin. *Food Chem. Toxicol.* 64, 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.11.020>
- Choo, C.Y., Sulong, N.Y., Man, F., Wong, T.W., 2012. Vitexin and isovitexin from the Leaves of *Ficus deltoidea* with in-vivo α -glucosidase inhibition. *J. Ethnopharmacol.* 142, 776–781. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.05.062>
- Christopher Pierce, R., O'Brien, C.P., Kenny, P.J., Vanderschuren, L.J.M.J., 2012. Rational Development of Addiction Pharmacotherapies: Successes, Failures, and Prospects. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012880>
- Cornish, J.W., Metzger, D., Woody, G.E., Wilson, D., McLellan, A.T., Vandergrift, B., O'Brien, C.P., 1997. Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. *J. Subst. Abuse Treat.* 14, 529–534.
- Coskun, I., Tayfun Uzbay, I., Ozturk, N., Ozturk, Y., 2006a. Attenuation of ethanol withdrawal syndrome by extract of *Hypericum perforatum* in Wistar rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 20, 481–488. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2006.00432.x>
- Coskun, I., Tayfun Uzbay, I., Ozturk, N., Ozturk, Y., 2006b. Attenuation of ethanol withdrawal syndrome by extract of *Hypericum perforatum* in Wistar rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 20, 481–488. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2006.00432.x>
- Darvishzadeh-Mahani, F., Esmaeili-Mahani, S., Komeili, G., Sheibani, V., Zare, L., 2012. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) prevents the development of morphine analgesic tolerance and physical dependence in rats. *J. Ethnopharmacol.* 141, 901–907. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.030>
- Degenhardt, L., Hall, W., 2012. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet Lond. Engl.* 379, 55–70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61138-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61138-0)

- Dhawan, K., Dhawan, S., Chhabra, S., 2003. 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. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Soc. Can. Sci. Pharm.* 6, 215–222.
- Dhawan, K., Dhawan, S., Sharma, A., 2004. *Passiflora*: a review update. *J. Ethnopharmacol.* 94, 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.02.023>
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2002a. Reversal of Morphine Tolerance and Dependence by *Passiflora incarnata* – A Traditional Medicine to Combat Morphine Addiction. *Pharm. Biol.* 40, 576–580. <https://doi.org/10.1076/phbi.40.8.576.14660>
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2002b. 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.* 54, 875–881. <https://doi.org/10.1211/0022357021779069>
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2002c. Suppression of alcohol-cessation-oriented hyper-anxiety by the benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus in mice. *J. Ethnopharmacol.* 81, 239–244.
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2002d. Nicotine reversal effects of the benzoflavone moiety from *Passiflora incarnata* Linneaus in mice. *Addict. Biol.* 7, 435–441. <https://doi.org/10.1080/1355621021000006044>
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2001. Anti-anxiety studies on extracts of *Passiflora incarnata* Linneaus. *J. Ethnopharmacol.* 78, 165–170.
- Donato, R., 2003. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc. Res. Tech.* 60, 540–551. <https://doi.org/10.1002/jemt.10296>
- Donato, R., 2001. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 33, 637–668.
- Donato, R., Cannon, B.R., Sorci, G., Riuzzi, F., Hsu, K., Weber, D.J., Geczy, C.L., 2013. Functions of S100 proteins. *Curr. Mol. Med.* 13, 24–57.
- Donato, R., Sorci, G., Riuzzi, F., Arcuri, C., Bianchi, R., Brozzi, F., Tubaro, C., Giambanco, I., 2009. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim. Biophys. Acta* 1793, 1008–1022. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.11.009>
- Dong, L.-Y., Li, S., Zhen, Y.-L., Wang, Y.-N., Shao, X., Luo, Z.-G., 2013. Cardioprotection of Vitexin on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rat via Regulating Inflammatory Cytokines and MAPK Pathway. *Am. J. Chin. Med.* 41, 1251–1266. <https://doi.org/10.1142/S0192415X13500845>
- Egashira, N., Li, J.-C., Mizuki, A., Yamauchi, K., Matsuda, T., Osajima, M., Matsushita, M., Mishima, K., Iwasaki, K., Hara, S., Ono, N., Nishimura, R., Nohara, T., Fujiwara, M., 2006. Antagonistic effects of methanolic extract of *Polygala telephioides* on morphine responses in mice. *J. Ethnopharmacol.* 104, 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.08.056>
- Elisabetsky, E., Coelho De Souza, G.P., Dos Santos, M.A.C., Siqueira, I.R., Amador, T., 1995. Sedative properties of linalool. *Fitoterapia* 66, 407–414.
- Elsas, S.-M., Rossi, D.J., Raber, J., White, G., Seeley, C.-A., Gregory, W.L., Mohr, C., Pfankuch, T., Soumyanath, A., 2010. *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* 17, 940–949.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.03.002>
- Eng, L.F., Ghirnikar, R.S., Lee, Y.L., 2000. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). *Neurochem. Res.* 25, 1439–1451.
- Fang An, F.A., Xinxin Cao, X.C., Haiqi Qu, H.Q., Shuhua Wang, S.W., 2015. Attenuation of oxidative stress of erythrocytes by the plant-derived flavonoids vitexin and apigenin 724–732. <https://doi.org/10.1691/ph.2015.5665>
- Feily, A., Abbasi, N., 2009a. The inhibitory effect of *Hypericum perforatum* extract on morphine withdrawal syndrome in rat and comparison with clonidine. *Phytother. Res.* 23, 1549–1552. <https://doi.org/10.1002/ptr.2807>
- Feily, A., Abbasi, N., 2009b. The inhibitory effect of *Hypericum perforatum* extract on morphine withdrawal syndrome in rat and comparison with clonidine. *Phytother. Res.* 23, 1549–1552. <https://doi.org/10.1002/ptr.2807>
- Feng, Y.-M., Jia, Y.-F., Su, L.-Y., Wang, D., Lv, L., Xu, L., Yao, Y.-G., 2013. Decreased mitochondrial DNA copy number in the hippocampus and peripheral blood during opiate addiction is mediated by autophagy and can be salvaged by melatonin. *Autophagy* 9, 1395–1406. <https://doi.org/10.4161/auto.25468>
- Ferrer-Alcón, M., García-Sevilla, J.A., Jaquet, P.E., La Harpe, R., Riederer, B.M., Walzer, C., Guimn, J., 2000. Regulation of nonphosphorylated and phosphorylated forms of neurofilament proteins in the prefrontal cortex of human opioid addicts. *J. Neurosci. Res.* 61, 338–349. [https://doi.org/10.1002/1097-4547\(20000801\)61:3<338::AID-JNR12>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-4547(20000801)61:3<338::AID-JNR12>3.0.CO;2-5)
- Fiellin, D.A., Pantalón, M.V., Chawarski, M.C., Moore, B.A., Sullivan, L.E., O'Connor, P.G., Schottenfeld, R.S., 2006. Counseling plus Buprenorphine–Naloxone Maintenance Therapy for Opioid Dependence. *N. Engl. J. Med.* 355, 365–374. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055255>
- Fink, D.S., Gallaway, M.S., Tamburrino, M.B., Liberzon, I., Chan, P., Cohen, G.H., Sampson, L., Shirley, E., Goto, T., D'Arcangelo, N., Fine, T., Reed, P.L., Calabrese, J.R., Galea, S., 2016. Onset of Alcohol Use Disorders and Comorbid Psychiatric Disorders in a Military Cohort: Are there Critical Periods for Prevention of Alcohol Use Disorders? *Prev. Sci. Off. J. Soc. Prev. Res.* 17, 347–356. <https://doi.org/10.1007/s11121-015-0624-1>
- Flores, G., Dastmalchi, K., Dabo, A.J., Whalen, K., Pedraza-Peñalosa, P., Foronjy, R.F., D'Armiento, J.M., Kennelly, E.J., 2012. Antioxidants of therapeutic relevance in COPD from the neotropical blueberry *Anthopterus wardii*. *Food Chem.* 131, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.08.044>
- Frantz, D., Birck, C., Chinazzo, Í.R., Câmara, S.G., 2011. Prevalência de consumo de drogas lícitas e ilícitas por sexo e idade de escolares de oitava série do ensino fundamental de Porto Alegre/RS.
- Galduróz, J.C.F., Noto, A.R., Brazil. Secretaria Nacional Antidrogas, Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 2007. II levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país, 2005. Presidência da República, Gabinete de Segurança Institucional, Secretaria Nacional Antidrogas.
- Galduróz, José Carlos F., Noto, A.R., Nappo, S.A., Oliveira, L.G. de, Moura, Y.G., Sanchez, Z. van der M., Carlini, C.M., Fonseca, A.M., 2007. II levantamento

- domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país, 2005. Presidência da República, Gabinete de Segurança Institucional, Secretaria Nacional Antidrogas, UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo. São Paulo.
- Garcia-Mijares, M., Silva, M.T.A., 2006. Dependência de drogas. *Psicol. USP* V 17 N 4 2006 *Psicol. E Neurociências*. <https://doi.org/10.1590/S0103-65642006000400012>
- García-Sevilla, J.A., Ventayol, P., Busquets, X., La Harpe, R., Walzer, C., Guimón, J., 1997. Marked decrease of immunolabelled 68 kDa neurofilament (NF-L) proteins in brains of opiate addicts. *Neuroreport* 8, 1561–1565.
- Garrido, E., Pérez-García, C., Alguacil, L.F., Díez-Fernández, C., 2005. The alpha2-adrenoceptor antagonist yohimbine reduces glial fibrillary acidic protein upregulation induced by chronic morphine administration. *Neurosci. Lett.* 383, 141–144. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.04.002>
- Gastfriend, D.R., 2011. Intramuscular extended-release naltrexone: current evidence: Intramuscular extended-release naltrexone. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1216, 144–166. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05900.x>
- Ghannadi, A., Hajhashemi, V., Abrishami, R., 2012. Effects of the Persian *Carum copticum* fruit extracts on morphine withdrawal syndrome in mice. *Res. Pharm. Sci.* 7, 127–131.
- Gilani, A.H., Rahman, A., 2005. Trends in ethnopharmacology. *J. Ethnopharmacol.* 100, 43–49.
- Göethel, G., Brucker, N., M. Moro, A., F. Charão, M., Fracasso, R., Barth, A., Bubols, G., Durgante, J., Nascimento, S., Baierle, M., Saldiva, P.H., Garcia, S.C., 2014. Evaluation of genotoxicity in workers exposed to benzene and atmospheric pollutants. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* 770, 61–65. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2014.05.008>
- Gohari, A., Saeidnia, S., Hadjiakhoondi, A., M, S., Gohari, M., 2008. Effects of *Physalis alkekengi*, aerial parts extracts, on morphine withdrawal syndrome in mice. *Pharmacologyonline* 3, 724–729.
- Gomaa, A., Hashem, T., Mohamed, M., Ashry, E., 2003. *Matricaria chamomilla* Extract Inhibits Both Development of Morphine Dependence and Expression of Abstinence Syndrome in Rats. *J. Pharmacol. Sci.* 92, 50–55. <https://doi.org/10.1254/jphs.92.50>
- Goodman, A., 2008. Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem. Pharmacol.* 75, 266–322. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.07.030>
- Graeff, F.G. (Frederico G., 1990. *Drogas psicotropicas e seu modo de ação*. EPU, São Paulo (SP).
- Granstrem, O., Adriani, W., Shumilina, M., Izykenova, G., Dambinova, S., Laviola, G., 2006. Specific changes in levels of autoantibodies to glutamate and opiate receptors induced by morphine administration in rats. *Neurosci. Lett.* 403, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.04.017>
- Groth-Marnat, G., Leslie, S., Renneker, M., 1996. Tobacco control in a traditional Fijian village: indigenous methods of smoking cessation and relapse prevention. *Soc. Sci. Med.* 1982 43, 473–477.
- Grover, J.K., Rathi, S.S., Vats, V., 2000. Preliminary study of fresh juice of *Benincasa hispida* on morphine addiction in mice. *Fitoterapia* 71, 707–709. [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(00\)00227-6](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(00)00227-6)

- Grundmann, O., Wang, J., McGregor, G., Butterweck, V., 2008. Anxiolytic Activity of a Phytochemically Characterized *Passiflora incarnata* Extract is Mediated via the GABAergic System. *Planta Med.* 74, 1769–1773. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088322>
- Haghparsat, A., Ghanbarnezhad, M., MOHAMMADI, M., 2006. Effect of infusion extract prepared from red nutshell of Pistachio on morphine withdrawal syndrome in rat.
- Hajhashemi, V., Rabbani, M., Asghari, G., Karami-Saravi, Z., 2010. Effects of *Otostegia persica* (Burm.) Boiss on morphine withdrawal syndrome in mice. *Iran. J. Pharm. Res.* Volume 3, 171–175.
- Halpenny, G.M., 2017. *Mitragyna speciosa* : Balancing Potential Medical Benefits and Abuse. *ACS Med. Chem. Lett.* 8, 897–899. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.7b00298>
- Hasanein, P., Teimuri Far, M., Emamjomeh, A., 2015. *Salvia officinalis* L. attenuates morphine analgesic tolerance and dependence in rats: possible analgesic and sedative mechanisms. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 41, 405–413. <https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1062893>
- Hauser, K.F., Stiene-Martin, A., Mattson, M.P., Elde, R.P., Ryan, S.E., Godleske, C.C., 1996. μ -Opioid receptor-induced Ca^{2+} mobilization and astroglial development: morphine inhibits DNA synthesis and stimulates cellular hypertrophy through a Ca^{2+} -dependent mechanism. *Brain Res.* 720, 191–203. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00103-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00103-5)
- He, M., Min, J.-W., Kong, W.-L., He, X.-H., Li, J.-X., Peng, B.-W., 2016. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. *Fitoterapia* 115, 74–85. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.011>
- Heagy, W., Laurance, M., Cohen, E., Finberg, R., 1990. Neurohormones regulate T cell function. *J. Exp. Med.* 171, 1625–1633.
- Helms, K.M., Wilson, R.C., Ogungbe, I.V., Setzer, W.N., Twigg, P.D., 2011. Vitexin inhibits polyubiquitin synthesis by the ubiquitin-conjugating enzyme E2-25K. *Nat. Prod. Commun.* 6, 1411–1416.
- Hosseinzadeh, H., Dowlati, S., Etemad, L., 2008. Effects of *Stachys Byzantina* C. Koch Aerial Parts Aqueous Extract on Morphine Dependence and Tolerance in Mice. *Pharmacologyonline.* 2.
- Hosseinzadeh, H., Hosseini, A., Nassiri-Asl, M., Sadeghnia, H.-R., 2007a. Effect of *Salvia leriifolia* Benth. root extracts on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle. *BMC Complement. Altern. Med.* 7, 23. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-7-23>
- Hosseinzadeh, H., Jafarzadeh, S., Lari, P., 2011. Effects of Aqueous and Ethanolic Leaf Extracts of *Mentha Longifolia* on Morphine Dependence in Mice. *Pharmacologyonline* 1, 904–909.
- Hosseinzadeh, H., Jahanian, Z., 2010. Effect of *crocus sativus* L. (saffron) stigma and its constituents, crocin and safranal, on morphine withdrawal syndrome in mice. *Phytother. Res.* 24, 726–730. <https://doi.org/10.1002/ptr.3011>
- Hosseinzadeh, H., Lari, P., 2000. Effect of *Salvia leriifolia* extract on morphine dependence in mice. *Phytother Res* 14.
- Hosseinzadeh, H., Lary, P., 2000. Effect of *Salvia leriifolia* leaf extract on morphine dependence in mice. *Phytother. Res.* 14, 384–387.

- [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200008\)14:5<384::AID-PTR641>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200008)14:5<384::AID-PTR641>3.0.CO;2-F)
- Hosseinzadeh, H., Nourbakhsh, M., 2003. Effect of *Rosmarinus officinalis* L. aerial parts extract on morphine withdrawal syndrome in mice. *Phytother. Res.* 17, 938–941. <https://doi.org/10.1002/ptr.1311>
- Hosseinzadeh, H., Ramezani, M., Ghorbani, M., 2007b. Effect of *Zhumeria majdae* Rech. f. & *Wendelbo* aerial parts extracts and fractions on morphine withdrawal syndrome in mice. *J. Med. Plants* 6, 48-60+7.
- Hosseinzadeh, H., Ziaee, T., 2006. Effect of *Nepeta glomerulosa* Boiss. Aerial Parts Aqueous Extract on Morphine Withdrawal Syndrome in Mice. *Iran. J. Pharm. Sci.* 2, 41–46.
- Hosseinzadeh, H., Ziaee, T., Ahi, A., 2007c. Effect of *Marrubium vulgare* L. Aerial Parts Aqueous and Ethanolic Extracts on Morphine Withdrawal Syndrome in Mice. *Pharmacologyonline* 3.
- Huang, S.-T., Chen, C.-T., Chieng, K.-T., Huang, S.-H., Chiang, B.-H., Wang, L.-F., Kuo, H.-S., Lin, C.-M., 2005. Inhibitory Effects of a Rice Hull Constituent on Tumor Necrosis Factor α , Prostaglandin E2, and Cyclooxygenase-2 Production in Lipopolysaccharide-Activated Mouse Macrophages. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1042, 387–395. <https://doi.org/10.1196/annals.1338.059>
- Hyman, S.E., 2005. Addiction: a disease of learning and memory. *Am. J. Psychiatry* 162, 1414–1422. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1414>
- Imenshahidi, M., Qaredashi, R., Hashemzaei, M., Hosseinzadeh, H., 2014. Inhibitory Effect of *Berberis vulgaris* Aqueous Extract on Acquisition and Reinstatement Effects of Morphine in Conditioned Place Preferences (CPP) in Mice. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.* 9.
- Ingale, A., Hivrale, A., 2010. Pharmacological studies of *Passiflora* sp. and their bioactive compounds. *Afr. J. Plant Sci.* 4, 417–426.
- Ingale, S.P., Kasture, S.B., 2017. Protective Effect of Standardized Extract of *Passiflora incarnata* Flower in Parkinson's and Alzheimer's Disease. *Anc. Sci. Life* 36, 200–206. https://doi.org/10.4103/asl.ASL_231_16
- Jafari, H., Gheybi, N., Abbasi, E., Miri, S., Khalili Najafabadi, Minou, S., S, Y., S.m, N., 2006. EFFECTS OF TRACHYSPERMUM COPTICUM L. MICROINJECTION IN NUCLEUS RETICULARIS PARAGIGANTOCELLULARIS ON MORPHINE'S WITHDRAWAL SYNDROME *SINGS* 22, 111–16.
- Jafari, H., Shahidi, M., Miri, S., Gharebaghi, R., Yadegari, S., 2004. Effects of *Trachyspermum copticum* L. on Morphine's Withdrawal Syndrome Signs in rats. *jmpir* 4, 15–20.
- Jawna-Zbońska, K., Blecharz-Klin, K., Joniec-Maciejak, I., Wawer, A., Pyrzanowska, J., Piechal, A., Mirowska-Guzel, D., Widy-Tyszkiewicz, E., 2016. *Passiflora incarnata* L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. *Phytother. Res. PTR* 30, 781–789. <https://doi.org/10.1002/ptr.5578>
- Jessen, K.R., 2004. Glial cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 36, 1861–1867. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.02.023>
- Ji Hoon Jeong, J.H.J., Hyun Gon Je, H.G.J., Eon Sub Park, E.S.P., 2014. The inhibitory effect of vitexin on the agonist-induced regulation of vascular contractility 224–228. <https://doi.org/10.1691/ph.2014.3803>

- Julien, R.M., 2013. Opioid analgesics, in: A Primer of Drug Action: A Concise Nontechnical Guide to the Actions, Uses, and Side Effects of Psychoactive Drugs, Revised and Updated. Henry Holt and Company.
- Justo, S.C., Silva, C.M., Silva, C.M., 2008. PIPER METHYSTICUM G. FORSTER (KAVA-KAVA): UMA ABORDAGEM GERAL. Rev. Eletrônica Farmácia 5. <https://doi.org/10.5216/ref.v5i1.4617>
- Kalinichev, M., Holtzman, S.G., 2003. Changes in Urination/Defecation, Auditory Startle Response, and Startle-Induced Ultrasonic Vocalizations in Rats Undergoing Morphine Withdrawal: Similarities and Differences between Acute and Chronic Dependence. J. Pharmacol. Exp. Ther. 304, 603. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.044206>
- Kalivas, P.W., 2004. Glutamate systems in cocaine addiction. Curr. Opin. Pharmacol. 4, 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2003.11.002>
- Kang, I., Choi, S., Ha, T.J., Choi, M., Wi, H.-R., Lee, B.W., Lee, M., 2015. Effects of Mung Bean (*Vigna radiata* L.) Ethanol Extracts Decrease Proinflammatory Cytokine-Induced Lipogenesis in the KK-Ay Diabese Mouse Model. J. Med. Food 18, 841–849. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.3364>
- Karimi, G., Ziaee, T., Nazari, A., 2008. Effect of *Portulaca oleraceae* L. extracts on the morphine dependence in mice. Iran. J. Basic Med. Sci. 10, 229–232.
- Kerachian, N., Alaei, H., Gharavi-Naini, M., Pilevarian, A., Moghimi, A., 2007. Effects of alcoholic extract of *Avena sativa*, *Hypericum perforatum*, *Passiflora incarnata* and *Lavandula officinalis* on symptoms of morphine withdrawal syndrome in rats. Physiol-Pharmacol 10, 313–321.
- Keung, W.M., Vallee, B.L., 1993. Daidzin: a potent, selective inhibitor of human mitochondrial aldehyde dehydrogenase. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90, 1247–1251.
- Khalili, M., Ghousian Moghadam, M., Niknam, A., 2010. STUDY AND COMPARISON OF THE EFFECT OF ORAL ADMINISTRATION OF PEGANUM HARMALA SEEDS AND METHADONE ON MORPHINE WITHDRAWAL SYNDROME IN RATS. MODARES J. Med. Sci. Pathobiol. 13, 37–46.
- Khan, M., Subhan, F., Khan, A., Abbas, M., Ali, G., Rauf, K., Gilani, A.H., 2014. Nature cures nature: *Hypericum perforatum* attenuates physical withdrawal signs in opium dependent rats. Pharm. Biol. 52, 586–590. <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.854811>
- Khan, Y., Pandey, V., 2016. Methanolic Extract of *Morinda citrifolia* L. (Noni) Unripe Fruit Attenuates Ethanol-Induced Conditioned Place Preferences in Mice. Front. Pharmacol. 7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00352>
- Kim, Jin Hwa, Lee, B.C., Kim, Jin Hui, Sim, G.S., Lee, D.H., Lee, K.E., Yun, Y.P., Pyo, H.B., 2005. The isolation and antioxidative effects of vitexin from *Acer palmatum*. Arch. Pharm. Res. 28, 195–202.
- Kinghorn, G., 2001. Passion, stigma, and STI. <https://doi.org/10.1136/sti.77.5.370>
- Knipping, K., Garssen, J., van't Land, B., 2012. An evaluation of the inhibitory effects against rotavirus infection of edible plant extracts. Virol. J. 9, 137. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-137>
- Koob, G.F., 1992. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trends Pharmacol. Sci. 13, 177–184.

- Koob, G.F., Maldonado, R., Stinus, L., 1992. Neural substrates of opiate withdrawal. *Trends Neurosci.* 15, 186–191.
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2016a. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2016b. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2010. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology* 35, 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Kosten, T.R., George, T.P., 2002. The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. *Sci. Pract. Perspect.* 1, 13–20.
- Krupitsky, E., Nunes, E.V., Ling, W., Gastfriend, D.R., Memisoglu, A., Silverman, B.L., 2013. Injectable extended-release naltrexone (XR-NTX) for opioid dependence: long-term safety and effectiveness: Extended-release naltrexone. *Addiction* 108, 1628–1637. <https://doi.org/10.1111/add.12208>
- Kumarnsit, E., Keawpradub, N., Nuankaew, W., 2007. Effect of *Mitragyna speciosa* aqueous extract on ethanol withdrawal symptoms in mice. *Fitoterapia* 78, 182–185. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.11.012>
- Kumarnsit, E., Keawpradub, N., Vongvatcharanon, U., Sawangjaroen, K., Govitrapong, P., 2005. Suppressive effects of dichloromethane fraction from the Areca catechu nut on naloxone-precipitated morphine withdrawal in mice. *Fitoterapia* 76, 534–539. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2005.04.015>
- Kwon, S.-H., Ha, R.-R., Lee, S.-Y., Jang, C.-G., 2008. Involvement of pCREB Expression in Inhibitory Effects of *Coptis japonica* on Morphine-induced Psychological Dependence. *Biomol. Ther.* 16, 113–117. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2008.16.2.113>
- Lam, K.Y., Ling, A.P.K., Koh, R.Y., Wong, Y.P., Say, Y.H., 2016. A Review on Medicinal Properties of Orientin. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4104595>
- Laranjeira, R., Madruga, C., Pinsky, I., Caetano, R., Mitsuhiro, S., 2014. II levantamento nacional de álcool e drogas (LENAD)-2012. São Paulo Inst. Nac. Ciênc. E Tecnol. Para Políticas Públicas Álcool E Outras Drog. INPAD UNIFESP.
- Le Moal, M., Koob, G.F., 2007. Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 17, 377–393. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.10.006>
- Leal, M.B., Michelin, K., Souza, D.O., Elisabetsky, E., 2003. Ibogaine attenuation of morphine withdrawal in mice: role of glutamate N-methyl-d-aspartate receptors. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 27, 781–785. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00109-X](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00109-X)
- Lee, B., Kim, H., Shim, I., Lee, H., Hahm, D.-H., 2011a. Wild ginseng attenuates anxiety- and depression-like behaviors during morphine withdrawal. *J. Microbiol. Biotechnol.* 21, 1088–1096.

- Lee, B., Kwon, S., Yeom, M., Shim, I., Lee, H., Hahm, D., 2011b. Wild ginseng attenuates repeated morphine-induced behavioral sensitization in rats. *J. Microbiol. Biotechnol.* 21, 757–765.
- Lee, C.-Y., Chien, Y.-S., Chiu, T.-H., Huang, W.-W., Lu, C.-C., Chiang, J.-H., Yang, J.-S., 2012. Apoptosis triggered by vitexin in U937 human leukemia cells via a mitochondrial signaling pathway. *Oncol. Rep.* 28, 1883–1888.
- Lee, E.B., Kim, J.H., Cha, Y.-S., Kim, M., Song, S.B., Cha, D.S., Jeon, H., Eun, J.S., Han, S., Kim, D.K., 2015. Lifespan Extending and Stress Resistant Properties of Vitexin from *Vigna angularis* in *Caenorhabditis elegans*. *Biomol. Ther.* 23, 582–589. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.128>
- Lee, S.-Y., Song, D.-K., Jang, C.-G., 2003. Effects of *Coptis japonica* on morphine-induced conditioned place preference in mice. *Arch. Pharm. Res.* 26, 540–544.
- Leite, M.C., Galland, F., Brolese, G., Guerra, M.C., Bortolotto, J.W., Freitas, R., Almeida, L.M.V. de, Gottfried, C., Gonçalves, C.-A., 2008. A simple, sensitive and widely applicable ELISA for S100B: Methodological features of the measurement of this glial protein. *J. Neurosci. Methods* 169, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.11.021>
- Lin, C.-M., Huang, S.-T., Liang, Y.-C., Lin, M.-S., Shih, C.-M., Chang, Y.-C., Chen, T.-Y., Chen, C.-T., 2005. Isovitexin Suppresses Lipopolysaccharide-Mediated Inducible Nitric Oxide Synthase through Inhibition of NF-kappa B in Mouse Macrophages. *Planta Med.* 71, 748–753. <https://doi.org/10.1055/s-2005-871287>
- Lin, R.C., Guthrie, S., Xie, C.-Y., Mai, K., Lee, D.Y., Lumeng, L., Li, T.-K., 1996. Isoflavonoid Compounds Extracted from *Pueraria lobata* Suppress Alcohol Preference in a Pharmacogenetic Rat Model of Alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 20, 659–663. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb01668.x>
- López-Alarcón, C., Denicola, A., 2013. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Anal. Chim. Acta* 763, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.11.051>
- Lowe, E.D., Gao, G.-Y., Johnson, L.N., Keung, W.M., 2008. Structure of Daidzin, a Naturally Occurring Anti-Alcohol-Addiction Agent, in Complex with Human Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase. *J. Med. Chem.* 51, 4482–4487. <https://doi.org/10.1021/jm800488j>
- Lu, C., Xu, Y., Wu, Ji-chao, Hang, P., Wang, Y., Wang, C., Wu, Jian-wei, Qi, J., Zhang, Y., Du, Z., 2013. Vitexin protects against cardiac hypertrophy via inhibiting calcineurin and CaMKII signaling pathways. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 386, 747–755. <https://doi.org/10.1007/s00210-013-0873-0>
- Lu, L., Liu, Yanli, Zhu, W., Shi, J., Liu, Yu, Ling, W., Kosten, T.R., 2009. Traditional Medicine in the Treatment of Drug Addiction. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 35, 1–11. <https://doi.org/10.1080/00952990802455469>
- Lukas, S.E., Penetar, D., Su, Z., Geaghan, T., Maywalt, M., Tracy, M., Rodolico, J., Palmer, C., Ma, Z., Lee, D.Y.-W., 2013. A Standardized Kudzu Extract (NPI-031) Reduces Alcohol Consumption in Non Treatment-Seeking Male Heavy Drinkers. *Psychopharmacology (Berl.)* 226, 65–73. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2884-9>

- Mabry, T.J., Markham, K.R., Thomas, M.B., 1970. *The Systematic Identification of Flavonoids*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-88458-0>
- Maciel, É.S., Biasibetti, R., Costa, A.P., Lunardi, P., Schunck, R.V.A., Becker, G.C., Arbo, M.D., Dallegre, E., Gonçalves, C.A., Saldiva, P.H.N., Garcia, S.C., Leal, R.B., Leal, M.B., 2014. Subchronic Oral Administration of Benzo[a]pyrene Impairs Motor and Cognitive Behavior and Modulates S100B Levels and MAPKs in Rats. *Neurochem. Res.* 39, 731–740. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1261-y>
- Maldonado, R., Micó, J.A., Valverde, O., Saavedra, M.C., Leonseguí, I., Gibert-Rahola, J., 1991. Influence of different benzodiazepines on the experimental morphine abstinence syndrome. *Psychopharmacology (Berl.)* 105, 197–203. <https://doi.org/10.1007/BF02244309>
- Mannucci, C., Navarra, M., Calzavara, E., Caputi, A.P., Calapai, G., 2012. Serotonin involvement in *Rhodiola rosea* attenuation of nicotine withdrawal signs in rats. *Phytomedicine* 19, 1117–1124. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.07.001>
- Mantsch, J.R., Li, S.-J., Risinger, R., Awad, S., Katz, E., Baker, D.A., Yang, Z., 2007. Levo-tetrahydropalmatine attenuates cocaine self-administration and cocaine-induced reinstatement in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 192, 581–591. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0754-7>
- Mao, J., Sung, B., Ji, R.-R., Lim, G., 2002. Chronic morphine induces downregulation of spinal glutamate transporters: implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 8312–8323.
- Marie-Claire, C., Courtin, C., Roques, B.P., Noble, F., 2004. Cytoskeletal Genes Regulation by Chronic Morphine Treatment in Rat Striatum. *Neuropsychopharmacology* 29, 2208–2215. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300513>
- Martinez, S.T., Almeida, M.R., Pinto, A.C., 2009. Alucinógenos naturais: um voo da Europa Medieval ao Brasil. *Quím. Nova* 32, 2501–2507.
- Mattioli, L., Bracci, A., Titomanlio, F., Perfumi, M., De Feo, V., 2012a. Effects of *Brugmansia arborea* Extract and Its Secondary Metabolites on Morphine Tolerance and Dependence in Mice. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012, e741925. <https://doi.org/10.1155/2012/741925>
- Mattioli, L., Perfumi, M., 2011a. Evaluation of *Rhodiola rosea* L. extract on affective and physical signs of nicotine withdrawal in mice. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* 25, 402–410. <https://doi.org/10.1177/0269881109348166>
- Mattioli, L., Perfumi, M., 2011b. Effects of a *Rhodiola rosea* L. extract on acquisition and expression of morphine tolerance and dependence in mice. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* 25, 411–420. <https://doi.org/10.1177/0269881109359096>
- Mattioli, L., Titomanlio, F., Perfumi, M., 2012b. Effects of a *Rhodiola rosea* L. extract on the acquisition, expression, extinction, and reinstatement of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 221, 183–193. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2686-0>
- McCance-Katz, E.F., 2004. Office-Based Buprenorphine Treatment for Opioid-Dependent Patients: *Harv. Rev. Psychiatry* 12, 321–338. <https://doi.org/10.1080/10673220490905688>

- McGovern, P.E., Zhang, J., Tang, J., Zhang, Z., Hall, G.R., Moreau, R.A., Nuñez, A., Butrym, E.D., Richards, M.P., Wang, Chen-shan, Cheng, G., Zhao, Z., Wang, Changsui, 2004. Fermented beverages of pre- and proto-historic China. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 17593–17598. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407921102>
- McMahon, S.B., Cafferty, W.B.J., Marchand, F., 2005. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp. Neurol.* 192, 444–462. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.11.001>
- Melo, G.O.D., Muzitano, M.F., Legora-Machado, A., Almeida, T.A., Oliveira, D.B.D., Kaiser, C.R., Koatz, V.L.G., Costa, S.S., 2005. C-Glycosylflavones from the Aerial Parts of *Eleusine indica* Inhibit LPS-Induced Mouse Lung Inflammation. *Planta Med.* 71, 362–363. <https://doi.org/10.1055/s-2005-864104>
- Meyer, J.S., Quenzer, L.F., 2013. *Psychopharmacology: Drugs, the brain, and behavior.* Sinauer Associates.
- Meyre-Silva, C., Cechinel-Filho, V., 2010. A review of the chemical and pharmacological aspects of the genus *marrubium*. *Curr. Pharm. Des.* 16, 3503–3518.
- Miguel-Hidalgo, J., 2009. The Role of Glial Cells in Drug Abuse. *Curr. Drug Abuse Rev.* 2, 76–82. <https://doi.org/10.2174/1874473710902010076>
- Miladi Gorji, H., Vafaie, A.A., Taherian, A.A., Vaezi, T., 2008. The effects of aqueous extracts of *Melissa Officinalis* on withdrawal syndrome in rats. *Sci. J. Kurd. Univ. Med. Sci.* 13, 27–33.
- Min, J.-W., Hu, J.-J., He, M., Sanchez, R.M., Huang, W.-X., Liu, Y.-Q., Bsoul, N.B., Han, S., Yin, J., Liu, W.-H., He, X.-H., Peng, B.-W., 2015. Vitexin reduces hypoxia–ischemia neonatal brain injury by the inhibition of HIF-1 α in a rat pup model. *Neuropharmacology* 99, 38–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.07.007>
- Min, X., Lee, D.T.S., Jinhua, X., Wenjun, D., Li, C., Bin, D., Pingxiang, D., Wingho, L., Xiaoyin, T., Xiaohui, Z., 2007. A database on treating drug addiction with traditional Chinese medicine. *Addict. Abingdon Engl.* 102, 282–288. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01660.x>
- Ministério da Saúde e Anvisa, 2015. MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Passiflora incarnata* LINNAEUS (MARACUJÁ-VERMELHO) [WWW Document]. URL <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Passiflora-incarnata.pdf> (accessed 3.3.18).
- Miroddi, M., Calapai, G., Navarra, M., Minciullo, P.L., Gangemi, S., 2013. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J. Ethnopharmacol.* 150, 791–804. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.047>
- Mo, Z., An, S., Zhou, J., 2006. [Effects of *Caulis Sinomenii* and sinomenine on morphine-induced place preference and brain histamine level in mice]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 26, 1709–1713.
- Monsef, H.R., Ghobadi, A., Iranshahi, M., Abdollahi, M., 2004. Antinociceptive effects of *Peganum harmala* L. alkaloid extract on mouse formalin test. *J. Pharm. Pharm. Sci. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Soc. Can. Sci. Pharm.* 7, 65–69.
- Murphy, T.H., Miyamoto, M., Sastre, A., Schnaar, R.L., Coyle, J.T., 1989. Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress. *Neuron* 2, 1547–1558.

- Narita, M., Miyatake, M., Suzuki, M., Kuzumaki, N., Suzuki, T., 2006. [Role of astrocytes in rewarding effects of drugs of abuse]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 26, 33–39.
- Nassiri-Asl, M., Hosseinzadeh, H., Mortazavi, S.R., 2007. Effects of *Berberis vulgaris* fruit extracts and its active component, berberine, on morphine dependence, hypnosis and locomotor activity in mice. *Pharmacologyonline* 1, 190–202.
- National Institute on Drug Abuse, 2017. Trends & Statistics [WWW Document]. URL <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics> (accessed 12.20.17).
- Nestler, E.J., 2012. Transcriptional Mechanisms of Drug Addiction. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 10, 136–143. <https://doi.org/10.9758/cpn.2012.10.3.136>
- Nestler, E.J., 2005. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat. Neurosci.* 8, 1445–1449. <https://doi.org/10.1038/nn1578>
- Neuwinger, H.D., 2000. African traditional medicine: a dictionary of plant use and applications with supplement: search system for diseases. Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.
- Newman, D.J., Cragg, G.M., 2012. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.* 75, 311–335. <https://doi.org/10.1021/np200906s>
- NIDA, 2012a. Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide (Third Edition). National Institute on Drug Abuse.
- NIDA, 2012b. Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide (Third Edition). [WWW Document]. Natl. Inst. Drug Abuse Website. URL <https://www.drugabuse.gov/publications/principles-drug-addiction-treatment-research-based-guide-third-edition/principles-effective-treatment> (accessed 7.26.17).
- Nutt, D.J., Lingford-Hughes, A., Erritzoe, D., Stokes, P.R.A., 2015a. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 305.
- Nutt, D.J., Lingford-Hughes, A., Erritzoe, D., Stokes, P.R.A., 2015b. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 305–312. <https://doi.org/10.1038/nrn3939>
- O'Brien, C.P., 2009. Neuroplasticity in addictive disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 11, 350–353.
- O'Brien, C.P., 2008. Evidence-based treatments of addiction. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 363, 3277–3286. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0105>
- O'Brien, C.P., 2005. Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. *Am. J. Psychiatry* 162, 1423–1431. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1423>
- O'Brien, C.P., 1997. A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 278, 66–70.
- Ohbuchi, K., Miyagi, C., Suzuki, Y., Mizuhara, Y., Mizuno, K., Omiya, Y., Yamamoto, M., Warabi, E., Sudo, Y., Yokoyama, A., Miyano, K., Hirokawa, T., Uezono, Y., 2016. Ignavine: a novel allosteric modulator of the μ opioid receptor. *Sci. Rep.* 6. <https://doi.org/10.1038/srep31748>
- Overstreet, D.H., Kralic, J.E., Morrow, A.L., Ma, Z.Z., Zhang, Y.W., Lee, D.Y.W., 2003. NPI-031G (puerarin) reduces angiogenic effects of alcohol withdrawal or

- benzodiazepine inverse or 5-HT_{2C} agonists. *Plants Cent. Nerv. Syst.* 75, 619–625. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00114-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00114-X)
- Parvardeh, S., Nassiriasl, M., Niapoor, M., Hosseinzadeh, H., 2002. Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Pistacia vera* L. gum extract in mice and rat. *J. Med. Plants* 1, 58–67.
- Patel, S.S., Saleem, T.S.M., Ravi, V., Shrestha, B., Verma, N.K., Gauthaman, K., 2009. *Passiflora incarnata* Linn: A phytopharmacological review. *Int. J. Green Pharm.* IJGP 3. <https://doi.org/10.22377/ijgp.v3i4.100>
- Peana, A.T., Muggironi, G., Spina, L., Rosas, M., Kasture, S.B., Cotti, E., Acquas, E., 2014. Effects of *Withania somnifera* on oral ethanol self-administration in rats. *Behav. Pharmacol.* 25.
- Penetar, D.M., Toto, L.H., Lee, D.Y.-W., Lukas, S.E., 2015. A Single Dose of Kudzu Extract Reduces Alcohol Consumption in a Binge Drinking Paradigm. *Drug Alcohol Depend.* 153, 194–200. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.05.025>
- Perea, G., Araque, A., 2005. Properties of Synaptically Evoked Astrocyte Calcium Signal Reveal Synaptic Information Processing by Astrocytes. *J. Neurosci.* 25, 2192–2203. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3965-04.2005>
- Perea, G., Sur, M., Araque, A., 2014. Neuron-glia networks: integral gear of brain function. *Front. Cell. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00378>
- Pourmotabbed, A., Rostamian, B., Manouchehri, G., Pirzadeh-Jahromi, G., Sahraei, H., Ghoshooni, H., Zardooz, H., Kamalnegad, M., 2004. Effects of *Papaver rhoeas* extract on the expression and development of morphine-dependence in mice. *J. Ethnopharmacol.* 95, 431–435. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.08.022>
- Purves, D., Augustine, G.J., Hall, W.C., LaMantia, A.S., White, L.E., 2012. *Neuroscience*. Sinauer.
- Quílez, A., Berenguer, B., Gilardoni, G., Souccar, C., de Mendonça, S., Oliveira, L.F.S., Martín-Calero, M.J., Vidari, G., 2010. Anti-secretory, anti-inflammatory and anti-*Helicobacter pylori* activities of several fractions isolated from *Piper carpunya* Ruiz & Pav. *J. Ethnopharmacol.* 128, 583–589. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.060>
- Rabbani, M., Sajjadi, S.E., Izadi, A., 2012. Alleviation of Morphine Withdrawal Signs but Not Tolerance by the Essential Oil of *Kelussia odoratissima* Mozaff. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2012/847096>
- Raffaelli, A., Moneti, G., Mercati, V., Toja, E., 1997. Mass spectrometric characterization of flavonoids in extracts from *Passiflora incarnata*. *J. Chromatogr. A* 777, 223–231. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(97\)00260-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(97)00260-4)
- Rahman, S., Ali Khan, R., Kumar, A., 2002. Experimental study of the morphine de-addiction properties of *Delphinium denudatum* Wall. *BMC Complement. Altern. Med.* 2, 6–6. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-2-6>
- Rahmati, B., Beik, A., 2017. Prevention of morphine dependence and tolerance by *Nepeta menthoides* was accompanied by attenuation of Nitric oxide overproduction in male mice. *J. Ethnopharmacol.* 199, 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.01.032>
- Ramesh, D., Gamage, T.F., Vanuytsel, T., Owens, R.A., Abdullah, R.A., Niphakis, M.J., Shea-Donohue, T., Cravatt, B.F., Lichtman, A.H., 2013. Dual Inhibition of

- Endocannabinoid Catabolic Enzymes Produces Enhanced Antiwithdrawal Effects in Morphine-Dependent Mice. *Neuropsychopharmacology* 38, 1039–1049. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.269>
- Ramezani, M., Hosseinzadeh, H., Mojtahedi, K., 2001. Effects of *Ferula gummosa* Boiss. fractions on morphine dependence in mice. *J. Ethnopharmacol.* 77, 71–75. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00263-X](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00263-X)
- Rauf, K., Subhan, F., Abbas, M., Ali, S.M., Ali, G., Ashfaq, M., Abbas, G., 2014. Inhibitory Effect of Bacopasides on Spontaneous Morphine Withdrawal Induced Depression in Mice. *Phytother. Res.* 28, 937–939. <https://doi.org/10.1002/ptr.5081>
- Rehwald, A., Meier, B., Sticher, O., 1994. Qualitative and quantitative reversed-phase high-performance liquid chromatography of flavonoids in *Crataegus* leaves and flowers. *J. Chromatogr. A* 677, 25–33. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(94\)80541-5](https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)80541-5)
- Reis, G.O. dos, Vicente, G., Carvalho, F.K. de, Heller, M., Micke, G.A., Pizzolatti, M.G., Fröde, T.S., 2014. *Croton antisiphiliticus* Mart. attenuates the inflammatory response to carrageenan-induced pleurisy in mice. *Inflammopharmacology* 22, 115–126. <https://doi.org/10.1007/s10787-013-0184-6>
- Rezvani, A.H., Overstreet, D.H., Perfumi, M., Massi, M., 2003. Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 75, 593–606. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00124-2](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00124-2)
- Rinaldo, D., Field, M.J., 2003. A Computational Study of the Open and Closed Forms of the N-Lobe Human Serum Transferrin Apoprotein. *Biophys. J.* 85, 3485–3501.
- Rodnight, R., Gonçalves, C.A., Wofchuk, S.T., Leal, R., 1997. Control of the phosphorylation of the astrocyte marker glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the immature rat hippocampus by glutamate and calcium ions: possible key factor in astrocytic plasticity. *Braz. J. Med. Biol. Res. Rev. Bras. Pesqui. Medicas E Biol.* 30, 325–338.
- Rönnbäck, L., Hansson, E., 1988a. Are astroglial cells involved in morphine tolerance? *Neurochem. Res.* 13, 87–103.
- Rönnbäck, L., Hansson, E., 1988b. Modulation of astrocyte activity—one way to reinforce morphine effects? *Cell. Mol. Biol.* 34, 337–349.
- Room, R., 2006. Addiction concepts and international control. *Soc. Hist. Alcohol Drugs* 21, 276–289.
- Rothermundt, M., Peters, M., Prehn, J.H.M., Arolt, V., 2003. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc. Res. Tech.* 60, 614–632. <https://doi.org/10.1002/jemt.10303>
- Ruedeberg, C., Wiesmann, U.N., Brattstroem, A., Honegger, U.E., 2010. *Hypericum perforatum* L. (St John's wort) extract Ze 117 inhibits dopamine re-uptake in rat striatal brain slices. An implication for use in smoking cessation treatment? *Phytother. Res.* 24, 249–251. <https://doi.org/10.1002/ptr.2921>
- Ruiu, S., Longoni, R., Spina, L., Orrù, A., Cottiglia, F., Collu, M., Kasture, S., Acquas, E., 2013. *Withania somnifera* prevents acquisition and expression of morphine-elicited conditioned place preference. *Behav. Pharmacol.* 24.

- Sadeghi, Z., Akaberi, M., Valizadeh, J., 2014. *Otostegia persica* (Lamiaceae): A review on its ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology. *Avicenna J. Phytomedicine* 4, 79–88.
- Sahraei, H., Ghoshooni, H., Hossein Salimi, S., Mohseni Astani, A., Shafaghi, B., Falahi, M., Kamalnegad, M., 2002. The effects of fruit essential oil of the *Pimpinella anisum* on acquisition and expression of morphine induced conditioned place preference in mice. *J. Ethnopharmacol.* 80, 43–47. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00012-0](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00012-0)
- Sampath, C., Holbik, M., Krenn, L., Butterweck, V., 2011. Anxiolytic effects of fractions obtained from *Passiflora incarnata* L. in the elevated plus maze in mice. *Phytother. Res. PTR* 25, 789–795. <https://doi.org/10.1002/ptr.3332>
- Santos, K.C., Borges, T.V., Olescowicz, G., Ludka, F.K., Santos, C.A. de M., Molz, S., 2016. *Passiflora actinia* hydroalcoholic extract and its major constituent, isovitexin, are neuroprotective against glutamate-induced cell damage in mice hippocampal slices. *J. Pharm. Pharmacol.* 68, 282–291. <https://doi.org/10.1111/jphp.12512>
- Savolainen, K.M., Loikkanen, J., Eerikäinen, S., Naarala, J., 1998. Interactions of excitatory neurotransmitters and xenobiotics in excitotoxicity and oxidative stress: glutamate and lead. *Toxicol. Lett.* 102–103, 363–367.
- Sayyah, M., Mahboubi, A., Kamalinejad, M., 2002. Anticonvulsant Effect of the Fruit Essential Oil of *Cuminum cyminum* in Mice. *Pharm. Biol.* 40, 478–480. <https://doi.org/10.1076/phbi.40.6.478.8446>
- Schloms, L., Swart, A.C., 2014. Rooibos Flavonoids Inhibit the Activity of Key Adrenal Steroidogenic Enzymes, Modulating Steroid Hormone Levels in H295R Cells. *Molecules* 19, 3681–3695. <https://doi.org/10.3390/molecules19033681>
- Schunck, R.V.A., Macedo, I.C., Laste, G., de Souza, A., Valle, M.T.C., Salomón, J.L.O., Nunes, E.A., Campos, A.C.W., Gnoatto, S.C.B., Bergold, A.M., Konrath, E.L., Dallegrave, E., Arbo, M.D., Torres, I.L.S., Leal, M.B., 2017. Standardized *Passiflora incarnata* L. Extract Reverts the Analgesia Induced by Alcohol Withdrawal in Rats. *Phytother. Res.* 31, 1199–1208. <https://doi.org/10.1002/ptr.5839>
- Sebben, V.C., Moura, R.L., Lessa, C.A.S., 2015. Relatório Anual 2015 Dados de Atendimento (relatório de atendimento ao público). Centro de informações toxicológicas do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Seitz, U., Schüle, A., Gleitz, J., 1997. [3H]-monoamine uptake inhibition properties of kava pyrones. *Planta Med.* 63, 548–549. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957761>
- SENAD, 2009. Relatório Brasileiro Sobre Drogas. Brasília.
- Shafer, D.A., Xie, Y., Falek, A., 1994. Detection of opiate-enhanced increases in DNA damage, HPRT mutants, and the mutation frequency in human HUT-78 cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 23, 37–44. <https://doi.org/10.1002/em.2850230107>
- Shakeri, A., Sahebkar, A., Javadi, B., 2016. *Melissa officinalis* L. – A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J. Ethnopharmacol.* 188, 204–228. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.010>
- Sharifzadeh, M., Hadjiakhoondi, A., Khanavi, M., Susanabadi, M., 2006. PRECLINICAL STUDY: Effects of aqueous, methanolic and chloroform

- extracts of rhizome and aerial parts of *Valeriana officinalis* L. on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice. *Addict. Biol.* 11, 145–151. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2006.00016.x>
- Sharp, B.M., 2006. Multiple opioid receptors on immune cells modulate intracellular signaling. *Brain. Behav. Immun.* 20, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.02.002>
- Shi, J., Liu, Y., Fang, Y., Xu, G., Zhai, H., Lu, L., 2006. Traditional Chinese medicine in treatment of opiate addiction. *Acta Pharmacol. Sin.* 27, 1303–1308. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2006.00431.x>
- Shibasaki, M., Kurokawa, K., Ohkuma, S., 2010. Upregulation of L-type Cav1 channels in the development of psychological dependence. *Synapse* 64, 440–444. <https://doi.org/10.1002/syn.20745>
- Shippenberg, T.S., Chefer, V.I., Thompson, A.C., 2009. Delta-Opioid Receptor Antagonists Prevent Sensitization to the Conditioned Rewarding Effects of Morphine. *Biol. Psychiatry* 65, 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.009>
- Shochet, G.E., Drucker, L., Pasmanik-Chor, M., Pomeranz, M., Fishman, A., Matalon, S.T., Lishner, M., 2015. First trimester human placental factors induce breast cancer cell autophagy. *Breast Cancer Res. Treat.* 149, 645–654. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3266-x>
- Shu, H., Arita, H., Hayashida, M., Chiba, S., Sekiyama, H., Hanaoka, K., 2006. Inhibition of morphine tolerance by processed *Aconiti tuber* is mediated by kappa-opioid receptors. *J. Ethnopharmacol.* 106, 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.01.004>
- Skrabalova, J., Drastichova, Z., Novotny, J., 2013. Morphine as a Potential Oxidative Stress-Causing Agent. *Mini-Rev. Org. Chem.* 10, 367–372. <https://doi.org/10.2174/1570193X113106660031>
- Song, P., Zhao, Z.Q., 2001. The involvement of glial cells in the development of morphine tolerance. *Neurosci. Res.* 39, 281–286.
- Soulimani, R., Younos, C., Jarmouni, S., Bousta, D., Misslin, R., Mortier, F., 1997. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J. Ethnopharmacol.* 57, 11–20. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)00042-1](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)00042-1)
- Spezzia, S., Pineda, S., Calvoso, R., 2013. *Acidente de Trabalho Causados pelo uso de Drogas*. *UNINGÁ Rev.* 14.
- Spina, L., Longoni, R., Rosas, M., Collu, M., Peana, A.T., Espa, E., Kasture, S., Cotti, E., Acquas, E., 2015. *Withania somnifera* Dunal (Indian ginseng) impairs acquisition and expression of ethanol-elicited conditioned place preference and conditioned place aversion. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* 29, 1191–1199. <https://doi.org/10.1177/0269881115600132>
- Srinivasan, K., 2014. Antioxidant Potential of Spices and Their Active Constituents. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 54, 352–372. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.585525>
- Steiner, G.G., 2001. Kava as an anticraving agent: preliminary data. *Pac. Health Dialog* 8, 335–339.
- Strain, E.C., 2006. Pharmacology and clinical use of LAAM, clonidine and lofexidine, in: *The Treatment of Opioid Dependence*. Johns Hopkins University Press., Baltimore, p. 275–294.

- Substance Abuse and Mental Health Services Administration., 2017. Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2016 National Survey on Drug Use and Health (No. HHS Publication No. SMA 17-5044), NSDUH Series H-52. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- Sulzer, D., 2011. How Addictive Drugs Disrupt Presynaptic Dopamine Neurotransmission. *Neuron* 69, 628–649. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.010>
- Suzuki, T., Tsuda, M., Narita, M., Funada, M., Mizoguchi, H., Misawa, M., 1995. Diazepam pretreatment suppresses morphine withdrawal signs in the mouse. *Life Sci.* 58, 349–357. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)02294-5](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)02294-5)
- Tabatabai, S.M., Dashti, S., Doosti, F., Hosseinzadeh, H., 2014. Phytotherapy of Opioid Dependence and Withdrawal Syndrome: A Review: PHYTOTHERAPY OF OPIOID DEPENDENCE. *Phytother. Res.* 28, 811–830. <https://doi.org/10.1002/ptr.5073>
- Tanum, L., Solli, K.K., Latif, Z.-H., Benth, J.Š., Opheim, A., Sharma-Haase, K., Krajci, P., Kunøe, N., 2017. Effectiveness of Injectable Extended-Release Naltrexone vs Daily Buprenorphine-Naloxone for Opioid Dependence: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. *JAMA Psychiatry* 74, 1197. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3206>
- Tawfik, V.L., 2005. Transcriptional and Translational Regulation of Glial Activation by Morphine in a Rodent Model of Neuropathic Pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 313, 1239–1247. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.082420>
- Taylor, L., 1996. *Maracuja, Herbal Secrets of the Rainforest*. Austin Prime Publ. Inc.
- Titomanlio, F., Perfumi, M., Mattioli, L., 2014. *Rhodiola rosea* L. extract and its active compound salidroside antagonized both induction and reinstatement of nicotine place preference in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 231, 2077–2086. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3351-y>
- Tiwari, S., Singh, S., Tripathi, S., Kumar, S., 2015. A Pharmacological Review: *Passiflora* Species. *Asian J. Pharm. Res.* 5, 195. <https://doi.org/10.5958/2231-5691.2015.00030.1>
- Tramontina, F., Leite, M.C., Cereser, K., de Souza, D.F., Tramontina, A.C., Nardin, P., Andrezza, A.C., Gottfried, C., Kapczinski, F., Gonçalves, C.-A., 2007. Immunoassay for glial fibrillary acidic protein: Antigen recognition is affected by its phosphorylation state. *J. Neurosci. Methods* 162, 282–286. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.01.001>
- Tsujikawa, H., Shoda, T., Mizota, T., Fukuda, K., 2009. Morphine induces DNA damage and P53 activation in CD3+ T cells. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj.* 1790, 793–799. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.04.011>
- Ulmer, T., MacDougal, J.M., 2004. *Passiflora: Passionflowers of the world*. Timber Press, Portland.
- United Nations Office on Drugs and Crime, 2017. *World Drug Report 2017*. United Nations publication, Vienna, Austria.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., Telser, J., 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 39, 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>

- Van Eldik, L.J., Wainwright, M.S., 2003. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor. Neurol. Neurosci.* 21, 97–108.
- Veilleux, J.C., Colvin, P.J., Anderson, J., York, C., Heinz, A.J., 2010. A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. *Clin. Psychol. Rev.* 30, 155–166. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.10.006>
- VI levantamento de 2010 sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio das redes pública e privada de ensino em 27 capitais, 2010. . CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
- Vincent, J.B., Love, S., 2012. The binding and transport of alternative metals by transferrin. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj., Transferrins: Molecular mechanisms of iron transport and disorders* 1820, 362–378. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.07.003>
- Volkow, N.D., Morales, M., 2015a. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162, 712–725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>
- Volkow, N.D., Morales, M., 2015b. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162, 712–725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>
- Walker, D.M., Nestler, E.J., 2018. Neuroepigenetics and addiction. *Handb. Clin. Neurol.* 148, 747–765. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00048-X>
- Wan, A.K.S., Leung, S.W.S., Zhu, D.-Y., Man, R.Y.K., 2008. Vascular effects of different lipophilic components of “Danshen”, a traditional Chinese medicine, in the isolated porcine coronary artery. *J. Nat. Prod.* 71, 1825–1828. <https://doi.org/10.1021/np800119k>
- Wang, J.B., Mantsch, J.R., 2012. l-tetrahydropalaminine: a potential new medication for the treatment of cocaine addiction. *Future Med. Chem.* 4, 177–186. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.166>
- Wang, Y., Zhen, Y., Wu, X., Jiang, Q., Li, X., Chen, Z., Zhang, G., Dong, L., 2015. Vitexin protects brain against ischemia/reperfusion injury via modulating mitogen-activated protein kinase and apoptosis signaling in mice. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 22, 379–384. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.01.009>
- Weber, M., Scherf, N., Kahl, T., Braumann, U.-D., Scheibe, P., Kuska, J.-P., Bayer, R., Büttner, A., Franke, H., 2013. Quantitative analysis of astrogliosis in drug-dependent humans. *Brain Res.* 1500, 72–87. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.12.048>
- Wei, Q., Ji, X., Xu, F., Li, Q., Yin, H., 2015. [Chemical Constituents from Leaves of *Hibiscus syriacus* and Their α -Glucosidase Inhibitory Activities]. *Zhong Yao Cai Zhongyaocai J. Chin. Med. Mater.* 38, 975–979.
- Weiss, R.D., Rao, V., 2017. The Prescription Opioid Addiction Treatment Study: What have we learned. *Drug Alcohol Depend.* 173 Suppl 1, S48–S54. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.12.001>
- Werneke, U., Turner, T., Priebe, S., 2006. Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 188, 109–121. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.2.109>

- White, C.M., 2018. Pharmacologic and clinical assessment of kratom. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 75, 261–267. <https://doi.org/10.2146/ajhp161035>
- Wohlmuth, H., Penman, K.G., Pearson, T., Lehmann, R.P., 2010. Pharmacognosy and Chemotypes of Passionflower (*Passiflora incarnata* L.). *Biol. Pharm. Bull.* 33, 1015–1018. <https://doi.org/10.1248/bpb.33.1015>
- Wolf, M.E., 1998. The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Prog. Neurobiol.* 54, 679–720.
- World Health Organization, 2010. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision.*
- World Health Organization (Ed.), 2004. *Neuroscience of psychoactive substance use and dependence.* World Health Organization, Geneva.
- Wu, G., Huang, W., Zhang, H., Li, Q., Zhou, J., Shu, H., 2011. Inhibitory effects of processed *Aconiti tuber* on morphine-induced conditioned place preference in rats. *J. Ethnopharmacol.* 136, 254–259. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.04.041>
- Wu, L.-T., Blazer, D.G., 2014. Substance use disorders and psychiatric comorbidity in mid and later life: a review. *Int. J. Epidemiol.* 43, 304–317. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt173>
- Xie, C.-I., Lin, R.C., Antony, V., Lumeng, L., Li, T.-K., Mai, K., Liu, C., Wang, Q., Zhao, Z., Wang, G., 1994. Daidzin, an Antioxidant Isoflavonoid, Decreases Blood Alcohol Levels and Shortens Sleep Time Induced by Ethanol Intoxication. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 18, 1443–1447. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1994.tb01448.x>
- Yayeh, T., Yun, K., Jang, S., Oh, S., 2016. Morphine dependence is attenuated by red ginseng extract and ginsenosides Rh2, Rg3, and compound K. *J. Ginseng Res.* 40, 445–452. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.08.006>
- Yekkirala, A.S., Kalyuzhny, A.E., Portoghese, P.S., 2009. Standard Opioid Agonists Activate Heteromeric Opioid Receptors: Evidence for Morphine and [d-Ala2-MePhe4-Glyol5]Enkephalin as Selective μ - δ Agonists. *ACS Chem. Neurosci.* 1, 146–154. <https://doi.org/10.1021/cn9000236>
- Yuan, L., Han, X., Li, W., Ren, D., Yang, X., 2016a. Isoorientin Prevents Hyperlipidemia and Liver Injury by Regulating Lipid Metabolism, Antioxidant Capability, and Inflammatory Cytokine Release in High-Fructose-Fed Mice. *J. Agric. Food Chem.* 64, 2682–2689. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b00290>
- Yuan, L., Wang, J., Wu, W., Liu, Q., Liu, X., 2016b. Effect of isoorientin on intracellular antioxidant defence mechanisms in hepatoma and liver cell lines. *Biomed. Pharmacother.* 81, 356–362. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.04.025>
- Yuan, L., Wang, J., Xiao, H.F., Xiao, C.X., Wang, Y.T., Liu, X.B., 2012. Isoorientin induces apoptosis through mitochondrial dysfunction and inhibition of PI3K/Akt signaling pathway in HepG2 cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 265, 83.
- Yun, J., Jung, Y.-S., 2014. A *Scutellaria baicalensis* radix water extract inhibits morphine-induced conditioned place preference. *Pharm. Biol.* 52, 1382–1387. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.892514>
- Zafar, S., Ahmad, M.A., Siddiqui, T.A., 2002. Effect of roots aqueous extract of *Delphinium denudatum* on morphine-induced tolerance in mice. *Fitoterapia* 73, 553–556. [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(02\)00223-X](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(02)00223-X)

- Zarrindast, M.-R., Mousa-Ahmadi, E., 1999. Effects of GABAergic system on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 381, 129–133. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00546-4](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00546-4)
- Zhao, Z., Kim, Y.W., Wu, Y., Zhang, J., Lee, J.-H., Li, X., Cho, I.J., Park, S.M., Jung, D.H., Yang, C.H., Kim, S.C., Zhao, R., 2014. Korean Red Ginseng attenuates anxiety-like behavior during ethanol withdrawal in rats. *J. Ginseng Res.* 38, 256–263. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.05.010>
- Zuanazzi, J.A., Montanha, J.A., 2004. Flavonóides, in: Simões, C.M.O., Schenkel, E.P., Gosmann, G., Mello, J.C., Mentz, Petrovik, P.R. (Eds.), *Farmacognosia: Da Planta Ao Medicamento*. Editora da UFRGS, Porto Alegre, BR-RS, p. p.577-614.

Capítulo II

Effect of a standard extract of *Passiflora incarnata* L. on naloxone-induced morphine withdrawal, GFAP, S100B and blood cell DNA damage on mice.

Manuscrito a ser submetido ao *Pharmacology Biochemistry & Behavior*

Effect of standard extract of *Passiflora incarnata* L. on naloxone-induced morphine withdrawal, GFAP, S100B and blood cell DNA damage on mice.

Lucas dos Reis Izolan ^a, Douglas Marques de Oliveira ^{a,b}, Helena Beatriz Larrosa Oliveira ^b, Janaína Lucas de Oliveira Salomon ^c, Caroline Portela ^d, Solange C. Garcia ^{d,e}, Eliane Dallegrave ^f, Carlos Alberto Gonçalves^g, Marcelo Dutra Arbo ^{d,e},
Eduardo Luis Konrath ^{c*}, Mirna Bairy Leal ^{a,b*}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Neurociências, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Sarmiento Leite, 500/107, Porto Alegre, RS, 90050-170, Brazil.

^b Laboratório de Farmacologia e Toxicologia de Produtos Naturais - Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Sarmiento Leite, 500/305, Porto Alegre, RS, 90050-170, Brazil.

^c Laboratório de Farmacognosia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rua Sarmiento Leite, 245 - Porto Alegre, RS, CEP 90050-170, Brazil.

^d Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas (PPGCF), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Av. Ipiranga 2752/1º andar, 90610-000, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

^e Laboratório de Toxicologia (LATOX), Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Av. Ipiranga 2752/605B, 90610-000, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

^f Departamento de Farmacociências, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Rua Sarmiento Leite, 245 - Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil - CEP 90050-170.

^g Departamento de Bioquímica, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2600-Anexo, Santana, RS 90035-003, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

* CORRESPONDING AUTHORS:

Prof. Dr. Mirna B. Leal

Prof. Dr. Eduardo Konrath

Departamento de Farmacologia - ICBS, UFRGS

Rua Sarmiento Leite, 500 sala 305

90050-170 - Porto Alegre, RS, Brazil

Tel.: 0055-51 3308 3183; FAX: 0055-51 3308 3121

E-mail: mirnablufrgs@gmail.com/edukonrath@yahoo.com.br

ABSTRACT

Chronic opioid use changes brain chemistry in areas related with reward process, memory, decision-making, and habit formation. Both neurons and astrocytes are affected, leading to dependence. *Passiflora incarnata* L. is a plant used for anxiety and nervousness due to its depressant effect on nervous system. The aim of this study was to investigate the effect of a commercial standardized extract of *P. incarnata* in the naloxone-induced jumping model in morphine-dependent mice. In addition, glial fibrillary acidic protein and S100 calcium-binding protein B levels were evaluated in prefrontal cortex and hippocampus, while further DNA damage was measured on blood cells. Mice were morphine injected (ip) 3 times a day for 3 days at increasing doses on way to become dependent, on 4th day the effect of *P. incarnata* extract (PI 50, PI 100, PI 200 mg/kg, ip) was evaluated in the naloxone-induced withdrawal syndrome. The PI 50 and PI 100 mg/kg treated animals decreased naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice without reducing locomotor activity. Moreover, PI 100mg/kg prevented DNA damage on blood cells. Additionally, PI 100mg/kg prevented the S100B increase on prefrontal cortex. The PI chemical analysis demonstrated the presence of flavonoids, with neuroprotective and antioxidant actions, as major compounds. Considering these results, treatment with *P. incarnata* should be investigated as a potential therapy in the morphine withdrawal syndrome.

KEY WORDS: morphine withdrawal, *Passiflora incarnata* L., DNA damage, S100B, GFAP.

INTRODUCTION

The substance abuse is an issue in modern era, since the 60's this problem has grown exponentially, the actual situation is a highly number of people with drug abuse issues (Bouzyk-Szutkiewicz et al., 2012). The drug dependence is associated with psychiatric disorders (depression, schizophrenia, attention deficit/hyperactivity disorder, anxiety), other diseases such as cancer and HIV infection and personal and social problems (Bouzyk-Szutkiewicz et al., 2012). The United Nations on their annual report, estimated that 5% of the global population used drugs at least once, and of these 11% undergo some addiction to drug use (United Nations Office on Drugs and Crime, 2017). Opioids, including heroin, were responsible for 29.000 deaths in 2015, being considered the drug with the worst health consequences due to misuse or dependence (United Nations Office on Drugs and Crime, 2017). In the United States of America, it is estimated that 11.8 million people over 12 years of age misused opioids including heroin in the year 2016, of these, 97.4% misused prescribed pain relief opioids, versus 8% who made heroin use (Substance Abuse and Mental Health Services Administration., 2017). These data reflect the opioids misuse, usually prescribed for chronic pain from severe to moderate intensity.

In general, the reward effect of all abused drugs play the same pathway on CNS, which involves increased nucleus accumbens (NAcc) delivery of dopamine on ventral tegmental area (VTA), event related with the drug high (Koob and Volkow, 2016a). Many structures downstream respond to this phasic dopamine increase, such as brain regions involved in memory, decision-making and habit formation (Volkow and Morales, 2015a). Opiates bind to μ -opioid receptor on inhibitory GABAergic neuron, inhibiting the inhibition over NAc dopaminergic neurons,

increasing DA release (Sulzer, 2011). Opiates bind to a number of other structures, causing adverse effects, as constipation, urinary retention, bronchospasm, nausea, respiratory depression, tolerance and dependence (Argoff and Viscusi, 2014). Besides chronic morphine administration and withdrawal are shown to induce DNA damage in human cells (Feng et al., 2013; Tsujikawa et al., 2009).

Astrocytes are essential to brain health, participating as dynamic regulators in neurotransmission, and being considered as the third element of the synapse (Perea et al., 2014; Perea and Araque, 2005). They are sensitive to specific brain changes, releasing proteins like S100B that are involved in inflammatory stimuli transduction and various neurotrophic and neurotoxic factors (Granstrem et al., 2006). Astrocytes may grow in size or number as function brain damage response (astrogliosis); quantifying the structural glial fibrillar acidic protein (GFAP) is a method to measure this astrogliosis (Beitner-Johnson et al., 1993; Miguel-Hidalgo, 2009; Amaral et al., 2016). The chronic morphine administration induced glial activation and increased GFAP expression in several brain structures, such as VTA, NAcc, prefrontal cortex, hippocampus, locus coeruleus, and solitary tract nucleus on rat (Beitner-Johnson et al., 1993; García-Sevilla et al., 1997; Ferrer-Alcón et al., 2000; Song and Zhao, 2001; Marie-Claire et al., 2004; Weber et al., 2013). Morphine also reduced glutamate transporters (GLT-1 e GLAST) in the spinal cord (Mao et al., 2002). Increased glutamate is related to learning process and behavior formation on drug dependency (Kalivas, 2004; Hyman, 2005). Astroglial Biomarkers like S100b and GFAP are useful tools to estimate brain consequences on drug abuse, whether through neuroadaptations or even insults.

Detoxification is a necessary step in treating opioid dependence, usually by pharmacologically morphine equivalent (opioid receptor agonists) such as methadone and buprenorphine (Alper et al., 1999; Bisaga and Popik, 2000; McCance-Katz, 2004; Fiellin et al., 2006; Tanum et al., 2017), pharmacologically morphine opposite (opioid receptor antagonist) as naloxone/naltrexone (Cornish et al., 1997; Gastfriend, 2011; Krupitsky et al., 2013; Tanum et al., 2017) or alpha-2 adrenergic agents (non-opioid medication) as clonidine and lofexidine (Veilleux et al., 2010). The opioid agonists are chosen by their ability to counteract withdrawal syndrome symptoms, their long-lasting effect, their block effect upon other opioids and by their lack of marked reinforcing properties (NIDA, 2012a; Wolf, 1998). The opioid antagonists are chosen especially for abstinence intention, when opioid effect is no longer needed or in case of health hazard as overdose history. Further, non-opioid medication are often used together traditional treatments to manage the withdrawal symptoms (Strain, 2006; Veilleux et al., 2010). However, despite somewhat adequate abstinence management, relapse rates remain unacceptably high (Bisaga and Popik, 2000; Blum et al., 2018; Weiss and Rao, 2017), an index of 80% addict treated return to drug use (Bart, 2012).

The consequences of drug addiction are beyond medical problems, social and economics either (United Nations Office on Drugs and Crime, 2017), and the low effectiveness treatment, claim for new approaches. This urge frame show need for planned activity-guided phytopharmacological evaluation of herbal drugs (Chaudhary and Khadabadi, 2012). Nature is a powerful resource of new chemicals; majority of current pharmacy comes from a prototype or vegetal origin molecule (Gilani and Rahman, 2005). Number of plants has pharmacological properties described for drug

addiction treatment, *Hypericum perforatum* (Catania et al., 2003; Rezvani et al., 2003; Coskun et al., 2006b; Feily and Abbasi, 2009b; Khan et al., 2014), *Piper methysticum* Forst (Groth-Marnat et al., 1996; Seitz et al., 1997; Steiner, 2001; Justo et al., 2008) and *Passiflora incarnata* L. (Akhondzadeh et al., 2001b; Dhawan et al., 2002a, 2003, 2004; Capasso and Sorrentino, 2005) are some examples.

Passiflora incarnata L. (Passifloraceae) has a long history of use as traditional herbal medicine, exhibiting a complex phytochemistry and is associated with various pharmacological properties (Dhawan et al., 2004; Miroddi et al., 2013). This plant, commonly known as maypop or true passionflower is native to the southeastern United States, but also globally grown both as ornamental and medicinal purpose (Wohlmuth et al., 2010). In European traditional medicine, *Passiflora incarnata* has extensive treatment indications for a variety of diseases such as anxiety, nervousness, mild infections and insomnia. In North America, this species is used for neuralgia treatment, insomnia, anxiety, muscle cramps, hysteria and pain reliever in various conditions (Dhawan et al., 2004). In African countries it is employed for its sedative, nerving and analgesic effects (Neuwinger, 2000), Interestingly, in India it is used to treat morphine's dependence (Ingale and Hivrare, 2010). The current British and European Pharmacopeias included the herbal preparations composed by the dried aerial parts as phytomedicine, commonly indicated as mild sedative and anxiolytic (Wohlmuth et al., 2010; Miroddi et al., 2013).

The complex chemistry of *P. incarnata* comprises flavonoids and alkaloids, not all completely identified. It is considered that both chemical classes play an important role in the observed pharmacological action (Barnes et al., 2012). However, most data available suggest only the flavonoids portion in *P. incarnata* as possible active

substances (Dhawan et al., 2002a, 2001), which represent 2.4% of plant compounds (Raffaelli et al., 1997). Usually, the *P. incarnata* flavonoids are expressed as percentage of vitexin, but it may also include isovitexin, orientin, isoorientin, kaempferol, apigenin, and chrysin (Barnes et al., 2012).

The aim of this study was to evaluate the effect of a standardized *Passiflora incarnata* extract on naloxone-induced withdrawal signs in morphine dependent mice, as well as to measure the GFAP and S100B immune content in the prefrontal cortex and hippocampus of this mice. In addition, it was evaluated the DNA damage by single cell gel electrophoresis assay (SCGE, also known as comet assay).

METHODS

Animals

Male albino adult mice (60 day-old) weighing 35-40g (CF-1 strain) were allocated in groups of four in 49x34x16-cm polypropylene home cages (n=8-10). All animals were maintained under a standard 12-hour light/dark cycle (lights on at 07:00 a.m. and off at 07:00 p.m.) in a temperature-controlled environment ($22\pm 2^{\circ}\text{C}$). Animals had free access to water and chow. The experiments were approved by the University Ethics Committee (Number 30520) and were carried out in accordance with current guidelines for the care of laboratory animals.

The minimum number of animals required to produce reliable scientific data were used. Due to differences in the dispersion of data, the sample size for the behavioral experiments is usually higher than that for biochemical experiments. The animals used on locomotor activity teste were different from naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice test; and the following tests were performed in the second

group. All behavioral tests were performed in the morning between 8:00 a.m. and 12:00 a.m.

Chemicals

Morphine sulfate (10mg/ml, Dimorf®) was purchased from Cristália (Itapira, SP, Brazil); naloxone hydrochloride from Sigma–Aldrich (St. Louis, MO, USA), and dimethyl sulphoxide (DMSO) from Vetec Química Fina Ltda. (Duque de Caxias, RJ, Brazil). Mouse monoclonal anti-S100B antibody (SH-B1), Ponceau S and o-phenylenediamine (OPD) were obtained from Sigma (St. Louis, MO, USA). Polyclonal anti-S100 and anti-GFAP rabbit antibodies were purchased from Dako (Glostrup, Denmark). Anti-rabbit peroxidase-conjugated immunoglobulin (IgG) antibody was from Amersham (Buckinghamshire, United Kingdom). All other chemicals were purchased from local commercial suppliers.

Preparation of plant extract

Tablets of a commercial extract of *Passiflora incarnata* (Sintocalmy®, Aché Laboratory, Guarulhos, SP, Brazil) standardized in 21 mg (7%) of total flavonoids expressed in vitexin and devoid of beta carboline-type alkaloids were crushed and macerated in methanol for 24 hours. The methanol extract was filtered and the solvent removed on a rotary evaporator, thereby obtaining the *P. incarnata* flavonoids extract (PI) used in the experiments. The extract was analyzed by means of high performance liquid chromatography and ultra performance liquid chromatography (HPLC/PDA and UPLC/MS) in order to verify the chemical profile and to characterize the extract. For animal treatments, the PI was diluted in 10% DMSO and a volume of 10 ml/kg was administered by intraperitoneal injection in doses of 50,100 and 200

mg/kg of body weight. The used doses were chosen based on literature and previous works of our research group (Dhawan et al., 2002a; Schunck et al., 2017).

Behavioral Experiments

Locomotor activity

Spontaneous locomotor activity was evaluated in a dark room exempt of noise 1 hour after treatments with saline, 10% DMSO, and 50, 100, and 200 mg/kg PI (n=8-10/group). The locomotor activity cage (Insight Ltda., Ribeirão Preto, SP, Brazil) consists of a 50 x 48 x 50 cm box equipped with six bars, each bar with 16 infrared light sensors that detect the relative position of the animal on the box. The total distance travelled by the animal was evaluated for 15 minutes, with the first 5 min considered to be exploratory activity and the final 10 min recorded as the test session (Maciel et al., 2014).

Naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice

Morphine sulfate was injected intraperitoneally (ip) three times a day (9:30, 13:30 and 17:30 h) on the following dosage schedule: the first three doses were 50, 50 and 75 mg/kg, respectively; the higher dose at the third daily injection was aimed to minimize potential overnight withdrawal. Each of the doses was increased by 25 mg/kg/day (n=8-10/group). Morphine administration was carried out over a maximum of 3 days, with an additional dose (50 mg/kg) administered on the morning (9:30 h) of the test (day 4). Two hours after the last morphine dose, mice were injected (ip) with: saline, 10% DMSO, or 50, 100, and 200 mg/kg PI. Forty-five minutes after the last injection, the mice received naloxone (5 mg/kg, ip) and they were immediately placed in transparent plastic cylinders (19 cm diameter, 42 cm high). The number of jumps

(at least 1 cm above the floor) during the subsequent 15 min was recorded. A blank control group (run in parallel with experimental groups) consisted of the same schedule of drug and treatments administration, except that all injections were saline (Leal et al., 2003). Additionally, while the animals were inside the cylinders, the total number of fecal pellets produced was measured.

Sample collection

On the 24 hours after the onset of jumping assay, the animals were euthanized by decapitation. Blood samples were collected from the vena cava and transferred to tubes (BD Vacutainer®) containing heparin as anticoagulant. Besides, the prefrontal cortex and hippocampus were dissected on a cold surface and immediately frozen in liquid nitrogen and kept at -80°C until analysis.

Neurochemistry

S100B Measurement

The S100B content in the prefrontal cortex and hippocampus was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), as previously described (Leite et al., 2008). Briefly, whole brain structures (prefrontal cortex and hippocampus) were homogenized on PBS containing 1 mM of PMSF and 1mM of EGTA (9,8 mL PBS + 100 µL PMSF 100mM + 100 µL EGTA 100mM); 50 µL samples plus 50 µL Tris buffer were incubated for 2 h on a microtiter plate previously coated with monoclonal anti-S100B (SH-B1) antibody. Polyclonal anti-S100 was incubated during 30 min and then peroxidase-conjugated anti-rabbit antibody was added for a further 30 min. A colorimetric reaction with OPD was measured at 492 nm. The standard S100B curve ranged from 0.025 to 2.5 ng/mL.

GFAP Measurement

ELISA for GFAP in the prefrontal cortex and hippocampus was carried out as previously described (Tramontina et al., 2007). Briefly, whole brain structures (prefrontal cortex and hippocampus) were homogenized on PBS containing 1 mM of PMSF and 1mM of EGTA (9,8 mL PBS + 100 μ L PMSF 100mM + 100 μ L EGTA 100mM); microtiter plate was coated with 100 μ L of samples containing 30 μ g of protein for 24 h at 4°C and then incubated with a rabbit polyclonal anti-GFAP for 1 h, followed by incubation with a secondary antibody conjugated with peroxidase for 1 h, at room temperature. A colorimetric reaction with OPD was measured at 492 nm. The standard GFAP curve ranged from 0.1 to 10 ng/mL.

Comet assay

Comet assay was performed in whole blood immediately after collection. The comet assay was performed in alkaline medium (pH>13) as described by (Göethel et al., 2014). GelRed-stained (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, EUA) slides were examined under a fluorescence microscope, 500x magnification (Olympus BX60F-3, Olympus Optical, Japan). In each sample, images of 100 randomly selected cells (50 cells in duplicate) were analyzed. The parameter selected for the assessment of DNA damage was the percentage of DNA in the tail (% Tail DNA).

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the GraphPad Prism® 6 software. Data are presented as mean \pm standard error of the mean. Shapiro-Wilk normality teste was used to determinate normal distribution among the experiential groups. All

results were analyzed through one-way ANOVA, followed by Tukey post-hoc test for multiple comparisons. The level of significance was set at $p < 0.05$

RESULTS

***P. incarnata* extract phytochemical profile**

A typical flavonoid profile was detected as shown in Figure 1. The identification of the 12 largest peaks was possible by comparing molecular weight with the literature data (Abourashed et al., 2002; Rehwald et al., 1994; Wohlmuth et al., 2010) and its maximum absorption λ (Mabry et al., 1970) (Table 1). Therefore, the flavonoids isoschaftoside, isoorientin, orientin, schaftoside, saponarin, vitexin and isovitexin had been identified (Abourashed et al., 2002; Patel et al., 2009; Wohlmuth et al., 2010; Elsas et al., 2010; Ingale and Hivrale, 2010; Avula et al., 2012), while other peaks remain unknown. As the extract is standardized in 7% of flavonoids and free of alkaloids, it is assumed that the other components may be coumarins, which are also present in the extract, according to the supplier.

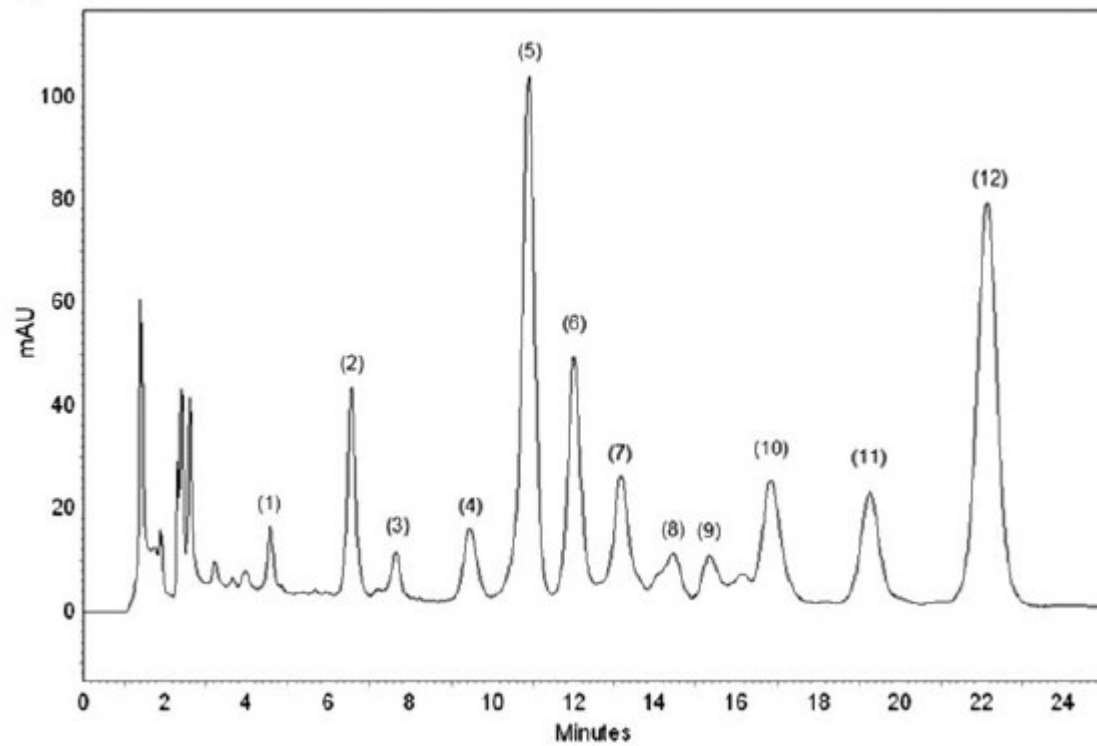


Figure 1. HPLC analysis of the *Passiflora incarnata* methanolic extract

Table 1. Flavonoid peaks in the extract of *Passiflora incarnata*

| Peak No. | Retention time (min) | λ Max. absorbance (nm) | Likely identity of peak |
|----------|----------------------|--------------------------------|-------------------------|
| 1 | 4.56 | 338 | Unknown |
| 2 | 6.56 | 333 | Unknown |
| 3 | 7.65 | 333 | Unknown |
| 4 | 9.45 | 334 | Isoschaftoside |
| 5 | 10.90 | 347 | Isoorientin |
| 6 | 12.00 | 345 | Orientin |
| 7 | 13.18 | 333 | Schaftoside |
| 8 | 14.45 | 332 | Unknown |
| 9 | 15.35 | 331 | Unknown |
| 10 | 16.83 | 330 | Saponarin |
| 11 | 19.26 | 330 | Vitexin |
| 12 | 22.13 | 331 | Isovitexin |

Locomotor activity

In the test for exploratory activity, shown in Fig. 2A, the treated groups did not reduce exploratory activity in relation the controls (ANOVA/Tukey, $F_{(4,44)} = 2,256$; $p < 0.05$). The results obtained for the locomotor activity test are shown in Fig. 2B, animals treated with PI 200 mg/kg significantly reduced the locomotor activity compared to 10% DMSO (ANOVA/Tukey, $F_{(4,44)} = 4,976$; $p < 0.05$). No significant results were observed in other treated groups for both locomotor and exploratory activity.

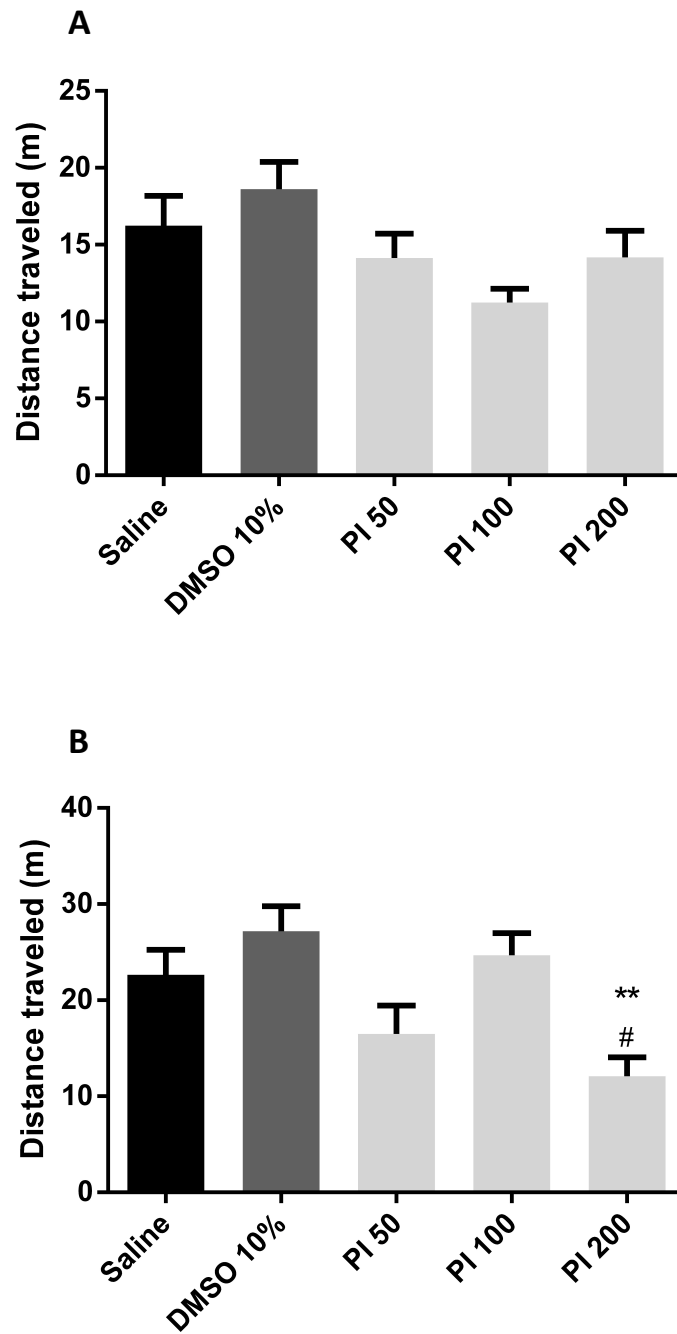


Figure 2. Effect of *Passiflora incarnata* extract in mice exploratory (A) and locomotor (B) activity. Values are represented as mean \pm S.E.M. *Significantly different from 10% DMSO (* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; ANOVA/Tukey); # Significantly different from saline (# $p < 0.05$; ANOVA/Tukey), $n = 8-10$. PI 50 = *P. incarnata* extract 50 mg/kg, PI 100 = *P. incarnata* extract 100 mg/kg, PI 200 = *P. incarnata* extract 200 mg/kg.

Naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice

On naloxone-induced jumping test (figure 3), it was observed a significant decrease in the number of jumps in the mice treated with PI 50 mg/kg (ANOVA/Tukey, $F_{(4,51)}=6,144$; $p<0.05$) and PI 100 mg/kg (ANOVA/Tukey, $F_{(4,51)}=6,144$; $p<0.05$) in relation to control.

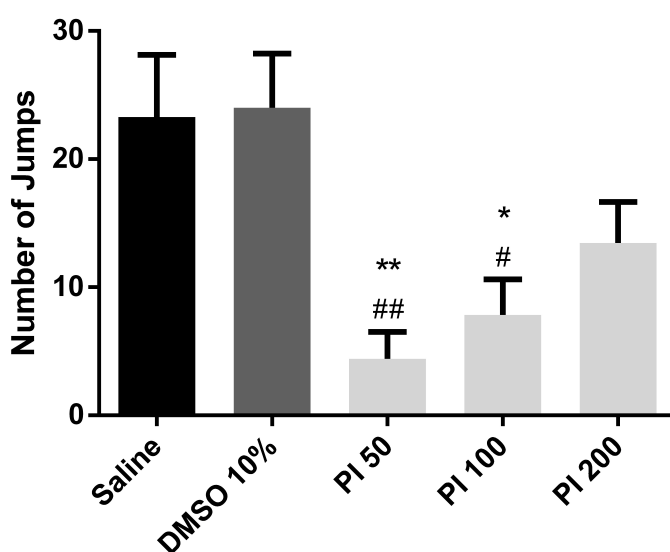


Figure 3. Effect of *Passiflora incarnata* extract on naloxone-induced "jumping" behavior. Values are represented as mean \pm S.E.M. *Significantly different from 10% DMSO (* $p<0,05$; ** $p <0,01$; ANOVA/Tukey,; # Significantly different from saline control group (# $p<0,05$; ## $p<0,01$; ANOVA/Tukey, . (n=8-10). PI 50 = *P. incarnata* extract 50 mg/kg, PI 100 = *P. incarnata* extract 100 mg/kg, PI 200 = *P. incarnata* extract 200 mg/kg.

Number of fecal pellet

Fecal pellet was quantified during the naloxone-induced jumping test (figure 4). It was seen that animals treated with PI 100 mg/kg reduced significantly the number of fecal pellet compared to saline (ANOVA/Tukey, $F_{(4,51)}=3,690$; $p <0.05$). Others somatic signs such as paw tremors, wet dog body shakes and diarrhea were also decreased (data not shown).

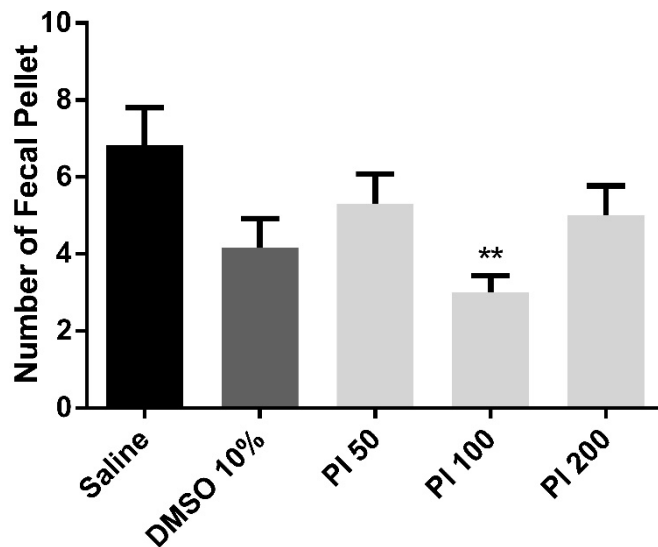


Figure 4. Effect of the *Passiflora incarnata* extract on the number of fecal pellet produced during the naloxone induced jumping test. Values are represented as mean \pm S.E.M. * Significant difference from saline control group (** $p < 0,01$; one way ANOVA/Tukey, $n = 8-10$). PI 50 = *P. incarnata* extract 50 mg/kg, PI 100 = *P. incarnata* extract 100 mg/kg, PI 200 = *P. incarnata* extract 200 mg/kg.

GFAP and S100B immunocontent:

No significant differences on GFAP levels were observed on hippocampus (figure 5A) and prefrontal cortex (figure 5B) between PI treated and control groups (ANOVA/Tukey, $F_{(4,23)} = 0,4265$ / $F_{(4,23)} = 0,1303$; $p < 0,05$). On the other hand, PI 100mg/kg significantly decreased S100b immunocontent on prefrontal cortex (figure 6B); however, no difference was demonstrated in the hippocampus (figure 6A) (ANOVA/Tukey, $F_{(4,30)} = 3,349$ / $F_{(4,30)} = 2,018$; $p < 0,05$)

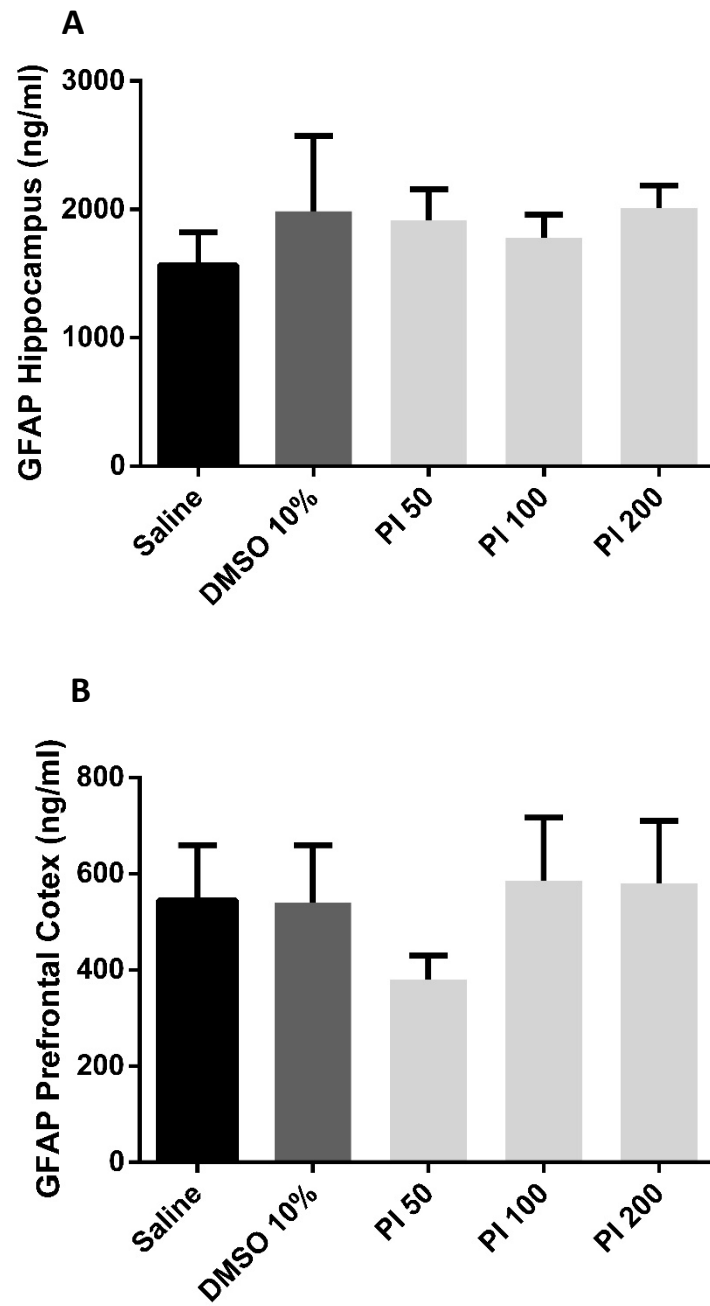


Figure 5. Effect of the *Passiflora incarnata* extract on hippocampus (A) and prefrontal cortex (B) GFAP immunocontent. Values are represented as mean \pm S.E.M ($p < 0,05$, ANOVA/Tukey, $n = 8-10$) PI 50 = *P. incarnata* extract 50 mg/kg, PI 100 = *P. incarnata* extract 100 mg/kg, PI 200 = *P. incarnata* extract 200 mg/kg

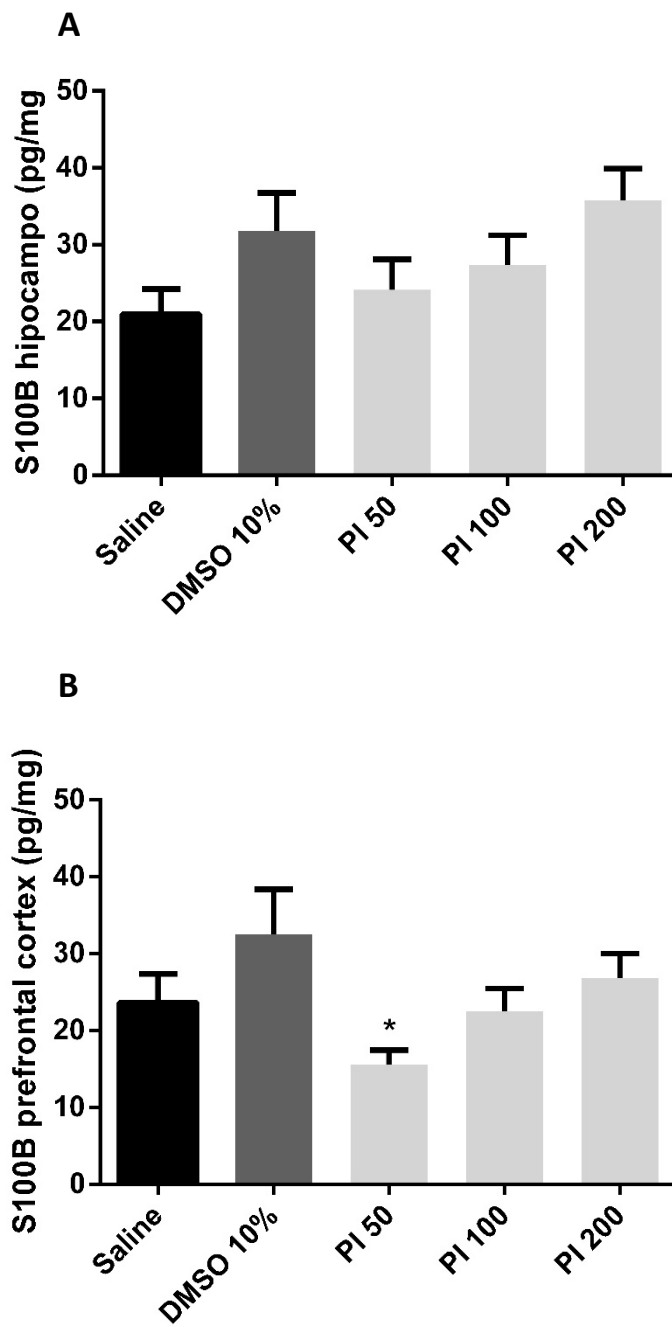


Figure 6. Effect of the *Passiflora incarnata* extract on hippocampus (A) and prefrontal cortex (B) S100B immunocontent. *Significant difference from DMSO 10% control group. Values are represented as mean \pm S.E.M ($p < 0,05$, ANOVA/Tukey, $n = 8-10$) PI 50 = *P. incarnata* extract 50 mg/kg, PI 100 = *P. incarnata* extract 100 mg/kg, PI 200 = *P. incarnata* extract 200 mg/kg

Comet assay

The comet assay was performed on whole blood (figure 7), there was observed that all morphine dependent mice presented a significant increase of DNA damage in relations to naive animals (that did not receive morphine), however the PI 100 mg/kg treated mice showed a significant decrease in DNA damage (ANOVA/Tukey, $F_{(4,32)} = 0,7900$; $p < 0.01$).

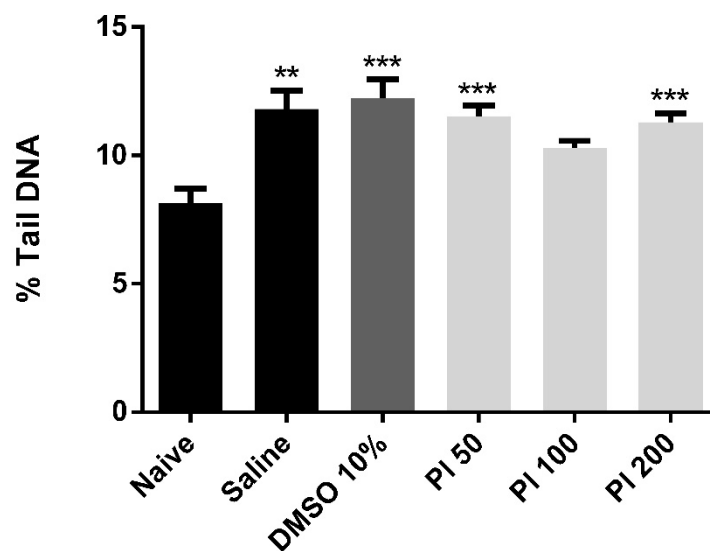


Figure 7. Effect of the *Passiflora incarnata* extract on DNA damage measure by comet assay in whole blood. Values are represented as mean \pm S.E.M. *Significantly difference from naive group (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; ANOVA/Tukey, $n = 8-10$) PI 50 = *P. incarnata* extract 50 mg/kg, PI 100 = *P. incarnata* extract 100 mg/kg, PI 200 = *P. incarnata* extract 200 mg/kg

Discussion

The present study showed that *P. incarnata* treatment significantly decreased naloxone-induced opioid withdrawal symptoms in mice, observed through the jumping behavior. This result corroborate with previous studies of Dhawan (2002),

Kerachian (2007), and Akhondzadeh (Akhondzadeh et al., 2001b; Dhawan et al., 2002a; Kerachian et al., 2007) which demonstrated reduced morphine withdrawal signs on rats, mice and humans morphine dependents respectively. Additionally, except for 200 mg/kg PI, any impairment in locomotor activity was observed, this result could reflect the depressive CNS effect of PI due to GABA receptor modulation (Appel et al., 2011), although the locomotor decrease do not affected the naloxone-induced jumping, demonstrating that locomotor activity and withdrawal jumping differ on neural basis (Koob et al., 1992). Diarrhea and feces over production are morphine withdrawal physiologic responses (Kalinichev and Holtzman, 2003) that were reversed by PI 100 mg/kg treatment.

The chemical analysis for the *Passiflora incarnata* extract (PI) exhibited a chromatographic profile which comprised a number of flavonoids detected by HPLC-PDA, such as isoschaftoside, isoorientin, orientin, schaftoside, saponarin, vitexin and isovitexin. Previous investigations with *P. incarnata* describe a similar -composition (Amaral et al., 2016; Dhawan et al., 2004; Elsas et al., 2010; Grundmann et al., 2008; Miroddi et al., 2013; Tiwari et al., 2015) that could vary by the type of extraction (hydroethanolic, methanolic, ethanolic, etc) or the *Passiflora* species used (Abourashed et al., 2002). Many compounds are produced by these plants, comprising alkaloids, phenols, cyanogenic compounds and glycosyl flavonoids (Ingale and Hivrale, 2010). However, in the present study a commercial standard formulation was used containing only flavonoids.

P. incarnata extract is suggest to modulate the γ -aminobutyric acid system (GABA), by its affinity for both GABA_A and GABA_B receptors in the CNS (Appel et al., 2011). Besides, the anxiolytic activity of *P. incarnata* extract is mediated via the

GABAergic system, as flumazenil antagonized the extract activity (Grundmann et al., 2008). GABAergic system is suggested to modulate the naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice, both GABA_A and GABA_B agonists decrease jumping behavior (Zarrindast and Mousa-Ahmadi, 1999). Therefore, withdrawal syndrome is the driving-force to drug-seeking and relapse on opioid addiction treatment patients. In an effort to elicit underlying mechanism of *P. incarnata* effects, a thin-layer chromatography (TLC) was performed. The chemical fingerprint analysis of amino acids showed GABA as dominant amino acid among others such as glycine, cysteine, serine, alanine, and glutamate (Elsas et al., 2010). In spite of any specific compound identified in the extract has been related to its pharmacological effects, it is believed that flavonoids are the major responsible for pharmacological activities (Yuan et al., 2012, 2016a, 2016b); Lam et al., 2016). . .

Glial cell activation and neuron-glia relationship have been implicated in chronic pain mechanism and tolerance to pain relievers (Miguel-Hidalgo, 2009). A few events can trigger glial activation, including CNS injury, infections and pain states, promoting an increase in proinflammatory cytokines and other potentially pain-enhancing substances release (Perea and Araque, 2005). A couple of brain structures suffer detectable reactive astrogliosis, including hippocampus (Song and Zhao, 2001; Weber et al., 2013) and prefrontal cortex (Ferrer-Alcón et al., 2000; García-Sevilla et al., 1997), two of the main structures involved in memory, habit formation and decision-making (Purves et al., 2012). Therefore, they are key structures in the study of drug abuse and withdrawal syndrome. Previous works showed that these and other structures (ventral tegmental area, nucleus accumbens, frontal cortex, locus coeruleus and nucleus of the solitary tract) are affected by opioid chronic use

(Amaral et al., 2016; Beitner-Johnson et al., 1993; Ferrer-Alcón et al., 2000; García-Sevilla et al., 1997; Marie-Claire et al., 2004; Song and Zhao, 2001; Tawfik, 2005; Weber et al., 2013).

Increased number of this glial cell and expression of markers such as GFAP can be used to identify astrocyte activation (McMahon et al., 2005). Indeed, chronic morphine administration was shown to reduce the expression of GFAP on mesencephalon, however, opposite result was seen on nucleus accumbens (Amaral 2016), prefrontal cortex, locus ceruleus, solitary tract nucleus, ventral tegmental area (Beitner-Johnson et al., 1993; Ferrer-Alcón et al., 2000; García-Sevilla et al., 1997; Marie-Claire et al., 2004; Tawfik, 2005; Weber et al., 2013) regions in which increased GFAP was found. In a study of glial cell involvement on morphine tolerance, chronic morphine was reported to affect the neural system differently, increased GFAP on hippocampus, spinal cord and posterior cingulate cortex, however did not affect thalamus or hypothalamus (Song and Zhao, 2001).

S100B is another tissue marker of glial activation, less investigated than GFAP, yet not less important in astroglial survival and proliferation. Astrocytes release nano-quantities of S100B in an injury response, as a neurotrophic factor and neuronal survival. However, when overproduced by glial activation, it could lead to exacerbation of neuroinflammation and neuronal dysfunction (Van Eldik and Wainwright, 2003). The chronic morphine treatment demonstrate to increase blood S100B levels in humans (Brvar et al., 2005) and rats (Granstrem et al., 2006).

As observed in figures 6 and 7, treatment with PI 50 mg/kg was able to decrease significantly the S100B protein levels on prefrontal cortex only, however a tendency towards a decrease in GFAP levels were observed in prefrontal cortex. The

meaning of this specific change is unclear, but it may suggest neuroprotective effects (Ingale and Kasture, 2017) on such brain area by acute PI treatment (Santos et al., 2016). Moreover, studies have suggested extracellular trophic or apoptotic effects of S100B, depending on its concentration on neighboring cells (Donato et al., 2009). However, we did not investigate S100B secretion in brain tissue, which deserves further investigation (e.g. Vizúete et al., 2018). Morphine affects tissues with opioid receptor presence, immune cells are one of those. The T cell or T lymphocyte is a type of lymphocyte that plays a central role in cell-mediated immunity and presents opioid receptors on its membrane, although this T cell seems to be sensitive to morphine administration; Tsujikawa et al. (2009) found that morphine induced DNA damage in human CD3⁺ T cells (Tsujikawa et al., 2009). Likewise, Shafer et al. (1994) found similar results, increased DNA damage in human HUT-78 T-cell cultures under chronic morphine (Shafer et al., 1994). The DNA damage could be a response of elevated oxidative stress (Barzilai and Yamamoto, 2004) by morphine administration (Skrabalova et al., 2013). The mitochondria is affected by morphine oxidative stress either, reduced copies of mitochondrial DNA (mtDNA) was found in hippocampus and peripheral blood, this hypothesis points to mitochondrial dysregulation and increased autophagy (Feng et al., 2013). Furthermore, morphine is shown to up-regulate calcium ion channels (Shibasaki et al., 2010), μ -opioid receptor-induced calcium increase inhibiting DNA synthesis and stimulating astrocyte hypertrophy (Hauser et al., 1996). In the present study, whole blood comet assay showed DNA damage in morphine-treated groups compared to naïve animals, which was prevented by *P. incarnata* extract treatment (Figure 8). The protection against DNA damage at 100 mg/kg PI extract treatment would be seen as antioxidant and

neuroprotective activity related to *P. incarnata* flavonoids (Fang An et al., 2015; Kim et al., 2005; Lam et al., 2016; Lee et al., 2015; López-Alarcón and Denicola, 2013; Srinivasan, 2014; Valko et al., 2007; Yuan et al., 2016b) and a possible mechanism on PI effects.

CONCLUSION

In conclusion, *Passiflora incarnata* treatment was efficient, decreasing morphine withdrawal symptoms, preventing DNA damage on blood immune cells and restoring S100b levels in prefrontal cortex, thereby reducing chronic morphine CNS damage. The *P. incarnata* administration may improve detoxification treatment success and pain relief addicted people health condition. Although more studies are necessary to clarify this hypothesis, *P. incarnata* treatment could be an adjuvant therapy in the management of morphine withdrawal syndrome.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they do not have conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

ACKNOWLEDGEMENTS

The research was supported by the following Brazilian funding agencies: National Council for Scientific and Technological Development - CNPq; Committee for the Development of Higher Education Personnel - CAPES and PROPG/UFRGS.

REFERENCES

Abbasi, E., Nassiri-Asl, M., Shafeei, M., Sheikhi, M., 2012. Neuroprotective Effects of Vitexin, a Flavonoid, on Pentylentetrazole-Induced Seizure in Rats: Neuroprotective Effects of Vitexin. *Chem. Biol. Drug Des.* 80, 274–278. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2012.01400.x>

- Abdel-Zaher, A.O., Abdel-Rahman, M.S., ELwasei, F.M., 2010. Blockade of Nitric Oxide Overproduction and Oxidative Stress by *Nigella sativa* Oil Attenuates Morphine-Induced Tolerance and Dependence in Mice. *Neurochem. Res.* 35, 1557–1565. <https://doi.org/10.1007/s11064-010-0215-2>
- Abourashed, E.A., Vanderplank, J.R., Khan, I.A., 2002. High-Speed Extraction and HPLC Fingerprinting of Medicinal Plants – I. Application to *Passiflora* Flavonoids. *Pharm. Biol.* 40, 81–91. <https://doi.org/10.1076/phbi.40.2.81.5844>
- Akhondzadeh, S., Kashani, L., Mobaseri, M., Hosseini, S.H., Nikzad, S., Khani, M., 2001a. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 26, 369–373. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2710.2001.00366.x>
- Akhondzadeh, S., Kashani, L., Mobaseri, M., Hosseini, S.H., Nikzad, S., Khani, M., 2001b. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 26, 369–373.
- Al-Hasani, R., Bruchas, M.R., 2011. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology* 115, 1363–1381. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>
- Alonso, E., Garrido, E., Díez-Fernández, C., Pérez-García, C., Herradón, G., Ezquerro, L., Deuel, T.F., Alguacil, L.F., 2007. Yohimbine prevents morphine-induced changes of glial fibrillary acidic protein in brainstem and alpha2-adrenoceptor gene expression in hippocampus. *Neurosci. Lett.* 412, 163–167. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.11.002>
- Alper, K.R., Lotsof, H.S., Frenken, G.M., Luciano, D.J., Bastiaans, J., 1999. Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *Am. J. Addict.* 8, 234–242.
- Alves, F.R. de S., Fraga, E.J.B. and C.A.M., 2009. From Nature to Drug Discovery: The Indole Scaffold as a 'Privileged Structure' [WWW Document]. *Mini-Rev. Med. Chem.* URL <http://www.eurekaselect.com/84477/article> (accessed 3.1.18).
- Amaral, G.F., Dossa, P.D., Viebig, L.B., Konno, F.T.C., Consoli, A., Martins, M. de F.M., Viani, F.C., Bondan, E.F., 2016. Astrocytic expression of GFAP and serum levels of IL-1 β and TNF- α in rats treated with different pain relievers. *Braz. J. Pharm. Sci.* 52, 623–633. <https://doi.org/10.1590/s1984-82502016000400006>
- American Psychiatric Association, American Psychiatric Association (Eds.), 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, 5th ed.* ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- Appel, K., Rose, T., Fiebich, B., Kammler, T., Hoffmann, C., Weiss, G., 2011. Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother. Res.* 25, 838–843. <https://doi.org/10.1002/ptr.3352>
- Araque, A., Navarrete, M., 2010. Glial cells in neuronal network function. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 365, 2375–2381. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0313>
- Argoff, C.E., Viscusi, E.R., 2014. The use of opioid analgesics for chronic pain: minimizing the risk for harm. *Am. J. Gastroenterol. Suppl. Print* 2, 3–8. <https://doi.org/10.1038/ajgsup.2014.3>
- Avula, B., Wang, Y.-H., Rumalla, C.S., Smillie, T.J., Khan, I.A., 2012. Simultaneous determination of alkaloids and flavonoids from aerial parts of *Passiflora*

- species and dietary supplements using UPLC-UV-MS and HPTLC. *Nat. Prod. Commun.* 7, 1177–1180.
- Babor, T.F., Caulkins, J.P., Edwards, G., Fischer, B., Foxcroft, D.R., Humphreys, K., Obot, I.S., Rehm, J., Reuter, P., Room, R., Rossow, I., Strang, J., 2009. *Drug Policy and the Public Good*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199557127.001.0001>
- Badal, S., Turfus, S., Rajnarayanan, R., Wilson-Clarke, C., Sandiford, S.L., 2017. Analysis of natural product regulation of opioid receptors in the treatment of human disease. *Pharmacol. Ther.* <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.10.021>
- Ballantyne, J.C., LaForge, S.K., 2007. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain: *Pain* 129, 235–255. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.028>
- Barnes, J., Anderson, L.A., Phillipson, J.D., 2012. Maracujá, in: *Fitoterápicos*. Artmed, Porto Alegre, BR-RS, pp. 444–452.
- Bart, G., 2012. Maintenance Medication for Opiate Addiction: The Foundation of Recovery. *J. Addict. Dis.* 31, 207–225. <https://doi.org/10.1080/10550887.2012.694598>
- Barzilai, A., Yamamoto, K.-I., 2004. DNA damage responses to oxidative stress. *DNA Repair* 3, 1109–1115. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2004.03.002>
- Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2007. *Neuroscience: exploring the brain*, Neuroscience: Exploring the Brain. Lippincott Williams & Wilkins.
- Beitner-Johnson, D., Guitart, X., Nestler, E.J., 1993. Glial fibrillary acidic protein and the mesolimbic dopamine system: regulation by chronic morphine and Lewis-Fischer strain differences in the rat ventral tegmental area. *J. Neurochem.* 61, 1766–1773.
- Bhardwaj, M., Paul, S., Jakhar, R., Kang, S.C., 2015. Potential role of vitexin in alleviating heat stress-induced cytotoxicity: Regulatory effect of Hsp90 on ER stress-mediated autophagy. *Life Sci.* 142, 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.012>
- Birnbaum, H.G., White, A.G., Schiller, M., Waldman, T., Cleveland, J.M., Roland, C.L., 2011. Societal Costs of Prescription Opioid Abuse, Dependence, and Misuse in the United States. *Pain Med.* 12, 657–667. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01075.x>
- Bisaga, A., Popik, P., 2000. In search of a new pharmacological treatment for drug and alcohol addiction: N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonists. *Drug Alcohol Depend.* 59, 1–15.
- Blum, K., Han, D., Modestino, E.J., Saunders, S., Roy, A.K., Jacobs, W., Inaba, D.S., Baron, D., Oscar-Berman, M., Hauser, M., Badgaiyan, R.D., Smith, D.E., Femino, J., Gold, M.S., 2018. A Systematic, Intensive Statistical Investigation of Data from the Comprehensive Analysis of Reported Drugs (CARD) for Compliance and Illicit Opioid Abstinence in Substance Addiction Treatment with Buprenorphine/naloxone. *Subst. Use Misuse* 53, 220–229. <https://doi.org/10.1080/10826084.2017.1400064>
- Borghini, S.M., Carvalho, T.T., Staurengo-Ferrari, L., Hohmann, M.S.N., Pinge-Filho, P., Casagrande, R., Verri, W.A., 2013. Vitexin Inhibits Inflammatory Pain in Mice by Targeting TRPV1, Oxidative Stress, and Cytokines. *J. Nat. Prod.* 76, 1141–1149. <https://doi.org/10.1021/np400222v>

- Bouzyk-Szutkiewicz, J., Waszkiewicz, N., Szulc, A., 2012. [Alcohol and psychiatric disorders]. *Pol. Merkur. Lek. Organ Pol. Tow. Lek.* 33, 176–181.
- Brase, D.A., Tseng, L.-F., Loh, H.H., Way, E.L., 1974. Cholinergic modification of naloxone-induced jumping in morphine dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 26, 1–8. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(74\)90066-1](https://doi.org/10.1016/0014-2999(74)90066-1)
- Brown, R.P., Gerbarg, P.L., Ramazanov, Z., 2002. *Rhodiola rosea*. *Phytomedicinal Overv. HerbalGram* 56, 40–52.
- Brvar, M., Ambrozic, J., Osredkar, J., Mozina, M., Bunc, M., 2005. S100B protein in heroin overdose: a pilot study. *Crit. Care* 9, P290. <https://doi.org/10.1186/cc3353>
- Burford, N.T., Traynor, J.R., Alt, A., 2015. Positive allosteric modulators of the μ -opioid receptor: a novel approach for future pain medications. *Br. J. Pharmacol.* 172, 277–286. <https://doi.org/10.1111/bph.12599>
- Campbell, E.L., Chebib, M., Johnston, G.A.R., 2004. 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.* 68, 1631–1638. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.07.022>
- Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü., Üçel, U.İ., 2013. Anti-depressant-like effect of vitexin in BALB/c mice and evidence for the involvement of monoaminergic mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.* 699, 250–257. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.017>
- Capasso, A., de Feo, V., 2003. Alkaloids from *Brugmansia arborea* (L.) Lagerhein reduce morphine withdrawal in vitro. *Phytother. Res.* 17, 826–829. <https://doi.org/10.1002/ptr.1218>
- Capasso, A., Sorrentino, L., 2005. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kava kava and *Passiflora* extracts combination. *Phytomedicine* 12, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2004.03.006>
- Caraceni, A., Hanks, G., Kaasa, S., Bennett, M.I., Brunelli, C., Cherny, N., Dale, O., De Conno, F., Fallon, M., Hanna, M., Haugen, D.F., Juhl, G., King, S., Klepstad, P., Laugsand, E.A., Maltoni, M., Mercadante, S., Nabal, M., Pigni, A., Radbruch, L., Reid, C., Sjogren, P., Stone, P.C., Tassinari, D., Zeppetella, G., European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), European Association for Palliative Care (EAPC), 2012. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 13, e58-68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2)
- Carlini, E.A., Rodrigues, E., Mendes, F.R., Tabach, R., Gianfratti, B., 2006a. Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev. Bras. Farmacogn.* 16, 690–695.
- Carlini, E.A., Rodrigues, E., Mendes, F.R., Tabach, R., Gianfratti, B., 2006b. Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev. Bras. Farmacogn.* 16, 690–695. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000500016>
- Catania, M.A., Firenzuoli, F., Crupi, A., Mannucci, C., Caputi, A.P., Calapai, G., 2003. *Hypericum perforatum* attenuates nicotine withdrawal signs in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 169, 186–189. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1492-0>
- Center for Substance Abuse Treatment, 2004. Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction, SAMHSA/CSAT

- Treatment Improvement Protocols. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US), Rockville (MD).
- Chaudhary, P.H., Khadabadi, S.S., 2012. *Bombax ceiba* Linn.: pharmacognosy, ethnobotany and phyto-pharmacology. *Pharmacogn. Commun.* 2, 2–9.
- Cheaha, D., Reakkamnuan, C., Nukitram, J., Chittrakarn, S., Phukpattaranont, P., Keawpradub, N., Kumarnsit, E., 2017. Effects of alkaloid-rich extract from *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. on naloxone-precipitated morphine withdrawal symptoms and local field potential in the nucleus accumbens of mice. *J. Ethnopharmacol.* 208, 129–137. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.07.008>
- Chen, C., Nong, Z., Huang, J., Chen, Z., Zhang, S., Jiao, Y., Chen, X., Huang, R., 2014. Yulangsan polysaccharide attenuates withdrawal symptoms and regulates the NO pathway in morphine-dependent rats. *Neurosci. Lett.* 570, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.04.006>
- Choi, H.J., Eun, J.S., Kim, B.G., Kim, S.Y., Jeon, H., Soh, Y., 2006. Vitexin, an HIF-1 α inhibitor, has anti-metastatic potential in PC12 cells. *Mol. Cells* 22, 291–299.
- Choi, J.S., Nurul Islam, M., Yousof Ali, M., Kim, E.J., Kim, Y.M., Jung, H.A., 2014. Effects of C-glycosylation on anti-diabetic, anti-Alzheimer's disease and anti-inflammatory potential of apigenin. *Food Chem. Toxicol.* 64, 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.11.020>
- Choo, C.Y., Sulong, N.Y., Man, F., Wong, T.W., 2012. Vitexin and isovitexin from the Leaves of *Ficus deltoidea* with in-vivo α -glucosidase inhibition. *J. Ethnopharmacol.* 142, 776–781. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.05.062>
- Christopher Pierce, R., O'Brien, C.P., Kenny, P.J., Vanderschuren, L.J.M.J., 2012. Rational Development of Addiction Pharmacotherapies: Successes, Failures, and Prospects. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012880>
- Cornish, J.W., Metzger, D., Woody, G.E., Wilson, D., McLellan, A.T., Vandergrift, B., O'Brien, C.P., 1997. Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. *J. Subst. Abuse Treat.* 14, 529–534.
- Coskun, I., Tayfun Uzbay, I., Ozturk, N., Ozturk, Y., 2006a. Attenuation of ethanol withdrawal syndrome by extract of *Hypericum perforatum* in Wistar rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 20, 481–488. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2006.00432.x>
- Coskun, I., Tayfun Uzbay, I., Ozturk, N., Ozturk, Y., 2006b. Attenuation of ethanol withdrawal syndrome by extract of *Hypericum perforatum* in Wistar rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 20, 481–488. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2006.00432.x>
- Darvishzadeh-Mahani, F., Esmaeili-Mahani, S., Komeili, G., Sheibani, V., Zare, L., 2012. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) prevents the development of morphine analgesic tolerance and physical dependence in rats. *J. Ethnopharmacol.* 141, 901–907. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.03.030>
- Degenhardt, L., Hall, W., 2012. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet Lond. Engl.* 379, 55–70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61138-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61138-0)
- Dhawan, K., Dhawan, S., Chhabra, S., 2003. 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. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Soc. Can. Sci. Pharm.* 6, 215–222.
- Dhawan, K., Dhawan, S., Sharma, A., 2004. Passiflora: a review update. *J. Ethnopharmacol.* 94, 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.02.023>
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2002a. Reversal of Morphine Tolerance and Dependence by Passiflora incarnata – A Traditional Medicine to Combat Morphine Addiction. *Pharm. Biol.* 40, 576–580. <https://doi.org/10.1076/phbi.40.8.576.14660>
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2002b. 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.* 54, 875–881. <https://doi.org/10.1211/0022357021779069>
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2002c. Suppression of alcohol-cessation-oriented hyper-anxiety by the benzoflavone moiety of Passiflora incarnata Linneaus in mice. *J. Ethnopharmacol.* 81, 239–244.
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2002d. Nicotine reversal effects of the benzoflavone moiety from Passiflora incarnata Linneaus in mice. *Addict. Biol.* 7, 435–441. <https://doi.org/10.1080/1355621021000006044>
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2001. Anti-anxiety studies on extracts of Passiflora incarnata Linneaus. *J. Ethnopharmacol.* 78, 165–170.
- Donato, R., 2003. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc. Res. Tech.* 60, 540–551. <https://doi.org/10.1002/jemt.10296>
- Donato, R., 2001. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 33, 637–668.
- Donato, R., Cannon, B.R., Sorci, G., Riuzzi, F., Hsu, K., Weber, D.J., Geczy, C.L., 2013. Functions of S100 proteins. *Curr. Mol. Med.* 13, 24–57.
- Donato, R., Sorci, G., Riuzzi, F., Arcuri, C., Bianchi, R., Brozzi, F., Tubaro, C., Giambanco, I., 2009. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochim. Biophys. Acta* 1793, 1008–1022. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.11.009>
- Dong, L.-Y., Li, S., Zhen, Y.-L., Wang, Y.-N., Shao, X., Luo, Z.-G., 2013. Cardioprotection of Vitexin on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rat via Regulating Inflammatory Cytokines and MAPK Pathway. *Am. J. Chin. Med.* 41, 1251–1266. <https://doi.org/10.1142/S0192415X13500845>
- Egashira, N., Li, J.-C., Mizuki, A., Yamauchi, K., Matsuda, T., Osajima, M., Matsushita, M., Mishima, K., Iwasaki, K., Hara, S., Ono, N., Nishimura, R., Nohara, T., Fujiwara, M., 2006. Antagonistic effects of methanolic extract of Polygala telephioides on morphine responses in mice. *J. Ethnopharmacol.* 104, 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.08.056>
- Elisabetsky, E., Coelho De Souza, G.P., Dos Santos, M.A.C., Siqueira, I.R., Amador, T., 1995. Sedative properties of linalool. *Fitoterapia* 66, 407–414.
- Elsas, S.-M., Rossi, D.J., Raber, J., White, G., Seeley, C.-A., Gregory, W.L., Mohr, C., Pfankuch, T., Soumyanath, A., 2010. 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* 17, 940–949. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.03.002>

- Eng, L.F., Ghirnikar, R.S., Lee, Y.L., 2000. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). *Neurochem. Res.* 25, 1439–1451.
- Fang An, F.A., Xinxin Cao, X.C., Haiqi Qu, H.Q., Shuhua Wang, S.W., 2015. Attenuation of oxidative stress of erythrocytes by the plant-derived flavonoids vitexin and apigenin 724–732. <https://doi.org/10.1691/ph.2015.5665>
- Feily, A., Abbasi, N., 2009a. The inhibitory effect of *Hypericum perforatum* extract on morphine withdrawal syndrome in rat and comparison with clonidine. *Phytother. Res.* 23, 1549–1552. <https://doi.org/10.1002/ptr.2807>
- Feily, A., Abbasi, N., 2009b. The inhibitory effect of *Hypericum perforatum* extract on morphine withdrawal syndrome in rat and comparison with clonidine. *Phytother. Res.* 23, 1549–1552. <https://doi.org/10.1002/ptr.2807>
- Feng, Y.-M., Jia, Y.-F., Su, L.-Y., Wang, D., Lv, L., Xu, L., Yao, Y.-G., 2013. Decreased mitochondrial DNA copy number in the hippocampus and peripheral blood during opiate addiction is mediated by autophagy and can be salvaged by melatonin. *Autophagy* 9, 1395–1406. <https://doi.org/10.4161/auto.25468>
- Ferrer-Alcón, M., García-Sevilla, J.A., Jaquet, P.E., La Harpe, R., Riederer, B.M., Walzer, C., Guimón, J., 2000. Regulation of nonphosphorylated and phosphorylated forms of neurofilament proteins in the prefrontal cortex of human opioid addicts. *J. Neurosci. Res.* 61, 338–349. [https://doi.org/10.1002/1097-4547\(20000801\)61:3<338::AID-JNR12>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-4547(20000801)61:3<338::AID-JNR12>3.0.CO;2-5)
- Fiellin, D.A., Pantalon, M.V., Chawarski, M.C., Moore, B.A., Sullivan, L.E., O'Connor, P.G., Schottenfeld, R.S., 2006. Counseling plus Buprenorphine–Naloxone Maintenance Therapy for Opioid Dependence. *N. Engl. J. Med.* 355, 365–374. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055255>
- Fink, D.S., Gallaway, M.S., Tamburrino, M.B., Liberzon, I., Chan, P., Cohen, G.H., Sampson, L., Shirley, E., Goto, T., D'Arcangelo, N., Fine, T., Reed, P.L., Calabrese, J.R., Galea, S., 2016. Onset of Alcohol Use Disorders and Comorbid Psychiatric Disorders in a Military Cohort: Are there Critical Periods for Prevention of Alcohol Use Disorders? *Prev. Sci. Off. J. Soc. Prev. Res.* 17, 347–356. <https://doi.org/10.1007/s11121-015-0624-1>
- Flores, G., Dastmalchi, K., Dabo, A.J., Whalen, K., Pedraza-Peñalosa, P., Foronjy, R.F., D'Armiento, J.M., Kennelly, E.J., 2012. Antioxidants of therapeutic relevance in COPD from the neotropical blueberry *Anthopterus wardii*. *Food Chem.* 131, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.08.044>
- Frantz, D., Birck, C., Chinazzo, Í.R., Câmara, S.G., 2011. Prevalência de consumo de drogas lícitas e ilícitas por sexo e idade de escolares de oitava série do ensino fundamental de Porto Alegre/RS.
- Galduróz, J.C.F., Noto, A.R., Brazil. Secretaria Nacional Antidrogas, Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas, 2007. II levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país, 2005. Presidência da República, Gabinete de Segurança Institucional, Secretaria Nacional Antidrogas.
- Galduróz, José Carlos F., Noto, A.R., Nappo, S.A., Oliveira, L.G. de, Moura, Y.G., Sanchez, Z. van der M., Carlini, C.M., Fonseca, A.M., 2007. II levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país, 2005. Presidência da República, Gabinete

- de Segurança Institucional, Secretaria Nacional Antidrogas, UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo. São Paulo.
- Garcia-Mijares, M., Silva, M.T.A., 2006. Dependência de drogas. *Psicol. USP* V 17 N 4 2006 *Psicol. E Neurociências*. <https://doi.org/10.1590/S0103-65642006000400012>
- García-Sevilla, J.A., Ventayol, P., Busquets, X., La Harpe, R., Walzer, C., Guimón, J., 1997. Marked decrease of immunolabelled 68 kDa neurofilament (NF-L) proteins in brains of opiate addicts. *Neuroreport* 8, 1561–1565.
- Garrido, E., Pérez-García, C., Alguacil, L.F., Díez-Fernández, C., 2005. The alpha2-adrenoceptor antagonist yohimbine reduces glial fibrillary acidic protein upregulation induced by chronic morphine administration. *Neurosci. Lett.* 383, 141–144. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.04.002>
- Gastfriend, D.R., 2011. Intramuscular extended-release naltrexone: current evidence: Intramuscular extended-release naltrexone. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1216, 144–166. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05900.x>
- Ghannadi, A., Hajhashemi, V., Abrishami, R., 2012. Effects of the Persian *Carum copticum* fruit extracts on morphine withdrawal syndrome in mice. *Res. Pharm. Sci.* 7, 127–131.
- Gilani, A.H., Rahman, A., 2005. Trends in ethnopharmacology. *J. Ethnopharmacol.* 100, 43–49.
- Goethel, G., Brucker, N., M. Moro, A., F. Charão, M., Fracasso, R., Barth, A., Bubols, G., Durgante, J., Nascimento, S., Baierle, M., Saldiva, P.H., Garcia, S.C., 2014. Evaluation of genotoxicity in workers exposed to benzene and atmospheric pollutants. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* 770, 61–65. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2014.05.008>
- Gohari, A., Saeidnia, S., Hadjiakhoondi, A., M, S., Gohari, M., 2008. Effects of *Physalis alkekengi*, aerial parts extracts, on morphine withdrawal syndrome in mice. *Pharmacologyonline* 3, 724–729.
- Gomaa, A., Hashem, T., Mohamed, M., Ashry, E., 2003. *Matricaria chamomilla* Extract Inhibits Both Development of Morphine Dependence and Expression of Abstinence Syndrome in Rats. *J. Pharmacol. Sci.* 92, 50–55. <https://doi.org/10.1254/jphs.92.50>
- Goodman, A., 2008. Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem. Pharmacol.* 75, 266–322. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.07.030>
- Graeff, F.G. (Frederico G., 1990. *Drogas psicótropicas e seu modo de ação*. EPU, São Paulo (SP).
- Granstrem, O., Adriani, W., Shumilina, M., Izykenova, G., Dambinova, S., Laviola, G., 2006. Specific changes in levels of autoantibodies to glutamate and opiate receptors induced by morphine administration in rats. *Neurosci. Lett.* 403, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.04.017>
- Groth-Marnat, G., Leslie, S., Renneker, M., 1996. Tobacco control in a traditional Fijian village: indigenous methods of smoking cessation and relapse prevention. *Soc. Sci. Med.* 1982 43, 473–477.
- Grundmann, O., Wang, J., McGregor, G., Butterweck, V., 2008. Anxiolytic Activity of a Phytochemically Characterized *Passiflora incarnata* Extract is Mediated via the GABAergic System. *Planta Med.* 74, 1769–1773. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088322>

- Haghparast, A., Ghanbarnezhad, M., MOHAMMADI, M., 2006. Effect of infusion extract prepared from red nutshell of Pistachio on morphine withdrawal syndrome in rat.
- Hajhashemi, V., Rabbani, M., Asghari, G., Karami-Saravi, Z., 2010. Effects of *Otostegia persica* (Burm.) Boiss on morphine withdrawal syndrome in mice. *Iran. J. Pharm. Res.* Volume 3, 171–175.
- Halpenny, G.M., 2017. *Mitragyna speciosa* : Balancing Potential Medical Benefits and Abuse. *ACS Med. Chem. Lett.* 8, 897–899. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.7b00298>
- Hasanein, P., Teimuri Far, M., Emamjomeh, A., 2015. *Salvia officinalis* L. attenuates morphine analgesic tolerance and dependence in rats: possible analgesic and sedative mechanisms. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 41, 405–413. <https://doi.org/10.3109/00952990.2015.1062893>
- Hauser, K.F., Stiene-Martin, A., Mattson, M.P., Elde, R.P., Ryan, S.E., Godleske, C.C., 1996. μ -Opioid receptor-induced Ca^{2+} mobilization and astroglial development: morphine inhibits DNA synthesis and stimulates cellular hypertrophy through a Ca^{2+} -dependent mechanism. *Brain Res.* 720, 191–203. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00103-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00103-5)
- He, M., Min, J.-W., Kong, W.-L., He, X.-H., Li, J.-X., Peng, B.-W., 2016. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. *Fitoterapia* 115, 74–85. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.011>
- Heagy, W., Laurance, M., Cohen, E., Finberg, R., 1990. Neurohormones regulate T cell function. *J. Exp. Med.* 171, 1625–1633.
- Helms, K.M., Wilson, R.C., Ogungbe, I.V., Setzer, W.N., Twigg, P.D., 2011. Vitexin inhibits polyubiquitin synthesis by the ubiquitin-conjugating enzyme E2-25K. *Nat. Prod. Commun.* 6, 1411–1416.
- Hosseinzadeh, H., Dowlati, S., Etemad, L., 2008. Effects of *Stachys Byzantina* C. Koch Aerial Parts Aqueous Extract on Morphine Dependence and Tolerance in Mice. *Pharmacologyonline*. 2.
- Hosseinzadeh, H., Hosseini, A., Nassiri-Asl, M., Sadeghnia, H.-R., 2007a. Effect of *Salvia leriifolia* Benth. root extracts on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle. *BMC Complement. Altern. Med.* 7, 23. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-7-23>
- Hosseinzadeh, H., Jafarzadeh, S., Lari, P., 2011. Effects of Aqueous and Ethanolic Leaf Extracts of *Mentha Longifolia* on Morphine Dependence in Mice. *Pharmacologyonline* 1, 904–909.
- Hosseinzadeh, H., Jahanian, Z., 2010. Effect of *crocus sativus* L. (saffron) stigma and its constituents, crocin and safranal, on morphine withdrawal syndrome in mice. *Phytother. Res.* 24, 726–730. <https://doi.org/10.1002/ptr.3011>
- Hosseinzadeh, H., Lari, P., 2000. Effect of *Salvia leriifolia* extract on morphine dependence in mice. *Phytother Res* 14.
- Hosseinzadeh, H., Lary, P., 2000. Effect of *Salvia leriifolia* leaf extract on morphine dependence in mice. *Phytother. Res.* 14, 384–387. [https://doi.org/10.1002/1099-1573\(200008\)14:5<384::AID-PTR641>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1099-1573(200008)14:5<384::AID-PTR641>3.0.CO;2-F)
- Hosseinzadeh, H., Nourbakhsh, M., 2003. Effect of *Rosmarinus officinalis* L. aerial parts extract on morphine withdrawal syndrome in mice. *Phytother. Res.* 17, 938–941. <https://doi.org/10.1002/ptr.1311>

- Hosseinzadeh, H., Ramezani, M., Ghorbani, M., 2007b. Effect of *Zhumeria majdae* Rech. f. & Wendelbo aerial parts extracts and fractions on morphine withdrawal syndrome in mice. *J. Med. Plants* 6, 48-60+7.
- Hosseinzadeh, H., Ziaee, T., 2006. Effect of *Nepeta glomerulosa* Boiss. Aerial Parts Aqueous Extract on Morphine Withdrawal Syndrome in Mice. *Iran. J. Pharm. Sci.* 2, 41–46.
- Hosseinzadeh, H., Ziaee, T., Ahi, A., 2007c. Effect of *Marrubium vulgare* L. Aerial Parts Aqueous and Ethanolic Extracts on Morphine Withdrawal Syndrome in Mice. *Pharmacologyonline* 3.
- Huang, S.-T., Chen, C.-T., Chieng, K.-T., Huang, S.-H., Chiang, B.-H., Wang, L.-F., Kuo, H.-S., Lin, C.-M., 2005. Inhibitory Effects of a Rice Hull Constituent on Tumor Necrosis Factor α , Prostaglandin E2, and Cyclooxygenase-2 Production in Lipopolysaccharide-Activated Mouse Macrophages. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1042, 387–395. <https://doi.org/10.1196/annals.1338.059>
- Hyman, S.E., 2005. Addiction: a disease of learning and memory. *Am. J. Psychiatry* 162, 1414–1422. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1414>
- Imenshahidi, M., Qaredashi, R., Hashemzaei, M., Hosseinzadeh, H., 2014. Inhibitory Effect of *Berberis vulgaris* Aqueous Extract on Acquisition and Reinstatement Effects of Morphine in Conditioned Place Preferences (CPP) in Mice. *Jundishapur J. Nat. Pharm. Prod.* 9.
- Ingale, A., Hivrale, A., 2010. Pharmacological studies of *Passiflora* sp. and their bioactive compounds. *Afr. J. Plant Sci.* 4, 417–426.
- Ingale, S.P., Kasture, S.B., 2017. Protective Effect of Standardized Extract of *Passiflora incarnata* Flower in Parkinson's and Alzheimer's Disease. *Anc. Sci. Life* 36, 200–206. https://doi.org/10.4103/asl.ASL_231_16
- Jafari, H., Gheybi, N., Abbasi, E., Miri, S., Khalili Najafabadi, Minou, S., S, Y., S.m, N., 2006. EFFECTS OF TRACHYSPERMUM COPTICUM L. MICROINJECTION IN NUCLEUS RETICULARIS PARAGIGANTOCELLULARIS ON MORPHINE'S WITHDRAWAL SYNDROME *SINGS* 22, 111–16.
- Jafari, H., Shahidi, M., Miri, S., Gharebaghi, R., Yadegari, S., 2004. Effects of *Trachyspermum copticum* L. on Morphine's Withdrawal Syndrome Signs in rats. *jmpir* 4, 15–20.
- Jawna-Zbońska, K., Blecharz-Klin, K., Joniec-Maciejak, I., Wawer, A., Pyrzanowska, J., Piechal, A., Mirowska-Guzel, D., Widy-Tyszkiewicz, E., 2016. *Passiflora incarnata* L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. *Phytother. Res. PTR* 30, 781–789. <https://doi.org/10.1002/ptr.5578>
- Jessen, K.R., 2004. Glial cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 36, 1861–1867. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.02.023>
- Ji Hoon Jeong, J.H.J., Hyun Gon Je, H.G.J., Eon Sub Park, E.S.P., 2014. The inhibitory effect of vitexin on the agonist-induced regulation of vascular contractility 224–228. <https://doi.org/10.1691/ph.2014.3803>
- Julien, R.M., 2013. Opioid analgesics, in: *A Primer of Drug Action: A Concise Nontechnical Guide to the Actions, Uses, and Side Effects of Psychoactive Drugs*, Revised and Updated. Henry Holt and Company.

- Justo, S.C., Silva, C.M., Silva, C.M., 2008. PIPER METHYSTICUM G. FORSTER (KAVA-KAVA): UMA ABORDAGEM GERAL. Rev. Eletrônica Farmácia 5. <https://doi.org/10.5216/ref.v5i1.4617>
- Kalinichev, M., Holtzman, S.G., 2003. Changes in Urination/Defecation, Auditory Startle Response, and Startle-Induced Ultrasonic Vocalizations in Rats Undergoing Morphine Withdrawal: Similarities and Differences between Acute and Chronic Dependence. J. Pharmacol. Exp. Ther. 304, 603. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.044206>
- Kalivas, P.W., 2004. Glutamate systems in cocaine addiction. Curr. Opin. Pharmacol. 4, 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2003.11.002>
- Kang, I., Choi, S., Ha, T.J., Choi, M., Wi, H.-R., Lee, B.W., Lee, M., 2015. Effects of Mung Bean (*Vigna radiata* L.) Ethanol Extracts Decrease Proinflammatory Cytokine-Induced Lipogenesis in the KK-Ay Diabese Mouse Model. J. Med. Food 18, 841–849. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.3364>
- Karimi, G., Ziaee, T., Nazari, A., 2008. Effect of *Portulaca oleraceae* L. extracts on the morphine dependence in mice. Iran. J. Basic Med. Sci. 10, 229–232.
- Kerachian, N., Alaei, H., Gharavi-Naini, M., Pilevarian, A., Moghimi, A., 2007. Effects of alcoholic extract of *Avena sativa*, *Hypericum perforatum*, *Passiflora incarnata* and *Lavandula officinalis* on symptoms of morphine withdrawal syndrome in rats. *Physiol-Pharmacol* 10, 313–321.
- Keung, W.M., Vallee, B.L., 1993. Daidzin: a potent, selective inhibitor of human mitochondrial aldehyde dehydrogenase. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 90, 1247–1251.
- Khalili, M., Ghousian Moghadam, M., Niknam, A., 2010. STUDY AND COMPARISON OF THE EFFECT OF ORAL ADMINISTRATION OF PEGANUM HARMALA SEEDS AND METHADONE ON MORPHINE WITHDRAWAL SYNDROME IN RATS. MODARES J. Med. Sci. Pathobiol. 13, 37–46.
- Khan, M., Subhan, F., Khan, A., Abbas, M., Ali, G., Rauf, K., Gilani, A.H., 2014. Nature cures nature: *Hypericum perforatum* attenuates physical withdrawal signs in opium dependent rats. Pharm. Biol. 52, 586–590. <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.854811>
- Khan, Y., Pandey, V., 2016. Methanolic Extract of *Morinda citrifolia* L. (Noni) Unripe Fruit Attenuates Ethanol-Induced Conditioned Place Preferences in Mice. Front. Pharmacol. 7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00352>
- Kim, Jin Hwa, Lee, B.C., Kim, Jin Hui, Sim, G.S., Lee, D.H., Lee, K.E., Yun, Y.P., Pyo, H.B., 2005. The isolation and antioxidative effects of vitexin from *Acer palmatum*. Arch. Pharm. Res. 28, 195–202.
- Kinghorn, G., 2001. Passion, stigma, and STI. <https://doi.org/10.1136/sti.77.5.370>
- Knipping, K., Garssen, J., van't Land, B., 2012. An evaluation of the inhibitory effects against rotavirus infection of edible plant extracts. Virol. J. 9, 137. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-137>
- Koob, G.F., 1992. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. Trends Pharmacol. Sci. 13, 177–184.
- Koob, G.F., Maldonado, R., Stinus, L., 1992. Neural substrates of opiate withdrawal. Trends Neurosci. 15, 186–191.

- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2016a. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2016b. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2010. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology* 35, 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Kosten, T.R., George, T.P., 2002. The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. *Sci. Pract. Perspect.* 1, 13–20.
- Krupitsky, E., Nunes, E.V., Ling, W., Gastfriend, D.R., Memisoglu, A., Silverman, B.L., 2013. Injectable extended-release naltrexone (XR-NTX) for opioid dependence: long-term safety and effectiveness: Extended-release naltrexone. *Addiction* 108, 1628–1637. <https://doi.org/10.1111/add.12208>
- Kumarnsit, E., Keawpradub, N., Nuankaew, W., 2007. Effect of *Mitragyna speciosa* aqueous extract on ethanol withdrawal symptoms in mice. *Fitoterapia* 78, 182–185. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.11.012>
- Kumarnsit, E., Keawpradub, N., Vongvatcharanon, U., Sawangjaroen, K., Govitrapong, P., 2005. Suppressive effects of dichloromethane fraction from the *Areca catechu* nut on naloxone-precipitated morphine withdrawal in mice. *Fitoterapia* 76, 534–539. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2005.04.015>
- Kwon, S.-H., Ha, R.-R., Lee, S.-Y., Jang, C.-G., 2008. Involvement of pCREB Expression in Inhibitory Effects of *Coptis japonica* on Morphine-induced Psychological Dependence. *Biomol. Ther.* 16, 113–117. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2008.16.2.113>
- Lam, K.Y., Ling, A.P.K., Koh, R.Y., Wong, Y.P., Say, Y.H., 2016. A Review on Medicinal Properties of Orientin. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4104595>
- Laranjeira, R., Madruga, C., Pinsky, I., Caetano, R., Mitsuhiro, S., 2014. II levantamento nacional de álcool e drogas (LENAD)-2012. São Paulo Inst. Nac. Ciênc. E Tecnol. Para Políticas Públicas Álcool E Outras Drog. INPAD UNIFESP.
- Le Moal, M., Koob, G.F., 2007. Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 17, 377–393. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.10.006>
- Leal, M.B., Michelin, K., Souza, D.O., Elisabetsky, E., 2003. Ibogaine attenuation of morphine withdrawal in mice: role of glutamate N-methyl-d-aspartate receptors. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 27, 781–785. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00109-X](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00109-X)
- Lee, B., Kim, H., Shim, I., Lee, H., Hahm, D.-H., 2011a. Wild ginseng attenuates anxiety- and depression-like behaviors during morphine withdrawal. *J. Microbiol. Biotechnol.* 21, 1088–1096.
- Lee, B., Kwon, S., Yeom, M., Shim, I., Lee, H., Hahm, D., 2011b. Wild ginseng attenuates repeated morphine-induced behavioral sensitization in rats. *J. Microbiol. Biotechnol.* 21, 757–765.

- Lee, C.-Y., Chien, Y.-S., Chiu, T.-H., Huang, W.-W., Lu, C.-C., Chiang, J.-H., Yang, J.-S., 2012. Apoptosis triggered by vitexin in U937 human leukemia cells via a mitochondrial signaling pathway. *Oncol. Rep.* 28, 1883–1888.
- Lee, E.B., Kim, J.H., Cha, Y.-S., Kim, M., Song, S.B., Cha, D.S., Jeon, H., Eun, J.S., Han, S., Kim, D.K., 2015. Lifespan Extending and Stress Resistant Properties of Vitexin from *Vigna angularis* in *Caenorhabditis elegans*. *Biomol. Ther.* 23, 582–589. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.128>
- Lee, S.-Y., Song, D.-K., Jang, C.-G., 2003. Effects of *Coptis japonica* on morphine-induced conditioned place preference in mice. *Arch. Pharm. Res.* 26, 540–544.
- Leite, M.C., Galland, F., Brolese, G., Guerra, M.C., Bortolotto, J.W., Freitas, R., Almeida, L.M.V. de, Gottfried, C., Gonçalves, C.-A., 2008. A simple, sensitive and widely applicable ELISA for S100B: Methodological features of the measurement of this glial protein. *J. Neurosci. Methods* 169, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.11.021>
- Lin, C.-M., Huang, S.-T., Liang, Y.-C., Lin, M.-S., Shih, C.-M., Chang, Y.-C., Chen, T.-Y., Chen, C.-T., 2005. Isovitexin Suppresses Lipopolysaccharide-Mediated Inducible Nitric Oxide Synthase through Inhibition of NF-kappa B in Mouse Macrophages. *Planta Med.* 71, 748–753. <https://doi.org/10.1055/s-2005-871287>
- Lin, R.C., Guthrie, S., Xie, C.-Y., Mai, K., Lee, D.Y., Lumeng, L., Li, T.-K., 1996. Isoflavonoid Compounds Extracted from *Pueraria lobata* Suppress Alcohol Preference in a Pharmacogenetic Rat Model of Alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 20, 659–663. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1996.tb01668.x>
- López-Alarcón, C., Denicola, A., 2013. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Anal. Chim. Acta* 763, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.11.051>
- Lowe, E.D., Gao, G.-Y., Johnson, L.N., Keung, W.M., 2008. Structure of Daidzin, a Naturally Occurring Anti-Alcohol-Addiction Agent, in Complex with Human Mitochondrial Aldehyde Dehydrogenase. *J. Med. Chem.* 51, 4482–4487. <https://doi.org/10.1021/jm800488j>
- Lu, C., Xu, Y., Wu, Ji-chao, Hang, P., Wang, Y., Wang, C., Wu, Jian-wei, Qi, J., Zhang, Y., Du, Z., 2013. Vitexin protects against cardiac hypertrophy via inhibiting calcineurin and CaMKII signaling pathways. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 386, 747–755. <https://doi.org/10.1007/s00210-013-0873-0>
- Lu, L., Liu, Yanli, Zhu, W., Shi, J., Liu, Yu, Ling, W., Kosten, T.R., 2009. Traditional Medicine in the Treatment of Drug Addiction. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* 35, 1–11. <https://doi.org/10.1080/00952990802455469>
- Lukas, S.E., Penetar, D., Su, Z., Geaghan, T., Maywalt, M., Tracy, M., Rodolico, J., Palmer, C., Ma, Z., Lee, D.Y.-W., 2013. A Standardized Kudzu Extract (NPI-031) Reduces Alcohol Consumption in Non Treatment-Seeking Male Heavy Drinkers. *Psychopharmacology (Berl.)* 226, 65–73. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2884-9>
- Mabry, T.J., Markham, K.R., Thomas, M.B., 1970. *The Systematic Identification of Flavonoids*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-88458-0>

- Maciel, É.S., Biasibetti, R., Costa, A.P., Lunardi, P., Schunck, R.V.A., Becker, G.C., Arbo, M.D., Dallegre, E., Gonçalves, C.A., Saldiva, P.H.N., Garcia, S.C., Leal, R.B., Leal, M.B., 2014. Subchronic Oral Administration of Benzo[a]pyrene Impairs Motor and Cognitive Behavior and Modulates S100B Levels and MAPKs in Rats. *Neurochem. Res.* 39, 731–740. <https://doi.org/10.1007/s11064-014-1261-y>
- Maldonado, R., Micó, J.A., Valverde, O., Saavedra, M.C., Leonseguí, I., Gibert-Rahola, J., 1991. Influence of different benzodiazepines on the experimental morphine abstinence syndrome. *Psychopharmacology (Berl.)* 105, 197–203. <https://doi.org/10.1007/BF02244309>
- Mannucci, C., Navarra, M., Calzavara, E., Caputi, A.P., Calapai, G., 2012. Serotonin involvement in *Rhodiola rosea* attenuation of nicotine withdrawal signs in rats. *Phytomedicine* 19, 1117–1124. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.07.001>
- Mantsch, J.R., Li, S.-J., Risinger, R., Awad, S., Katz, E., Baker, D.A., Yang, Z., 2007. Levo-tetrahydropalmatine attenuates cocaine self-administration and cocaine-induced reinstatement in rats. *Psychopharmacology (Berl.)* 192, 581–591. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-0754-7>
- Mao, J., Sung, B., Ji, R.-R., Lim, G., 2002. Chronic morphine induces downregulation of spinal glutamate transporters: implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 8312–8323.
- Marie-Claire, C., Courtin, C., Roques, B.P., Noble, F., 2004. Cytoskeletal Genes Regulation by Chronic Morphine Treatment in Rat Striatum. *Neuropsychopharmacology* 29, 2208–2215. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300513>
- Martinez, S.T., Almeida, M.R., Pinto, A.C., 2009. Alucinógenos naturais: um voo da Europa Medieval ao Brasil. *Quím. Nova* 32, 2501–2507.
- Mattioli, L., Bracci, A., Titomanlio, F., Perfumi, M., De Feo, V., 2012a. Effects of *Brugmansia arborea* Extract and Its Secondary Metabolites on Morphine Tolerance and Dependence in Mice. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012, e741925. <https://doi.org/10.1155/2012/741925>
- Mattioli, L., Perfumi, M., 2011a. Evaluation of *Rhodiola rosea* L. extract on affective and physical signs of nicotine withdrawal in mice. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* 25, 402–410. <https://doi.org/10.1177/0269881109348166>
- Mattioli, L., Perfumi, M., 2011b. Effects of a *Rhodiola rosea* L. extract on acquisition and expression of morphine tolerance and dependence in mice. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* 25, 411–420. <https://doi.org/10.1177/0269881109359096>
- Mattioli, L., Titomanlio, F., Perfumi, M., 2012b. Effects of a *Rhodiola rosea* L. extract on the acquisition, expression, extinction, and reinstatement of morphine-induced conditioned place preference in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 221, 183–193. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2686-0>
- McCance-Katz, E.F., 2004. Office-Based Buprenorphine Treatment for Opioid-Dependent Patients: *Harv. Rev. Psychiatry* 12, 321–338. <https://doi.org/10.1080/10673220490905688>
- McGovern, P.E., Zhang, J., Tang, J., Zhang, Z., Hall, G.R., Moreau, R.A., Nuñez, A., Butrym, E.D., Richards, M.P., Wang, Chen-shan, Cheng, G., Zhao, Z., Wang, Changsui, 2004. Fermented beverages of pre- and proto-historic China. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 17593–17598. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407921102>

- McMahon, S.B., Cafferty, W.B.J., Marchand, F., 2005. Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp. Neurol.* 192, 444–462. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2004.11.001>
- Melo, G.O.D., Muzitano, M.F., Legora-Machado, A., Almeida, T.A., Oliveira, D.B.D., Kaiser, C.R., Koatz, V.L.G., Costa, S.S., 2005. C-Glycosylflavones from the Aerial Parts of *Eleusine indica* Inhibit LPS-Induced Mouse Lung Inflammation. *Planta Med.* 71, 362–363. <https://doi.org/10.1055/s-2005-864104>
- Meyer, J.S., Quenzer, L.F., 2013. *Psychopharmacology: Drugs, the brain, and behavior.* Sinauer Associates.
- Meyre-Silva, C., Cechinel-Filho, V., 2010. A review of the chemical and pharmacological aspects of the genus *marrubium*. *Curr. Pharm. Des.* 16, 3503–3518.
- Miguel-Hidalgo, J., 2009. The Role of Glial Cells in Drug Abuse. *Curr. Drug Abuse Rev.* 2, 76–82. <https://doi.org/10.2174/1874473710902010076>
- Miladi Gorji, H., Vafaie, A.A., Taherian, A.A., Vaezi, T., 2008. The effects of aqueous extracts of *Melissa Officinalis* on withdrawal syndrome in rats. *Sci. J. Kurd. Univ. Med. Sci.* 13, 27–33.
- Min, J.-W., Hu, J.-J., He, M., Sanchez, R.M., Huang, W.-X., Liu, Y.-Q., Bsoul, N.B., Han, S., Yin, J., Liu, W.-H., He, X.-H., Peng, B.-W., 2015. Vitexin reduces hypoxia–ischemia neonatal brain injury by the inhibition of HIF-1 α in a rat pup model. *Neuropharmacology* 99, 38–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.07.007>
- Min, X., Lee, D.T.S., Jinhua, X., Wenjun, D., Li, C., Bin, D., Pingxiang, D., Wingho, L., Xiaoyin, T., Xiaohui, Z., 2007. A database on treating drug addiction with traditional Chinese medicine. *Addict. Abingdon Engl.* 102, 282–288. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01660.x>
- Ministério da Saúde e Anvisa, 2015. MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Passiflora incarnata* LINNAEUS (MARACUJÁ-VERMELHO) [WWW Document]. URL <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Passiflora-incarnata.pdf> (accessed 3.3.18).
- Miroddi, M., Calapai, G., Navarra, M., Minciullo, P.L., Gangemi, S., 2013. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J. Ethnopharmacol.* 150, 791–804. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.047>
- Mo, Z., An, S., Zhou, J., 2006. [Effects of *Caulis Sinomenii* and sinomenine on morphine-induced place preference and brain histamine level in mice]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 26, 1709–1713.
- Monsef, H.R., Ghobadi, A., Iranshahi, M., Abdollahi, M., 2004. Antinociceptive effects of *Peganum harmala* L. alkaloid extract on mouse formalin test. *J. Pharm. Pharm. Sci. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Soc. Can. Sci. Pharm.* 7, 65–69.
- Murphy, T.H., Miyamoto, M., Sastre, A., Schnaar, R.L., Coyle, J.T., 1989. Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress. *Neuron* 2, 1547–1558.
- Narita, M., Miyatake, M., Suzuki, M., Kuzumaki, N., Suzuki, T., 2006. [Role of astrocytes in rewarding effects of drugs of abuse]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 26, 33–39.

- Nassiri-Asl, M., Hosseinzadeh, H., Mortazavi, S.R., 2007. Effects of Berberis vulgaris fruit extracts and its active component, berberine, on morphine dependence, hypnosis and locomotor activity in mice. *Pharmacologyonline* 1, 190–202.
- National Institute on Drug Abuse, 2017. Trends & Statistics [WWW Document]. URL <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics> (accessed 12.20.17).
- Nestler, E.J., 2012. Transcriptional Mechanisms of Drug Addiction. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 10, 136–143. <https://doi.org/10.9758/cpn.2012.10.3.136>
- Nestler, E.J., 2005. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat. Neurosci.* 8, 1445–1449. <https://doi.org/10.1038/nn1578>
- Neuwinger, H.D., 2000. African traditional medicine: a dictionary of plant use and applications with supplement: search system for diseases. Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.
- Newman, D.J., Cragg, G.M., 2012. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.* 75, 311–335. <https://doi.org/10.1021/np200906s>
- NIDA, 2012a. Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide (Third Edition). National Institute on Drug Abuse.
- NIDA, 2012b. Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide (Third Edition). [WWW Document]. Natl. Inst. Drug Abuse Website. URL <https://www.drugabuse.gov/publications/principles-drug-addiction-treatment-research-based-guide-third-edition/principles-effective-treatment> (accessed 7.26.17).
- Nutt, D.J., Lingford-Hughes, A., Erritzoe, D., Stokes, P.R.A., 2015a. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 305.
- Nutt, D.J., Lingford-Hughes, A., Erritzoe, D., Stokes, P.R.A., 2015b. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 305–312. <https://doi.org/10.1038/nrn3939>
- O'Brien, C.P., 2009. Neuroplasticity in addictive disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 11, 350–353.
- O'Brien, C.P., 2008. Evidence-based treatments of addiction. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 363, 3277–3286. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0105>
- O'Brien, C.P., 2005. Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. *Am. J. Psychiatry* 162, 1423–1431. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1423>
- O'Brien, C.P., 1997. A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 278, 66–70.
- Ohbuchi, K., Miyagi, C., Suzuki, Y., Mizuhara, Y., Mizuno, K., Omiya, Y., Yamamoto, M., Warabi, E., Sudo, Y., Yokoyama, A., Miyano, K., Hirokawa, T., Uezono, Y., 2016. Ignavine: a novel allosteric modulator of the μ opioid receptor. *Sci. Rep.* 6. <https://doi.org/10.1038/srep31748>
- Overstreet, D.H., Kralic, J.E., Morrow, A.L., Ma, Z.Z., Zhang, Y.W., Lee, D.Y.W., 2003. NPI-031G (puerarin) reduces anxiogenic effects of alcohol withdrawal or benzodiazepine inverse or 5-HT_{2C} agonists. *Plants Cent. Nerv. Syst.* 75, 619–625. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00114-X](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00114-X)

- Parvardeh, S., Nassiriasl, M., Niapoor, M., Hosseinzadeh, H., 2002. Antinociceptive, anti-inflammatory and acute toxicity effects of *Pistacia vera* L. gum extract in mice and rat. *J. Med. Plants* 1, 58–67.
- Patel, S.S., Saleem, T.S.M., Ravi, V., Shrestha, B., Verma, N.K., Gauthaman, K., 2009. *Passiflora incarnata* Linn: A phytopharmacological review. *Int. J. Green Pharm. IJGP* 3. <https://doi.org/10.22377/ijgp.v3i4.100>
- Peana, A.T., Muggironi, G., Spina, L., Rosas, M., Kasture, S.B., Cotti, E., Acquas, E., 2014. Effects of *Withania somnifera* on oral ethanol self-administration in rats. *Behav. Pharmacol.* 25.
- Penetar, D.M., Toto, L.H., Lee, D.Y.-W., Lukas, S.E., 2015. A Single Dose of Kudzu Extract Reduces Alcohol Consumption in a Binge Drinking Paradigm. *Drug Alcohol Depend.* 153, 194–200. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.05.025>
- Perea, G., Araque, A., 2005. Properties of Synaptically Evoked Astrocyte Calcium Signal Reveal Synaptic Information Processing by Astrocytes. *J. Neurosci.* 25, 2192–2203. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3965-04.2005>
- Perea, G., Sur, M., Araque, A., 2014. Neuron-glia networks: integral gear of brain function. *Front. Cell. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00378>
- Pourmotabbed, A., Rostamian, B., Manouchehri, G., Pirzadeh-Jahromi, G., Sahraei, H., Ghoshooni, H., Zardooz, H., Kamalnegad, M., 2004. Effects of *Papaver rhoeas* extract on the expression and development of morphine-dependence in mice. *J. Ethnopharmacol.* 95, 431–435. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.08.022>
- Purves, D., Augustine, G.J., Hall, W.C., LaMantia, A.S., White, L.E., 2012. *Neuroscience*. Sinauer.
- Quílez, A., Berenguer, B., Gilardoni, G., Souccar, C., de Mendonça, S., Oliveira, L.F.S., Martín-Calero, M.J., Vidari, G., 2010. Anti-secretory, anti-inflammatory and anti-*Helicobacter pylori* activities of several fractions isolated from *Piper carpunya* Ruiz & Pav. *J. Ethnopharmacol.* 128, 583–589. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.060>
- Rabbani, M., Sajjadi, S.E., Izadi, A., 2012. Alleviation of Morphine Withdrawal Signs but Not Tolerance by the Essential Oil of *Kelussia odoratissima* Mozaff. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2012/847096>
- Raffaelli, A., Moneti, G., Mercati, V., Toja, E., 1997. Mass spectrometric characterization of flavonoids in extracts from *Passiflora incarnata*. *J. Chromatogr. A* 777, 223–231. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(97\)00260-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(97)00260-4)
- Rahman, S., Ali Khan, R., Kumar, A., 2002. Experimental study of the morphine de-addiction properties of *Delphinium denudatum* Wall. *BMC Complement. Altern. Med.* 2, 6–6. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-2-6>
- Rahmati, B., Beik, A., 2017. Prevention of morphine dependence and tolerance by *Nepeta menthoides* was accompanied by attenuation of Nitric oxide overproduction in male mice. *J. Ethnopharmacol.* 199, 39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.01.032>
- Ramesh, D., Gamage, T.F., Vanuytsel, T., Owens, R.A., Abdullah, R.A., Niphakis, M.J., Shea-Donohue, T., Cravatt, B.F., Lichtman, A.H., 2013. Dual Inhibition of Endocannabinoid Catabolic Enzymes Produces Enhanced Antiwithdrawal

- Effects in Morphine-Dependent Mice. *Neuropsychopharmacology* 38, 1039–1049. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.269>
- Ramezani, M., Hosseinzadeh, H., Mojtahedi, K., 2001. Effects of *Ferula gummosa* Boiss. fractions on morphine dependence in mice. *J. Ethnopharmacol.* 77, 71–75. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(01\)00263-X](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(01)00263-X)
- Rauf, K., Subhan, F., Abbas, M., Ali, S.M., Ali, G., Ashfaq, M., Abbas, G., 2014. Inhibitory Effect of Bacopasides on Spontaneous Morphine Withdrawal Induced Depression in Mice. *Phytother. Res.* 28, 937–939. <https://doi.org/10.1002/ptr.5081>
- Rehwald, A., Meier, B., Sticher, O., 1994. Qualitative and quantitative reversed-phase high-performance liquid chromatography of flavonoids in *Crataegus* leaves and flowers. *J. Chromatogr. A* 677, 25–33. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(94\)80541-5](https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)80541-5)
- Reis, G.O. dos, Vicente, G., Carvalho, F.K. de, Heller, M., Micke, G.A., Pizzolatti, M.G., Fröde, T.S., 2014. *Croton antisiphiliticus* Mart. attenuates the inflammatory response to carrageenan-induced pleurisy in mice. *Inflammopharmacology* 22, 115–126. <https://doi.org/10.1007/s10787-013-0184-6>
- Rezvani, A.H., Overstreet, D.H., Perfumi, M., Massi, M., 2003. Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 75, 593–606. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00124-2](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00124-2)
- Rinaldo, D., Field, M.J., 2003. A Computational Study of the Open and Closed Forms of the N-Lobe Human Serum Transferrin Apoprotein. *Biophys. J.* 85, 3485–3501.
- Rodnight, R., Gonçalves, C.A., Wofchuk, S.T., Leal, R., 1997. Control of the phosphorylation of the astrocyte marker glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the immature rat hippocampus by glutamate and calcium ions: possible key factor in astrocytic plasticity. *Braz. J. Med. Biol. Res. Rev. Bras. Pesqui. Medicas E Biol.* 30, 325–338.
- Rönnbäck, L., Hansson, E., 1988a. Are astroglial cells involved in morphine tolerance? *Neurochem. Res.* 13, 87–103.
- Rönnbäck, L., Hansson, E., 1988b. Modulation of astrocyte activity—one way to reinforce morphine effects? *Cell. Mol. Biol.* 34, 337–349.
- Room, R., 2006. Addiction concepts and international control. *Soc. Hist. Alcohol Drugs* 21, 276–289.
- Rothermundt, M., Peters, M., Prehn, J.H.M., Arolt, V., 2003. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc. Res. Tech.* 60, 614–632. <https://doi.org/10.1002/jemt.10303>
- Ruedeberg, C., Wiesmann, U.N., Brattstroem, A., Honegger, U.E., 2010. *Hypericum perforatum* L. (St John's wort) extract Ze 117 inhibits dopamine re-uptake in rat striatal brain slices. An implication for use in smoking cessation treatment? *Phytother. Res.* 24, 249–251. <https://doi.org/10.1002/ptr.2921>
- Ruiu, S., Longoni, R., Spina, L., Orrù, A., Cottiglia, F., Collu, M., Kasture, S., Acquas, E., 2013. *Withania somnifera* prevents acquisition and expression of morphine-elicited conditioned place preference. *Behav. Pharmacol.* 24.
- Sadeghi, Z., Akaberi, M., Valizadeh, J., 2014. *Otostegia persica* (Lamiaceae): A review on its ethnopharmacology, phytochemistry, and pharmacology. *Avicenna J. Phytomedicine* 4, 79–88.

- Sahraei, H., Ghoshooni, H., Hossein Salimi, S., Mohseni Astani, A., Shafaghi, B., Falahi, M., Kamalnegad, M., 2002. The effects of fruit essential oil of the *Pimpinella anisum* on acquisition and expression of morphine induced conditioned place preference in mice. *J. Ethnopharmacol.* 80, 43–47. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(02\)00012-0](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(02)00012-0)
- Sampath, C., Holbik, M., Krenn, L., Butterweck, V., 2011. Anxiolytic effects of fractions obtained from *Passiflora incarnata* L. in the elevated plus maze in mice. *Phytother. Res. PTR* 25, 789–795. <https://doi.org/10.1002/ptr.3332>
- Santos, K.C., Borges, T.V., Olescowicz, G., Ludka, F.K., Santos, C.A. de M., Molz, S., 2016. *Passiflora actinia* hydroalcoholic extract and its major constituent, isovitexin, are neuroprotective against glutamate-induced cell damage in mice hippocampal slices. *J. Pharm. Pharmacol.* 68, 282–291. <https://doi.org/10.1111/jphp.12512>
- Savolainen, K.M., Loikkanen, J., Eerikäinen, S., Naarala, J., 1998. Interactions of excitatory neurotransmitters and xenobiotics in excitotoxicity and oxidative stress: glutamate and lead. *Toxicol. Lett.* 102–103, 363–367.
- Sayyah, M., Mahboubi, A., Kamalinejad, M., 2002. Anticonvulsant Effect of the Fruit Essential Oil of *Cuminum cyminum* in Mice. *Pharm. Biol.* 40, 478–480. <https://doi.org/10.1076/phbi.40.6.478.8446>
- Schloms, L., Swart, A.C., 2014. Rooibos Flavonoids Inhibit the Activity of Key Adrenal Steroidogenic Enzymes, Modulating Steroid Hormone Levels in H295R Cells. *Molecules* 19, 3681–3695. <https://doi.org/10.3390/molecules19033681>
- Schunck, R.V.A., Macedo, I.C., Laste, G., de Souza, A., Valle, M.T.C., Salomón, J.L.O., Nunes, E.A., Campos, A.C.W., Gnoatto, S.C.B., Bergold, A.M., Konrath, E.L., Dallegrave, E., Arbo, M.D., Torres, I.L.S., Leal, M.B., 2017. Standardized *Passiflora incarnata* L. Extract Reverts the Analgesia Induced by Alcohol Withdrawal in Rats. *Phytother. Res.* 31, 1199–1208. <https://doi.org/10.1002/ptr.5839>
- Sebben, V.C., Moura, R.L., Lessa, C.A.S., 2015. Relatório Anual 2015 Dados de Atendimento (relatório de atendimento ao público). Centro de informações toxicológicas do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Seitz, U., Schüle, A., Gleitz, J., 1997. [3H]-monoamine uptake inhibition properties of kava pyrones. *Planta Med.* 63, 548–549. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957761>
- SENAD, 2009. Relatório Brasileiro Sobre Drogas. Brasília.
- Shafer, D.A., Xie, Y., Falek, A., 1994. Detection of opiate-enhanced increases in DNA damage, HPRT mutants, and the mutation frequency in human HUT-78 cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 23, 37–44. <https://doi.org/10.1002/em.2850230107>
- Shakeri, A., Sahebkar, A., Javadi, B., 2016. *Melissa officinalis* L. – A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J. Ethnopharmacol.* 188, 204–228. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.010>
- Sharifzadeh, M., Hadjiakhoondi, A., Khanavi, M., Susanabadi, M., 2006. PRECLINICAL STUDY: Effects of aqueous, methanolic and chloroform extracts of rhizome and aerial parts of *Valeriana officinalis* L. on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice. *Addict. Biol.* 11, 145–151. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2006.00016.x>

- Sharp, B.M., 2006. Multiple opioid receptors on immune cells modulate intracellular signaling. *Brain. Behav. Immun.* 20, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.02.002>
- Shi, J., Liu, Y., Fang, Y., Xu, G., Zhai, H., Lu, L., 2006. Traditional Chinese medicine in treatment of opiate addiction. *Acta Pharmacol. Sin.* 27, 1303–1308. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2006.00431.x>
- Shibasaki, M., Kurokawa, K., Ohkuma, S., 2010. Upregulation of L-type Cav1 channels in the development of psychological dependence. *Synapse* 64, 440–444. <https://doi.org/10.1002/syn.20745>
- Shippenberg, T.S., Chefer, V.I., Thompson, A.C., 2009. Delta-Opioid Receptor Antagonists Prevent Sensitization to the Conditioned Rewarding Effects of Morphine. *Biol. Psychiatry* 65, 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.009>
- Shochet, G.E., Drucker, L., Pasmanik-Chor, M., Pomeranz, M., Fishman, A., Matalon, S.T., Lishner, M., 2015. First trimester human placental factors induce breast cancer cell autophagy. *Breast Cancer Res. Treat.* 149, 645–654. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3266-x>
- Shu, H., Arita, H., Hayashida, M., Chiba, S., Sekiyama, H., Hanaoka, K., 2006. Inhibition of morphine tolerance by processed Aconiti tuber is mediated by kappa-opioid receptors. *J. Ethnopharmacol.* 106, 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.01.004>
- Skrabalova, J., Drastichova, Z., Novotny, J., 2013. Morphine as a Potential Oxidative Stress-Causing Agent. *Mini-Rev. Org. Chem.* 10, 367–372. <https://doi.org/10.2174/1570193X113106660031>
- Song, P., Zhao, Z.Q., 2001. The involvement of glial cells in the development of morphine tolerance. *Neurosci. Res.* 39, 281–286.
- Soulimani, R., Younos, C., Jarmouni, S., Bousta, D., Misslin, R., Mortier, F., 1997. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J. Ethnopharmacol.* 57, 11–20. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)00042-1](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)00042-1)
- SPEZZIA, S., PINEDA VICENTE, S., CALVOSO JÚNIOR, R., 2013. ACIDENTES DE TRABALHO CAUSADOS PELO USO DE DROGAS. *UNINGÁ Rev.* 14.
- Spina, L., Longoni, R., Rosas, M., Collu, M., Peana, A.T., Espa, E., Kasture, S., Cotti, E., Acquas, E., 2015. *Withania somnifera* Dunal (Indian ginseng) impairs acquisition and expression of ethanol-elicited conditioned place preference and conditioned place aversion. *J. Psychopharmacol. (Oxf.)* 29, 1191–1199. <https://doi.org/10.1177/0269881115600132>
- Srinivasan, K., 2014. Antioxidant Potential of Spices and Their Active Constituents. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 54, 352–372. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.585525>
- Steiner, G.G., 2001. Kava as an anticraving agent: preliminary data. *Pac. Health Dialog* 8, 335–339.
- Strain, E.C., 2006. Pharmacology and clinical use of LAAM, clonidine and lofexidine, in: *The Treatment of Opioid Dependence*. Johns Hopkins University Press., Baltimore, p. 275–294.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration., 2017. Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2016 National Survey on Drug Use and Health (No. HHS Publication No. SMA 17-

- 5044), NSDUH Series H-52. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- Sulzer, D., 2011. How Addictive Drugs Disrupt Presynaptic Dopamine Neurotransmission. *Neuron* 69, 628–649. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.010>
- Suzuki, T., Tsuda, M., Narita, M., Funada, M., Mizoguchi, H., Misawa, M., 1995. Diazepam pretreatment suppresses morphine withdrawal signs in the mouse. *Life Sci.* 58, 349–357. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)02294-5](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)02294-5)
- Tabatabai, S.M., Dashti, S., Doosti, F., Hosseinzadeh, H., 2014. Phytotherapy of Opioid Dependence and Withdrawal Syndrome: A Review: PHYTOTHERAPY OF OPIOID DEPENDENCE. *Phyther. Res.* 28, 811–830. <https://doi.org/10.1002/ptr.5073>
- Tanum, L., Solli, K.K., Latif, Z.-H., Benth, J.Š., Opheim, A., Sharma-Haase, K., Krajci, P., Kunøe, N., 2017. Effectiveness of Injectable Extended-Release Naltrexone vs Daily Buprenorphine-Naloxone for Opioid Dependence: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. *JAMA Psychiatry* 74, 1197. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3206>
- Tawfik, V.L., 2005. Transcriptional and Translational Regulation of Glial Activation by Morphine in a Rodent Model of Neuropathic Pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 313, 1239–1247. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.082420>
- Taylor, L., 1996. *Maracuja, Herbal Secrets of the Rainforest*. Austin Prime Publ. Inc.
- Titomanlio, F., Perfumi, M., Mattioli, L., 2014. *Rhodiola rosea* L. extract and its active compound salidroside antagonized both induction and reinstatement of nicotine place preference in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 231, 2077–2086. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3351-y>
- Tiwari, S., Singh, S., Tripathi, S., Kumar, S., 2015. A Pharmacological Review: *Passiflora* Species. *Asian J. Pharm. Res.* 5, 195. <https://doi.org/10.5958/2231-5691.2015.00030.1>
- Tramontina, F., Leite, M.C., Cereser, K., de Souza, D.F., Tramontina, A.C., Nardin, P., Andrezza, A.C., Gottfried, C., Kapczinski, F., Gonçalves, C.-A., 2007. Immunoassay for glial fibrillary acidic protein: Antigen recognition is affected by its phosphorylation state. *J. Neurosci. Methods* 162, 282–286. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.01.001>
- Tsujikawa, H., Shoda, T., Mizota, T., Fukuda, K., 2009. Morphine induces DNA damage and P53 activation in CD3+ T cells. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj.* 1790, 793–799. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.04.011>
- Ulmer, T., MacDougal, J.M., 2004. *Passiflora: Passionflowers of the world*. Timber Press, Portland.
- United Nations Office on Drugs and Crime, 2017. *World Drug Report 2017*. United Nations publication, Vienna, Austria.
- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., Telser, J., 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 39, 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- Van Eldik, L.J., Wainwright, M.S., 2003. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor. Neurol. Neurosci.* 21, 97–108.

- Veilleux, J.C., Colvin, P.J., Anderson, J., York, C., Heinz, A.J., 2010. A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. *Clin. Psychol. Rev.* 30, 155–166. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.10.006>
- VI levantamento de 2010 sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio das redes pública e privada de ensino em 27 capitais, 2010. . CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
- Vincent, J.B., Love, S., 2012. The binding and transport of alternative metals by transferrin. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj., Transferrins: Molecular mechanisms of iron transport and disorders* 1820, 362–378. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.07.003>
- Volkow, N.D., Morales, M., 2015a. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162, 712–725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>
- Volkow, N.D., Morales, M., 2015b. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162, 712–725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>
- Walker, D.M., Nestler, E.J., 2018. Neuroepigenetics and addiction. *Handb. Clin. Neurol.* 148, 747–765. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00048-X>
- Wan, A.K.S., Leung, S.W.S., Zhu, D.-Y., Man, R.Y.K., 2008. Vascular effects of different lipophilic components of “Danshen”, a traditional Chinese medicine, in the isolated porcine coronary artery. *J. Nat. Prod.* 71, 1825–1828. <https://doi.org/10.1021/np800119k>
- Wang, J.B., Mantsch, J.R., 2012. l-tetrahydropalmitine: a potential new medication for the treatment of cocaine addiction. *Future Med. Chem.* 4, 177–186. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.166>
- Wang, Y., Zhen, Y., Wu, X., Jiang, Q., Li, X., Chen, Z., Zhang, G., Dong, L., 2015. Vitexin protects brain against ischemia/reperfusion injury via modulating mitogen-activated protein kinase and apoptosis signaling in mice. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 22, 379–384. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.01.009>
- Weber, M., Scherf, N., Kahl, T., Braumann, U.-D., Scheibe, P., Kuska, J.-P., Bayer, R., Büttner, A., Franke, H., 2013. Quantitative analysis of astrogliosis in drug-dependent humans. *Brain Res.* 1500, 72–87. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.12.048>
- Wei, Q., Ji, X., Xu, F., Li, Q., Yin, H., 2015. [Chemical Constituents from Leaves of *Hibiscus syriacus* and Their α -Glucosidase Inhibitory Activities]. *Zhong Yao Cai Zhongyaocai J. Chin. Med. Mater.* 38, 975–979.
- Weiss, R.D., Rao, V., 2017. The Prescription Opioid Addiction Treatment Study: What have we learned. *Drug Alcohol Depend.* 173 Suppl 1, S48–S54. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.12.001>
- Werneke, U., Turner, T., Priebe, S., 2006. Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 188, 109–121. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.2.109>
- White, C.M., 2018. Pharmacologic and clinical assessment of kratom. *Am. J. Health-Syst. Pharm. AJHP Off. J. Am. Soc. Health-Syst. Pharm.* 75, 261–267. <https://doi.org/10.2146/ajhp161035>

- Wohlmuth, H., Penman, K.G., Pearson, T., Lehmann, R.P., 2010. Pharmacognosy and Chemotypes of Passionflower (*Passiflora incarnata* L.). *Biol. Pharm. Bull.* 33, 1015–1018. <https://doi.org/10.1248/bpb.33.1015>
- Wolf, M.E., 1998. The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Prog. Neurobiol.* 54, 679–720.
- World Health Organization, 2010. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision.
- World Health Organization (Ed.), 2004. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. World Health Organization, Geneva.
- Wu, G., Huang, W., Zhang, H., Li, Q., Zhou, J., Shu, H., 2011. Inhibitory effects of processed Aconiti tuber on morphine-induced conditioned place preference in rats. *J. Ethnopharmacol.* 136, 254–259. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.04.041>
- Wu, L.-T., Blazer, D.G., 2014. Substance use disorders and psychiatric comorbidity in mid and later life: a review. *Int. J. Epidemiol.* 43, 304–317. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt173>
- Xie, C.-I., Lin, R.C., Antony, V., Lumeng, L., Li, T.-K., Mai, K., Liu, C., Wang, Q., Zhao, Z., Wang, G., 1994. Daidzin, an Antioxidant Isoflavonoid, Decreases Blood Alcohol Levels and Shortens Sleep Time Induced by Ethanol Intoxication. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 18, 1443–1447. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1994.tb01448.x>
- Yayeh, T., Yun, K., Jang, S., Oh, S., 2016. Morphine dependence is attenuated by red ginseng extract and ginsenosides Rh2, Rg3, and compound K. *J. Ginseng Res.* 40, 445–452. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2016.08.006>
- Yekkirala, A.S., Kalyuzhny, A.E., Portoghese, P.S., 2009. Standard Opioid Agonists Activate Heteromeric Opioid Receptors: Evidence for Morphine and [d-Ala2-MePhe4-Glyol5]Enkephalin as Selective μ - δ Agonists. *ACS Chem. Neurosci.* 1, 146–154. <https://doi.org/10.1021/cn9000236>
- Yuan, L., Han, X., Li, W., Ren, D., Yang, X., 2016a. Isoorientin Prevents Hyperlipidemia and Liver Injury by Regulating Lipid Metabolism, Antioxidant Capability, and Inflammatory Cytokine Release in High-Fructose-Fed Mice. *J. Agric. Food Chem.* 64, 2682–2689. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b00290>
- Yuan, L., Wang, J., Wu, W., Liu, Q., Liu, X., 2016b. Effect of isoorientin on intracellular antioxidant defence mechanisms in hepatoma and liver cell lines. *Biomed. Pharmacother.* 81, 356–362. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.04.025>
- Yuan, L., Wang, J., Xiao, H.F., Xiao, C.X., Wang, Y.T., Liu, X.B., 2012. Isoorientin induces apoptosis through mitochondrial dysfunction and inhibition of PI3K/Akt signaling pathway in HepG2 cancer cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 265, 83.
- Yun, J., Jung, Y.-S., 2014. A *Scutellaria baicalensis* radix water extract inhibits morphine-induced conditioned place preference. *Pharm. Biol.* 52, 1382–1387. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.892514>
- Zafar, S., Ahmad, M.A., Siddiqui, T.A., 2002. Effect of roots aqueous extract of *Delphinium denudatum* on morphine-induced tolerance in mice. *Fitoterapia* 73, 553–556. [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(02\)00223-X](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(02)00223-X)
- Zarrindast, M.-R., Mousa-Ahmadi, E., 1999. Effects of GABAergic system on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 381, 129–133. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00546-4](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00546-4)

- Zhao, Z., Kim, Y.W., Wu, Y., Zhang, J., Lee, J.-H., Li, X., Cho, I.J., Park, S.M., Jung, D.H., Yang, C.H., Kim, S.C., Zhao, R., 2014. Korean Red Ginseng attenuates anxiety-like behavior during ethanol withdrawal in rats. *J. Ginseng Res.* 38, 256–263. <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2014.05.010>
- Zuanazzi, J.A., Montanha, J.A., 2004. Flavonóides, in: Simões, C.M.O., Schenkel, E.P., Gosmann, G., Mello, J.C., Mentz, Petrovik, P.R. (Eds.), *Farmacognosia: Da Planta Ao Medicamento*. Editora da UFRGS, Porto Alegre, BR-RS, p. p.577-614.

PARTE III

DISCUSSÃO

O abuso de drogas gera consequências adversas não somente do ponto de vista médico, mas também social e econômico. A busca de novas abordagens terapêuticas é emergente. Os produtos naturais são uma importante fonte de novas substâncias com aplicabilidade terapêutica. Isto mostra a necessidade para planejamento de uma atividade guiada de avaliação fitofarmacológica (Chaudhary and Khadabadi, 2012).

Revisando a literatura de plantas com potencial terapêutico antiaditivo, foram encontradas 50 espécies de plantas com estudos em modelos animais e clínicos, demonstrando potencial atividade sobre a dependência, tolerância e síndrome de abstinência de álcool, nicotina, cocaína, opioides, anfetaminas, cannabis e benzodiazepínicos. A grande maioria das plantas encontradas na literatura possuem indicação de uso tradicional.

Algumas plantas demonstram propriedades antiaditivas para mais de uma droga, entre elas a *Passiflora incarnata* L., conhecida como “flor da paixão” e originária da América do Norte, ela é base para medicamentos fitoterápicos utilizados no tratamento da ansiedade, distúrbios do sono e estresse nervoso. Popularmente a infusão das partes aéreas da planta é utilizada como calmante e indutor de sono. A literatura descreve efeito antiaditivo de *P. incarnata* para álcool, opioides, anfetamina, cannabis e benzodiazepínicos. A fitoquímica de *P. incarnata* é complexa, composta de compostos polifenólicos, alcaloides, flavonoides e compostos cianogênicos (Ingale and Hivrale, 2010), mas credita-se aos flavonoides os efeitos descritos para a planta (He et al., 2016). Os mecanismos farmacológicos não são conhecidos, porém, baseado em estudos com ligantes específicos

(Grundmann et al., 2008; Appel et al., 2011) e no conteúdo de aminoácidos presentes no extrato vegetal, sugere-se que os efeitos observados são resultado da interação dos compostos com neurônios GABAérgicos no SNC (Elsas et al., 2010).

O uso de analgésicos opioides é de grande importância em algumas condições clínicas (Argoff and Viscusi, 2014; Caraceni et al., 2012). Contudo, a prescrição de opioides vem crescendo, e junto cresce o número de pacientes dependentes a estes (United Nations Office on Drugs and Crime, 2017). Os medicamentos para alívio da dor lideram o ranking de prescrições médicas, estima-se que no ano de 2016, 11,8 milhões de pessoas acima de 12 anos fizeram abuso de opioides prescritos; incluindo os usuários de heroína serão mais 948 mil de usuários de opioides com algum distúrbio de uso (Substance Abuse and Mental Health Services Administration., 2017). Novos e mais potentes analgésicos opioides estão sendo desenvolvidos, aumentando a chance de abuso e dependência (Juurink & Dhalla, 2012; 2015).

A dependência de morfina é um distúrbio que envolve diversos mecanismos, além da neuroadaptação gerada pelo uso crônico (Volkow and Morales, 2015a; Koob and Volkow, 2016a), outros sistemas de neurotransmissão estão envolvidos. Na síndrome de abstinência, foi constatado o envolvimento do sistema endocanabinóide (Ramesh et al., 2013), do sistema noradrenérgico no *locus coeruleus* (Kosten and George, 2002; Ballantyne and LaForge, 2007; Veilleux et al., 2010), sistema colinérgico (Brase et al., 1974), sistema glutamatérgico (Wolf, 1998; Miguel-Hidalgo, 2009), sistema GABAérgico (Zarrindast and Mousa-Ahmadi, 1999), sistema imune (Heagy et al., 1990; Sharp, 2006; Tsujikawa et al., 2009) além de

possíveis sítios alostéricos (Burford et al., 2015) em receptores do próprio sistema opioide (Yekkirala et al., 2009).

Ademais é importante destacar que a morfina por ser um agonista μ - opioide, também eleva o humor, especialmente quando usada de forma recreativa (Al-Hasani and Bruchas, 2011). Um dos efeitos da morfina, é a inibição de neurônios GABAérgicos inibitórios, que controlam a liberação de dopamina no núcleo *accumbens*, aumentando a liberação de dopamina para a área tegmental ventral e consequentemente gerando efeito de recompensa (Sulzer, 2011).

A farmacoterapia atual para tratamento da dependência de opioides tem duas abordagens: terapia de substituição, utilizando outros agonistas opioides (metadona, buprenorfina) ou antagonistas farmacológicos (naloxona, naltrexona) (Center for Substance Abuse Treatment, 2004; NIDA, 2012a; Krupitsky et al., 2013; Tanum et al., 2017). No processo de desintoxicação, passo importante no tratamento da dependência, a síndrome de abstinência é um forte adversário. Medicamentos benzodiazepínicos podem ser receitados a fim de reduzir os sinais da síndrome de abstinência (agitação, irritabilidade, insônia, tremores), no entanto, não é indicado o uso de outra droga com poder de gerar dependência (Maldonado et al., 1991; Suzuki et al., 1995).

Tomando em conta a quantidade de estudos publicados e a efetividade no combate aos sinais da síndrome de abstinência a álcool, opioides, nicotina, cannabis e benzodiazepínicos em animais (Dhawan et al., 2002c, 2002a, 2002b, 2002d, 2003; Capasso and Sorrentino, 2005) e de opioides em humanos (Akhondzadeh et al., 2001b), a planta *Passiflora incarnata* mostrou-se uma forte candidata a estudos mais

aprofundados. *P. incarnata* é um reconhecido fitoterápico comercializado sob diversos nomes, como: Sintocalmy® Aché, Seakalm® Natulab, Tensart® Ativus, Ritmoneuran® Kley Hertz, Pazine® Areze; e algumas formulações como: Pasalix® Marjan, Calman® Ativus, que utilizam outras plantas além da *P. incarnata*.

O fitoterápico utilizado no estudo, Sintocalmy® Aché, é composto pelo extrato das partes aéreas de *Passiflora incarnata*, padronizado em 42 mg (7%) de flavonoides totais expressos em vitexina, sem alcaloides detectáveis. Sintocalmy® é indicado para tratar estados de irritabilidade, agitação nervosa, tratamento de insônia e desordens de ansiedade. Estudos anteriores de nosso grupo demonstraram que este extrato reverte a analgesia induzida pela síndrome de abstinência em álcool (Schunck et al., 2017). Além disso, após revisão na literatura sobre plantas com potencial antiaditivo, observou-se que era atribuída aos flavonoides a atividade antiaditiva de diversas plantas.

No presente estudo, o extrato metanólico extraído dos comprimidos padronizados de *Passiflora incarnata* (PI 50 mg/kg e 100 mg/kg inibiu o “jumping” induzido por naloxona em camundongos dependentes de morfina, sem nenhum prejuízo a atividade locomotora dos animais. A dose de 200 mg/kg do extrato reduziu significativamente a atividade locomotora, porém, sem efeito sobre o comportamento de “jumping”, demonstrando que locomoção e “jumping induzido” utilizam de diferentes bases neurais (Koob et al., 1992). Ademais, diarreia e aumento de bolos fecais, que são sinais fisiológicos da retirada de morfina (Kalinichev and Holtzman, 2003), foram revertidos pelo tratamento com PI 100 mg/kg.

Passiflora incarnata é um depressor do SNC (Soulimani et al., 1997), a administração crônica do extrato de *P. incarnata* diminui a ansiedade, modula a aprendizagem espacial, e neurotransmissão em ratos, além da melhora na aquisição de memória (Dhawan et al., 2004; Jawna-Zboińska et al., 2016). Além do mais, foi encontrada uma certa quantidade do amino ácido γ -aminobutírico (GABA) no extrato de *P. incarnata* (Elsas et al., 2010), sugerindo que a bioatividade da planta pode resultar de modulação direta sobre os receptores GABA (GABA_A e GABA_B), e/ou ação sinérgica com os fitoconstituintes do extrato (Campbell et al., 2004; Appel et al., 2011).

Considerando que os flavonoides presentes no extrato de *Passiflora incarnata* (vitexina, isovitexina, orientina, isoorientina) apresentam propriedades antioxidantes (Kim et al., 2005; Valko et al., 2007; López-Alarcón and Denicola, 2013; Srinivasan, 2014; Lee et al., 2015; Fang An et al., 2015; Lam et al., 2016; Yuan et al., 2016b), o efeito do extrato observado no estudo pode estar relacionado a estas atividades antioxidantes. A administração de morfina é passível de elevar o estresse oxidativo em encéfalos de humanos e roedores via interferência em enzimas que degradam espécies reativas de oxigênio (ROS), como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutatona peroxidase (GSHPx), além de diminuir os níveis de glutatona (Skrabalova et al., 2013). O estresse oxidativo está relacionado a dano no DNA (Barzilai and Yamamoto, 2004), condição também observada na administração crônica de morfina (Shafer et al., 1994; Tsujikawa et al., 2009), que no presente estudo foi prevenido pelo tratamento com PI 100 mg/kg. A mitocôndria, fonte de ROS, também é afetada pela administração de morfina, número reduzido de cópias de DNA mitocondrial foi achado em hipocampo e sangue periférico de ratos e

humanos, a principal hipótese é de aumento da autofagia por desregulação mitocondrial (Feng et al., 2013). Ademais, administração de morfina aumentou o número de canais para o íon cálcio (Shibasaki et al., 2010), este aumento de cálcio mediado por receptores μ -opioides inibiu a síntese de DNA e estimulou a hipertrofia astrocitária. (Hauser et al., 1996). Além do mais, aos mesmos flavonoides é atribuída atividade anti-inflamatória, antinociceptiva e neuroprotetora (Abbasi et al., 2012; Lam et al., 2016).

O possível envolvimento dos astrócitos na tolerância e dependência a morfina foi inicialmente proposto por Rönnbäck and Hansson (1988), desde então diversos trabalhos tentam encontrar relação entre os fatos (Rönnbäck and Hansson, 1988a, 1988b). A proteína GFAP é uma proteína estrutural de astrócitos maduros, seu aumento é marcador de reação astrocitária à injúria no SNC, infecções e estados de dor (Araque and Navarrete, 2010). O tratamento crônico com morfina elevou a expressão da GFAP ou alargamento dos astrócitos na área tegmental ventral, núcleo *accumbens*, córtex pré-frontal, hipocampo, *locus coeruleus* e núcleo do trato solitário em ratos (Beitner-Johnson et al., 1993; García-Sevilla et al., 1997; Ferrer-Alcón et al., 2000; Song and Zhao, 2001; Marie-Claire et al., 2004; Weber et al., 2013), estruturas críticas para sinalização de recompensa, memória, formação de hábito e tomada de decisão (Purves et al., 2012). Alguns autores acreditam que esta elevação da GFAP induzida pela morfina seja mediada pela ativação de receptores α 2-adrenergicos, já que o antagonista yohimbina previne o aumento de GFAP (Garrido et al., 2005; Alonso et al., 2007)..

Outro marcador de astrogliose é a proteína S100B, ainda pouco utilizada em estudos de drogas de abuso, ela é excretada pelos astrócitos e é importante na

sobrevivência e proliferação astrogilal, porem quando produzido em elevadas concentrações pela ativação glial, pode levar ao aumento da neuroinflamação e disfunção neuronal (Van Eldik and Wainwright, 2003). Os níveis de S100B no soro de usuários de heroína que sofreram overdose são significativamente mais altos em relação a não usuários (Brvar et al., 2005). O mesmo resultado foi encontrado para administração crônica de morfina ratos (Granstrem et al., 2006).

Os transportadores de glutamato nos astrócitos, GLT-1 e GLAST, apresentam número reduzido em animais administrados com morfina (Mao et al., 2002), aumentando a quantidade de glutamato na fenda sináptica. O aminoácido glutamato é relacionado ao processo de aprendizagem e formação de hábito no distúrbio da dependência a drogas (Kalivas, 2004; Hyman, 2005). Glutamato em excesso pode ser citotóxico, levando a superprodução de ROS e reduzindo a glutathione, molécula biogênica antioxidante (Savolainen et al., 1998; Murphy et al., 1989).

O extrato PI 100 mg/kg reduziu os níveis da proteína S100B somente no córtex pré-frontal. Outros marcadores e estruturas não apresentaram diferença significativa do controle, sendo assim, esta mudança no biomarcador de astrogliose reativa pode não ser a causa da redução do comportamento de “jumping”, no entanto, nós acreditamos que seja por efeito neuroprotetor (Ingale and Kasture, 2017) nas estruturas cerebrais dos animais tratados com PI contra citotoxicidade do glutamato (Santos et al., 2016). Nenhum mecanismo de ação foi identificado e mais trabalhos são necessários neste sentido.

CONCLUSÕES

Concluimos que há na literatura relatos de 50 plantas com possível atividade contra dependência de diversas drogas de abuso, das quais para a grande maioria se conhece algum tipo de mecanismo e/ou molécula responsável por este efeito. Os flavonoides tem sido citados na maioria dos estudos como sendo os principais componentes com atividade antiaditiva. Todas as plantas apresentam descrição de algum tipo de uso na medicina tradicional, principalmente como calmante. Acreditamos que mais estudos com estas plantas são necessários a fim de atestar propriedades antiaditivas.

Também concluimos que o extrato padronizado de *Passiflora incarnata* utilizado neste estudo foi eficaz em diminuir a síndrome de abstinência a morfina induzida por naloxona sem interferir na atividade locomotora de camundongos. Além de diminuir os níveis de S100B no córtex pré-frontal deste animais, também preveniu o dano de DNA causado pela administração repetida de morfina. O tratamento agudo com o extrato não alterou os níveis da proteína GFAP no hipocampo nem no córtex pré-frontal.

Nós sugerimos que o extrato de *Passiflora incarnata* usado neste trabalho tem potencial como adjuvante no tratamento da dependência e abstinência de morfina. Mais estudos clínicos são necessários para atestar eficácia e comprovar esta hipótese.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbasi, E., Nassiri-Asl, M., Shafeei, M., Sheikhi, M., 2012. Neuroprotective Effects of Vitexin, a Flavonoid, on Pentylentetrazole-Induced Seizure in Rats: Neuroprotective Effects of Vitexin. *Chem. Biol. Drug Des.* 80, 274–278. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0285.2012.01400.x>
- Akhondzadeh, S., Kashani, L., Mobaseri, M., Hosseini, S.H., Nikzad, S., Khani, M., 2001. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal: a double-blind randomized controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 26, 369–373.
- Al-Hasani, R., Bruchas, M.R., 2011. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-Dependent Signaling and Behavior. *Anesthesiology* 115, 1363–1381. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>
- Alonso, E., Garrido, E., Díez-Fernández, C., Pérez-García, C., Herradón, G., Ezquerro, L., Deuel, T.F., Alguacil, L.F., 2007. Yohimbine prevents morphine-induced changes of glial fibrillary acidic protein in brainstem and alpha2-adrenoceptor gene expression in hippocampus. *Neurosci. Lett.* 412, 163–167. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.11.002>
- Alper, K.R., Lotsof, H.S., Frenken, G.M., Luciano, D.J., Bastiaans, J., 1999. Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *Am. J. Addict.* 8, 234–242.
- Alves, F.R. de S., Fraga, E.J.B. and C.A.M., 2009. From Nature to Drug Discovery: The Indole Scaffold as a 'Privileged Structure' [WWW Document]. *Mini-Rev. Med. Chem.* URL <http://www.eurekaselect.com/84477/article> (accessed 3.1.18).
- Amaral, G.F., Dossa, P.D., Viebig, L.B., Konno, F.T.C., Consoli, A., Martins, M. de F.M., Viani, F.C., Bondan, E.F., 2016. Astrocytic expression of GFAP and serum levels of IL-1 β and TNF- α in rats treated with different pain relievers. *Braz. J. Pharm. Sci.* 52, 623–633. <https://doi.org/10.1590/s1984-82502016000400006>
- American Psychiatric Association, American Psychiatric Association (Eds.), 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5, 5th ed. ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C.
- Appel, K., Rose, T., Fiebich, B., Kammler, T., Hoffmann, C., Weiss, G., 2011. Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother. Res.* 25, 838–843. <https://doi.org/10.1002/ptr.3352>
- Araque, A., Navarrete, M., 2010. Glial cells in neuronal network function. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 365, 2375–2381. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0313>
- Argoff, C.E., Viscusi, E.R., 2014. The use of opioid analgesics for chronic pain: minimizing the risk for harm. *Am. J. Gastroenterol. Suppl. Print* 2, 3–8. <https://doi.org/10.1038/ajgsup.2014.3>
- Badal, S., Turfus, S., Rajnarayanan, R., Wilson-Clarke, C., Sandiford, S.L., 2017. Analysis of natural product regulation of opioid receptors in the treatment of human disease. *Pharmacol. Ther.* <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2017.10.021>
- Ballantyne, J.C., LaForge, S.K., 2007. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain: *Pain* 129, 235–255. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.03.028>

- Barnes, J., Anderson, L.A., Phillipson, J.D., 2012. Maracujá, in: *Fitoterápicos*. Artmed, Porto Alegre, BR-RS, pp. 444–452.
- Bart, G., 2012. Maintenance Medication for Opiate Addiction: The Foundation of Recovery. *J. Addict. Dis.* 31, 207–225. <https://doi.org/10.1080/10550887.2012.694598>
- Barzilai, A., Yamamoto, K.-I., 2004. DNA damage responses to oxidative stress. *DNA Repair* 3, 1109–1115. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2004.03.002>
- Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2007. *Neuroscience: exploring the brain*, Neuroscience: Exploring the Brain. Lippincott Williams & Wilkins.
- Beitner-Johnson, D., Guitart, X., Nestler, E.J., 1993. Glial fibrillary acidic protein and the mesolimbic dopamine system: regulation by chronic morphine and Lewis-Fischer strain differences in the rat ventral tegmental area. *J. Neurochem.* 61, 1766–1773.
- Bhardwaj, M., Paul, S., Jakhar, R., Kang, S.C., 2015. Potential role of vitexin in alleviating heat stress-induced cytotoxicity: Regulatory effect of Hsp90 on ER stress-mediated autophagy. *Life Sci.* 142, 36–48. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2015.10.012>
- Birnbaum, H.G., White, A.G., Schiller, M., Waldman, T., Cleveland, J.M., Roland, C.L., 2011. Societal Costs of Prescription Opioid Abuse, Dependence, and Misuse in the United States. *Pain Med.* 12, 657–667. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01075.x>
- Bokoch, M.P., Zou, Y., Rasmussen, S.G.F., Liu, C.W., Nygaard, R., Rosenbaum, D.M., Fung, J.J., Choi, H.-J., Thian, F.S., Kobilka, T.S., Puglisi, J.D., Weis, W.I., Pardo, L., Prosser, R.S., Mueller, L., Kobilka, B.K., 2010. Ligand-specific regulation of the extracellular surface of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 463, 108–112. <https://doi.org/10.1038/nature08650>
- Borghi, S.M., Carvalho, T.T., Staurengo-Ferrari, L., Hohmann, M.S.N., Pinge-Filho, P., Casagrande, R., Verri, W.A., 2013. Vitexin Inhibits Inflammatory Pain in Mice by Targeting TRPV1, Oxidative Stress, and Cytokines. *J. Nat. Prod.* 76, 1141–1149. <https://doi.org/10.1021/np400222v>
- Bouzyk-Szutkiewicz, J., Waszkiewicz, N., Szulc, A., 2012. [Alcohol and psychiatric disorders]. *Pol. Merkur. Lek. Organ Pol. Tow. Lek.* 33, 176–181.
- Brase, D.A., Tseng, L.-F., Loh, H.H., Way, E.L., 1974. Cholinergic modification of naloxone-induced jumping in morphine dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 26, 1–8. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(74\)90066-1](https://doi.org/10.1016/0014-2999(74)90066-1)
- Brown, T.K., 2013. Ibogaine in the treatment of substance dependence. *Curr. Drug Abuse Rev.* 6, 3–16.
- Brvar, M., Ambrozic, J., Osredkar, J., Mozina, M., Bunc, M., 2005. S100B protein in heroin overdose: a pilot study. *Crit. Care* 9, P290. <https://doi.org/10.1186/cc3353>
- Burford, N.T., Traynor, J.R., Alt, A., 2015. Positive allosteric modulators of the μ -opioid receptor: a novel approach for future pain medications. *Br. J. Pharmacol.* 172, 277–286. <https://doi.org/10.1111/bph.12599>
- Campbell, E.L., Chebib, M., Johnston, G.A.R., 2004. 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.* 68, 1631–1638. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2004.07.022>

- Can, Ö.D., Demir Özkay, Ü., Üçel, U.İ., 2013. Anti-depressant-like effect of vitexin in BALB/c mice and evidence for the involvement of monoaminergic mechanisms. *Eur. J. Pharmacol.* 699, 250–257. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.10.017>
- Capasso, A., Sorrentino, L., 2005. Pharmacological studies on the sedative and hypnotic effect of Kava kava and Passiflora extracts combination. *Phytomedicine* 12, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2004.03.006>
- Caraceni, A., Hanks, G., Kaasa, S., Bennett, M.I., Brunelli, C., Cherny, N., Dale, O., De Conno, F., Fallon, M., Hanna, M., Haugen, D.F., Juhl, G., King, S., Klepstad, P., Laugsand, E.A., Maltoni, M., Mercadante, S., Nabal, M., Pigni, A., Radbruch, L., Reid, C., Sjogren, P., Stone, P.C., Tassinari, D., Zeppetella, G., European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC), European Association for Palliative Care (EAPC), 2012. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 13, e58-68. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70040-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70040-2)
- Carlini, E.A., Rodrigues, E., Mendes, F.R., Tabach, R., Gianfratti, B., 2006. Treatment of drug dependence with Brazilian herbal medicines. *Rev. Bras. Farmacogn.* 16, 690–695.
- Catania, M.A., Firenzuoli, F., Crupi, A., Mannucci, C., Caputi, A.P., Calapai, G., 2003. Hypericum perforatum attenuates nicotine withdrawal signs in mice. *Psychopharmacology (Berl.)* 169, 186–189. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1492-0>
- CEBRID, 2010. VI levantamento de 2010 sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio das redes pública e privada de ensino em 27 capitais. CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
- Center for Substance Abuse Treatment, 2004. Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction, SAMHSA/CSAT Treatment Improvement Protocols. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US), Rockville (MD).
- Chaudhary, P.H., Khadabadi, S.S., 2012. Bombax ceiba Linn.: pharmacognosy, ethnobotany and phyto-pharmacology. *Pharmacogn. Commun.* 2, 2–9.
- Choi, H.J., Eun, J.S., Kim, B.G., Kim, S.Y., Jeon, H., Soh, Y., 2006. Vitexin, an HIF-1alpha inhibitor, has anti-metastatic potential in PC12 cells. *Mol. Cells* 22, 291–299.
- Choi, J.S., Nurul Islam, M., Yousof Ali, M., Kim, E.J., Kim, Y.M., Jung, H.A., 2014. Effects of C-glycosylation on anti-diabetic, anti-Alzheimer's disease and anti-inflammatory potential of apigenin. *Food Chem. Toxicol.* 64, 27–33. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.11.020>
- Choo, C.Y., Sulong, N.Y., Man, F., Wong, T.W., 2012. Vitexin and isovitexin from the Leaves of Ficus deltoidea with in-vivo α -glucosidase inhibition. *J. Ethnopharmacol.* 142, 776–781. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.05.062>
- Christopher Pierce, R., O'Brien, C.P., Kenny, P.J., Vanderschuren, L.J.M.J., 2012. Rational Development of Addiction Pharmacotherapies: Successes, Failures, and Prospects. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a012880>

- Coskun, I., Tayfun Uzbay, I., Ozturk, N., Ozturk, Y., 2006. Attenuation of ethanol withdrawal syndrome by extract of *Hypericum perforatum* in Wistar rats. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 20, 481–488. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2006.00432.x>
- Degenhardt, L., Hall, W., 2012. Extent of illicit drug use and dependence, and their contribution to the global burden of disease. *Lancet Lond. Engl.* 379, 55–70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61138-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61138-0)
- Dhawan, K., Dhawan, S., Chhabra, S., 2003. 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. Publ. Can. Soc. Pharm. Sci. Soc. Can. Sci. Pharm.* 6, 215–222.
- Dhawan, K., Dhawan, S., Sharma, A., 2004. *Passiflora*: a review update. *J. Ethnopharmacol.* 94, 1–23. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.02.023>
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2002a. Suppression of alcohol-cessation-oriented hyper-anxiety by the benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linneaus in mice. *J. Ethnopharmacol.* 81, 239–244.
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2002b. Reversal of Morphine Tolerance and Dependence by *Passiflora incarnata* – A Traditional Medicine to Combat Morphine Addiction. *Pharm. Biol.* 40, 576–580. <https://doi.org/10.1076/phbi.40.8.576.14660>
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2002c. 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.* 54, 875–881. <https://doi.org/10.1211/0022357021779069>
- Dhawan, K., Kumar, S., Sharma, A., 2002d. Nicotine reversal effects of the benzoflavone moiety from *Passiflora incarnata* Linneaus in mice. *Addict. Biol.* 7, 435–441. <https://doi.org/10.1080/1355621021000006044>
- Donato, R., 2003. Intracellular and extracellular roles of S100 proteins. *Microsc. Res. Tech.* 60, 540–551. <https://doi.org/10.1002/jemt.10296>
- Donato, R., 2001. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 33, 637–668.
- Donato, R., Cannon, B.R., Sorci, G., Riuzzi, F., Hsu, K., Weber, D.J., Geczy, C.L., 2013. Functions of S100 proteins. *Curr. Mol. Med.* 13, 24–57.
- Dong, L.-Y., Li, S., Zhen, Y.-L., Wang, Y.-N., Shao, X., Luo, Z.-G., 2013. Cardioprotection of Vitexin on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury in Rat via Regulating Inflammatory Cytokines and MAPK Pathway. *Am. J. Chin. Med.* 41, 1251–1266. <https://doi.org/10.1142/S0192415X13500845>
- Elisabetsky, E., Coelho De Souza, G.P., Dos Santos, M.A.C., Siqueira, I.R., Amador, T., 1995. Sedative properties of linalool. *Fitoterapia* 66, 407–414.
- Elsas, S.-M., Rossi, D.J., Raber, J., White, G., Seeley, C.-A., Gregory, W.L., Mohr, C., Pfankuch, T., Soumyanath, A., 2010. *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* 17, 940–949. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.03.002>
- Eng, L.F., Ghirnikar, R.S., Lee, Y.L., 2000. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000). *Neurochem. Res.* 25, 1439–1451.

- Fang An, F.A., Xinxin Cao, X.C., Haiqi Qu, H.Q., Shuhua Wang, S.W., 2015. Attenuation of oxidative stress of erythrocytes by the plant-derived flavonoids vitexin and apigenin 724–732. <https://doi.org/10.1691/ph.2015.5665>
- Feily, A., Abbasi, N., 2009. The inhibitory effect of *Hypericum perforatum* extract on morphine withdrawal syndrome in rat and comparison with clonidine. *Phytother. Res.* 23, 1549–1552. <https://doi.org/10.1002/ptr.2807>
- Feng, Y., He, X., Yang, Y., Chao, D., H. Lazarus, L., Xia, Y., 2012. Current Research on Opioid Receptor Function. *Curr. Drug Targets* 13, 230–246. <https://doi.org/10.2174/138945012799201612>
- Feng, Y.-M., Jia, Y.-F., Su, L.-Y., Wang, D., Lv, L., Xu, L., Yao, Y.-G., 2013. Decreased mitochondrial DNA copy number in the hippocampus and peripheral blood during opiate addiction is mediated by autophagy and can be salvaged by melatonin. *Autophagy* 9, 1395–1406. <https://doi.org/10.4161/auto.25468>
- Ferrer-Alcón, M., García-Sevilla, J.A., Jaquet, P.E., La Harpe, R., Riederer, B.M., Walzer, C., Guimón, J., 2000. Regulation of nonphosphorylated and phosphorylated forms of neurofilament proteins in the prefrontal cortex of human opioid addicts. *J. Neurosci. Res.* 61, 338–349. [https://doi.org/10.1002/1097-4547\(20000801\)61:3<338::AID-JNR12>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-4547(20000801)61:3<338::AID-JNR12>3.0.CO;2-5)
- Fiellin, D.A., Pantalon, M.V., Chawarski, M.C., Moore, B.A., Sullivan, L.E., O'Connor, P.G., Schottenfeld, R.S., 2006. Counseling plus Buprenorphine–Naloxone Maintenance Therapy for Opioid Dependence. *N. Engl. J. Med.* 355, 365–374. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa055255>
- Fink, D.S., Gallaway, M.S., Tamburrino, M.B., Liberzon, I., Chan, P., Cohen, G.H., Sampson, L., Shirley, E., Goto, T., D'Arcangelo, N., Fine, T., Reed, P.L., Calabrese, J.R., Galea, S., 2016. Onset of Alcohol Use Disorders and Comorbid Psychiatric Disorders in a Military Cohort: Are there Critical Periods for Prevention of Alcohol Use Disorders? *Prev. Sci. Off. J. Soc. Prev. Res.* 17, 347–356. <https://doi.org/10.1007/s11121-015-0624-1>
- Flores, G., Dastmalchi, K., Dabo, A.J., Whalen, K., Pedraza-Peñalosa, P., Foronjy, R.F., D'Armiento, J.M., Kennelly, E.J., 2012. Antioxidants of therapeutic relevance in COPD from the neotropical blueberry *Anthopterus wardii*. *Food Chem.* 131, 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.08.044>
- Frantz, D., Birck, C., Chinazzo, Í.R., Câmara, S.G., 2011. Prevalência de consumo de drogas lícitas e ilícitas por sexo e idade de escolares de oitava série do ensino fundamental de Porto Alegre/RS.
- Galduróz, J.C.F., Noto, A.R., Nappo, S.A., Oliveira, L.G. de, Moura, Y.G., Sanchez, Z. van der M., Carlini, C.M., Fonseca, A.M., 2007. II levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicotrópicas no Brasil: estudo envolvendo as 108 maiores cidades do país, 2005. Presidência da República, Gabinete de Segurança Institucional, Secretaria Nacional Antidrogas, UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo. São Paulo.
- Garcia-Mijares, M., Silva, M.T.A., 2006. Dependência de drogas. *Psicol. USP* V 17 N 4 2006 *Psicol. E Neurociências.* <https://doi.org/10.1590/S0103-65642006000400012>

- García-Sevilla, J.A., Ventayol, P., Busquets, X., La Harpe, R., Walzer, C., Guimón, J., 1997. Marked decrease of immunolabelled 68 kDa neurofilament (NF-L) proteins in brains of opiate addicts. *Neuroreport* 8, 1561–1565.
- Garrido, E., Pérez-García, C., Alguacil, L.F., Díez-Fernández, C., 2005. The alpha2-adrenoceptor antagonist yohimbine reduces glial fibrillary acidic protein upregulation induced by chronic morphine administration. *Neurosci. Lett.* 383, 141–144. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2005.04.002>
- Gastfriend, D.R., 2011. Intramuscular extended-release naltrexone: current evidence: Intramuscular extended-release naltrexone. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1216, 144–166. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05900.x>
- Gilani, A.H., Rahman, A., 2005. Trends in ethnopharmacology. *J. Ethnopharmacol.* 100, 43–49.
- Goodman, A., 2008. Neurobiology of addiction. An integrative review. *Biochem. Pharmacol.* 75, 266–322. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.07.030>
- Graeff, F.G. (Frederico G., 1990. *Drogas psicótropicas e seu modo de ação*. EPU, São Paulo (SP).
- Granstrem, O., Adriani, W., Shumilina, M., Izykenova, G., Dambinova, S., Laviola, G., 2006. Specific changes in levels of autoantibodies to glutamate and opiate receptors induced by morphine administration in rats. *Neurosci. Lett.* 403, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.04.017>
- Groth-Marnat, G., Leslie, S., Renneker, M., 1996. Tobacco control in a traditional Fijian village: indigenous methods of smoking cessation and relapse prevention. *Soc. Sci. Med.* 1982 43, 473–477.
- Grundmann, O., Wang, J., McGregor, G., Butterweck, V., 2008. Anxiolytic Activity of a Phytochemically Characterized *Passiflora incarnata* Extract is Mediated via the GABAergic System. *Planta Med.* 74, 1769–1773. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088322>
- Hauser, K.F., Stiene-Martin, A., Mattson, M.P., Elde, R.P., Ryan, S.E., Godleske, C.C., 1996. μ -Opioid receptor-induced Ca^{2+} mobilization and astroglial development: morphine inhibits DNA synthesis and stimulates cellular hypertrophy through a Ca^{2+} -dependent mechanism. *Brain Res.* 720, 191–203. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00103-5](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00103-5)
- He, M., Min, J.-W., Kong, W.-L., He, X.-H., Li, J.-X., Peng, B.-W., 2016. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. *Fitoterapia* 115, 74–85. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2016.09.011>
- Heagy, W., Laurance, M., Cohen, E., Finberg, R., 1990. Neurohormones regulate T cell function. *J. Exp. Med.* 171, 1625–1633.
- Helms, K.M., Wilson, R.C., Ogungbe, I.V., Setzer, W.N., Twigg, P.D., 2011. Vitexin inhibits polyubiquitin synthesis by the ubiquitin-conjugating enzyme E2-25K. *Nat. Prod. Commun.* 6, 1411–1416.
- Huang, S.-T., Chen, C.-T., Chieng, K.-T., Huang, S.-H., Chiang, B.-H., Wang, L.-F., Kuo, H.-S., Lin, C.-M., 2005. Inhibitory Effects of a Rice Hull Constituent on Tumor Necrosis Factor α , Prostaglandin E2, and Cyclooxygenase-2 Production in Lipopolysaccharide-Activated Mouse Macrophages. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1042, 387–395. <https://doi.org/10.1196/annals.1338.059>
- Hyman, S.E., 2005. Addiction: a disease of learning and memory. *Am. J. Psychiatry* 162, 1414–1422. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1414>

- Ingale, A., Hivrale, A., 2010. Pharmacological studies of *Passiflora* sp. and their bioactive compounds. *Afr. J. Plant Sci.* 4, 417–426.
- Ingale, S.P., Kasture, S.B., 2017. Protective Effect of Standardized Extract of *Passiflora incarnata* Flower in Parkinson's and Alzheimer's Disease. *Anc. Sci. Life* 36, 200–206. https://doi.org/10.4103/asl.ASL_231_16
- Jawna-Zboińska, K., Blecharz-Klin, K., Joniec-Maciejak, I., Wawer, A., Pyrzanowska, J., Piechal, A., Mirowska-Guzel, D., Widy-Tyszkiewicz, E., 2016. *Passiflora incarnata* L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. *Phytother. Res. PTR* 30, 781–789. <https://doi.org/10.1002/ptr.5578>
- Jessen, K.R., 2004. Glial cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 36, 1861–1867. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.02.023>
- Ji Hoon Jeong, J.H.J., Hyun Gon Je, H.G.J., Eon Sub Park, E.S.P., 2014. The inhibitory effect of vitexin on the agonist-induced regulation of vascular contractility 224–228. <https://doi.org/10.1691/ph.2014.3803>
- Johnson, T.A., Milan-Lobo, L., Che, T., Ferwerda, M., Lambu, E., McIntosh, N.L., Li, F., He, L., Lorig-Roach, N., Crews, P., Whistler, J.L., 2017. Identification of the First Marine-Derived Opioid Receptor “Balanced” Agonist with a Signaling Profile That Resembles the Endorphins. *ACS Chem. Neurosci.* 8, 473–485. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.6b00167>
- Julien, R.M., 2013. Opioid analgesics, in: *A Primer of Drug Action: A Concise Nontechnical Guide to the Actions, Uses, and Side Effects of Psychoactive Drugs*, Revised and Updated. Henry Holt and Company.
- Justo, S.C., Silva, C.M., Silva, C.M., 2008. PIPER METHYSTICUM G. FORSTER (KAVA-KAVA): UMA ABORDAGEM GERAL. *Rev. Eletrônica Farmácia* 5. <https://doi.org/10.5216/ref.v5i1.4617>
- Juurlink, D.N., Dhalla, I.A., 2012. Dependence and addiction during chronic opioid therapy. *J. Med. Toxicol. Off. J. Am. Coll. Med. Toxicol.* 8, 393–399. <https://doi.org/10.1007/s13181-012-0269-4>
- Kaehler, S.T., Sinner, C., Chatterjee, S.S., Philippu, A., 1999. Hyperforin enhances the extracellular concentrations of catecholamines, serotonin and glutamate in the rat locus coeruleus. *Neurosci. Lett.* 262, 199–202.
- Kalinichev, M., Holtzman, S.G., 2003. Changes in Urination/Defecation, Auditory Startle Response, and Startle-Induced Ultrasonic Vocalizations in Rats Undergoing Morphine Withdrawal: Similarities and Differences between Acute and Chronic Dependence. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 304, 603. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.044206>
- Kalivas, P.W., 2004. Glutamate systems in cocaine addiction. *Curr. Opin. Pharmacol.* 4, 23–29. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2003.11.002>
- Kang, I., Choi, S., Ha, T.J., Choi, M., Wi, H.-R., Lee, B.W., Lee, M., 2015. Effects of Mung Bean (*Vigna radiata* L.) Ethanol Extracts Decrease Proinflammatory Cytokine-Induced Lipogenesis in the KK-Ay Diabese Mouse Model. *J. Med. Food* 18, 841–849. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.3364>
- Kenakin, T., 2011. Functional Selectivity and Biased Receptor Signaling. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 336, 296–302. <https://doi.org/10.1124/jpet.110.173948>
- Khan, M., Subhan, F., Khan, A., Abbas, M., Ali, G., Rauf, K., Gilani, A.H., 2014. Nature cures nature: *Hypericum perforatum* attenuates physical withdrawal

- signs in opium dependent rats. *Pharm. Biol.* 52, 586–590. <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.854811>
- Kim, J.H., Lee, B.C., Kim, J.H., Sim, G.S., Lee, D.H., Lee, K.E., Yun, Y.P., Pyo, H.B., 2005. The isolation and antioxidative effects of vitexin from *Acer palmatum*. *Arch. Pharm. Res.* 28, 195–202.
- Kinghorn, G., 2001. Passion, stigma, and STI. <https://doi.org/10.1136/sti.77.5.370>
- Knipping, K., Garssen, J., van't Land, B., 2012. An evaluation of the inhibitory effects against rotavirus infection of edible plant extracts. *Viol. J.* 9, 137. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-9-137>
- Koob, G.F., 1992. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol. Sci.* 13, 177–184.
- Koob, G.F., Maldonado, R., Stinus, L., 1992. Neural substrates of opiate withdrawal. *Trends Neurosci.* 15, 186–191.
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2016. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry* 3, 760–773. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00104-8)
- Koob, G.F., Volkow, N.D., 2010. Neurocircuitry of Addiction. *Neuropsychopharmacology* 35, 217–238. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.110>
- Kosten, T.R., George, T.P., 2002. The Neurobiology of Opioid Dependence: Implications for Treatment. *Sci. Pract. Perspect.* 1, 13–20.
- Krupitsky, E., Nunes, E.V., Ling, W., Gastfriend, D.R., Memisoglu, A., Silverman, B.L., 2013. Injectable extended-release naltrexone (XR-NTX) for opioid dependence: long-term safety and effectiveness: Extended-release naltrexone. *Addiction* 108, 1628–1637. <https://doi.org/10.1111/add.12208>
- Lam, K.Y., Ling, A.P.K., Koh, R.Y., Wong, Y.P., Say, Y.H., 2016. A Review on Medicinal Properties of Orientin. *Adv. Pharmacol. Sci.* 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/4104595>
- Le Moal, M., Koob, G.F., 2007. Drug addiction: pathways to the disease and pathophysiological perspectives. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 17, 377–393. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.10.006>
- Leal, M.B., Michelin, K., Souza, D.O., Elisabetsky, E., 2003. Ibogaine attenuation of morphine withdrawal in mice: role of glutamate N-methyl-d-aspartate receptors. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 27, 781–785. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00109-X](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00109-X)
- Lee, C.-Y., Chien, Y.-S., Chiu, T.-H., Huang, W.-W., Lu, C.-C., Chiang, J.-H., Yang, J.-S., 2012. Apoptosis triggered by vitexin in U937 human leukemia cells via a mitochondrial signaling pathway. *Oncol. Rep.* 28, 1883–1888.
- Lee, E.B., Kim, J.H., Cha, Y.-S., Kim, M., Song, S.B., Cha, D.S., Jeon, H., Eun, J.S., Han, S., Kim, D.K., 2015. Lifespan Extending and Stress Resistant Properties of Vitexin from *Vigna angularis* in *Caenorhabditis elegans*. *Biomol. Ther.* 23, 582–589. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.128>
- Lin, C.-M., Huang, S.-T., Liang, Y.-C., Lin, M.-S., Shih, C.-M., Chang, Y.-C., Chen, T.-Y., Chen, C.-T., 2005. Isovitexin Suppresses Lipopolysaccharide-Mediated Inducible Nitric Oxide Synthase through Inhibition of NF-kappa B in Mouse

- Macrophages. *Planta Med.* 71, 748–753. <https://doi.org/10.1055/s-2005-871287>
- López-Alarcón, C., Denicola, A., 2013. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Anal. Chim. Acta* 763, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.11.051>
- Lu, C., Xu, Y., Wu, J., Hang, P., Wang, Y., Wang, C., Wu, J., Qi, J., Zhang, Y., Du, Z., 2013. Vitexin protects against cardiac hypertrophy via inhibiting calcineurin and CaMKII signaling pathways. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 386, 747–755. <https://doi.org/10.1007/s00210-013-0873-0>
- Maldonado, R., Micó, J.A., Valverde, O., Saavedra, M.C., Leonseguí, I., Gibert-Rahola, J., 1991. Influence of different benzodiazepines on the experimental morphine abstinence syndrome. *Psychopharmacology (Berl.)* 105, 197–203. <https://doi.org/10.1007/BF02244309>
- Mao, J., Sung, B., Ji, R.-R., Lim, G., 2002. Chronic morphine induces downregulation of spinal glutamate transporters: implications in morphine tolerance and abnormal pain sensitivity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 22, 8312–8323.
- Marie-Claire, C., Courtin, C., Roques, B.P., Noble, F., 2004. Cytoskeletal Genes Regulation by Chronic Morphine Treatment in Rat Striatum. *Neuropsychopharmacology* 29, 2208–2215. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300513>
- Martinez, S.T., Almeida, M.R., Pinto, A.C., 2009. Alucinógenos naturais: um voo da Europa Medieval ao Brasil. *Quím. Nova* 32, 2501–2507.
- McCance-Katz, E.F., 2004. Office-Based Buprenorphine Treatment for Opioid-Dependent Patients: *Harv. Rev. Psychiatry* 12, 321–338. <https://doi.org/10.1080/10673220490905688>
- McGovern, P.E., Zhang, J., Tang, J., Zhang, Z., Hall, G.R., Moreau, R.A., Nuñez, A., Butrym, E.D., Richards, M.P., Wang, C., Cheng, G., Zhao, Z., Wang, C., 2004. Fermented beverages of pre- and proto-historic China. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101, 17593–17598. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407921102>
- Melo, G.O.D., Muzitano, M.F., Legora-Machado, A., Almeida, T.A., Oliveira, D.B.D., Kaiser, C.R., Koatz, V.L.G., Costa, S.S., 2005. C-Glycosylflavones from the Aerial Parts of *Eleusine indica* Inhibit LPS-Induced Mouse Lung Inflammation. *Planta Med.* 71, 362–363. <https://doi.org/10.1055/s-2005-864104>
- Meyer, J.S., Quenzer, L.F., 2013. *Psychopharmacology: Drugs, the brain, and behavior.* Sinauer Associates.
- Miguel-Hidalgo, J., 2009. The Role of Glial Cells in Drug Abuse. *Curr. Drug Abuse Rev.* 2, 76–82. <https://doi.org/10.2174/1874473710902010076>
- Min, J.-W., Hu, J.-J., He, M., Sanchez, R.M., Huang, W.-X., Liu, Y.-Q., Bsoul, N.B., Han, S., Yin, J., Liu, W.-H., He, X.-H., Peng, B.-W., 2015. Vitexin reduces hypoxia–ischemia neonatal brain injury by the inhibition of HIF-1 α in a rat pup model. *Neuropharmacology* 99, 38–50. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.07.007>
- Min, X., Lee, D.T.S., Jinhua, X., Wenjun, D., Li, C., Bin, D., Pingxiang, D., Wingho, L., Xiaoyin, T., Xiaohui, Z., 2007. A database on treating drug addiction with traditional Chinese medicine. *Addict. Abingdon Engl.* 102, 282–288. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01660.x>
- Ministério da Saúde e Anvisa, 2015. MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *Passiflora incarnata* LINNAEUS (MARACUJÁ-VERMELHO) [WWW Document]. URL

- <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/05/Monografia-Passiflora-incarnata.pdf> (accessed 3.3.18).
- Miroddi, M., Calapai, G., Navarra, M., Minciullo, P.L., Gangemi, S., 2013. *Passiflora incarnata* L.: Ethnopharmacology, clinical application, safety and evaluation of clinical trials. *J. Ethnopharmacol.* 150, 791–804. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.09.047>
- Misane, I., Ögren, S.O., 2001. Effects of *Hypericum perforatum* (St. John's wort) on Passive Avoidance in the Rat: Evaluation of Potential Neurochemical Mechanisms Underlying its Antidepressant Activity. *Pharmacopsychiatry* 34, 89–97. <https://doi.org/10.1055/s-2001-15449>
- Murphy, T.H., Miyamoto, M., Sastre, A., Schnaar, R.L., Coyle, J.T., 1989. Glutamate toxicity in a neuronal cell line involves inhibition of cystine transport leading to oxidative stress. *Neuron* 2, 1547–1558.
- Narita, M., Miyatake, M., Suzuki, M., Kuzumaki, N., Suzuki, T., 2006. [Role of astrocytes in rewarding effects of drugs of abuse]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 26, 33–39.
- National Institute on Drug Abuse, 2017. Trends & Statistics [WWW Document]. URL <https://www.drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics> (accessed 12.20.17).
- Nestler, E.J., 2012. Transcriptional Mechanisms of Drug Addiction. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 10, 136–143. <https://doi.org/10.9758/cpn.2012.10.3.136>
- Nestler, E.J., 2005. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat. Neurosci.* 8, 1445–1449. <https://doi.org/10.1038/nn1578>
- Neuwinger, H.D., 2000. *African traditional medicine: a dictionary of plant use and applications with supplement: search system for diseases*. Medpharm Scientific Publishers, Stuttgart.
- Newman, D.J., Cragg, G.M., 2012. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J. Nat. Prod.* 75, 311–335. <https://doi.org/10.1021/np200906s>
- NIDA, 2012. *Principles of Drug Addiction Treatment: A Research-Based Guide (Third Edition)*. National Institute on Drug Abuse.
- Nutt, D.J., Lingford-Hughes, A., Erritzoe, D., Stokes, P.R.A., 2015. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 305.
- O'Brien, C.P., 2009. Neuroplasticity in addictive disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 11, 350–353.
- O'Brien, C.P., 2008. Evidence-based treatments of addiction. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 363, 3277–3286. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0105>
- O'Brien, C.P., 2005. Anticraving medications for relapse prevention: a possible new class of psychoactive medications. *Am. J. Psychiatry* 162, 1423–1431. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.8.1423>
- O'Brien, C.P., 1997. A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 278, 66–70.
- Perea, G., Araque, A., 2005. Properties of Synaptically Evoked Astrocyte Calcium Signal Reveal Synaptic Information Processing by Astrocytes. *J. Neurosci.* 25, 2192–2203. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3965-04.2005>
- Perea, G., Sur, M., Araque, A., 2014. Neuron-glia networks: integral gear of brain function. *Front. Cell. Neurosci.* 8. <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00378>

- Purves, D., Augustine, G.J., Hall, W.C., LaMantia, A.S., White, L.E., 2012. Neuroscience. Sinauer.
- Quílez, A., Berenguer, B., Gilardoni, G., Souccar, C., de Mendonça, S., Oliveira, L.F.S., Martín-Calero, M.J., Vidari, G., 2010. Anti-secretory, anti-inflammatory and anti-Helicobacter pylori activities of several fractions isolated from Piper carpubya Ruiz & Pav. J. Ethnopharmacol. 128, 583–589. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.01.060>
- Ramesh, D., Gamage, T.F., Vanuytsel, T., Owens, R.A., Abdullah, R.A., Niphakis, M.J., Shea-Donohue, T., Cravatt, B.F., Lichtman, A.H., 2013. Dual Inhibition of Endocannabinoid Catabolic Enzymes Produces Enhanced Antiwithdrawal Effects in Morphine-Dependent Mice. Neuropsychopharmacology 38, 1039–1049. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.269>
- Rehwald, A., Meier, B., Sticher, O., 1994. Qualitative and quantitative reversed-phase high-performance liquid chromatography of flavonoids in Crataegus leaves and flowers. J. Chromatogr. A 677, 25–33. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(94\)80541-5](https://doi.org/10.1016/0021-9673(94)80541-5)
- Reis, G.O. dos, Vicente, G., Carvalho, F.K. de, Heller, M., Micke, G.A., Pizzolatti, M.G., Fröde, T.S., 2014. *Croton antisiphiliticus* Mart. attenuates the inflammatory response to carrageenan-induced pleurisy in mice. Inflammopharmacology 22, 115–126. <https://doi.org/10.1007/s10787-013-0184-6>
- Rezvani, A.H., Overstreet, D.H., Perfumi, M., Massi, M., 2003. Plant derivatives in the treatment of alcohol dependency. Pharmacol. Biochem. Behav. 75, 593–606. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(03\)00124-2](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(03)00124-2)
- Rinaldo, D., Field, M.J., 2003. A Computational Study of the Open and Closed Forms of the N-Lobe Human Serum Transferrin Apoprotein. Biophys. J. 85, 3485–3501.
- Rodnight, R., Gonçalves, C.A., Wofchuk, S.T., Leal, R., 1997. Control of the phosphorylation of the astrocyte marker glial fibrillary acidic protein (GFAP) in the immature rat hippocampus by glutamate and calcium ions: possible key factor in astrocytic plasticity. Braz. J. Med. Biol. Res. Rev. Bras. Pesqui. Medicas E Biol. 30, 325–338.
- Rönnbäck, L., Hansson, E., 1988a. Are astroglial cells involved in morphine tolerance? Neurochem. Res. 13, 87–103.
- Rönnbäck, L., Hansson, E., 1988b. Modulation of astrocyte activity—one way to reinforce morphine effects? Cell. Mol. Biol. 34, 337–349.
- Room, R., 2006. Addiction concepts and international control. Soc. Hist. Alcohol Drugs 21, 276–289.
- Rothermundt, M., Peters, M., Prehn, J.H.M., Arolt, V., 2003. S100B in brain damage and neurodegeneration. Microsc. Res. Tech. 60, 614–632. <https://doi.org/10.1002/jemt.10303>
- Sampath, C., Holbik, M., Krenn, L., Butterweck, V., 2011. Anxiolytic effects of fractions obtained from Passiflora incarnata L. in the elevated plus maze in mice. Phytother. Res. PTR 25, 789–795. <https://doi.org/10.1002/ptr.3332>
- Santos, K.C., Borges, T.V., Olescowicz, G., Ludka, F.K., Santos, C.A. de M., Molz, S., 2016. Passiflora actinia hydroalcoholic extract and its major constituent, isovitexin, are neuroprotective against glutamate-induced cell damage in mice

- hippocampal slices. *J. Pharm. Pharmacol.* 68, 282–291. <https://doi.org/10.1111/jphp.12512>
- Savolainen, K.M., Loikkanen, J., Eerikäinen, S., Naarala, J., 1998. Interactions of excitatory neurotransmitters and xenobiotics in excitotoxicity and oxidative stress: glutamate and lead. *Toxicol. Lett.* 102–103, 363–367.
- Schloms, L., Swart, A.C., 2014. Rooibos Flavonoids Inhibit the Activity of Key Adrenal Steroidogenic Enzymes, Modulating Steroid Hormone Levels in H295R Cells. *Molecules* 19, 3681–3695. <https://doi.org/10.3390/molecules19033681>
- Schulz, S., Mayer, D., Pfeiffer, M., Stumm, R., Koch, T., Höllt, V., 2004. Morphine induces terminal μ -opioid receptor desensitization by sustained phosphorylation of serine-375. *EMBO J.* 23, 3282–3289. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600334>
- Schunck, R.V.A., Macedo, I.C., Laste, G., de Souza, A., Valle, M.T.C., Salomón, J.L.O., Nunes, E.A., Campos, A.C.W., Gnoatto, S.C.B., Bergold, A.M., Konrath, E.L., Dallegrave, E., Arbo, M.D., Torres, I.L.S., Leal, M.B., 2017. Standardized *Passiflora incarnata* L. Extract Reverts the Analgesia Induced by Alcohol Withdrawal in Rats. *Phytother. Res.* 31, 1199–1208. <https://doi.org/10.1002/ptr.5839>
- Sebben, V.C., Moura, R.L., Lessa, C.A.S., 2015. Relatório Anual 2015 Dados de Atendimento (relatório de atendimento ao público). Centro de informações toxicológicas do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Seitz, U., Schüle, A., Gleitz, J., 1997. [3 H]-monoamine uptake inhibition properties of kava pyrones. *Planta Med.* 63, 548–549. <https://doi.org/10.1055/s-2006-957761>
- Seth, P., Scholl, L., Rudd, R.A., Bacon, S., 2018. Overdose Deaths Involving Opioids, Cocaine, and Psychostimulants — United States, 2015–2016. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 67, 349–358. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6712a1>
- Shafer, D.A., Xie, Y., Falek, A., 1994. Detection of opiate-enhanced increases in DNA damage, HPRT mutants, and the mutation frequency in human HUT-78 cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 23, 37–44. <https://doi.org/10.1002/em.2850230107>
- Sharp, B.M., 2006. Multiple opioid receptors on immune cells modulate intracellular signaling. *Brain. Behav. Immun.* 20, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2005.02.002>
- Shi, J., Liu, Y., Fang, Y., Xu, G., Zhai, H., Lu, L., 2006. Traditional Chinese medicine in treatment of opiate addiction. *Acta Pharmacol. Sin.* 27, 1303–1308. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2006.00431.x>
- Shibasaki, M., Kurokawa, K., Ohkuma, S., 2010. Upregulation of L-type Cav1 channels in the development of psychological dependence. *Synapse* 64, 440–444. <https://doi.org/10.1002/syn.20745>
- Shippenberg, T.S., Chefer, V.I., Thompson, A.C., 2009. Delta-Opioid Receptor Antagonists Prevent Sensitization to the Conditioned Rewarding Effects of Morphine. *Biol. Psychiatry* 65, 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.09.009>
- Shochet, G.E., Drucker, L., Pasmanik-Chor, M., Pomeranz, M., Fishman, A., Matalon, S.T., Lishner, M., 2015. First trimester human placental factors

- induce breast cancer cell autophagy. *Breast Cancer Res. Treat.* 149, 645–654. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3266-x>
- Simmen, U., Higelin, J., Berger-Büter, K., Schaffner, W., Lundstrom, K., 2001. Neurochemical Studies with St. John's Wort In Vitro. *Pharmacopsychiatry* 34, 137–142. <https://doi.org/10.1055/s-2001-15475>
- Skrabalova, J., Drastichova, Z., Novotny, J., 2013. Morphine as a Potential Oxidative Stress-Causing Agent. *Mini-Rev. Org. Chem.* 10, 367–372. <https://doi.org/10.2174/1570193X113106660031>
- Song, P., Zhao, Z.Q., 2001. The involvement of glial cells in the development of morphine tolerance. *Neurosci. Res.* 39, 281–286.
- Soulimani, R., Younos, C., Jarmouni, S., Bousta, D., Misslin, R., Mortier, F., 1997. Behavioural effects of *Passiflora incarnata* L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J. Ethnopharmacol.* 57, 11–20. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)00042-1](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)00042-1)
- SPEZZIA, S., PINEDA VICENTE, S., CALVOSO JÚNIOR, R., 2013. ACIDENTES DE TRABALHO CAUSADOS PELO USO DE DROGAS. *UNINGÁ Rev.* 14.
- Srinivasan, K., 2014. Antioxidant Potential of Spices and Their Active Constituents. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 54, 352–372. <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.585525>
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration., 2017. Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2016 National Survey on Drug Use and Health (No. HHS Publication No. SMA 17-5044), NSDUH Series H-52. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
- Sulzer, D., 2011. How Addictive Drugs Disrupt Presynaptic Dopamine Neurotransmission. *Neuron* 69, 628–649. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.010>
- Suzuki, T., Tsuda, M., Narita, M., Funada, M., Mizoguchi, H., Misawa, M., 1995. Diazepam pretreatment suppresses morphine withdrawal signs in the mouse. *Life Sci.* 58, 349–357. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)02294-5](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)02294-5)
- Swaminath, G., Xiang, Y., Lee, T.W., Steenhuis, J., Parnot, C., Kobilka, B.K., 2004. Sequential Binding of Agonists to the β_2 Adrenoceptor KINETIC EVIDENCE FOR INTERMEDIATE CONFORMATIONAL STATES. *J. Biol. Chem.* 279, 686–691. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310888200>
- Tanum, L., Solli, K.K., Latif, Z.-H., Benth, J.Š., Opheim, A., Sharma-Haase, K., Krajci, P., Kunøe, N., 2017. Effectiveness of Injectable Extended-Release Naltrexone vs Daily Buprenorphine-Naloxone for Opioid Dependence: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. *JAMA Psychiatry* 74, 1197. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.3206>
- Taylor, L., 1996. *Maracuja, Herbal Secrets of the Rainforest*. Austin Prime Publ. Inc.
- Tsujikawa, H., Shoda, T., Mizota, T., Fukuda, K., 2009. Morphine induces DNA damage and P53 activation in CD3+ T cells. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj.* 1790, 793–799. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.04.011>
- Ulmer, T., MacDougal, J.M., 2004. *Passiflora: Passionflowers of the world*. Timber Press, Portland.
- United Nations Office on Drugs and Crime, 2017. *World Drug Report 2017*. United Nations publication, Vienna, Austria.

- Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M.T.D., Mazur, M., Telser, J., 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 39, 44–84. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>
- Van Eldik, L.J., Wainwright, M.S., 2003. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain. *Restor. Neurol. Neurosci.* 21, 97–108.
- Veilleux, J.C., Colvin, P.J., Anderson, J., York, C., Heinz, A.J., 2010. A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. *Clin. Psychol. Rev.* 30, 155–166. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2009.10.006>
- VI levantamento de 2010 sobre o consumo de drogas psicotrópicas entre estudantes do ensino fundamental e médio das redes pública e privada de ensino em 27 capitais, 2010. . CEBRID - Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas: UNIFESP - Universidade Federal de São Paulo, São Paulo.
- Vincent, J.B., Love, S., 2012. The binding and transport of alternative metals by transferrin. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj., Transferrins: Molecular mechanisms of iron transport and disorders* 1820, 362–378. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.07.003>
- Volkow, N.D., Morales, M., 2015. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. *Cell* 162, 712–725. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.07.046>
- Walker, D.M., Nestler, E.J., 2018. Neuroepigenetics and addiction. *Handb. Clin. Neurol.* 148, 747–765. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00048-X>
- Wang, Y., Zhen, Y., Wu, X., Jiang, Q., Li, X., Chen, Z., Zhang, G., Dong, L., 2015. Vitexin protects brain against ischemia/reperfusion injury via modulating mitogen-activated protein kinase and apoptosis signaling in mice. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 22, 379–384. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.01.009>
- Weber, M., Scherf, N., Kahl, T., Braumann, U.-D., Scheibe, P., Kuska, J.-P., Bayer, R., Büttner, A., Franke, H., 2013. Quantitative analysis of astrogliosis in drug-dependent humans. *Brain Res.* 1500, 72–87. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.12.048>
- Wei, Q., Ji, X., Xu, F., Li, Q., Yin, H., 2015. [Chemical Constituents from Leaves of *Hibiscus syriacus* and Their α -Glucosidase Inhibitory Activities]. *Zhong Yao Cai Zhongyaocai J. Chin. Med. Mater.* 38, 975–979.
- Werneke, U., Turner, T., Priebe, S., 2006. Complementary medicines in psychiatry: review of effectiveness and safety. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 188, 109–121. <https://doi.org/10.1192/bjp.188.2.109>
- Wohlmuth, H., Penman, K.G., Pearson, T., Lehmann, R.P., 2010. Pharmacognosy and Chemotypes of Passionflower (*Passiflora incarnata* L.). *Biol. Pharm. Bull.* 33, 1015–1018. <https://doi.org/10.1248/bpb.33.1015>
- Wolf, M.E., 1998. The role of excitatory amino acids in behavioral sensitization to psychomotor stimulants. *Prog. Neurobiol.* 54, 679–720.
- World Health Organization, 2010. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision.
- World Health Organization (Ed.), 2004. Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. World Health Organization, Geneva.

- Wu, L.-T., Blazer, D.G., 2014. Substance use disorders and psychiatric comorbidity in mid and later life: a review. *Int. J. Epidemiol.* 43, 304–317. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt173>
- Yekkirala, A.S., Kalyuzhny, A.E., Portoghese, P.S., 2009. Standard Opioid Agonists Activate Heteromeric Opioid Receptors: Evidence for Morphine and [d-Ala²-MePhe⁴-Glyol⁵]Enkephalin as Selective μ - δ Agonists. *ACS Chem. Neurosci.* 1, 146–154. <https://doi.org/10.1021/cn9000236>
- Yuan, L., Wang, J., Wu, W., Liu, Q., Liu, X., 2016. Effect of isoorientin on intracellular antioxidant defence mechanisms in hepatoma and liver cell lines. *Biomed. Pharmacother.* 81, 356–362. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.04.025>
- Zarrindast, M.-R., Mousa-Ahmadi, E., 1999. Effects of GABAergic system on naloxone-induced jumping in morphine-dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 381, 129–133. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00546-4](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00546-4)

Anexo I – Carta de aprovação da Comissão de Ética no Uso de Animais



CARTA DE APROVAÇÃO

Comissão De Ética No Uso De Animais analisou o projeto:

Número: 30520

Título: ESTUDO DO EFEITO ANTIADITIVO DE EXTRATOS DE PASSIFLORA INCARNATA L. E MATRICARIA RECUTITA L. EM MODELO DE DEPENDÊNCIA DE MORFINA

Vigência: 01/03/2016 à 01/03/2018

Pesquisadores:

Equipe UFRGS:

MIRNA BAINY LEAL - coordenador desde 01/03/2016
EDUARDO LUIS KONRATH - pesquisador desde 01/03/2016
JANAÍNA LUCAS DE OLIVEIRA SALOMÓN - Laboratorista desde 01/03/2016
Lucas dos Reis Izolan - Aluno de Mestrado desde 01/03/2016

Equipe Externa:

Eliane Dalegrave - pesquisador desde 01/03/2016

Comissão De Ética No Uso De Animais aprovou o mesmo, em reunião realizada em 01/08/2016 - SALA 330 DO ANEXO I - PRÉDIO DA REITORIA DA UFRGS/CAMPUS CENTRO/UFRGS, em seus aspectos éticos e metodológicos, para a utilização de 300 camundongos albinos, machos, adultos (60 dias), cepa CF1, pesando entre 35-40g, provenientes do Centro de Reprodução e Experimentação de Animal de Laboratório da UFRGS (CREAL-UFRGS), de acordo com os preceitos das Diretrizes e Normas Nacionais e Internacionais, especialmente a Lei 11.794 de 08 de novembro de 2008, o Decreto 6899 de 15 de julho de 2009, e as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), que disciplinam a produção, manutenção e/ou utilização de animais do filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto o homem) em atividade de ensino ou pesquisa.

Porto Alegre, Sexta-Feira, 12 de Agosto de 2016

MARCELO MELLER ALIEVI
Coordenador da comissão de ética