

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA DA ESPÉCIE *ERYTHRINA MULUNGU*  
(MULUNGU)

Organização: Ministério da Saúde e Anvisa  
Fonte do Recurso: Ação 20K5 (DAF/ SCTIE/ MS)/2013

Brasília  
2015

FICHA DE CATALOGAÇÃO



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: *E. mulungu*.

Figura 2: Descrição macroscópica e microscópica das cascas de *E. mulungu*.

Figura 3: Descrição microscópica das cascas de *E. mulungu*.

Figura 4: Descrição microscópica do pó das cascas de *E. mulungu*.

Figura 5: Estruturas químicas dos principais compostos produzidos pela espécie *E. mulungu*.

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Patentes solicitadas para a espécie *Erythrina mulungu* no banco de dados WIPO.

Tabela 2 - Patentes solicitadas para a espécie *Erythrina mulungu* no banco de dados EPO.

Tabela 3 - Patentes solicitadas para a espécie *Erythrina mulungu* no banco de dados JPO.

## ABREVIATURAS

ANVISA – Agência nacional de Vigilância sanitária

DL50 – Dose Letal 50%

EPO - European Patent Office

I.C.V. -intracerebrovascular

I.P. - intraperitoneal

I.V - intravascular

INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial

JPO - Japanese Patente Office

NMDA - N-metil-D-aspártico

OMS – Organização Mundial da Saúde

PTZ - pentilenotetrazol

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

RMN – Ressonância Magnética Nuclear

SNC – Sistema Nervoso Central

USPTO - United States Patent and Trademarks

V.O. – via oral

WIPO - World Intellectual Property Organization

## SUMÁRIO

<b>1 IDENTIFICAÇÃO .....</b>	<b>9</b>
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA .....	9
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA .....	9
1.3 FAMÍLIA .....	9
1.4 FOTO DA PLANTA.....	9
1.5 NOMENCLATURA POPULAR.....	9
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA .....	10
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS .....	10
<b>2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS .....</b>	<b>11</b>
2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL .....	11
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA ....	11
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA.....	12
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES .....	19
<b>3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE .....</b>	<b>20</b>
3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL .....	20
3.1.1 <i>Caracteres organolépticos</i> .....	20
3.1.2 <i>Requisitos de pureza</i> .....	20
3.1.4 <i>Prospecção fitoquímica</i> .....	22
3.1.5 <i>Testes físico-químicos</i> .....	22
3.1.6 <i>Testes de identificação</i> .....	22
3.1.7 <i>Testes de quantificação</i> .....	22
3.1.7.1 <i>Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não</i> .....	22
3.1.8 <i>Outras informações úteis para o controle de qualidade</i> .....	23
3.2 DERIVADO VEGETAL .....	23
3.2.1 <i>Descrição</i> .....	23
3.2.2 <i>Método de obtenção</i> .....	23
3.2.3 <i>Caracteres organolépticos</i> .....	24

3.2.4	<i>Requisitos de pureza</i> .....	24
3.3	PRODUTO FINAL .....	29
3.3.1	<i>Forma farmacêutica</i> .....	29
3.3.2	<i>Testes específicos por forma farmacêutica</i> .....	29
3.3.3	<i>Requisitos de pureza</i> .....	29
3.3.4	<i>Resíduos químicos</i> .....	30
3.3.5	<i>Prospecção fitoquímica</i> .....	30
3.3.6	<i>Testes de identificação</i> .....	30
3.3.7	<i>Testes de quantificação</i> .....	30
<b>4</b>	<b>INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA.....</b>	<b>31</b>
4.1	USOS POPULARES E/ OU TRADICIONAIS.....	31
4.2	PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS.....	31
4.3	ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS .....	32
4.3.1	<i>Estudos toxicológicos</i> .....	32
4.3.2	ESTUDOS FARMACOLÓGICOS.....	35
4.4	ESTUDOS CLÍNICOS .....	44
4.4.1	<i>Fase I</i> .....	44
4.4.2	<i>Fase II</i> .....	44
4.4.3	<i>Fase III</i> .....	44
4.4.4	<i>Fase IV</i> .....	45
4.4.5	<i>Estudos observacionais</i> .....	45
4.5	RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO.....	46
4.5.1	<i>Vias de Administração</i> .....	46
4.5.2	<i>Dose Diária</i> .....	46
4.5.3	<i>Posologia (Dose e Intervalo)</i> .....	46
4.5.4	<i>Período de Utilização</i> .....	46
4.5.5	<i>Contra Indicações</i> .....	46
4.5.6	<i>Grupos de Risco</i> .....	47
4.5.7	<i>Precauções de Uso</i> .....	47
4.5.8	<i>Efeitos Adversos Relatados</i> .....	47
4.5.9	<i>Interações Medicamentosas</i> .....	47
4.5.10	<i>Informações de Superdosagem</i> .....	47

<b>5 INFORMAÇÕES GERAIS.....</b>	<b>49</b>
5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA .....	49
5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS .....	49
5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO .....	49
5.4 ROTULAGEM .....	49
5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS.....	49
5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL.....	49
5.7 DIVERSOS.....	50
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>52</b>



## 1 IDENTIFICAÇÃO

### 1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

*Erythrina verna* Vell, (1-3).

### 1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

*Coraliodendron mulungu* (Mart. ex Benth.) Kuntze (1), *Coraliodendron mulungu* Kuntze (4), *Erythrina flammea* Herzog (1) e *Erythrina mulungu* Mart. ex Benth (1).

### 1.3 FAMÍLIA

Fabaceae Lindl. (2).

### 1.4 FOTO DA PLANTA



Figura 1: *E. mulungu*. A: imagem da árvore e B: Destaque das flores. Fonte: botânico prof. Dr. Christopher William Fagg – FCE/UnB.

### 1.5 NOMENCLATURA POPULAR

Mulungu (5-19), mulungu-ceral (5), árvore-de-coral (10, 17, 19), mulungu-coral (10, 17), capa-homem (10, 17, 18), suína (18, 20), suiná-suiná (10), suína-suínã (17), tiriceiro (10, 17), flor-de-coral (coral flower) (11-13, 17), amansa senhor (17, 18), bico-de-papagaio (17,

18, 20), canivete (17, 18), corticeira (17, 18), murungú (18, 20), sananduva (18), eritrina (18), sapatinho de judeu (18, 20), colorines, chilicote e tzompanquahuitl (21).

### 1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A espécie *Erythrina mulungu* é nativa do Brasil, está distribuída pelas regiões norte (Acre e Tocantins), nordeste (Bahia e Maranhão), centro-oeste (Distrito Federal, Goiás e Mato Grosso) e sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro e São Paulo) (2). É descrita como uma espécie endêmica do Brasil (2), mas há também descrição de distribuição desta espécie na Bolívia e Peru (1). Patocka (2009) descreve que esta planta é nativa do sudeste do Brasil (21).

### 1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

*Erythrina velutina* (17, 22, 23) é uma espécie correlata ao gênero e conhecida popularmente pelos mesmos nomes populares da *Erythrina mulungu*, tais como “coral tree” (árvore de coral) (1) e mulungu (2).

## 2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

### 2.1 PARTE UTILIZADA / ÓRGÃO VEGETAL

As principais partes utilizadas são as cascas (5, 6, 16-18, 20) e as inflorescências (8, 10-14, 24-27). Contudo, foram encontrados estudos com outras partes da planta também, tais como caule (7, 19), casca do caule (7, 14, 19, 22, 23, 28, 29), raiz (7, 19), casca da raiz (7, 19), folhas (18) e galhos (folhas e inflorescência) (9).

### 2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Segundo a Farmacopeia brasileira 1<sup>o</sup> edição (1926) (20):

“As cascas de *Erythrina mulungu* apresentam-se em fragmentos achatados, pouco curvos, com comprimento e largura variáveis, em geral 2 a 10 mm de espessura. A superfície externa das cascas é profundamente fendida em todos os sentidos e com protuberâncias irregulares, de cor variável do pardo acinzentado ao pardo avermelhado e manchada de cinza claro pelas placas de líquens. Na face interior é estriada longitudinalmente e frequentemente recoberta por placas lenhosas espessas. A ruptura é fibrosa e difícil de ser feita no sentido transversal. Sobre a secção transversal distinguem-se nitidamente o súber, o parênquima cortical de cor pardo e o líber amarelo claro e de estrutura folheada. A porção lenhosa aderida á casca é de cor pardo-amarelada e raiada.”

De modo suplementar, Rambo e colaboradores (2013) (17) também relataram a descrição macroscópica das cascas de *E. verna* (sinônimo de *E. mulungu*), destacando diferenças entre ramos jovens e mais velhos. Estes autores descrevem:

“A casca do ramo é fina, curvada, de coloração marrom-acinzentada, com superfície exterior irregular e enrugada, e superfície interna fibrosa esbranquiçada. As cascas dos ramos mais velhos são leves e mais espessas, menos curvas, de coloração cinza-amarronzado ao preto, com superfície irregular, mostrando ranhuras longitudinais profundas (Figura 2C-D). A casca velha apresenta crateras que formam cicatrizes de até 1,0 cm de diâmetro, com proeminências verrucosas, dispostas de forma irregular (Figura 2C), afiladas e também podem ocorrer espinhos. A superfície interna dos últimos fragmentos é muitas vezes coberto com placas lenhosas, lisas e amareladas, interrompida por regiões de nervuras finas e de cor creme esbranquiçado (Figura 2D). A secção transversal mostra o córtex com uma região externa correspondente à cortiça mais escura e uma região

interior esbranquiçada, correspondendo ao parênquima cortical. Na vista lateral, o córtex exterior tem a mesma cor que a superfície exterior e o córtex interno é semelhante ao da superfície interior (Figura 2E). Placas de cor verde cinzento de líquenes, também podem ser encontradas na superfície exterior de fragmentos jovens e velhos. A ruptura é fibrosa em cascas jovens e suave em cascas mais velhas.”

Lorenzi (2002) relata a descrição macroscópica das folhas *E. mulungu* (30):

“Folhas compostas trifolioladas, sustentadas por pecíolo de 4-10 cm, folíolos glabros, coriáceos, de 7-10 cm de diâmetro por 5-8 cm de largura”.

### 2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

Segundo a Farmacopeia brasileira 1<sup>o</sup> edição (1926) (20):

“As cascas de *E. mulungu* apresentam súber bastante espesso e formado de várias camadas de células tabulares dispostas em filas radiais. O parênquima cortical, pouco desenvolvido, é formado de células poliédricas alongadas na direção tangencial. O floema, desenvolvido, é um tecido de pequenas células dispostas em filas radiais, no qual se observam numerosas células esclerosas de paredes pouco espessas e caniculadas, com lúmen bastante largo, reunidas em grupos volumosos. Nas camadas mais internas, estes grupos esclerosos são entremeados em feixes de fibras esclerenquimáticas de parede muito espessas, os quais são dispostos em séries paralelas que alternam com faixas de parênquima. O parênquima é atravessado transversalmente por vasos crivosos obliterados. Não são observados grãos de amido ou cristais.”

De modo suplementar, Rambo e colaboradores (2013) (17) também relataram a descrição microscópica das cascas de *E. verna* (sinônimo de *E. mulungu*). Estes autores descrevem:

“O córtex jovem visto de frente, apresenta células que são organizadas de diferentes maneiras; elas são muitas vezes quadradas, com paredes finas, ocasionalmente com gotículas lipídicas, e muitas vezes alinhadas em fileiras com números variados de camadas (Figura 2F). O felogênio é composto de um máximo de quatro camadas de células achatadas tangencialmente-pequenas, com paredes retas e com protoplasto denso. Em cascas velhas, as células da cortiça apresentam muitas formas, que são mais volumosas, tangencialmente planas, com paredes retas e algumas gotículas lipídicas (Figura 2G). Em secção transversal, o córtex é formado pela cortiça, felogênio, clorênquima, parênquima cortical e floema (Figura 2H). A cortiça apresenta um número variável de camadas de células pequenas quadradas, tangencialmente achatadas, de paredes espessas, dispostas em grupos

radiais, algumas das quais contêm gotículas de lipídios e outras mostrando protoplastos densos. As células externas são geralmente menores e com uma organização mais deformada. O felogênio tem células semelhantes às descritas para a vista de frente, e é formada por um número variável de camadas. De acordo com o desenvolvimento da casca, a cortiça mostra vários conjuntos de camadas alternando com o felogênio. Mais externamente, várias formações de felogênio são muitas vezes vistas. A cortiça interior tem células com um volume menor. O clorênquima, quando presente, é formado por poucas camadas e apresenta células poligonais arredondadas, paredes celulares, gotículas lipídicas e alguns cloroplastos. As células do parênquima cortical são poligonais, com um volume maior do que as células de clorênquima e com paredes mais finas, com maiores espaços intercelulares e com grãos de amido simples e/ou compostos, os quais são de tamanho pequeno e com poucas gotas de lipídeos. Mais internamente, o parênquima cortical demonstra células com maior definição, muitas vezes com paredes retangulares, de maior volume e com arranjo regular. Células de pedra ocorrem por todo este tecido, frequentemente agrupadas, com paredes fortemente lignificadas, com lúmen largo, com canalículos e poços. Feixes de fibras também são comuns e são normalmente acompanhadas por feixes de cristais idioblastos, contendo cristais de oxalato de cálcio com diferentes tamanhos e formas. Esses cristais também ocorrem nas células do parênquima. As fibras podem apresentar estratificação das camadas parietais e grupos lignificados de células e fibras, também acompanhada por uma bainha do feixe de cristal. Os raios de parênquima são distribuídos irregularmente ao longo do córtex e são formadas no limite exterior por uma linha de células redondas, com volumes maiores do que as células internas e, por vezes, contendo cristais. As células internas estão dispostas de uma maneira regular e longitudinal, entre duas a cinco linhas e são geralmente alongadas, ricas em grãos de amido e demonstram algumas gotículas de lipídeos (Figura 2H). Internamente a partir do córtex, geralmente alternando com os raios do parênquima, as regiões são formadas por floema, feixes de fibras, parênquima e uma substância amorfa (Figura 2H). Os feixes de fibras têm um pequeno calibre, um número variável de células e são acompanhados por uma bainha do feixe de cristal com distribuição irregular. Internamente, a partir das fibras do floema são pouco frequentes tubos crivados, que são muito pequenos, com conteúdo denso. As células do parênquima são arredondadas, com paredes espessas, possuem um volume maior do que as outras células do córtex e são muito ricas em gotículas lipídicas. A substância amorfa tem uma forma variável, sem definição clara, geralmente, tem um arranjo paralelo para a cortiça e um conteúdo amarelo para laranja (Figura 2H). Células isoladas raramente laranja, volumosas e com paredes grossas ocorrem neste parênquima. Na vista longitudinal tangencial, as células de cortiça são retangulares, com paredes retas e dispostas em filas, muitas vezes, com paredes terminais oblíquas (Figura 3D). As bainhas do feixe de cristal aparecem intercaladas com as células da cortiça e, geralmente, ligadas aos raios do parênquima. A

bainha do feixe de cristal é formada por até quatro camadas de células quadradas, com paredes retas e finas e quase todas as células normalmente têm grandes cristais solitários com diferentes formas, com localização central ou dispostos ao longo de um dos lados das paredes das células (Figura 3D). Os raios de parênquima, compostos de 2 - 6 linhas celulares, são ovóides-fusiforme, com células arredondadas, o exterior com um volume maior e o interior com um protoplasto menor e mais denso, rico em grãos de amido e com os espaços intercelulares mais desenvolvidos. Feixes de fibras de pequeno calibre são acompanhados por uma bainha do feixe de cristal (Figura 3D). Em uma secção longitudinal radial, o córtex apresenta cortiça, como descrito para as outras secções, com maior número de camadas no córtex velho (Figura 3A). As células do parênquima cortical apresentam várias formas, com paredes finas, grãos de amido e gotículas lipídicas ocasionais. Cristais idioblastos isolados ocorrem dispersos no córtex, assim como agrupamentos de células de pedra e bainha de feixes de cristal, raios de parênquima e feixes de fibras (Figura 3B e Figura 3C).”

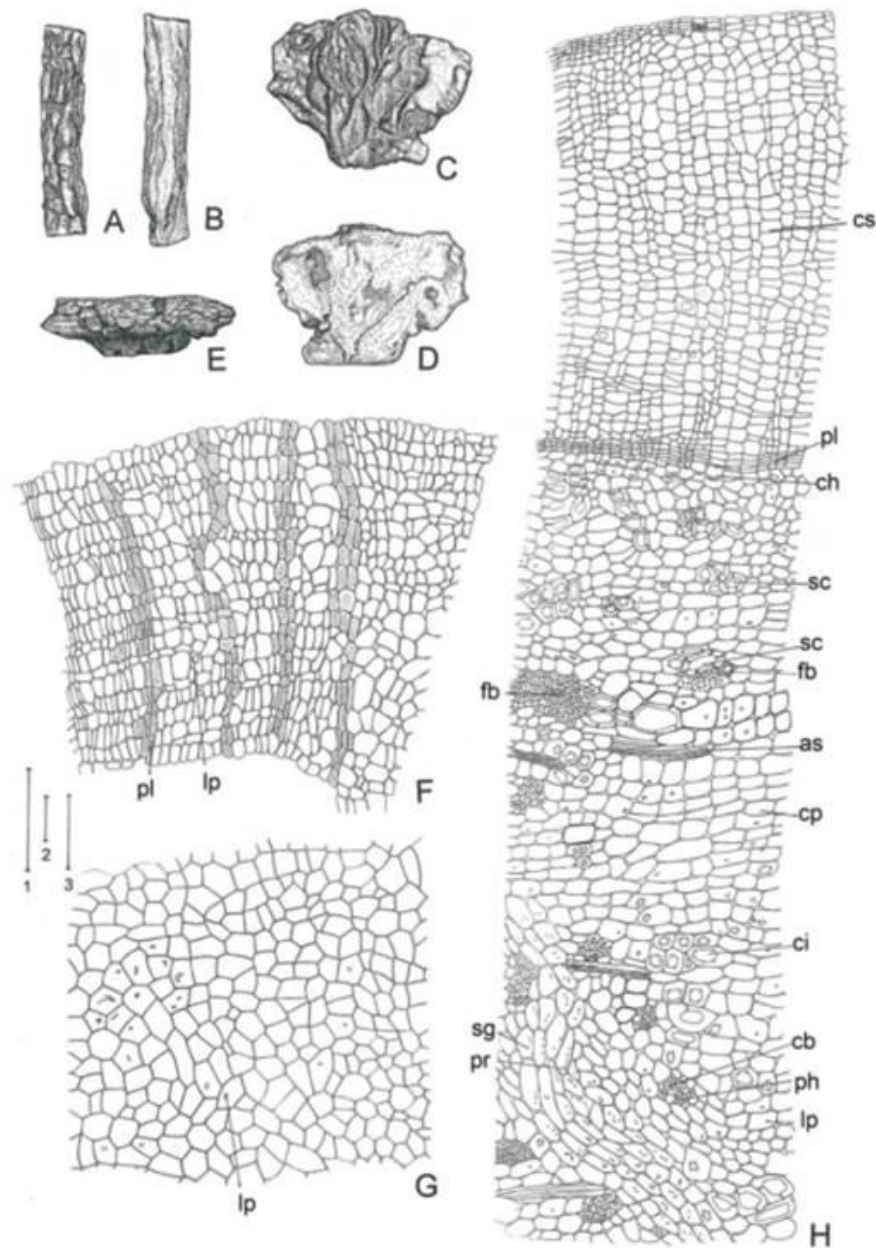


Figura 2: Descrição macroscópica e microscópica das cascas de *E. mulungu*. A. superfície externa da casca jovem; B. superfície interna da casca jovem; C. superfície exterior da casca velha; D. superfície interior da casca velha; E. casca de velha, vista lateral; F. vista frontal das células de cortiça da casca jovem; G. vista frontal das células da cortiça da casca velha; H. córtex parcial, em corte transversal, da casca velha; as: substância amorfa; cb: feixe de cristal; ch: clorênquima; ci: cristais idioblastos; cp: parênquima cortical; CS: células da cortiça; fb: fibra; lp: gotículas lipídicas; ph: floema; pl: felogênio; pr: raios de parênquima; SC: células de pedra; sg: grãos de amido. A-E: 3 cm (1 bar); F-H: 100  $\mu$ m (F - bar 3 e G-H: bar 2). Fonte: Rambo e colaboradores (2013) (17).

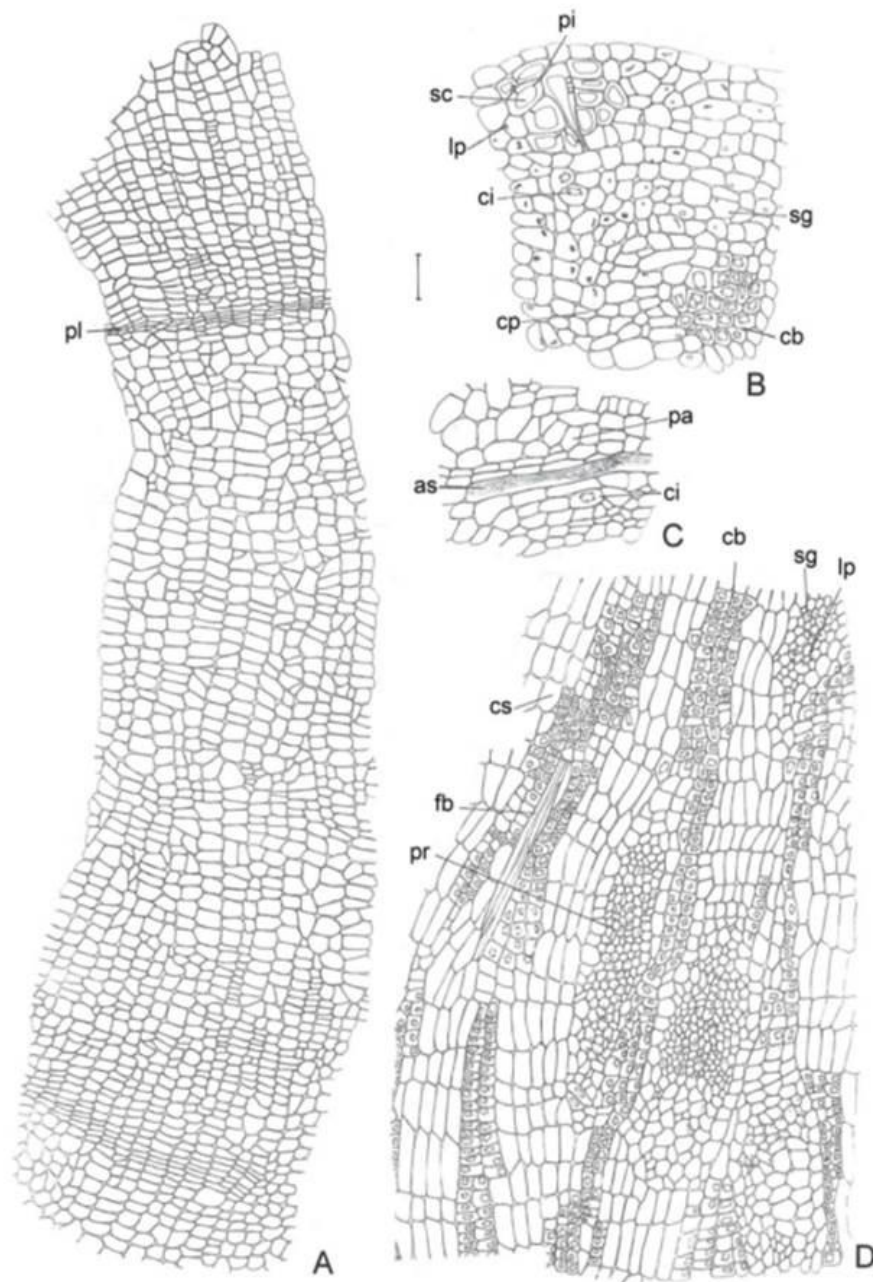


Figura 3: Descrição microscópica das cascas de *E. mulungu*. A. parte externa da casca velha em seção radial-longitudinal; B. porção externa da casca velha na seção radial-longitudinal mostrando aglomerados de células de pedra e aglomerados de feixe de cristal; C. porção externa da casca velha na seção radial-longitudinal, mostrando substância amorfa; D. parte exterior da casca velha no ponto tangencial-longitudinal; as: substância amorfa; cb: feixe de cristal; ci: idioblastos cristal; cp: parênquima cortical; CS: células da cortiça; fb: fibra; lp: gotículas lipídicas; pa: parênquima; pi: pit; pl: felogênio; pr: raios parênquima; sc: células de pedra; sg: grãos de amido. Escala: 100  $\mu$ m. Fonte: Rambo e colaboradores (2013) (17).



Rambo e colaboradores (2013) (17) também relataram a descrição microscópica do pó das cascas de *E. verna* (sinônimo de *E. mulungu*). Estes autores descrevem:

“O pó da casca apresenta cor castanho pálido. Após à adição de hidrato de cloral, as características do pó são: fragmentos de cortiça, na vista frontal (Figura 4A); fragmentos de cortiça com células cheias de grânulos de amido na secção longitudinal tangencial (Figura 4B); Fragmentos de células de cortiça, em corte transversal (Figura 4C); fragmentos de células da cortiça isoladas, em corte transversal (Figura 4D); fragmentos do parênquima cortical, contendo gotículas lipídicas, em corte transversal (Figura 4E) e fragmentos de parênquima cortical em secção transversal, que contêm os grãos de amido (Figura 4F), e fragmentos de parênquima cortical em secção transversal, com cristais idioblastos (Figura 4G); fragmentos de parênquima cortical, acompanhado por uma porção de bainha do feixe de cristal, em corte longitudinal, tangencial (Figura 4H); células do parênquima isoladas contendo grãos de amido (Figura 4I); aglomerados de células de pedra, em corte transversal (Figura 4J); células de pedra isoladas, em corte transversal (Figura 4E); fragmentos de raios de parênquima, acompanhados de fibras, na seção longitudinal tangencial (Figura 4M); feixes de fibras parcialmente rodeado por uma bainha do feixe de cristal, em corte longitudinal (Figura 4N); feixes de fibras, em corte longitudinal (Figura 4O); fragmentos de feixes de fibras, em corte longitudinal (Figura 4P); fibras isoladas (Figura 4T); fragmentos de feixes de cristais, em corte longitudinal (Figura 4R); cristais idioblastos isolados (Figura 4S); grãos de amido simples e compostos isolados e / ou agrupados (Figura 4T); cristais de oxalato de isolados, com diferentes formas e tamanhos (Figura 4U).”

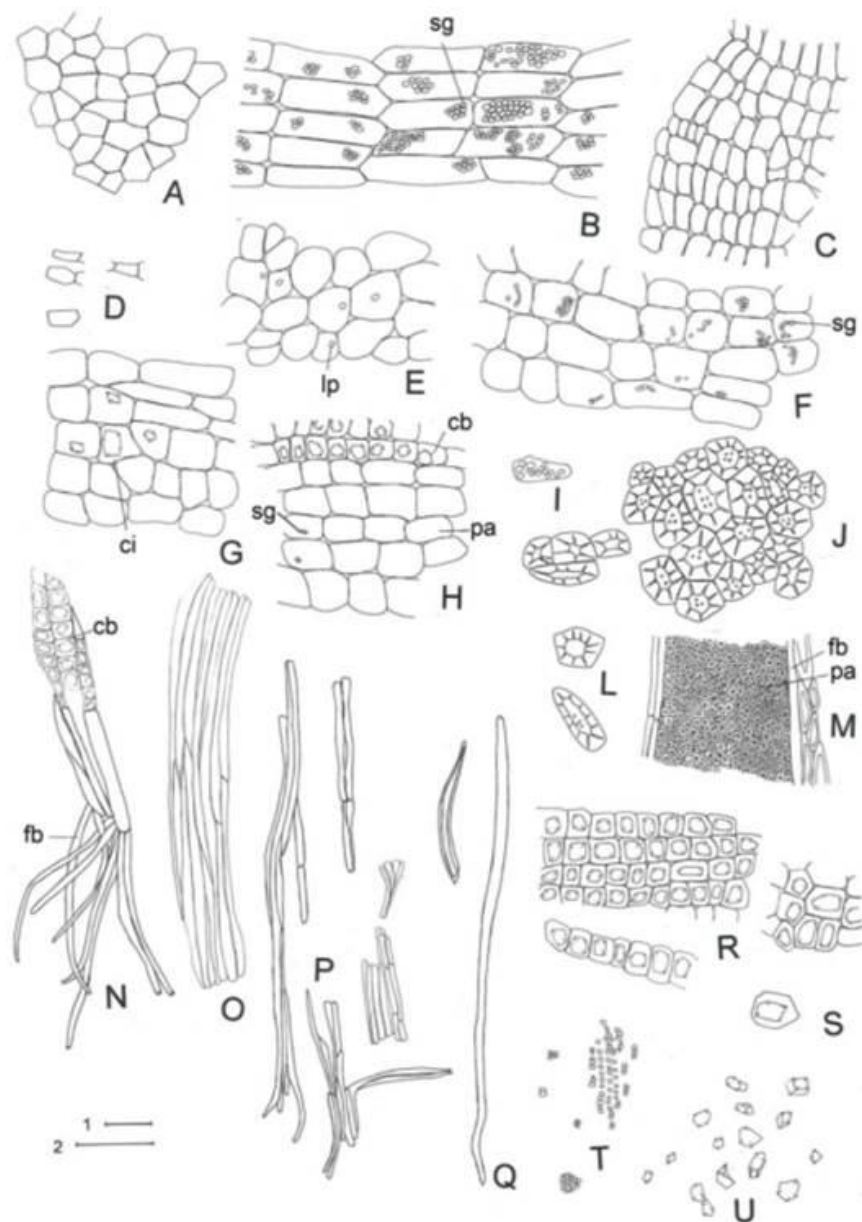


Figura 4: Descrição microscópica do pó das cascas de *E. mulungu*. A. fragmentos de cortiça; B. fragmentos de cortiça com células cheias de grãos de amido em seção longitudinal tangencial; C. fragmentos de células de cortiça, em corte transversal; D. fragmentos de células da cortiça isoladas, em corte transversal; E. fragmentos do parênquima cortical em seção transversal, que contém gotículas de lípidos; F. fragmentos de parênquima cortical em seção transversal, contendo grãos de amido; G. fragmentos de parênquima cortical em corte transversal, com cristais idioblastos; H. fragmentos de parênquima cortical acompanhado de porção da bainha do feixe de cristal, na seção longitudinal tangencial; I. células do parênquima isoladas contendo grãos de amido; J. aglomerados de células de pedra, em seção

transversal; L. células de pedra isoladas, em corte transversal; M. fragmentos de raios parênquima acompanhadas de fibras, em secção longitudinal tangencial; N. feixes de fibras parcialmente cercado por uma bainha do feixe de cristal, em secção longitudinal; O. feixes de fibras, em secção longitudinal; P. fragmentos de feixes de fibras, em secção longitudinal; Q. fibras isoladas; R. fragmentos de feixe de cristal, em secção longitudinal; S. cristal idioblasto isolado; T. grãos de amido simples e composto, de forma isolada e / ou agrupados; U. cristais de oxalato de isolado, com diferentes formas e tamanhos; cb: feixe de cristal; ci: cristal idioblasto; fb: fibra; lp: gotículas lipídicas; pa: parênquima; sg : grãos de amido. Escalas: 100 µm (A-M e Q-U - bar 2 e N-P - Bar 1). Fonte: Rambo e colaboradores (2013) (17).

#### 2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES

Rambo e colaboradores (2013) (17) descreveram a comparação da descrição macroscópica das cascas de duas espécies da família Fabaceae, *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão) e *E. verna* (mulungu). Estes pesquisadores relatam:

“A casca de barbatimão é avermelhada e muito fibrosa, enquanto a casca de mulungu tem coloração marrom e é macia e leve. Internamente, a casca de barbatimão é estriada e tem cor marrom-avermelhada, enquanto a casca de mulungu tem uma superfície lisa e cor branco-amarelada. Microscopicamente, em secção transversal, as células da casca de barbatimão apresentam uma forma tabular e um arranjo regular, com paredes celulares espessas e avermelhadas, enquanto que as células em mulungu são de diferentes formas; Além disso, as paredes celulares são finas e não apresentam qualquer coloração. Aglomerados de células de pedra são encontrados no parênquima cortical de mulungu e nas cascas de barbatimão. No entanto, no barbatimão, tais grupos podem ser muito densos e as células de pedra, também podem formar camadas contínuas, o que não é observado nas cascas de mulungu”.

### 3 CARACTERIZAÇÃO E CONTROLE DE QUALIDADE

#### 3.1 ESPÉCIE VEGETAL / DROGA VEGETAL

As partes da espécie vegetal *E. mulungu* encontradas nos diferentes estudos foram: flores/inflorescência (8, 10, 11, 13, 24-27, 31), cascas (5-7, 14, 16-19, 22, 23, 28, 29), galhos (folhas e inflorescência) (9), caule (7, 19), raiz (7, 19), folhas (18) e casca da raiz (7, 19).

##### 3.1.1 Caracteres organolépticos

Foram encontradas descrições apenas para as cascas de *E. mulungu*, as quais apresentam um sabor amargo e um odor desagradável, o que diminui após a dessecação (17).

A Farmacopeia Brasileira (1<sup>o</sup> edição) descreve que a tintura de mulungu é pardacenta, de cheiro especial, desagradável e sabor fracamente amargo e que a mistura de iguais volumes com água é quase límpida (20).

##### 3.1.2 Requisitos de pureza

###### 3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

Microscopicamente, o xilema das cascas de *E. Mulungu*, quando presente como impureza, não é continuamente distribuído e é composto por elementos de vasos bem desenvolvidos de calibre diferentes, e células de parênquima, que são ricos em gotículas lipídicas (17).

###### 3.1.2.2 Microbiológico

Os métodos utilizados e limites aceitos no controle microbiológico são aqueles presentes nas metodologias gerais da Farmacopeia Brasileira (32).

###### 3.1.2.3 Teor de umidade

O teste deve ser realizado conforme a descrição contida nos métodos gerais da Farmacopeia Brasileira (32).

Na literatura há relatos do teor de umidade das cascas utilizadas na preparação de extratos, sendo encontrado um teor de umidade por teste gravimétrico de  $10,54 \pm 0,009\%$  e por infravermelho de  $10,39 \pm 0,07$  (17). E ainda, Proença (2012) encontrou um teor de substâncias voláteis também para as cascas de 6,65% (16).

#### 3.1.2.4 Metal pesado

A contaminação das matérias-primas com metal pesado tais como chumbo, cobre, mercúrio e cádmio, pode ser devido à poluição ambiental ou traços de agrotóxicos (33). A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda também análise de contaminação por arsênico (33). O teste deve ser realizado conforme a descrição contida nos métodos gerais da Farmacopeia Brasileira (32).

#### 3.1.2.5 Resíduos químicos

Devido às práticas de cultivo, como preparo do solo e borrições com pesticidas, herbicidas e fungicidas para prevenir pragas, as plantas medicinais são propícias a terem resíduos de agrotóxicos e pesticidas (33). A Farmacopeia Europeia estabelece limites máximos toleráveis para 34 pesticidas em drogas vegetais (34).

#### 3.1.2.6 Cinzas

O teste deve ser realizado conforme a descrição contida nos métodos gerais da Farmacopeia Brasileira (32).

Na literatura há relatos do teor de cinzas das cascas utilizadas na preparação de extratos, sendo encontrado um teor de 6,66% (16).

#### 3.1.3 Granulometria

O teste deve ser realizado conforme a descrição contida nos métodos gerais da Farmacopeia Brasileira (32).

Na literatura há relatos da granulometria das cascas utilizada na preparação de extratos, sendo que foi considerado pó fino quando o pó foi capaz de passar o tamis com 2,5 mm de malha (5).

Rambo e colaboradores (2013) (17), verificaram a otimização das variáveis extrativistas para maceração das cascas demonstrando a influência do tamanho das partículas. As partículas da casca com tamanhos de 710 µm ou mais apresentaram melhor rendimento para a produção de extratos que partículas de tamanhos menores que 180 µm ou que partículas entre 350-180 µm. O pior rendimento foi obtido com granulometria entre 710-500 e 500-350 µm.

### **3.1.4 Prospecção fitoquímica**

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### **3.1.5 Testes físico-químicos**

A porcentagem de material extraível para cascas de *E. verna* foi de  $10,67 \pm 1,41\%$  (17).

### **3.1.6 Testes de identificação**

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### **3.1.7 Testes de quantificação**

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### **3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não**

Há descrição da presença de flavonoides (homohesperidina, faseolina), fenólicos prenilados (faseolidina), triterpenos pentacíclicos (lupeol, eritrodiol), fitoesteróides (betasistosterol, estigmasteroel) e alcaloides nas cascas (35).

### 3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

## 3.2 DERIVADO VEGETAL

Na literatura consultada foram encontradas citações para os seguintes derivados:

Extrato hidroalcoólico (8, 9, 19, 22, 23, 25-29).

Extrato etanólico (6, 7, 14).

Extrato metanólico (17, 31).

Extrato seco (5, 10, 11, 13, 16, 18, 24).

### 3.2.1 Descrição

Foram encontradas descrições de extratos hidroalcoólicos da casca do caule (19, 22, 23, 28, 29), das flores/inflorescência (8, 25-27), dos ramos (folhas e inflorescência) (9), do caule (19), da raiz (19) e das cascas da raiz (19). São descritos também extratos secos obtidos a partir de extrato hidroalcoólico da casca (5, 16, 18), das flores/inflorescência (10, 11, 13, 24) ou das folhas (18). Há relatos de uso de extrato etanólico das cascas (6, 7, 14, 17), da raiz (7), da casca da raiz (7), do caule (7) e das flores (31).

### 3.2.2 Método de obtenção

Rambo e colaboradores (2013) (17) verificaram qual o melhor método de extração para obter melhores rendimentos da extração das cascas de *E. mulungu*, observando a extração com metanol: água (70:30) por: maceração estática em erlenmeyer por 15 minutos; decocção a 70 °C durante 15 minutos, acoplado a um condensador de refluxo; infusão a 70 °C e arrefecimento durante 15 minutos em um frasco fechado com um vidro de relógio; turbo extração por 15 minutos, em um misturador e extração por ultrassom durante 15 minutos. Os processos com melhores resultados encontrados por estes autores foram decocção, ultrassom, e turbo extração.

O extrato hidroalcoólico das cascas tem sido preparado por decocção com etanol: água destilada (3:7) em dupla extração a quente por 2 horas a 60°C, seguido de evaporação do etanol (22, 23, 28, 29). E ainda, o extrato etanólico bruto seco das cascas foi obtido por

maceração a 25-28°C durante 7 dias, concentrado por pressão reduzida em rotaevaporador ou liofilização caso houvesse água remanescente (5). A extração a frio (percolação) (6, 14) com álcool 70%, seguida de concentração por pressão reduzida (6) e liofilização (16), também tem sido empregada para obtenção de extrato etanólico das cascas.

O extrato hidroalcoólico das flores tem sido preparado utilizando etanol: água (7:3 v/v) e maceração por 15 dias (24), 7 dias (10) ou 10 dias (11, 13), seguido de concentrado por pressão reduzida em rotaevaporador e liofilização (11, 13, 24). Outra forma de extração descrita para as flores de *E. mulungu* foi por extração a quente (maceração) a 30-50°C utilizando etanol: água (7:3 v/v) por 10 dias, seguido de concentração por pressão reduzida (8, 25, 27).

Outras formas de extração também são descritas para diferentes partes da planta, tais como: o extrato etanólico da raiz, casca da raiz, caule ou casca do caule foram preparados por tripla extração em percolador por três dias com etanol 90% (7, 19) e o extrato hidroalcoólico dos galhos (folhas e inflorescência) foi obtido por maceração com etanol 70% a 25-30°C por 72 horas, seguida de rotaevaporação a 60°C para remover o solvente (9). E ainda, o extrato seco de folhas e cascas foi obtido por maceração com etanol 10-90% (18).

### **3.2.3 Caracteres organolépticos**

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### **3.2.4 Requisitos de pureza**

#### **3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns**

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### **3.2.4.2 Microbiológico**

Os métodos utilizados e limites aceitos no controle microbiológico são aqueles presentes nas metodologias gerais da Farmacopeia Brasileira (32).

#### **3.2.4.3 Teor de umidade**



Os métodos utilizados são aqueles presentes nas metodologias gerais da Farmacopeia Brasileira (32). Não foram encontradas informações sobre o teor de umidade na literatura pesquisada.

#### 3.2.4.4 Metal pesado

Os métodos utilizados são aqueles presentes nas metodologias gerais da Farmacopeia Brasileira (36). Não foram encontradas informações sobre metais pesados na literatura pesquisada.

#### 3.2.4.5 Resíduos químicos

A avaliação da presença de resíduos de solventes é empregada para extratos que não sejam obtidos por etanol e/ou água. Resíduos de solventes são definidos como substâncias químicas orgânicas voláteis, as quais são usadas ou produzidas durante a síntese de ativos e excipientes ou no preparo de medicamentos como, por exemplo, de extratos vegetais. O resíduo destes solventes em produtos farmacêuticos não traz benefícios para a saúde, e desta forma devem ser removidos (34). A Farmacopeia Europeia estabelece limites máximos toleráveis para alguns solventes, os quais devem ser observados (34).

#### 3.2.5 Testes físico-químicos

Encontrou-se o relato de apenas um ensaio relacionado a parâmetros físico-químicos, que foi da densidade do extrato fluido das cascas, o qual apresentou um valor de 0,969 g/ mL (16).

#### 3.2.6 Prospecção fitoquímica

Proença e colaboradores (2012) relataram a presença de alcaloides, flavonoides, taninos, triterpenos e esteroides após análise por cromatografia em camada delgada das cascas de *E. mulungu* (16).

De Lima e colaboradores (2006) verificaram a presença de flavanonas, flavanoides, flavanois, flavanonas e xantonas no extrato etanólico das cascas (5).

De Bona e colaboradores (2012) relatam que o extrato hidroalcoólico das folhas apresenta açúcares redutores, fenóis e taninos, proteínas e aminoácidos, flavonoides, alcaloides, depsídeos e depsidonas, derivados de cumarina, esteróides e triterpenóides, saponina espumídica. Relatam também que o extrato hidroalcoólico das inflorescências apresentam açúcares redutores, fenóis e taninos, proteínas e aminoácidos, flavonoides, alcaloides, depsídeos e depsidonas, derivados de cumarina, esteróides e triterpenóides, alcaloides (ácido pícrico), glicosídeos cardiotônicos e glicosídeos antraquinônicos (9).

### 3.2.7 Testes de identificação

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### 3.2.8 Testes de quantificação

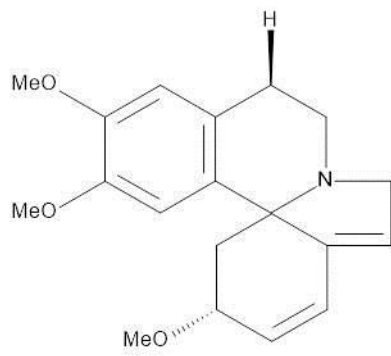
Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### 3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

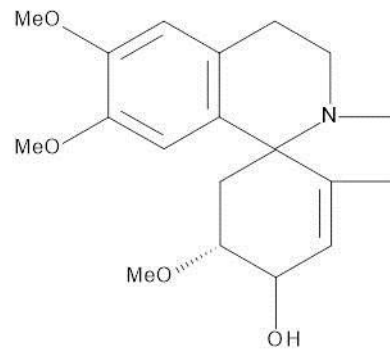
Na fração alcaloídica do extrato etanólico das cascas foram encontrados cinco alcaloides tipo eritrina: erisotrina, eritratidina, eritratidinona, 11-hidroxieritratidinona e epieritratidinona (6). Guaratini e colaboradores (2014) encontraram eritralina no extrato etanólico das cascas do caule de *E. mulungu* (14). Foram encontrados também na fração alcaloídica do extrato metanólico das cascas, o alcaloide, eritravina (Figura 5) (17).

Já no extrato hidroalcoólico das flores foram relatados a presença de (+)-eritravina (8, 10, 24, 25) e (+)-11- $\alpha$ -hidroxieritravina (8, 10, 24, 25), (+)-11- $\alpha$ -hidroxierisotrina (8, 25), eritratina (10), erisotrina (27). Há relatos também que o extrato metanólico das flores revelou a presença de erisotrina, eritratina, hipaforina, erisotrina-N-óxido e eritratina-N-óxido (31). Além disso, a fração alcaloídica do extrato hidroalcoólico das flores foi positiva para alcaloides (reagente de Dragendorff) e por RMN apresentou esqueleto característico de estrina (Figura 5) (13).

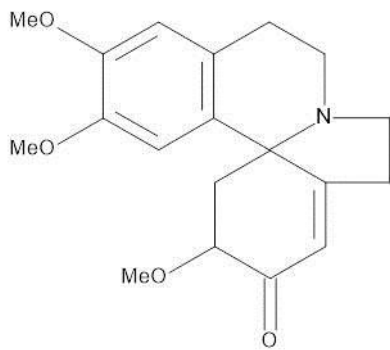
O extrato hidroalcoólico da raiz apresentou os compostos luteolina e quercitrina (Figura 5) (19).



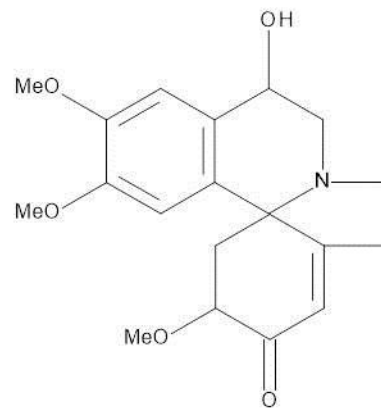
(a) Erisotrina



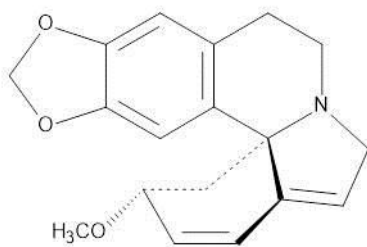
(b) Eritradina



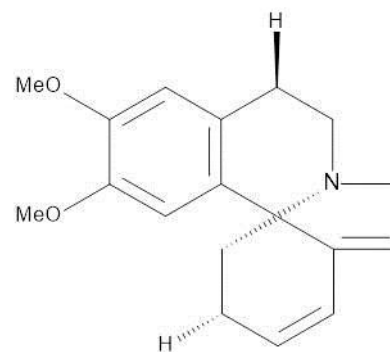
(c) Eritratidinona



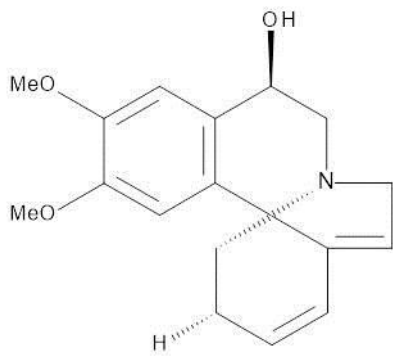
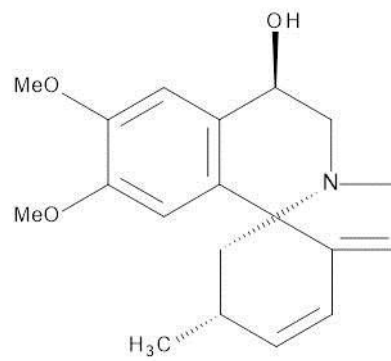
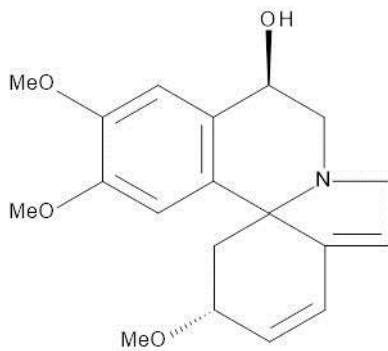
(d) 11-Hidroxi-eritratidinona



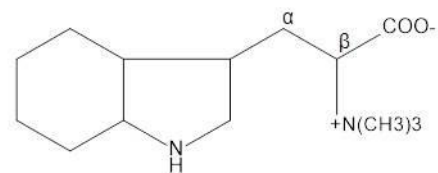
(e) Eritralina



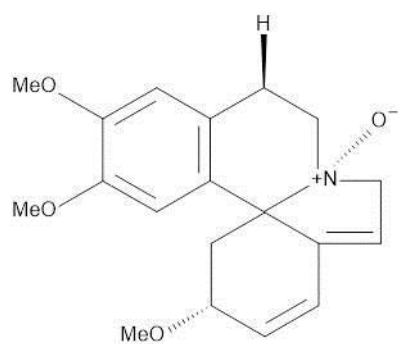
(f) (+)-Eitravina

(g) (+)-11- $\alpha$ -hidroxieritravina(h) (+)-11- $\alpha$ -hidroxierisotrina

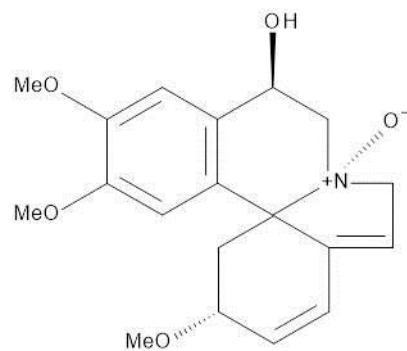
(i) Eritartina



(j) Hipaforina



(l) Erisotrina-N-óxido



(m) Eritartina-N-óxido

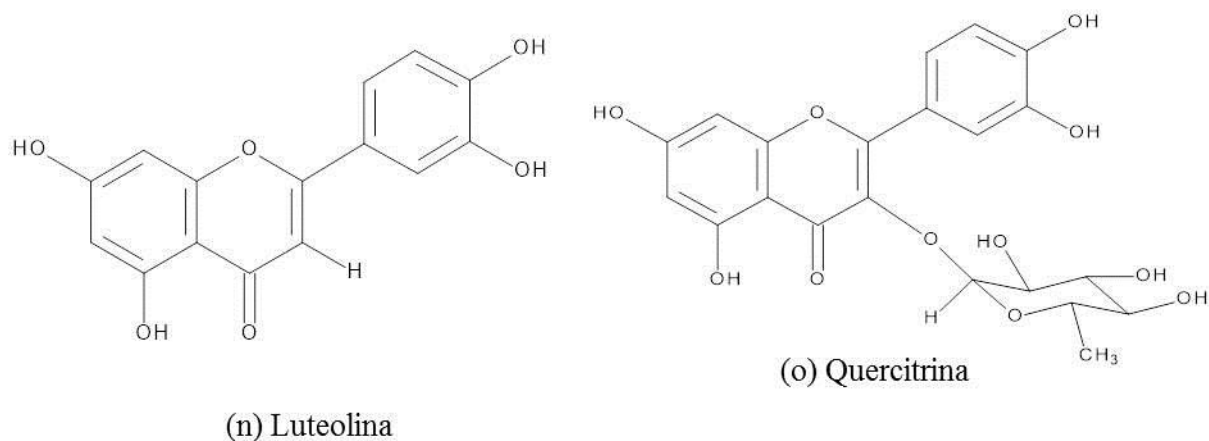


Figura 5: Estruturas químicas dos principais compostos produzidos pela espécie *E. mulungu*.

### 3.3 PRODUTO FINAL

Na literatura há relato de dois medicamentos em associação contendo *E. mulungu*: cápsulas ou solução contendo extrato seco de *Passiflora alata*, extrato seco de *Erythrina mulungu*, extrato seco de *Adonis vernalis*, extrato seco de *Leptolobium elegans* (15); e comprimido e solução contendo *Passiflora alata* Ait, *Crataegus oxyacantha* L. e *Erythrina mulungu* (37).

#### 3.3.1 Forma farmacêutica

Na literatura, há relato de dois medicamentos em associação contendo *E. mulungu* na forma de cápsulas ou solução oral (15, 37).

#### 3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### 3.3.3 Requisitos de pureza

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### **3.3.4 Resíduos químicos**

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### **3.3.5 Prospecção fitoquímica**

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### **3.3.6 Testes de identificação**

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### **3.3.7 Testes de quantificação**

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

3.3.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

## 4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

### 4.1 USOS POPULARES E/OU TRADICIONAIS

Dentre os principais usos populares de diversas partes de *E. mulungu*, destaca-se o uso para insônia (5, 11, 13, 14, 18, 22, 23, 25, 26, 28) e desordens do sistema nervoso central (11, 13, 22, 23, 25, 26, 28), sendo utilizado por índios brasileiros para a mesma finalidade (7). É também utilizado popularmente para acalmar a agitação (8, 10, 11, 13, 14, 18, 21, 23, 25, 26), como anticonvulsivante (24, 27), antidepressivo (7, 8, 13, 18, 24, 25), sedativo (9, 14, 22, 24, 27), hipnótico (24, 27), para dor em geral (22, 24), enxaqueca (24), como anti-inflamatório (5, 22), tranquilizante (5, 38), para tratar bronquites (5), como hipotensivo (9, 24, 27), analgésico (27) e antitérmico (19).

Há relatos de que a tintura das folhas e o decocto das cascas são utilizados pela população para acalmar a agitação e outras desordens do sistema nervoso central (7, 8, 11, 21, 29), sendo utilizadas como sedativo e para tratar insônia e depressão (12, 13). Há descrições também de que o decocto das cascas é utilizado como calmante e para insônia (6, 10). Além disso, as civilizações pré-colombianas utilizavam o decocto das cascas para tratar o medo e dificuldades em tempos de guerra (21). A decocção das cascas e flores é usada para agitação, asma, processos inflamatórios, tosse e desordens do sistema nervoso, como insônia, ansiedade e depressão (17). As cascas de *E. mulungu* são utilizadas por afro-brasileiros como tranquilizante para os nervos e hipnótico (39).

### 4.2 PRESENÇA EM NORMATIVAS SANITÁRIAS BRASILEIRAS

*E. mulungu* encontrava-se descrita na RDC 10/10 de notificação de drogas vegetais (sinônimo de *Erythrina verna*), atualmente revogada, para tratar quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave. É indicado o uso das cascas na forma de decocto, preparado da seguinte forma: 4 a 6 g em 150 mL. Recomenda-se utilizar 1 xícara de chá de 2 a 3 vezes ao dia, via oral, não ultrapassando por mais de 3 dias seguidos (40).

### 4.3 ESTUDOS NÃO-CLÍNICOS

#### 4.3.1 Estudos toxicológicos

##### 4.3.1.1 Toxicidade aguda

De Bona e colaboradores (2012) relatam a DL<sub>50</sub> do extrato das folhas ou inflorescências quando administrado em dose única por via intraperitoneal em camundongos Swiss (n=10) (250, 500 e 1000 mg/ Kg), sendo verificado a DL<sub>50</sub> de 1,37 g/ Kg do extrato das inflorescências e para o extrato das folhas não houve nenhum óbito dos animais até 48 horas de observação (9).

Proença e colaboradores (2012) avaliaram a DL<sub>50</sub> para o extrato hidroalcoólico seco das cascas, administrado em dose única por via oral em camundongos Swiss (n=10) (0,5, 1,0, 2,5 e 5,0 g/ Kg), sendo que não foi relatada nenhuma morte dos animais durante o período de observação (14 dias). Estes autores relatam pequena piloereção com as doses testadas, não sendo observado convulsões, contorções, cauda de Straub, estremezimento e ataxia (16).

##### 4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

Proença e colaboradores (2012) avaliaram a toxicidade do extrato hidroalcoólico seco das cascas, administrado diariamente por 30 dias, via oral, em ratos Wistar machos e fêmeas (n=8) (0,5, 1,0 e 2,5 g/ Kg). Estes autores revelam que não houve alteração no ganho de peso dos animais. Entretanto, a dose de 2,5 g/ Kg reduziu ligeiramente a atividade geral pelo ensaio de campo aberto e labirinto em cruz e aumentou o tempo de sono no ensaio com pentobarbital (16).

De Mello e colaboradores (2007) (15) relataram a toxicidade subaguda de medicamentos compostos contendo extrato fluido de *E. mulungu*, em solução e cápsulas. A solução foi composta por Extrato fluido de *Passiflora alata* (maracujá): 0,5 mL; Extrato fluido de *Erythrina mulungu* (mulungu): 1,0 mL; Extrato fluido de *Adonis vernalis* (adonis): 0,3 mL; Extrato fluido de *Leptolobium elegans* (perobinha do campo): 0,5 mL; Veículo (álcool etílico, extrato fluido de laranjas amargas, sacarina, glicerol, açúcar, metilparabeno, propilparabeno, água deionizada): 10,0 mL. As cápsulas continham: Extrato seco de *Passiflora alata* (maracujá): 50 mg; Extrato seco de *Erythrina mulungu* (mulungu): 50 mg; Extrato seco de *Adonis vernalis* (adonis): 30 mg; Extrato seco de *Leptolobium elegans*



(perobinha do campo): 50 mg; Veículo (amido de milho, estearato de magnésio, silicato de magnésio) q.s.p. cápsula. Ratos Wistar albinos e coelhos Nova Zelândia foram tratados diariamente por 30 dias. A solução comercializada foi administrada em ratos na dose de 5,7 mL/ Kg/ dia. Para os coelhos a solução foi administrado sem diluição, na dose de 2,9 mL/ Kg duas vezes ao dia, totalizando 5,8 mL/ Kg/ dia. O conteúdo de uma cápsula foi suspenso em 20 mL de água destilada para administração aos ratos, em duas tomadas por dia de 10 mL/ Kg, com intervalo de 8 h. Para os coelhos, o conteúdo da cápsula foi suspenso em 4 mL de água destilada e administrado no volume de 2 mL/ Kg, duas vezes ao dia, totalizando 1 cápsula/ Kg/ dia. Foram observados os seguintes parâmetros de toxicidade: Para os ratos: desenvolvimento ponderal e o consumo de água e ração, alterações de comportamento, consciência e disposição, avaliação da atividade do sistema locomotor, musculatura esquelética e reflexos e, avaliação da atividade autonômica. A massa relativa de órgãos foi aferida após a eutanásia dos animais e incluiu fígado, rins, coração, pulmões, testículos, epidídimos, vesícula seminal e próstata. Hemograma completo e análise bioquímica de sangue, compreendendo determinação de ALT, AST, bilirrubina total, colesterol total, creatinina, fosfatase alcalina, glicose, proteínas totais e triglicerídeos. Para os coelhos: desenvolvimento ponderal e o consumo de água e ração, alterações de comportamento, consciência e disposição, avaliação da atividade do sistema locomotor, musculatura esquelética e reflexos e, avaliação da atividade autonômica; hemograma completo e análise bioquímica de sangue e urina. O controle nesse grupo foi estabelecido pela coleta prévia de sangue, um dia antes da administração do fitoterápico. Os autores concluíram que ambas as formulações não causaram efeitos tóxicos quando administradas por via oral em doses repetidas durante 30 dias em ratos Wistar, e em coelhos Nova Zelândia, em doses 10 vezes maiores que as preconizadas para fins terapêuticos em seres humanos, sendo estas formulações fitoterápicas consideradas relativamente inócuas (15).

#### 4.3.1.3 Toxicidade crônica

Proença e colaboradores (2012) avaliaram a toxicidade reprodutiva do extrato hidroalcoólico seco das cascas administrado do 1º ao 19º dias de gestação, via oral, em ratos albinos (*Rattus norvegicus albinus*) Wistar (n=10) (1,5 g/ Kg). Foi observado redução de ganho de peso das fêmeas prenhas, aumento da porcentagem da perda pós-implantação, mudanças no peso da placenta, mas não houve mudanças na vitalidade dos fetos. Entretanto, houve redução na medida externa de parâmetros morfológicos dos fetos. Contudo, outras

anomalias comuns, como a sindactilia, fenda palatina, e implantação anormal de olhos ou ouvidos não foram observadas (16).

De Mello e colaboradores (2007) (15) relataram a toxicidade em ratas gestantes de um medicamento composto contendo extrato fluido de *E. mulungu*, solução e cápsulas. A solução continha: Extrato fluido de *Passiflora alata* (maracujá): 0,5 mL; Extrato fluido de *Erythrina mulungu* (mulungu): 1,0 mL; Extrato fluido de *Adonis vernalis* (adonis): 0,3 mL; Extrato fluido de *Leptolobium elegans* (perobinha do campo): 0,5 mL; Veículo (álcool etílico, extrato fluido de laranjas amargas, sacarina, glicerol, açúcar, metilparabeno, propilparabeno, água deionizada): 10,0 mL. As cápsulas continham: Extrato seco de *Passiflora alata* (maracujá): 50 mg; Extrato seco de *Erythrina mulungu* (mulungu): 50 mg; Extrato seco de *Adonis vernalis* (adonis): 30 mg; Extrato seco de *Leptolobium elegans* (perobinha do campo): 50 mg; Veículo (amido de milho, estearato de magnésio, silicato de magnésio) q.s.p. cápsula. Os animais (ratas Wistar albinos) receberam diariamente cada uma das preparações fitoterápicas durante toda a gestação (21 a 22 dias) e lactação (22 dias). A solução foi administrado as ratas na dose de 5,7 mL/ Kg/ dia. O conteúdo de uma cápsula foi suspenso em 20 mL de água destilada para administração as ratas, em duas tomadas por dia de 10 mL/ Kg, com intervalo de 8 h. Os parâmetros avaliados diariamente foram: o desenvolvimento ponderal e o consumo de água e ração, alterações de comportamento, consciência e disposição, avaliação da atividade do sistema locomotor, musculatura esquelética e reflexos e avaliação da atividade autonômica. No dia do parto e a partir de então foram avaliados o número e massa corporal dos filhotes, natimortos, mortes peri-natais, alterações macroscópicas externas nos filhotes, desenvolvimento ponderal individual dos filhotes até o desmame, avaliação das características de desenvolvimento geral como descolamento das orelhas, aparecimento de penugem, erupção dos incisivos, aparecimento dos pelos, abertura dos olhos e descida dos testículos. No desmame foram avaliados a massa corporal das ratas lactantes e dos filhotes, o número de filhotes desmamados, a massa dos órgãos das ratas (coração, fígado, ovários, pulmões e rins), e o aspecto visual das demais vísceras. Os resultados demonstraram diferença significativa em relação à abertura dos olhos dos filhotes, mas os autores relatam que esta diferença é comum na população controle do laboratório (dados não apresentados). Revelam ainda que não houve efeitos tóxicos quando o medicamento foi administrado por vial oral a ratas em doses repetidas por 44 dias (15).

#### 4.3.1.4 Genotoxicidade

De Bona e colaboradores (2012) avaliaram a genotoxicidade do extrato das folhas ou inflorescências quando administrado por via oral (200 e 400 mg/ Kg), usando o teste de micronúcleo em camundongos. Foi observado que houve aumento da incidência de micronúcleos nos animais expostos ao tratamento com extrato hidroalcoólico das folhas de *E. mulungu*, o que ocorreu de forma dose dependente, apesar de possuir ação genotóxica inferior à ciclofosfamida. O extrato hidroalcoólico das inflorescências de *E. mulungu*, também aumentou a incidência de micronúcleos, mas de forma independente entre as doses utilizadas. Além disso, os valores encontrados foram similares àqueles apresentados pelo grupo de animais expostos à ciclofosfamida (9).

#### 4.3.1.5 Sensibilização dérmica

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### 4.3.1.6 Irritação cutânea

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### 4.3.1.7 Irritação ocular

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### 4.3.2 ESTUDOS FARMACOLÓGICOS

#### 4.3.2.1 Ensaio *in vitro*

##### 4.3.2.1.1 Atividade Antimicrobiana

De Lima e colaboradores (2006) relatam a atividade antibacteriana do extrato etanólico seco das cascas de *E. mulungu* (10 mg/ mL) frente a *Staphylococcus aureus* resistentes a fluoroquinolonas (SA-1199B) e macrolídeos [MrsA (RN4220)] (5).

##### 4.3.2.1.2 Atividade Citotóxica

Guaratini e colaboradores (2014) avaliaram a formação de metabólitos da eritralina extraída de extrato etanólico das cascas do caule em modelos biomiméticos usando catálise

organometálica e metabolismo por modelo de ceco de porco, sendo o ceco removido dos animais e mantido sob condições anaeróbicas. Foi observado que eritralina não exibiu nenhuma metabolização pela microbiota de porco e um metabólito foi formado no modelo biomimético utilizando catalisador Jacobsen. Este metabólito foi isolado e identificado como 8-oxo-eritralina. Estes autores avaliaram também a toxicidade de eritralina e o metabólito, 8-oxo-eritralina, nas linhagens de células SF-295 (glioblastoma), OVCAR-8 (carcinoma do ovário), HL-60 (leucemia promielocítica), Hep-G2 (carcinoma de hepatócitos), HEP-2 (carcinoma do colo do útero), HCT-116 (adenocarcinoma do cólon), MALME-3 M (melanoma metastático) e PC-3 M (próstata metastático), usando o ensaio MTT. Tanto eritralina, quanto 8-oxo-eritralina não mostraram nenhuma atividade citotóxica contra a maioria das células tumorais testadas, apenas para as linhagens de células Hep-G2 (carcinoma de hepatócitos) e de HEP-2 (carcinoma do colo do útero) foi observada uma fraca citotoxicidade, com valores de IC<sub>50</sub> de 17,6 e 15,9 µg/ mL para eritralina, respectivamente, e de 3,9 e 18,5 µg/ mL de 8-oxo-eritralina (14).

#### 4.3.2.1.3 Inibição de receptor nicotínico neural

Setti-Perdigao e colaboradores (2013) avaliaram a potencial inibição do receptor nicotínico neural, por eletrofisiologia das células, de alcaloides extraídos das inflorescências de *E. mulungu*: (+)-11-R-hidroxieritravina, (+) - eritravina, e (+)-11-R-hidroxierisotrina (100 µM) (12). Os alcaloides foram co-aplicados com a acetilcolina em três modelos diferentes de células: (i) células PC12 expressando nativamente receptores nicotínicos de acetilcolina alfa 3; (ii) neurônios do hipocampo em cultura expressando receptores nicotínicos de acetilcolina alfa 7; e (iii) as células HEK 293 expressando os receptores nicotínicos de acetilcolina alfa 4 beta 2. Para todos os três receptores, a percentagem de inibição de correntes ativadas por acetilcolina por (+)-11-R-hidroxierisotrina foi a mais baixa, ao passo que (+) - eritravina e (+)-11-R-hidroxieritravina inibiram as correntes em uma extensão maior. Para as duas últimas substâncias, obteve-se as curvas de concentração-resposta com um protocolo de receptores nicotínicos de acetilcolina alfa 7 e receptores nicotínicos de acetilcolina alfa 4 beta 2. A IC<sub>50</sub> obtida com (+) - eritravina e (+)-11-R-hidroxieritravina foram de 6 µM e 5 µM para os receptores alfa 7, e 13 nM e 4 nM para os receptores alfa 4 beta 2, respectivamente. Os dados sugerem que estes alcaloides podem exercer os seus efeitos ansiolíticos por meio da inibição de receptores nicotínicos de acetilcolina, em particular o subtipo alfa 4 beta 2 (12).

#### 4.3.2.1.4 Alteração de ligação e captação do 3H-glutamato e 3H-GABA

A erisotrina tem apresentado uma potente atividade anticonvulsivante em testes usando convulsões induzidas por ácido cáfnico, sugerindo uma ação predominante na neurotransmissão glutamatérgica. Contudo, a erisotrina, extraída do extrato hidroalcoólico das inflorescências de *E. mulungu*, não causa nenhuma alteração no ensaio neuroquímico de ligação e captação de 3H-glutamato e 3H-GABA em fração sinaptosomal e membrana sináptica extraída de cortex cerebral de ratos wistar (27).

#### 4.3.2.2 Ensaio *in vivo*

##### 4.3.2.2.1 Atividade anti-inflamatória e antinociceptiva

Vasconcelos e colaboradores (2011) descreveram a atividade anti-inflamatória do extrato hidroalcoólico das cascas do caule (200 e 400 mg/ Kg) administrado por via oral 1 hora antes da administração do agente flogístico, carragenina e dextrana, na região subplantar da pata de camundongos machos Swiss. Neste estudo, foi observado que a dose de 200 mg/ Kg, reduziu significativamente o edema da pata induzido por carragenina em todos os tempos analisados, 1, 2, 3, 4 e 24 horas da administração do agente flogístico. Contudo, a redução do edema foi maior após 3 horas, em comparação com o controle, sendo de 48,5%. A dose de 400 mg/ Kg reduziu o edema em 19,7% e 23,3%, após 3 e 4 horas, respectivamente. No edema induzido por dextrana a dose de 200 mg/ Kg reduziu em 30,4%, 37,6% e 32,4 % o edema nos tempos de 2, 3 e 4 horas. A dose de 400 mg/ Kg também demonstrou atividade efetiva nos tempos de 3 e 4 horas com redução de 30,2% e 37,6%, respectivamente (22).

As atividades anti-inflamatória e antinociceptiva do extrato etanólico da raiz, casca da raiz, caule, casca do caule; e frações clorofórmica e acetato de etila do extrato das raízes foram determinadas (7, 19). Todos os extratos e frações foram administrados por via oral na dose de 100 mg/ Kg em dose única em camundongos Swiss, seguido por avaliação nos seguintes ensaios: contrações abdominais induzidas por ácido acético, teste da formalina, placa quente e peritonite induzida por zimozano. Todos os extratos e frações do extrato da raiz testados inibiram as contrações abdominais e reduziram a atividade nociceptiva produzida pela formalina na 2ª fase. No teste da placa quente nenhum efeito significativo foi observado para qualquer extrato ou fração. No ensaio de peritonite induzida por zimozano, todos os extratos testados e a fração clorofórmica, reduziram a migração de células da cavidade peritoneal. Assim, é relatado que *E. mulungu* mostra efeitos antinociceptivos, que são independentes do sistema opióide (7, 19). Em continuidade ao estudo, Oliveira (2009) avaliou também a atividade antinociceptiva das frações da fase clorofórmica do extrato da raiz. Na

primeira fase deste ensaio (fase neurogênica) apenas as frações H:A 20% e H:A 1:1 induziram redução do tempo de latência, com porcentagens de inibição de 49,24% e 61,06%, respectivamente. Na segunda fase do ensaio de formalina (fase inflamatória), as frações H:A 1:1, H:A 20%, MeOH F2 e Acetato F2 induziram redução do tempo de latência, com porcentagens de 80,69%, 77,07%, 55,57% e 52,26%, respectivamente, tendo a indometacina apresentado uma inibição de 62,98% dos animais (19).

Em 2003, Vasconcelos e colaboradores (29) relataram a atividade antinociceptiva do extrato hidroalcoólico das cascas do caule, administrado em dose única (200 e 400 mg/ Kg) por via intraperitoneal em camundongos machos Swiss, utilizando os modelos de contrações abdominais induzidas por ácido acético, teste da formalina e Hot plate. Eles demonstraram que as doses de 200 e 400 mg/ Kg de *E. mulungu* inibiram 86,8% e 83,5% das contrações abdominais, respectivamente. Ambas as doses, reduziram a nocicepção produzida pela formalina na 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> fases, e esse efeito não foi revertido pelo pré-tratamento com naloxona. No teste da placa quente foi observado um aumento do tempo de reação em 60 e 90 minutos após o tratamento na dose de 400 mg/ Kg. Este efeito não foi revertido pela naloxona. Desta maneira, estes autores concluem que *E. mulungu* apresenta efeitos antinociceptivos, que são independentes do sistema opióide (29).

#### 4.3.2.2.2 Atividade anticonvulsivante

A atividade anticonvulsivante de (+)-eritravina e (+)-11- $\alpha$ -hidroxieritravina, compostos isolados do extrato hidroalcoólico seco das flores *E. mulungu*, foi descrita por Faggion e colaboradores (2011). Neste estudo, as substâncias foram administradas em dose única (0,25 a 3  $\mu$ g/  $\mu$ L) por via intracerebroventricular à ratos Wistar. As convulsões foram induzidas por bicuculina (0,9  $\mu$ g/ mL, icv), N-metil-D-aspartico (NMDA) (17  $\mu$ g/ mL, icv), ácido caínico (0,8  $\mu$ g/ mL, icv) e pentilenotetrazol (PTZ) (80 mg/ Kg, ip). A administração de diferentes doses de (+)-eritravina inibiu as convulsões provocadas por bicuculina, pentilenotetrazol e ácido caínico no máximo de 80, 100, e 100%, respectivamente. Doses diferentes de (+)-11- $\alpha$ -hidroxieritravina inibiram convulsões em até 100% quando induzidas por bicuculina, NMDA, ácido caínico e em menor grau, 60%, quando induzidas por pentilenotetrazol. A análise do tempo de latência média para o aparecimento de convulsões dos animais demonstra que (+)-eritravina aumenta a latência para convulsões induzidas por bicuculina. Apesar de (+)-eritravina exibir ação anticonvulsivante muito fraca contra os ataques induzidos por NMDA, este alcalóide aumenta a latência neste ensaio. O aumento na latência de aparecimento das convulsões promovidas por (+)-11- $\alpha$ -hidroxieritravina atingiu

um máximo de três vezes no teste de bicuculina. Todos os animais foram protegidos contra a morte quando tratados com diferentes doses de (+)-11- $\alpha$ -hidroxieritravina nos ensaios utilizando os quatro convulsivos químicos. Resultados semelhantes foram obtidos no tratamento com (+)-eritravina nos testes de bicuculina, NMDA e PTZ e em menor extensão, ácido caínico (24).

Vasconcelos e colaboradores (2007) relataram a atividade anticonvulsivante do extrato hidroalcoólico das cascas do caule, administrado em dose única (200 e 400 mg/ Kg) por via intraperitoneal à camundongos machos Swiss. As convulsões foram induzidas por estriçnina e pentilenotetrazol. Foi observado também o tempo de sono induzido por pentobarbital. Estes autores revelam que os animais tratados com *E. mulungu* não mostraram alteração no tempo de latência das convulsões e morte, no modelo de convulsão induzida por pentilenotetrazol. No ensaio utilizando estriçnina, *E. mulungu* aumentou a latência das convulsões em 59,7% e a latência de morte em 85,5% na dose de 400 mg/ Kg. Além disso, *E. mulungu* foi capaz também de aumentar o tempo do sono no ensaio utilizando pentobarbital (28).

Santos Rosa e colaboradores (2012) (27) avaliaram a atividade anticonvulsivante de erisotrina obtida a partir de extrato hidroalcoólico das flores de *E. mulungu*. A erisotrina foi administrada a ratos, em dose única, por via intracerebroventricular através de uma cânula implantada, nas doses de 0,125 a 3  $\mu$ g/ mL para um screening de atividade anticonvulsivante. Como controle positivo foi utilizado diazepam (2 mg/ Kg, I.P.) em todos os ensaios. As convulsões foram induzidas por: bicuculina (0,9  $\mu$ g/ mL, icv), N-metil-D-aspártico (NMDA) (17  $\mu$ g/ mL, icv), ácido caínico (0,8  $\mu$ g/ mL, icv) e pentilenotetrazol (PTZ) (80 mg/ Kg, ip). Foram observados a ocorrência de convulsões, tempo de latência para convulsão e morte. Santos Rosa e colaboradores (2012) (27) observaram que a erisotrina inibiu convulsões provocadas por bicuculina, PTZ, NMDA e mais notavelmente com o ácido caínico. Os resultados descrevem um alcaloide com atividade anticonvulsivante que pode ser considerado bem tolerado, uma vez que não alterou o comportamento geral dos animais nas doses utilizadas (27).

#### 4.3.2.2.3 Atividade ansiolítica

Flausino (2006) (10) avaliou a atividade ansiolítica do extrato hidroalcoólico seco das flores de *E. mulungu*, da fração purificada de alcalóides e dos alcalóides isolados eritratina, eritravina e 11-OH-eritravina. Neste estudo, as substâncias foram administradas em dose única a camundongos machos Swiss por via oral nas concentrações de 50, 100, 200 e 400 mg/Kg para o extrato hidroalcoólico seco, 3, 6, 10, 17 e 30 mg/ Kg para a fração purificada de

alcaloides e nas concentrações de 3 e 10 mg/ Kg para os alcaloides isolados. O Diazepan foi empregado como controle positivo administrado por via intraperitoneal (2 mg/ Kg). Os testes utilizados foram: o labirinto em cruz elevado, labirinto em T elevado e transição claro e escuro. No ensaio de labirinto em cruz observou-se a porcentagem de entradas nos braços abertos pelo total de entradas em ambos os braços e o tempo de permanência nos braços abertos. O número total de entradas nos braços fechados foi usado como medida de atividade locomotora. No ensaio de labirinto elevado em T foram levadas em consideração as medidas de esquivia inibitória (latência basal, esquivas 1, 2, 3 e 4) e medidas de fuga. Este ensaio foi seguido pela atividade locomotora em arena, onde mediu-se o número de cruzamentos das arenas e número de levantamentos. No ensaio de transição claro e escuro observou-se o tempo no compartimento iluminado e número de cruzamentos entre os dois compartimentos. Flausino (2006) (10) concluiu neste estudo que o extrato bruto (100-400 mg/ Kg) e os alcaloides eritratina, eritravina e 11-OH-eritravina (3 e 10 mg/ Kg) apresentaram atividade ansiolítica, por apresentarem redução na esquivia inibitória dos braços abertos do labirinto elevado em T. Além disso, o extrato bruto na concentração de 400 mg/ Kg também diminui a latência de fuga do braço aberto. E o extrato bruto (100-400 mg/ Kg) e os alcaloides eritravina e 11-OH-eritravina (3 e 10 mg/ Kg) aumentaram o tempo gasto no compartimento iluminado do modelo da transição claro-escuro. O alcaloide isolado, 11-OH-eritravina (3 mg/ Kg) aumentou o número de transições entre os compartimentos do modelo claro-escuro. Contudo, o extrato bruto não alterou o comportamento dos animais no labirinto em cruz elevado. Flausino (2006) (10) relata ainda que o extrato bruto e os alcaloides eritratina, eritravina e 11-OH-eritravina apresentaram atividade ansiolítica em modelos de ansiedade sensíveis ao efeito de ansiolíticos que atuam sobre os sistemas de receptores benzodiazepínicos e serotoninérgicos (10).

Flausino e colaboradores (2007) (25) verificaram a atividade ansiolítica do extrato hidroalcolico das inflorescências de *E. mulungu*, e de (+)-11-R-hidroxieritravina, (+) -eritravina, e (+)-11-R-hidroxierisotrina isoladas a partir deste extrato. Neste estudo, as substâncias foram administradas em dose única a camundongos machos Swiss, nas seguintes concentrações: 50, 100, 200, 400 mg/ Kg de extrato, 3-10 mg/ Kg de (+)-11-R-hidroxieritravina ou (+)-eritravina ou (+)-11-R-hidroxierisotrina. Para verificar a atividade ansiolítica foram utilizados os ensaios de labirinto em T elevado, considerando as medidas de esquivia inibitória (latência basal, esquivas 1, 2, 3 e 4) e medidas de fuga; e teste de atividade locomotora (campo aberto), observando o número de cruzamentos e levantamentos no campo aberto. O controle positivo utilizado foi o diazepam. Flausino e colaboradores (2007) (25)



observaram que o tratamento oral agudo com o extrato das inflorescências de *E. mulungu* atenua respostas relacionadas à ansiedade em ratos. O extrato na dose mais elevada (400 mg/Kg) diminui o tempo de latência. Entretanto, os alcaloides puros não alteram as latências de fuga. Os alcaloides (+)-11-R-hidroxieritravina, (+)-eritravina (2) e (+)-11-R-hidroxierisotrina são, em parte, responsáveis pelos efeitos ansiolíticos do extrato das inflorescências de *E. mulungu* (25).

Flausino e colaboradores (2007) (8) avaliaram a atividade ansiolítica do extrato hidroalcoólico das inflorescências de *E. mulungu* e de (+)-11- $\alpha$ -hidroxieritravina, (+) - eritravina, e (+)-11- $\alpha$ -hidroxierisotrina, compostos obtidos a partir de extrato hidroalcoólico. As substâncias teste foram administradas por via oral, em dose única, a camundongos Swiss, nas concentrações de 100, 200, 400 mg/ Kg de extrato hidroalcoólico, 3 e 10 mg/ Kg de alcaloides isolados. Diazepan (2 mg/ Kg) foi usado como controle positivo. O ensaio de labirinto em cruz foi empregado, observando como índices de ansiedade, a porcentagem de entradas nos braços abertos e o tempo de permanência nos braços abertos, sendo o número total de entradas nos braços fechados usado como medida de atividade locomotora. Foi utilizado também o ensaio de transição claro e escuro, avaliando o tempo de permanência no compartimento iluminado e número de cruzamentos entre os dois compartimentos (claro e escuro). Estes autores verificaram que no modelo de transição claro e escuro, o extrato hidroalcoólico, a eritravina (3 e 10 mg/ Kg) e (+)-11- $\alpha$ -hidroxieritravina (10 mg/ Kg) aumentaram o tempo de permanência dos animais no compartimento iluminado e (+)-11- $\alpha$ -hidroxieritravina (3 mg/ Kg) aumentou o número de transições entre os compartimentos do sistema, sugerindo um efeito ansiolítico destes alcaloides. Em relação à (+)-11- $\alpha$ -hidroxierisotrina não foi observada qualquer alteração de resposta comportamental com as doses utilizadas (3 e 10 mg/ Kg). Uma vez que a administração oral do extrato hidroalcoólico de *E. mulungu* (100-400 mg/ Kg) não alterou as medidas convencionais de ansiedade no labirinto elevado em cruz, este modelo animal não foi escolhido para avaliar as propriedades ansiolíticas dos alcaloides isolados. Estes resultados sugerem que os alcaloides eritravina e (+)-11- $\alpha$ -hidroxieritravina são responsáveis pelos efeitos ansiolíticos do extrato hidroalcoólico de *E. mulungu* observado no ensaio de transição claro e escuro (8).

Onusic e colaboradores (2002) (11) avaliaram a atividade ansiolítica do extrato hidroalcoólico seco das inflorescências de *E. mulungu* administrado em ratos Wistar por via oral em dose única, nas concentrações de 100, 200 e 400 mg/ Kg. Diazepan (4 mg/ Kg) foi empregado como controle positivo. A atividade ansiolítica foi verificada pelos ensaios de labirinto elevado em T, observando as medidas de esquiva inibitória (latência basal, esquivas

1, 2, 3) e medidas de fuga, este ensaio foi seguido pela atividade locomotora em arena, onde mediu-se o número de cruzamentos das arenas e número de levantamentos; teste de transição claro e escuro verificando o tempo no compartimento iluminado e número de cruzamentos entre os dois compartimentos; e este de odor de gato observando o número de contatos com a roupa tendo o odor do gato e tempo gasto nos compartimentos de comida. Onusic e colaboradores (2002) (11) concluíram que a dose de 200 mg/ Kg reduziu o tempo de latência de forma similar ao diazepam, sem alteração na fuga. O mesmo tratamento aumentou o número de transições claro-escuro e o tempo de permanência no compartimento iluminado. Além disso, a dose de 400 mg/ Kg também aumentou o tempo de permanência no compartimento iluminado. Nenhuma alteração de comportamento foi observada no ensaio em arena, assim como no ensaio de odor de gato (11).

Onusic e colaboradores (2003) (13) avaliaram também a atividade ansiolítica do extrato hidroalcoólico seco das inflorescências de *E. mulungu* administrado a ratos Wistar por 9 dias consecutivos no ensaio de labirinto em T elevado e 14 dias no ensaio de transição claro e escuro e teste de odor de gato. O extrato foi administrado por via oral nas concentrações de 50, 100 e 200 mg/ Kg. Diazepam (4 mg/ Kg) foi empregado como controle positivo. A atividade ansiolítica foi verificada pelos ensaios de labirinto elevado em T, observando as medidas de esquiva inibitória (latência basal, esquivas 1, 2, 3) e medidas de fuga, este ensaio foi seguido pela atividade locomotora em arena, onde mediu-se o número de cruzamentos das arenas e número de levantamentos; teste de transição claro e escuro verificando o tempo no compartimento iluminado e número de cruzamentos entre os dois compartimentos; e este de odor de gato observando o número de contatos com a roupa tendo o odor do gato e tempo gasto nos compartimentos de comida. Foi verificado que o extrato agiu de forma semelhante ao controle diazepam. Assim, a administração oral crônica do extrato nas doses de 50, 100, e 200 mg/ Kg comprometeu a esquiva inibitória, sem alterar a atividade locomotora. O extrato na concentração de 50 mg/ Kg aumentou o tempo gasto pelos animais no compartimento iluminado e o número de transições entre compartimentos no modelo de transição claro/escuro. Diazepam e extrato não alteraram as medições realizadas no teste de odor de gato. Além disso, ao contrário de diazepam, o tratamento crônico com o extrato nas três doses administradas também afetou a fuga unidirecional no labirinto em T. Onusic e colaboradores (2003) sugerem que a administração crônica do extrato exerce efeitos ansiolíticos como em comportamentos defensivos relacionados à ansiedade generalizada e transtorno do pânico (13).

Santos Rosa e colaboradores (2012) (27) avaliaram a atividade ansiolítica de erisotrina obtida a partir de extrato hidroalcoólico das flores de *E. mulungu*. A erisotrina foi administrada a ratos, em dose única, por via intracerebroventricular através de uma cânula implantada, nas doses de 0,5 a 3 µg/ mL para teste de ansiedade, 0,5, 1,5 e 3 µg/ mL no ensaio de campo aberto. Como controle positivo foi utilizado diazepam (2 mg/ Kg, I.P.) em todos os ensaios. O teste de ansiedade foi avaliado pelos ensaios de labirinto em cruz elevado, sendo observados o número de entradas nos braços aberto, o tempo gasto nos braços abertos e as entradas de braços fechados; pelo teste de transição claro/escuro, verificando o número de transições e tempo gasto no lado iluminado; e pelo ensaio de campo aberto circular, verificando o número de cruzamentos dos campos, “arranhamentos” da face e número de levantamentos. Erisotrina induziu um aumento no número de entradas, mas não no tempo despendido nos braços abertos do labirinto em cruz elevado. Não houve alteração na escolha dos campos claro-escuro ou nos testes em campo aberto. Os resultados descrevem um alcaloide com atividade ansiolítica suave que pode ser considerado bem tolerado, uma vez que não alterou o comportamento geral dos animais nas doses utilizadas (27).

#### 4.3.2.2.4 Atividade depressora do SNC

Vasconcelos e colaboradores (2004) (23) avaliaram a atividade sobre o sistema nervoso central do extrato hidroalcoólico das cascas do caule de *E. mulungu*. Estes autores utilizaram os testes de labirinto em cruz elevado, campo aberto (arena) e rota rod. A administração do extrato foi via oral e intraperitoneal, em dose única, nas concentrações de 200, 400 e 800 mg/ Kg V.O., administrado 1 hora antes dos ensaios e 200 e 400 mg/ Kg I.P., administrado 30 minutos antes dos ensaios a camundongos machos Swiss. No ensaio de labirinto em cruz, foi levado em consideração o número de entradas e o tempo de permanência nos braços abertos e fechados. Para o ensaio de campo aberto, considerou-se o número de cruzamentos dos campos, o número de “arranhamentos” da face com as patas dianteiras e o número de levantamentos. No teste de rota rod foi avaliado o número de quedas e tempo de permanência no aparelho. Vasconcelos e colaboradores (2004) (23) observaram redução da atividade locomotora no teste de campo aberto, após o tratamento intraperitoneal com todas as doses, mas apenas com a dose mais elevada após administração oral. Além disso, a administração por via oral e intraperitoneal do extrato diminuiu a incidência de levantamentos e “arranhamentos” da face com as patas dianteiras. Houve redução do número de entradas nos braços abertos e fechados do labirinto elevado, mais foram observados após a administração da dose mais elevada (800 mg/ g), esse efeito pode ser devido a diminuição da

atividade locomotora. O extrato não afetou a coordenação motora no teste de rota rod. Os autores concluem que o extrato apresentou efeitos depressores sobre o SNC, o que corrobora o uso popular desta espécie como tranquilizante na medicina popular brasileira (23).

Ribeiro e colaboradores (2006) (26) relataram a atividade antidepressiva do extrato hidroalcoólico liofilizado das inflorescências de *E. mulungu* utilizando o ensaio de nado forçado, seguido de campo aberto. O extrato foi administrado por via oral a ratos Wistar machos, em dois tratamentos: A) administrado 1 hora antes, dose única e B) administrado por 21 dias. No tratamento A as doses empregadas foram de 100, 200 e 400 mg/ Kg de extrato e no tratamento B (21 dias) as doses foram de 50, 100 e 200 mg/ Kg de extrato. Foi utilizado imipramida (20 mg/ Kg) como controle positivo. Foram levados em consideração, os seguintes parâmetros: tempo de nado, tempo para emergir e o tempo gasto na imobilidade (flutuante) no ensaio de nado forçado; e número de cruzamentos e levantamento no ensaio de campo aberto. Estes autores observaram que em ambos os tratamentos não foram detectadas alterações significativas nos principais parâmetros do nado forçado e não mostrou tendência de comprometimento motor. Ribeiro e colaboradores (2006) (26) concluem que os resultados encontrados em seu estudo sugerem ausência de efeito antidepressivo da planta (26, 38).

#### 4.3.2.3 Ensaio *ex vivo*

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### 4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

#### 4.4.1 Fase I

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### 4.4.2 Fase II

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### 4.4.3 Fase III

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### 4.4.4 Fase IV

Fiss e colaboradores (2006) realizaram um estudo clínico multicêntrico, fase IV, prospectivo, randomizado, mascarado, comparativo, multidisciplinar de um medicamento comercial com mistura de plantas, comprimido e solução oral, contendo: *Passiflora alata*, *Crataegus oxyacantha* L. e *Erythrina mulungu* indicado para o tratamento de ansiedade (medicamento A). O estudo foi comparado com outro medicamento em associação contendo plantas medicinais: comprimido e solução oral contendo: *Passiflora incarnata*, *Crataegus oxyacantha* L. e *Salix alba* L (medicamento B). Neste estudo, 96 pacientes ambulatoriais que apresentavam sintomas físicos e psicológicos de ansiedade, com um escore acima de 18 e abaixo de 24 na Escala de Hamilton para Ansiedade. Os pacientes apresentavam idade entre 18 e 75 anos e boa saúde física, além de ser realizada a avaliação clínica. Os caucasianos (77%) predominaram seguidos de negros (11,5%) e mulatos (11,5%). Cerca de 79,2% eram do sexo feminino. Havia predominância de jovens entre 18-36 anos. Os pacientes foram alocados de forma randomizada nos diferentes grupos. Grupo A: 27 pacientes tratados com comprimidos do medicamento A. Grupo A': 22 pacientes tratados com solução oral do medicamento A. Grupo B: 23 pacientes tratados com comprimidos do medicamento B. Grupo B': 24 pacientes tratados com solução oral do medicamento B. Avaliação da eficácia foi determinada pela melhora da ansiedade pela escala de Hamilton, pela avaliação da tolerabilidade, observando os eventos adversos. O medicamento A comprimidos apresentou mais casos com melhora excelente dos sintomas do que o medicamento B comprimidos, porém não houve significância estatística entre os dois grupos. Os pacientes tratados com medicamento A solução apresentaram melhora significativa dos sintomas em relação aos do medicamento B solução, porém sem significância estatística. Os eventos adversos ocorridos no estudo, aconteceram em pacientes que tomaram a forma farmacêutica comprimidos e a maioria em pacientes que tomaram medicamento B (9 casos). Nos casos de eventos adversos em que a relação com a droga era possível ou provável o diagnóstico foi sonolência. Tiveram eventos adversos em duas visitas, três pacientes e os diagnósticos foram diarreia, sonolência, náusea e poliúria, com severidade de leve a moderada (37).

#### 4.4.5 Estudos observacionais

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### 4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

A maioria dos estudos pré-clínicos descrevem atividades relacionadas ao sistema nervoso central (SNC) tais como anticonvulsivante, ansiolítica e antidepressiva de extratos das cascas ou das inflorescências desta planta. Contudo, sua eficácia não é demonstrada em nenhum estudo clínico. *E. mulungu* estava descrita na RDC 10 de 2010 que dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à ANVISA, já revogada, com indicação para uso adulto em quadros leves de ansiedade e insônia, como calmante suave (40).

##### **4.5.1 Vias de Administração**

Via oral (40).

##### **4.5.2 Dose Diária**

Uma (1) xícara de chá de 2 a 3 vezes ao dia do decocto das cascas de *E. mulungu* por via oral (40).

##### **4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)**

Utilizar 1 xícara de chá, de 2 a 3 vezes ao dia, do decocto das cascas de *E. mulungu* por via oral, não ultrapassando por mais de 3 dias seguidos (40).

##### **4.5.4 Período de Utilização**

Período de, no máximo, 3 dias seguidos (40).

##### **4.5.5 Contra Indicações**

Panizza e colaboradores (2012) recomendam a não utilização do decocto das cascas de *E. mulungu* durante a gravidez e lactância (35).

#### **4.5.6 Grupos de Risco**

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### **4.5.7 Precauções de Uso**

A RDC 10/10, já revogada, apresentava a recomendação de não ultrapassar o consumo por mais de 3 dias seguidos do chá das cascas de *E. mulungu* por via oral (40).

#### **4.5.8 Efeitos Adversos Relatados**

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### **4.5.9 Interações Medicamentosas**

##### 4.5.9.1 Descritas

Panizza e colaboradores (2012) relatam a necessidade de monitorar o uso concomitante do decocto das cascas de *E. mulungu* com psicotrópicos, anti-histamínicos, betabloqueadores e hipoglicemiantes (35).

##### 4.5.9.2 Potenciais

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

#### **4.5.10 Informações de Superdosagem**

##### 4.5.10.1 Descrição do quadro clínico

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

##### 4.5.10.2 Ações a serem tomadas

Informação não encontrada na literatura pesquisada.





## 5 INFORMAÇÕES GERAIS

### 5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS /FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

As formas farmacêuticas descritas que apresentam *E. mulungu* em sua composição inclui solução oral, cápsulas (15) e comprimidos (37).

### 5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

A busca no site da Anvisa em 09/06/2015 apresentou 15 produtos contendo *Erythrina mulungu* em associação com outras plantas medicinais. Nenhum registro encontra-se válido no momento e não há registro para medicamentos fitoterápicos contendo apenas *E. mulungu* (41).

### 5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Informação não encontrada na literatura pesquisada.

### 5.4 ROTULAGEM

Deve seguir as orientações constantes na RDC 71/2009, que estabelece as regras para rotulagem de medicamentos (42).

### 5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

A espécie *E. mulungu* possui monografia oficial na Farmacopeia Brasileira 1ª edição, onde há descrição macroscópica e microscópica das cascas (20) .

### 5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

As buscas por patentes foram realizadas utilizando-se a nomenclatura botânica da espécie nas seguintes organizações: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) e European Patent Office (EPO), United States Patent and Trademarks (USPTO), World Intellectual Property Organization (WIPO) e Japanese Patente Office (JPO).

As patentes consideradas para esta monografia, relacionadas ao uso medicamentoso, estão listadas nas tabelas 1 a 3.

Tabela 1 - Patentes solicitadas para a espécie *Erythrina mulungu* no banco de dados WIPO (43)

<b>Número do depósito</b>	<b>Data de depósito</b>	<b>Título</b>
PCT/US2007/072982	10/01/2008	Energy enhancing formulation
4572898	20/06/2000	Hair tonic
8871997	06/10/1998	Tyrosinase inhibitor

Tabela 2 - Patentes solicitadas para a espécie *Erythrina mulungu* no banco de dados EPO (44)

<b>Número do depósito</b>	<b>Data de depósito</b>	<b>Título</b>
JP19980345728 19981204	20/06/2000	Hair tonic
JP19970088719 19970324	06/10/1998	Tyrosinase inhibitor

Tabela 3 - Patentes solicitadas para a espécie *Erythrina mulungu* no banco de dados JPO (45)

<b>Número do depósito</b>	<b>Data de depósito</b>	<b>Título</b>
10-345728	04/12/1998	Hair tonic
09-088719	24/03/1997	Tyrosinase inhibitor

## 5.7 DIVERSOS

Uma análise de quatro espécies de *Erythrina* (*E. mulungu*, *E. corallodendron* L., *E. speciosa* Andrews e *E. velutina*) revela que o uso destas diferentes espécies não interfere com os resultados desejados pelo usuário, desde que todas elas apresentem alcaloides responsáveis pelos efeitos hipnótico e sedativo (39).

## REFERÊNCIAS

1. TROPICOS. Missouri botanical garden 2014 [cited 2014 18/02/2014]. Available from: <http://www.tropicos.org>.
2. **Lista de Espécies da Flora do Brasil** Jardim Botânico do Rio de Janeiro 2014 [18/02/2014]. Available from: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2012/index>.
3. Brasil. RDC 64 -Lista das Denominações Comuns Brasileiras – DCB. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.; 2012.
4. IPNI. The International plant name index 2005 [cited 2014 18/02/2014]. Available from: <http://www.ipni.org/ipni/plantnamepage.do>.
5. De Lima MRF, De Souza Luna J, Dos Santos AF, De Andrade MCC, Sant'Ana AEG, Genet JP, et al. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*. 2006;105(1-2):137-47.
6. Pereira Feitosa LG, Guaratini T, Callegari Lopes JL, Lopes NP, Bizaro AC, da Silva DB. APPLICATION OF ELECTRON IONIZATION MASS SPECTROMETRY FOR MULUNGU ALKALOID ANALYSIS. *Quimica Nova*. 2012;35(11):2177-U101.
7. de Oliveira MSG, Aquino AB, da Silva DL, Aquino PGV, Santos MS, Porfirio APR, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extracts and fractions from *Erythrina mulungu*. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2011;22(1):157-61.
8. Flausino Jr OA, Pereira AM, Bolzani VDS, Nunes-De-Souza RL. Effects of erythrinian alkaloids isolated from *Erythrina mulungu* (Papilionaceae) in mice submitted to animal models of anxiety. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2007;30(2):375-8.
9. De Bona AP, Universidade Federal do Espírito Santo V, Brasil, Batitucci MCP, Universidade Federal do Espírito Santo V, Brasil, Andrade MA, Universidade Federal do Pará B, et al. Phytochemical and mutagenic analysis of leaves and inflorescences of *Erythrina mulungu* (Mart. Ex Benth) through micronucleus test in rodents. *Rev bras plantas med*. 2012;14(2):344-51.
10. Flausino Junior OA. Análise fitoquímica e estudo biomonitorado de *Erythrina mulungu* (Leguminosae - Papilionaceae) em camundongos submetidos a diferentes modelos animais de ansiedade [text]. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2006.
11. Onusic GM, Nogueira RL, Pereira AMS, Viana MB. Effect of acute treatment with a water-alcohol extract of *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2002;35(4):473-7.
12. Setti-Perdigao P, Serrano MAR, Flausino Jr OA, Bolzani VS, Guimaraes MZP, Castro NG. *Erythrina mulungu* alkaloids are potent inhibitors of neuronal nicotinic receptor currents in mammalian cells. *PLoS ONE*. 2013;8(12).
13. Onusic GM, Nogueira RL, Pereira AMS, Flausino Jr OA, Viana MDB. Effects of chronic treatment with a water-alcohol extract from *Erythrina mulungu* on anxiety-related responses in rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2003;26(11):1538-42.
14. Guaratini T, Silva DB, Bizaro AC, Sartori LR, Humpf HU, Lopes NP, et al. In vitro metabolism studies of erythraline, the major spiroalkaloid from *Erythrina verna*. *BMC Complement Altern Med*. 2014;14(1):61.
15. De Mello FB, Langeloh A, De Mello JRB. Pre-clinic toxicity of a phytoterapic containing *Passiflora alata*, *Erythrina mulungu*, *Leptolobium elegans* and *Adonis vernalis*. *Latin American Journal of Pharmacy*. 2007;26(2):191-200.
16. Proenca GV, Silva MG, Sabha M, Vila MMDC, Gerenutti M. Toxicological effects of *erythrina mulungu* mart. on the reproductive performance of pregnant rats. *Pharmacologyonline*. 2012;2:23-8.

17. Rambo DF, Vignoli-Silva M, Dresch RR, Biegelmeyer R, Passos CS, Moreno PRH, et al. Morphoanatomical identification and physicochemical parameters of the drug *Erythrina verna* Vell. Trunk bark. *Boletim Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas*. 2013;12(3):243-56.
18. Souza JBPD. Tecnologia analítica baseada na pirólise acoplada a cromatografia gasosa/espectrometria de massa para caracterização de extratos de *Erythrina mulungu* Linné, *Matricaria chamomilla* Linné, E *Passiflora alata* Curtis. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba; 2007.
19. Oliveira MSGd. Estudo fitoquímico e avaliação antinociceptiva e anti-inflamatória de *Erythrina mulungu* (Fabaceae). Universidade Federal de Alagoas; 2009.
20. Brasil. Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil. 1º ed. São Paulo: Nacional; 1926.
21. Patocka J. Mulungu - Anxiolytics from an amazonian rainforest. *Psychiatrie*. 2009;13(2-3):89-91.
22. Vasconcelos SMM, Sales GTM, Lima N, Lobato RFG, Macedo DS, Barbosa-Filho JM, et al. Anti-inflammatory activities of the hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *E. Mulungu* in mice. *Brazilian Journal of Pharmacognosy*. 2011;21(6):1155-8.
23. Vasconcelos SM, Macedo DS, de Melo CT, Paiva Monteiro A, Rodrigues AC, Silveira ER, et al. Central activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in mice. *J Pharm Pharmacol*. 2004;56(3):389-93.
24. Faggion SA, Cunha AOS, Fachim HA, Gavin AS, dos Santos WF, Pereira AMS, et al. Anticonvulsant profile of the alkaloids (+)-erythravine and (+)-11-(alpha)-hydroxy-erythravine isolated from the flowers of *Erythrina mulungu* Mart ex Benth (Leguminosae-Papilionaceae). *Epilepsy and Behavior*. 2011;20(3):441-6.
25. Otavio Flausino J, Santos LdÁ, Verli H, Pereira AM, Bolzani VdS, Nunes-de-Souza RL. Anxiolytic Effects of Erythrinian Alkaloids from *Erythrina mulungu*. *Journal of Natural products*. 2007;70(1):48-53.
26. .
27. Rosa DS, Faggion SA, Gavin AS, de Souza MA, Fachim HA, dos Santos WF, et al. Erysothrine, an alkaloid extracted from flowers of *Erythrina mulungu* Mart. ex Benth: Evaluating its anticonvulsant and anxiolytic potential. *Epilepsy & Behavior*. 2012;23(3):205-12.
28. Vasconcelos SM, Lima NM, Sales GT, Cunha GM, Aguiar LM, Silveira ER, et al. Anticonvulsant activity of hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu*. *J Ethnopharmacol*. 2007;110(2):271-4.
29. Vasconcelos SM, Reboucas Oliveira G, Mohana de Carvalho M, Rodrigues AC, Rocha Silveira E, Maria Franca Fonteles M, et al. Antinociceptive activities of the hydroalcoholic extracts from *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in mice. *Biol Pharm Bull*. 2003;26(7):946-9.
30. Lorenzi H, Matos FJA. *Plantas Mediciniais no Brasil*. Odessa2002.
31. Saragiotto MH, Leitao Filho H, Marsaioli AJ. Erysothrine-N-oxide and erythartine-N-oxide, two novel alkaloids from *Erythrina mulungu*. *Canadian Journal of Chemistry*. 1981;59(18):2771-5.
32. Brasil. Farmacopeia Brasileira. In: ANVISA, editor. 5 ed. Brasília2010.
33. WHO. *Quality Control Methods for Herbal Materials*. Geneva: World Health Organization; 2011.
34. *Pharmacopoeia E. European Pharmacopoeia*. 6º ed. Strasbourg: European Directorate for Quality Medicines; 2008.
35. Panizza ST, Veiga RdS, Almeida MCd. *Uso Tradicional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos*. São Paulo: CONBRAFITO; 2012.

36. Anvisa. Farmacopeia Brasileira, volume 1. 5ª Ed ed. Brasília: ANVISA/FIOCRUZ; 2010. 548 p.
37. Fiss E, Guelere Paris E, De Castro Brandao D, Ghorayeb N. Passiflora, Crataegus and Erythrina combination efficacy and tolerability clinical evaluation compared to Passiflora, Crataegus and Salix combination in the treatment of patients suffering from insomnia and mild anxiety. *Revista Brasileira de Medicina*. 2006;63(9):489-96.
38. Viana M, Ribeiro MD, Onusic GM. Effects of Erythrina velutina and Erythrina mulungu in rats submitted to animal models of anxiety and depression. *European Neuropsychopharmacology*. 2005;15:S527-S8.
39. Rodrigues E, Tabach R, Galduróz JCF, Negri G. Plants with possible anxiolytic and/or hypnotic effects indicated by three Brazilian cultures — Indians, Afro-Brazilians, and river-dwellers. 2008;35:549–95.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 10 de 10 de março de 2010. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2010.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) 2015. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>.
42. Brasil. RDC nº 71, DE 22 DE DEZEMBRO DE 2009. Estabelece regras para a rotulagem de medicamentos. . Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2009.
43. World Intellectual Property Organization [Internet]. 2014 [cited 15 de novembro de 2015]. Available from: <http://patentscope.wipo.int/search/en/structuredSearch.jsf>.
44. European Patent Office [Internet]. 2014 [cited 15 de novembro de 2014]. Available from: <http://www.epo.org/>.
45. japan patent Office [Internet]. 2014 [cited 15 de novembro de 2014]. Available from: [www.jpo.go.jp/](http://www.jpo.go.jp/).