



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA

LAILSON SUELISSON DE ALMEIDA SILVA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DE *Erythrina velutina* (MULUNGU) NA
ANSIEDADE E INSÔNIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

CUITÉ – PB

2020

LAILSON SUELISSON DE ALMEIDA SILVA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DE *Erythrina velutina* (MULUNGU) NA
ANSIEDADE E INSÔNIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito indispensável para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ-PB

2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE

S586p Silva, Lailson Suelisson de Almeida.

Potencial terapêutico de Erythrina velutina (mulungu) na ansiedade e insônia: uma revisão da literatura. / Lailson Suelisson de Almeida Silva. – Cuité: CES, 2020.

40 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2020.

Orientadora: Dr^a. Júlia Beatriz Pereira de Souza .

1. Erythrina velutina. 2. Ansiedade. 3. Insônia. 4. Potencial terapêutico. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU: 633.88

LAILSON SUELISSON DE ALMEIDA SILVA

**POTENCIAL TERAPÊUTICO DE *Erythrina velutina* (MULUNGU) NA
ANSIEDADE E INSÔNIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito indispensável para a obtenção do título de bacharel em Farmácia.

Aprovado em 08/12/2020.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza
Orientadora – UFCG

Prof.^a. Dr.^a. Francinalva Dantas de Medeiros
Examinador – UFCG

Francisco Patricio de Andrade Júnior
Examinador – UFCG

Este trabalho é dedicado à minha mãe, Sânzia, todo esforço e empenho são a ela, amigos, familiares e professores, a todos que me deram apoio e incentivo para realizar esse sonho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, por diante de muitas dificuldades e adversidades, sempre renovar e fortalecer minhas energias, para seguir em frente.

Gostaria de agradecer a minha mãe, Maria Sânzia Nascimento de Almeida, por sempre estar ao meu lado me trazendo todo amor e calma do mundo, sendo a maior incentivadora a realização desse sonho. A minha vó Ana Laurentino “in memoriam” a qual onde estiver sempre estará ao meu lado. A minha irmã Lenizia Suelida de Almeida Silva e sobrinha Leticia Dariele, meus avos Eurilio Martins, João Celestino e Maria das Neves.

A Waldínea Cosme de Oliveira, minha namorada, companheira e confidente, o qual a vida acadêmica me presenteou, sempre ao meu lado compartilhando e construindo nossos sonhos.

Agradecer a minha orientadora Júlia Beatriz Pereira de Souza, a qual depositou confiança e por ter acreditado no meu potencial, e me ensinou que a paciência e calma é sempre o melhor caminho.

Aos professores que me repassaram conhecimento e também virtudes a seguir na vida como farmacêutico, Francinalva Medeiros, Maria Emília Menezes, Francisco Castro, Renner Leite, Willy Araújo, Fernando Oliveira.

Aos meus amigos que o curso trouxe para a minha vida, Isabel Almeida, Italy Aciole, Talia Henrique, Gyordan Henrique, Ana Quelma, Luiz Joardan, Milena Alves. Aos amigos que sempre me apoiaram e torceram por mim, Isaque Jamil, Izael Araujo, Francinaldo Araujo, Alaete Silva, Derick Bezerra, Walmir Morais, Sandro Almeida.

RESUMO

A *Erythrina velutina* (*mulungu*), está presente amplamente no uso popular em formas de garrafadas ou extratos hidroalcoólicos, por apresentar efeito psicoativos associados diretamente a ansiedade e insônia, atualmente a *Erythrina* está associada a formulações fitoterápicas com *Valeriana* sp e *Passiflora* sp. Diante disso este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre atividades ansiolíticas e sedativas da *Erythrina*, a partir de bancos de dados eletrônicos (*Medline, Lilacs, Scielo, Google Acadêmico*) e dos comitês nacionais e internacionais de saúde, utilizando descritores pré-estabelecidos, no período de publicação de 2000 a 2019. Foram encontrados 43 trabalhos dos quais 7 foram avaliados e utilizados. Os resultados demonstraram que o mecanismo de ação pode ser comparado ao de fármacos usuais no tratamento da ansiedade e insônia, contudo, com menos efeitos colaterais e dependência. Em estudos *in vivo* se mostra eficaz a partir dos alcaloides eritravina e 11-hidroxi-eritravina, evidenciando seu potencial farmacológico, apresentando-se como forte opção para futuros fitoterápicos do sistema nervoso central. Os estudos evidenciam que os alcaloides eritravina e 11-hidroxi-eritravina são principais responsáveis pelo controle da ansiedade e insônia em testes pré-clínicos *in vivo*. Mostrando assim que a *Erythrina velutina* é considerada como promissora para novos fitoterápicos, embora necessite estudos clínicos que confirmem sua eficácia.

Palavras-chaves: *Erythrina velutina*, ansiedade, insônia, potencial terapêutico.

ABSTRACT

Erythrina velutina (mulungu), is widely present in popular use in bottle forms or hydroalcoholic extracts, for having a relaxing effect directly associated with anxiety and insomnia, currently *Erythrina* is associated with formulations such as *Valeriana* sp and *Passiflora* sp. In *in vivo* studies, it is effective from the alkaloids erythravine and 11-hydroxy-erythravine, showing its pharmacological potential, presenting itself as a strong option for future herbal medicines of the central nervous system. Therefore, this study aimed to carry out a bibliographic review on anxiolytic and sedative / hypnotic activities of *Erythrina*, using electronic databases (Medlyne, Highwire, Scielo, Scholar google) national and international health committees, using pre-defined descriptors. established in the publication period from 2000 to 2019. 43 studies were found, of which 9 were evaluated and used. The results demonstrated that the mechanism of action can be compared to that of usual drugs in the treatment of anxiety and insomnia, however, with less side effects and dependence. Studies show that the alkaloids erythravine and 11-hydroxy-erythravine are mainly responsible for activities in the control of *in vivo* anxiety and insomnia in preclinical *in vivo* tests. Thus showing that *Erythrina velutina* is considered as promising for new herbal medicines, although clinical studies are needed to confirm its effectiveness.

Keywords: *Erythrina velutina*, anxiety, insomnia, therapeutic potential.

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1 - Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal	13
Figura 2 - <i>Erythrina velutina</i> (Planta, flores e fruto)	20
Figura 3 – Quadro com número de dados	25
Figura 4 - Flavonoides presentes em plantas do gênero <i>Erythrina</i>	26
Figura 5 - Alcaloides presentes em plantas do gênero <i>Erythrina</i>	27
Figura 6 - Teste de labirinto em cruz elevado	28
Quadro 1 - Principais fármacos para o distúrbio de ansiedade	15
Quadro 2 - Principais fármacos usados no tratamento de insônia	17
Quadro 3 - Artigos utilizados, objetivos e seus principais resultados	24

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral.....	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	12
3.1 Ansiedade	12
3.1.1 Fisiopatologia da ansiedade.....	13
3.2 Insônia	14
3.3 Manejo clínico da ansiedade e da insônia.....	15
3.3 Plantas medicinais e Fitoterapia	18
3.4 Uso de plantas para o controle da ansiedade e insônia	19
3.5 Mulungu	20
4 METODOLOGIA.....	22
4.1 Delineamento da pesquisa.....	22
4.2 Critérios de inclusão e exclusão.....	22
4.3 Fontes de informação	22
4.4 Estratégia de busca	22
4.5 Extração de dados.....	23
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO.....	32
REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

Atualmente existe um grande número de plantas medicinais cujo potencial terapêutico tem sido estudado em uma variedade de modelos animais, e cujos mecanismos de ação tem sido investigado através de ensaios neuroquímicos. Estes estudos têm providenciado informações úteis para o desenvolvimento de novos fitoterápicos a partir dessas plantas para o tratamento dos distúrbios da ansiedade.

A ansiedade é um dos sintomas mais comuns associados ao estilo de vida moderno. Em contrapartida, percebe-se o aumento pela procura de práticas integrativas e complementares como a fitoterapia para amenizar os desconfortos a ela associados (BORTOLUZZI, SCHMITT, MAZUR, 2020).

Trata-se de uma disfunção emocional que causa sérios prejuízos na vida de um sujeito, e passa a ser reconhecida como patológica quando são exagerados, desproporcionais em relação ao estímulo, ou qualitativamente distintos do que se observa como norma, interferindo assim na qualidade de vida, no conforto emocional ou no desempenho diário do indivíduo (MOURA, *et al.*, 2018).

A insônia pode ser conceituada de múltiplas maneiras “como um prisma”, pois pode ser observada por vários ângulos tendo sido definida por diferentes critérios diagnósticos nas últimas décadas e, muito além da definição universal de “dificuldade para dormir”, pode refletir o estado físico e psíquico de um indivíduo em sua maior abrangência (ABS; 2019). O sono desempenha um papel fundamental no bem-estar físico, psíquico e social dos indivíduos (ANCOLI-ISRAEL; BLIWISE; NORGOARD, 2011), e suas perturbações, nomeadamente a insônia, provocam problemas físicos que podem gerar consequências a longo prazo, caso não sejam devidamente detectadas e tratadas. O número de horas considerado reparador é diferente de pessoa para pessoa, podendo variar de sete ou oito horas de sono diárias (RENTE; PIMENTEL, 2004, *apud* GONÇALVES, 2012).

É considerada planta medicinal segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) toda planta ou partes da mesma que contenham as substâncias responsáveis pela ação terapêutica (BRASIL, 2017). De acordo com a Organização Mundial de Saúde, 80% da população mundial faz uso de algum tipo de planta medicinal. O uso dessas ervas é feito na maioria das vezes por adultos e idosos que buscam complementar o tratamento de uma doença crônica (RODRIGUES, 2000; CARNEIRO *et al.*, 2014).

A fitoterapia tem mostrado resultados positivos em casos de ansiedade, depressão e insônia, com a vantagem de produzirem menores efeitos colaterais (SAAD, *et al.*, 2016)

Plantas do gênero *Erythrina*, o qual possui mais de cem espécies, são popularmente usadas para acalmar a agitação, para a insônia e outros distúrbios do sistema nervoso (VASCONCELOS *et al.*, 2003; TEIXEIRA; MELO, 2006), destacam por produzirem alcalóides, flavanóides, isoflavanóides (GONÇALVES *et al.*, 2014). A espécie *Erythrina velutina* está amplamente disseminada no nordeste brasileiro (SILVA, 2012) tem suas folhas, frutos e cascas do caule utilizadas na medicina popular como sedativo e calmantes natural e a tinturadas cascas do caule é consumida para o tratamento de ansiedade e insônia (RAMOS *et al.*, 2020; FERREIRA *et al.*, 2021).

O efeito de uma planta medicinal é determinado pela forma a qual a espécie é usada, incluindo posologia e preparo (LEMNIS, 2016). Assim, para se ter uma garantia no uso desses fitoterápicos e remédios derivados deles é necessário não apenas medidas de controle, mas a realização de campanhas que visem informar a população de seus riscos e benefícios, e os profissionais de saúde devem ter educação contínua sobre esses elementos. Estudos com plantas medicinais, tem se tornado alternativas, e merecido cada vez mais atenção, devido às informações que fornecem a ciência (CARNEIRO *et al.*, 2014).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Realizar revisão da literatura integrativa sobre o potencial terapêutico da *Erythrina velutina* (Mulungu) na ansiedade e insônia.

2.2 Objetivos específicos

- Evidenciar o potencial terapêutico da *Erithrina Velutina* sobre a ansiedade e insônia, e
- montar um banco de dados, para fácil acesso aos resultados encontrados

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Ansiedade

A ansiedade, palavra derivada do grego *agkho* que significa estrangular, sufocar e oprimir, é caracterizada como um estado apreensivo ou amedrontador, de caráter subjetivo, acompanhado por alterações fisiológicas, cognitivas e emocionais, tais como: aumento da pressão arterial, aumento da frequência respiratória, pensamentos negativos, aumento do estado de vigília e inquietação (PRATT, 1992; BRANDÃO, 2001; VIANA, 2010; GRAEFF; GUIMARÃES, 2012).

Aproximadamente um terço da população mundial tende a, alguma vez na vida, desencadear algum transtorno de ansiedade. No período de 2005 a 2015, o número de casos de ansiedade cresceu 14,9%, no mundo, atingindo em média 264 milhões de pessoas, enquanto no Brasil, a prevalência dos transtornos de ansiedade constitui-se em mais de 9% da população, totalizando mais de 18 milhões de pessoas (OMS, 2017).

A ansiedade é uma das mais frequentes desordens psiquiátricas cuja etiologia depende de uma influência mútua entre predisposição individual e fatores ambientais. No Brasil, os transtornos ansiosos encontram-se entre os mais prevalentes diagnósticos psiquiátricos, sendo as mulheres mais afetadas que os homens (BRANDÃO, 2015). A ansiedade é considerada normal quando é manifestada por meio de respostas do organismo, e é considerada patológica quando a intensidade ou a frequência não corresponde aos motivos que a desencadeou, ou quando não há motivos aparentes. Quando ela traz sofrimento, desentendimento, prejuízo ao comportamento, fuga de situações importantes é caracterizada como doença (BULASMED, 2016).

O transtorno ansioso é definido como um quadro clínico cujas respostas emocionais e fisiológicas são desproporcionais aos estímulos ao qual o indivíduo foi exposto, de forma que este apresente um distúrbio de comportamento não relacionado com outras comorbidades (Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais da Associação Psiquiátrica Americana; DSM-5). O transtorno de ansiedade mais comum é o transtorno de ansiedade generalizada (TAG). De acordo com a DSM-5, indivíduos diagnosticados com TAG podem apresentar ansiedade excessiva em situações do dia-a-dia, sofrimento e prejuízo funcional consequente do distúrbio. Bem como sintomas físicos como distúrbios do sono, inquietação, tensão muscular, problemas gastrointestinais, sudorese, dores de cabeça crônicas (CONCEIÇÃO, 2018).

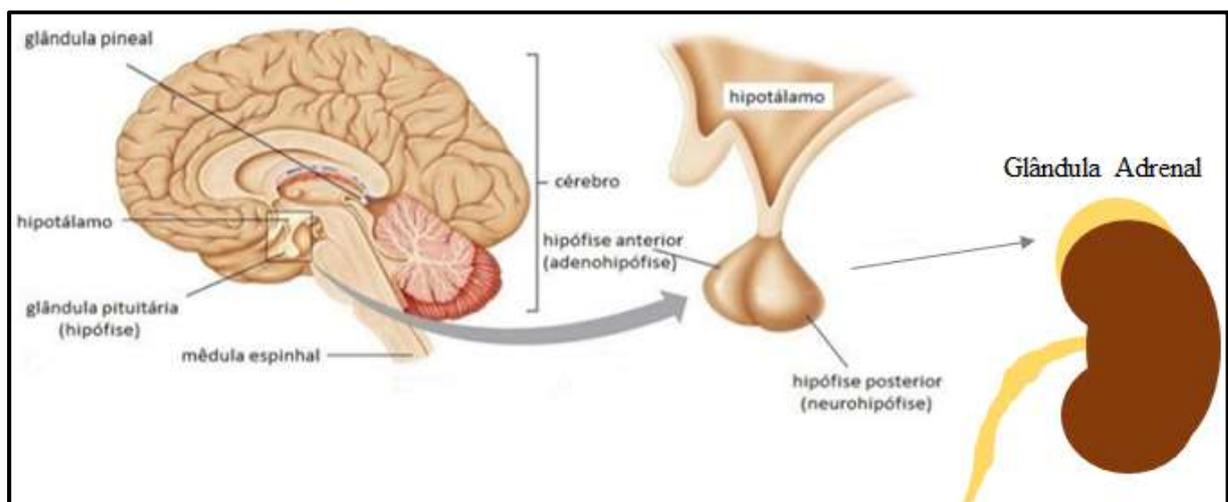
O TAG é caracterizado pela presença constante de sintomas de ansiedade sendo este motivado pela exposição frequente às circunstâncias em que a pessoa tenha medo de falhar ou

de ser avaliado, como desempenho em alguma atividade (BRÁS, 2010). Segundo Barlow (2000) o TAG pode ser originado a partir de dois fatores, sendo eles (i) biológico, quando já existe predisposição genética para desenvolvimento do transtorno; (ii) emocional, podendo ser ocasionado por estresse, depressão e luto. De acordo com o manual de diagnóstico e estatística dos transtornos mentais (DSM-V) (2013) os indivíduos com TAG, apresentam entre os sintomas mais comuns: boca seca, enjoos, aumento da frequência urinária, diarreia, suor excessivo, distúrbios do sono, dificuldade de deglutir e episódios depressivos (ALMEIDA 2017).

3.1.1 Fisiopatologia da ansiedade

A fisiopatologia da ansiedade apresenta elementos comuns com os da depressão, uma vez que ambas têm como um de seus elementos causais o desequilíbrio na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (*Hypothalamic-pituitary-adrenal* - HPA) (figura 1), porém cada uma apresenta particularidades. Os dois eixos neuroendócrinos envolvidos na etiologia da depressão, parecem mediar também os sintomas da ansiedade. Em pacientes com TAG o eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical (HPA) e os sistemas simpático adrenomedular estão hiperativados (GRAEFF; ZANGROSSI JUNIOR, 2010). O que pode levar a uma descompensação de atividades do sistema nervoso autônomo, explicando os sintomas físicos descritos pelos pacientes em crises de ansiedade. Bem como a elevação dos níveis de cortisol, que pode explicar a ativação constante de regiões ligadas ao pensamento introspectivo e mentalização, como os córtex cingulado anterior e pré-frontal dorso medial, descritas por estudos com pacientes com TAG e desregulação do sistema imunológico (PAULESU *et al*; 2009).

Figura 1 - Eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal



Fonte: Adaptado de BRAGA *et al.*, 2010

A ansiedade é um estado do funcionamento cerebral que está relacionado a problemas externos, que interferem no funcionamento de determinadas fibras nervosas que regulam o estado excitado do sistema nervoso central e gonadotrófico. Essa percepção ativa o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), gerando sintomas neurovegetativos, como taquicardia, aumento da respiração, tensão muscular e insônia, ativando sistemas cerebrais associados ao sistema de fuga/luta (BRAGA *et al.*, 2010).

3.2 Insônia

O sono é um estado essencial para a sobrevivência humana, tem como função fundamental a restauração corporal e mental, promovendo diferentes efeitos fisiológicos, como o processamento de vários tipos de memória. Diversos fatores podem interferir no período sono-vigília, dentre eles a privação do sono, presença de distúrbios mentais, efeitos de drogas no Sistema Nervoso Central (SNC), hábitos inadequados em relação ao sono como: horário irregular de ir deitar e execução de outras atividades no horário do período do sono, idade, patologias físicas e cognitivas, mudança de fuso horário e ritmo circadiano (COELHO *et al.*, 2010).

A qualidade do sono é de suma importância para a execução das funções orgânicas e cerebrais do organismo humano (PAMPOLIM, 2016). Essa importância do sono se dá porque nesse período o cérebro irá restabelecer suas condições, sendo a reposição de energia, equilíbrio metabólico, desenvolvimento físico e mental, que em falta acabam comprometendo a qualidade de vida (MARTINO, 2009).

Segundo a Classificação Internacional dos Transtornos de Sono (*International Classification of Sleep Disorders – ICSD*), em sua 3ª edição, insônia pode ser definida como dificuldade persistente para o início, duração, consolidação ou qualidade do sono, que ocorre a despeito de adequada oportunidade e circunstância para adormecer e que resulta em algum tipo de prejuízo diurno (AASM, 2014).

A insônia pode ser classificada como primária ou secundária. A insônia primária não tem associação com transtorno mental, nem se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância ou de uma condição médica. A insônia secundária, também conhecida como insônia comórbida, está associada ao transtorno mental, condição médica, efeito de medicação ou outro distúrbio do sono. No que se refere à duração, a insônia é considerada crônica quando os sintomas persistem por um período superior a um mês, e aguda quando está diretamente

relacionada à presença de um fator estressor e não ultrapassa período superior a três meses (MULLER, GUIMARÃES, 2007; PINTO-JUNIOR *et al.*, 2010).

Os distúrbios do sono trazem prejuízos no desempenho dos estudos, trabalho, nas relações familiares e sociais, além de estarem associados ao risco aumentado de acidentes (DA SILVA; COIMBRA; CARRARA, 2017).

3.3 Manejo clínico da ansiedade e da insônia

Constata-se que os transtornos de ansiedade apresentam prevalência significativa na sociedade, causam sofrimentos pessoais e encargos sociais e tendem a ser crônicos, se não tratados adequadamente (DE SOUSA; VEDANA; MIASSO, 2016).

Segundo Moraes; Madalena (2019), a terapia cognitivo-comportamental é considerada a mais eficaz no tratamento deste transtorno, com ganhos relativamente estáveis e dispondo de técnicas efetivas, obtendo uma resposta positiva ao tratamento farmacológico combinado, quando necessário.

A farmacoterapia é uma modalidade de tratamento eficaz nos transtornos de ansiedade, pois reduz os sintomas e melhora a qualidade de vida dos indivíduos (HOFMANN *et al.*, 2014).

Os principais fármacos para distúrbios relacionados com a ansiedade incluem os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs), inibidores da recaptação de serotonina-norepinefrina (IRSNs), benzodiazepínicos, a buspirona e antagonistas β -adrenérgicos (quadro 1) (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018).

Quadro 1 - Principais fármacos para o distúrbio de ansiedade

Classe	Exemplo	Mecanismo de Ação	Indicação de Tratamento	
			Agudo	Crônico
ISRS	Citalopram Fluoxetina Sertralina	Inibição seletiva da recepção de serotonina	-	X
IRSNs	Venlafaxina Duloxetina	Inibição da recaptação de serotonina-norepinefrina	-	X
Buspirona		Agonista parcial nos receptores 5-HT _{1A} de Serotonina Antagonista de D ₂ de Dopamina	Após tratamento Crônico	
Benzodiazepínicos	Diazepam Lorazepam	Receptores GABA _A	X	X
Antagonistas β -adrenérgicos	Propranolol Nadolol	Antagonistas β -adrenérgicos	Ansiedade de desempenho (medo de falar em público)	

Os ansiolíticos apresentam componentes que atuam no controle da ansiedade de pacientes com alterações de saúde associadas ao Sistema Nervoso Central (SNC), afetando suas emoções e comportamento (FÁVERO; SATO; SANTIAGO, 2017).

Os antidepressivos são recomendados como tratamento de primeira linha, e produzem resultados positivos, mas, usualmente, requerem cerca de quatro semanas para reduzir sintomas ansiosos. Entretanto, metade dos pacientes com prescrição de antidepressivos interrompe o tratamento medicamentoso nos primeiros seis meses, o que pode justificar a abandono da farmacoterapia no início do tratamento (KOEN; STEIN, 2011; COMBS, MARKMAN, 2014).

Os benzodiazepínicos produzem efeitos rápidos sobre a redução de sintomas ansiosos, podendo ser empregados no tratamento de transtornos de ansiedade de curta duração, contudo, o tratamento prolongado é contraindicado pelo risco de tolerância e dependência (NIELSEN; HANSEN; GÖTZSCHE, 2012, VINKERS; OLIVIER, 2012).

O tratamento da insônia pode iniciar-se por terapia cognitivo-comportamental, tratamento farmacológico ou associação dos dois. A terapia cognitivo-comportamental é considerada por várias sociedades médicas como tratamento padrão, sendo que os estudos comprovam a sua eficácia no tratamento da insônia sem ou com comorbidades e com manutenção a longo prazo dos seus efeitos. Esta compreende múltiplas estratégias, como controle de estímulo, restrição do sono, relaxamento, terapia cognitiva e intenção paradoxal (RIBEIRO, 2016).

De acordo com a Associação Brasileira do Sono (ABS, 2019) a estratégia de tratamento é realizada de forma farmacológica quanto por terapia cognitivo comportamental para insônia (TCC-I) são eficientes para insônia a curto prazo. Sendo priorizada como opção de primeira linha a TCC-I, pois apresenta resultados mais sólidos na resposta de médio e longo prazos e menores riscos de efeitos colaterais. A TCC-I apresenta vantagens em relação ao tratamento farmacológico pelo seu baixo risco de efeitos colaterais e manutenção dos resultados no longo prazo. Contudo existem três principais condições nas quais o tratamento farmacológico deve ser a escolha principal: impossibilidade de a acesso à TCC-I; não adesão à TCC-I; falha terapêutica da TCC-I. Quando a opção farmacológica for escolhida, o tratamento farmacológico visa ao aumento da quantidade e a melhora da qualidade de sono, a fim de atingir de um melhor funcionamento diurno e reverter uma eventual sonolência diurna.

A farmacoterapia deve ser considerada em situações agudas com necessidade de redução imediata dos sintomas. Os fármacos hipnóticos têm indicação no tratamento da insônia

quando os sintomas assumem caráter patológico. Os antidepressivos sedativos, apesar de comumente utilizados, não reúnem evidência da sua eficácia, com exceção da insônia associada a sintomas depressivos ou de ansiedade ou em pacientes com abuso de substâncias (RIBEIRO, 2016).

O tratamento farmacológico da insônia é baseado em como os fármacos atuam sobre as vias neurais que controlam o ciclo vigília-sono e as variáveis clínicas que o paciente apresenta (BACELAR, PINTO JR, 2019).

Fármacos sedativos diminuem a atividade, modera a excitação e acalma a pessoa que o recebe, enquanto um fármaco hipnótico produz sonolência e facilita o início e a manutenção do sono de forma que lembra o sono natural em suas características encefalográficas e do qual o indivíduo pode ser facilmente acordado (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018). Os principais medicamentos e respectivos mecanismos de ação estão listados no quadro 2.

Quadro 2 - Principais fármacos usados no tratamento de insônia

Classe	Exemplo	Mecanismo de ação	Indicação de tratamento
Antidepressivos sedativos	Trazodona Amitriptilina Mirtazapina	Antagonista de serotonina	Aumento da eficiência do sono em pacientes com sintomas depressivos
ASRBz	Zilpidem Zopiclona Eszopiclona	Agonistas seletivos de receptores benzodiazepínicos e GABA _A	Tratamento de insônia aguda
Benzodiazepínicos	Lorazepam Bromazepam	Seletores do receptor GABA _A	Tratamento de insônia crônica
Antipsicóticos	Quetiapina Olanzapina	Antagonista de H ₁ e serotonina	Insônia relacionada a doenças psiquiátricas
Agonistas melatoninérgicos	Rameltona Agomelatina Melatonina	Agonista melatoninérgico	Manutenção do sono
Antiepilépticos	Gabapentina Pregabalina	Inibidores de canais de cálcio voltagem dependente	Insônia não comórbida, e pacientes epiléticos insones
Anti-histamínicos	Prometazina Hidroxizina	Antagonista do receptor histamina H ₁	Usado aleatoriamente, por sua facilidade de acesso

A escolha terapêutica será baseada no tipo de queixa apresentada pelo paciente insone e nas propriedades farmacológicas dos fármacos disponíveis. A avaliação clínica do paciente é

a chave da escolha terapêutica assertiva. Quanto ao tipo de insônia deve-se considerá-la conforme o horário de ocorrência: inicial, de manutenção ou terminal (despertar precoce) e pelo tempo de duração dos sintomas: aguda ou crônica. A decisão deve se apoiar em fármacos com menor efeito sedativo diurno e baixo potencial de dependência, bem como menos efeitos adversos (QUASEEM 2016; SATEIA 2017; GUINA 2018).

3.3 Plantas medicinais e Fitoterapia

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2016), plantas medicinais correspondem a espécies vegetais utilizadas tradicionalmente como alternativa para promoção e recuperação da saúde. Estas propriedades terapêuticas são atribuídas à presença de constituintes bioativos, muitos dos quais são empregados no desenvolvimento de produção de medicamentos.

Em virtude da relevante contribuição das plantas medicinais na história das Ciências da Saúde e a elevada biodiversidade vegetal e cultural do Brasil, foi criada a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) em 2006 (BRASIL, 2006). Esta política tem como objetivo a promoção do uso racional, tanto das plantas medicinais, quanto dos fitoterápicos, a fim de que todas as suas diretrizes e princípios pudessem ser desenvolvidas e implementadas de forma eficaz no país. Além disso, a PNPMF visa proporcionar o resgate de uma prática milenar, e seu fortalecimento através da fusão dos conhecimentos científico e popular (FIGUEREDO, 2014).

Várias desvantagens relacionadas à busca de novos fitoterápicos a partir de produtos naturais têm sido superadas através da aplicação de novas tecnologias úteis, desde a realização de estudos químicos, farmacêuticos a farmacológicos. Isso vem permitido o desenvolvimento de fitoterápicos com segurança, eficácia e qualidade comprovadas os quais se destacam no mercado farmacêutico internacional. A transformação de uma planta em um medicamento deve visar à preservação da integridade química e farmacológica do vegetal, garantindo a constância de sua ação biológica e a sua segurança de utilização. Para atingir esses objetivos, a produção de fitoterápicos requer, necessariamente, estudos prévios e multidisciplinares, relativos aos aspectos botânico, agrônômico, fitoquímico, farmacognóstico, farmacológico, toxicológico, de desenvolvimento de metodologias analíticas e tecnológicas (SILVA, 2018).

3.4 Uso de plantas para o controle da ansiedade e insônia

O tratamento de enfermidades baseado no uso de plantas e medicamentos fitoterápicos eficazes para determinado fim chama-se fitoterapia.

As terapias à base de produtos naturais utilizadas para o tratamento ou prevenção de doenças têm incluído estes produtos na pesquisa científica, por causa do fácil acesso e da crença de eventual diminuição dos efeitos colaterais (ALZOHAIRY, 2016).

No Brasil, os fitoterápicos a base de plantas popularmente conhecidas como: laranja amarga (*Citrus aurantium*), valeriana (*Valeriana officinalis*), capim-santo (*Cymbopogon citratus*), erva-cidreira (*Lipia alba*), camomila (*Matricaria recutita*), melissa (*Melissa bicornis*), kava-kava (*Piper methysticum*) e maracujá (*Passiflora alata*, *P. edulis* e *P. incarnata*) apresentam indicações de uso como sedativos, por isso poderiam auxiliar no caso de pacientes com insônia (BRASIL, 2011; TELESSAÚDE, 2016). Sendo os medicamentos à base de extrato de *Passiflora incarnata* e *Valeriana officinalis* utilizados com maior frequência (OLIVEIRA; CERQUEIRA, 2016)

Os distúrbios da ansiedade como, a ansiedade generalizada, os distúrbios do pânico, o transtorno obsessivo-compulsivo, as fobias ou o estresse pós-traumático, são os tipos mais comuns de doença mental no mundo e, se tornou uma área de pesquisa de grande interesse na psicofarmacologia. Os benzodiazepínicos estão entre os primeiros na linha de fármacos que têm sido extensivamente utilizadas nos últimos 45 anos para tratar as diversas formas de ansiedade (RABBANI *et al.*, 2007).

Apesar dos benzodiazepínicos apresentarem benefícios bem descritos e caracterizados, os seus efeitos colaterais são predominantes, incluindo sedação, relaxamento muscular, amnésia anterógrada e dependência física (SADOCK, 2007). É devido a esses efeitos adversos que cerca de 43% dos pacientes que apresentam transtornos da ansiedade usam alguma forma complementar de terapia (ERNST, 2006) e, por isso, muitas companhias farmacêuticas estão conduzindo estudos para encontrar alternativas medicinais que apresentem efeitos ansiolíticos mais específicos, como por exemplo, o tratamento com plantas medicinais (SOUZA, 2008).

Um estudo mostrou que o extrato hidroalcoólico de *E. velutina* quando tratado cronicamente, aumentou as entradas nos braços abertos no teste do *plus maze*, mas causou impedimento na habituação na câmara ativa em doses baixas, mostrando que apresenta efeito ansiolítico e amnésico (RAUPP *et al.*, 2008) Alcalóides isolados das flores de *E. mulungu* apresentaram efeito ansiolítico ao aumentar o tempo no lado claro no teste do claro/escuro (FLAUSINO *et al.*, 2007a,b)

3.5 Mulungu

Erythrina é um gênero botânico da família Leguminosae (Fabaceae), com mais de cem espécies, presentes em regiões tropicais e subtropicais de ambos os hemisférios. O nome *Erythrina* vem do grego *erythros*, que significa vermelho, em alusão à cor das flores de diversas espécies deste gênero. São árvores de porte médio, com madeira mole, flores grandes, vistosas, vermelhas ou alaranjadas. Árvore que mede entre 15 e 20 metros de altura, com espinhos triangulares ao longo dos troncos. As folhas medem até 12 cm de comprimento, perde todas as folhas na época da floração cobrindo-se de inflorescências de cor entre o laranja e o vermelho. Produz pequenos frutos do tipo vagem, deiscentes, de 6 a 12 cm de comprimento e coloração marrom. No Brasil são encontradas cerca de 12 espécies destacando a *Erythrina velutina* (Figura 02), como maior abundância no Nordeste (SCHLEIER; QUIRINO; RAHMEL, 2016).

Figura 2 - *Erythrina velutina* (Planta, flores e fruto)



Fonte: Acervo pessoal.

Erythrina velutina Willd. (Fabaceae) é popularmente conhecida como suinã, mulungu, canivete, corticeira, mulungu-da-catinga, pau-de-coral, sanaduí, sananduva, dentre outros. É uma espécie nativa da flora brasileira que tem sido utilizada na medicina popular em algumas regiões do nordeste brasileiro. São atribuídas às preparações da casca propriedades sudoríficas, calmante, emoliente. Fato que torna imperioso o investimento na pesquisa fitoquímica e biológica a fim de se comprovar seu potencial terapêutico. Por meio de estudos farmacológicos

empregando-se o extrato da *E. velutina* foram demonstrados os seus efeitos periféricos e sobre o sistema nervoso central. (LORENZI; MATOS, 2002).

Neste sentido, o gênero *Erythrina* se destaca por apresentar plantas conhecidas por produzirem alcalóides, flavanóides, isoflavanóides, sendo a principal fonte de alcalóides tetracíclicos do tipo eritrina. Seus alcalóides possuem efeitos cardiovasculares e os flavanóides e isoflavanóides apresentam atividades bactericidas e antifúngicas (GONÇALVES *et al.*, 2014).

Devido às tantas características, tais como resistência a estresses abióticos (térmicos, salinos e hídricos), esta árvore se torna uma importante fonte de renda familiar através da venda da madeira e de produtos farmacológicos na medicina popular, assim como reflorestamento ou repovoamento de áreas onde sua exploração ocorre de forma intensiva (SILVA *et al.*, 2011; GONÇALVES *et al.*, 2014; RODRIGUES *et al.*, 2017).

Dentre as propriedades medicinais, são atribuídas à casca propriedades sudorífica, calmante, emoliente e peitoral e ao fruto seco, ação anestésica local quando usado na forma de cigarro como odontálgico (LORENZI; MATOS, 2002b). A planta é ainda popularmente utilizada no combate a dores de cabeça, febre, insônia, inflamações, hipertensão e diabetes (ALBUQUERQUE *et al.*, 2007).

4 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura integrativa com o objetivo de evidenciar dados e resultados sobre a ação da *Erythrina velutina*.

4.1 Delineamento da pesquisa

A revisão integrativa de literatura é um método que tem como finalidade sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente. É denominada integrativa porque fornece informações mais amplas sobre um assunto/problema, constituindo, assim, um corpo de conhecimento. Deste modo, o revisor/pesquisador pode elaborar uma revisão integrativa com diferentes finalidades, podendo ser direcionada para a definição de conceitos, revisão de teorias ou análise metodológica dos estudos incluídos de um tópico particular (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

4.2 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão para a elaboração do trabalho serão selecionados estudos relacionados ao potencial terapêutico de *Erythrina velutina* para o tratamento de ansiedade e insônia, disponíveis em artigos, dissertações e teses, escritos em português, inglês, espanhol, livros dando prioridade publicações entre 2000 a 2019. Foram excluídas publicações com datas inferiores a 2000, publicações pagas e duplicadas. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, teses, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa e demais idiomas, sendo selecionados.

4.3 Fontes de informação

O estudo foi realizado através de acesso disponível via internet e no acervo da biblioteca virtual da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

4.4 Estratégia de busca

A busca de material ocorreu nos meses de junho a novembro de 2019 de forma sistemática, nas bases de dados *Medline*, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - *Lilacs*, *Scientific Electronic Library Online - Scielo*, Google Acadêmico. Material coletado dos anos 2000 a 2019. Sendo selecionados artigos publicados nos últimos 20 anos,

abordando os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) *Erythrina velutina*; 2) mulungu; 3) *Erythrina* 4) ansiedade; 5) insônia; 6) potencial terapêutico, 7) atividade ansiolítica.

4.5 Extração de dados

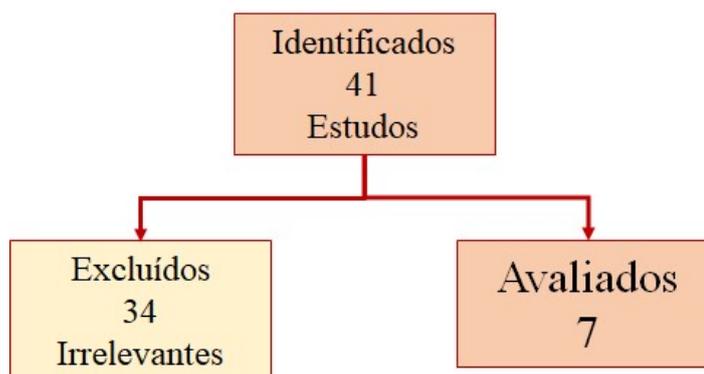
Foi realizada uma revisão da literatura nacional e internacional utilizando os bancos de dados *Medline*, *Lilacs* (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Scielo* (Scientific Electronic Library Online), Google Acadêmico.

Analizados por meio de leitura crítica visando contextualizar as implicações do uso de extratos e derivados da *Erythrina velutina* afim de evidenciar seu uso popular e científico na ansiedade e insônia.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na revisão da literatura, foi realizado a recuperação de 41 publicações, das quais apenas 7 tiveram seus testes avaliados por completo e incluídos para compor os resultados, as 7 publicações avaliadas mostraram evidências das atividades ansiolíticas e hipnótica da *Erythrina velutina*.

Figura 3 - Quadro com números de dados.



Fonte: autoria própria.

Quadro 3 representa os principais artigos encontrados, e seus resultados na evidência de resultados para uso de *Erythrina velutina* no tratamento de insônia e ansiedade.

Quadro 3 - Artigos utilizados, objetivos e seus principais resultados

Referência	Título do Estudo	Objetivo	Principais Resultados
Palumbo <i>et al.</i> , (2016)	Aspectos farmacológicos e perspectiva antropológica de plantas brasileiras	Fornecer uma visão farmacológica e farmacotécnica da <i>E. velutina</i>	Estudos <i>in vivo</i> , em que a <i>E. velutina</i> , apresentou propriedades terapêuticas com efeito ansiolítico e sedativo.
Dias; de Almeida; Vasconcelos (2019)	<i>Standardized extract of Erythrina velutina Willd. attenuates schizophrenia-Like behaviours and oxidative parameters in experimental animal models</i>	Estudar efeitos do extrato padronizado de <i>E. velutina</i> , em parâmetros comportamentais, induzidos por cetamina	O extrato de <i>E. velutina</i> pode prevenir sintomas comportamentais e estresse oxidativo induzido por doses repetidas de cetamina.

Continua...

Quadro 3 - Artigos utilizados, objetivos e seus principais resultados

...Continuação

Referência	Título do Estudo	Objetivo	Principais Resultados
Silva <i>et al.</i> , (2009)	Efeito do extrato bruto e da fração alcaloídica de <i>Erythrina velutina</i> em camundongos submetidos ao labirinto de cruz elevado e ao modelo de esQUIVA inibitória do tipo de plataforma	Avaliar o efeito da administração sistêmica do extrato bruto e da fração alcaloídica de <i>E. velutina</i> em camundongos, submetidos aos modelos animais, labirinto de cruz elevado e esQUIVA inibitória tipo descida de plataforma	O extrato bruto de <i>E. velutina</i> em doses de 50, 100 e 800 mg/kg produziu efeitos ansiolíticos nos camundongos no modelo de cruz elevado. Por meio de esQUIVA inibitória, 400 mg/kg e a fração alcaloídica 30 mg/kg produziu diminuição da latência na descida de plataforma, se mostrando com efeito ansiolítico.
Carvalho <i>et al.</i> (2009)	<i>Evidence of the mechanism of action of Erythrina velutina Willd (Fabaceae) leaves aqueous extract</i>	Investigar as evidências farmacológicas do mecanismo de ação do extrato aquoso de folhas de <i>E. velutina</i>	Capacidade de : ativação do receptor GABA _A , liberação de acetilcolina, ativação do receptor muscarínico, aumento da entrada de Ca ²⁺ pelos canais do tipo L e liberação de cálcio dos estoques intracelulares.
Raupp <i>et al.</i> (2008)	<i>Anxiolytic-like effect of chronic treatment with Erythrina velutina extract in the elevated plus-maze test.</i>	Avaliar o efeito da administração aguda e crônica do extrato hidroalcolico da casca de <i>E. velutina</i> em camundongos submetidos a testes <i>in vivo</i>	Sugere-se que a administração crônica do extrato de <i>E. velutina</i> exerce efeito ansiolítico.
Dias (2018)	Estudo do efeito antipsicótico do extrato etanólico padronizado da <i>Erythrina velutina</i> Willd em modelo de esQUIZOFRENIA induzido por cetamina em camundongos.	Estudar o efeito antipsicótico do extrato etanólico de <i>E. velutina</i> na prevenção das alterações induzidas por cetamina, em modelos <i>in vivo</i>	O extrato etanólico de <i>E. velutina</i> , nos testes <i>in vivo</i> conseguiu reverter os efeitos da cetamina, demonstrando eficácia como ansiolítico.

Continua...

Quadro 3 - Artigos utilizados, objetivos e seus principais resultados

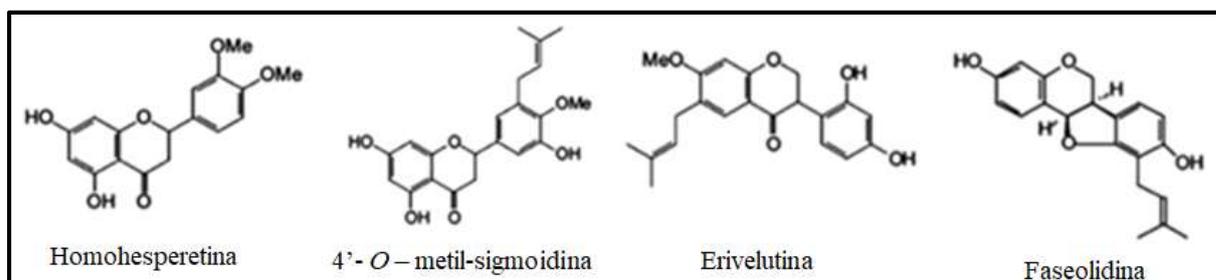
...Continuação

Referência	Título do Estudo	Objetivo	Principais Resultados
Ribeiro <i>et al.</i> , (2006)	Effect of <i>Erythrina velutina</i> and <i>Erythrina mulungu</i> in rats submitted to animal models of anxiety and depression	Avaliar o potencial ansiolítico de <i>E. velutina</i> em modelos animais de ansiedade	Sugere que a <i>E. velutina</i> tem efeitos do tipo ansiolítico em um subconjunto específico de comportamentos defensivos, relacionado a termos clínicos da ansiedade generalizada.

Fonte: Dados da pesquisa, 2020

O estudo de Souza *et al.*; (2008) mostra que a planta *Erythrina velutina*, conhecida popularmente como mulungu, bastante utilizada no nordeste brasileiro por acalmar agitação, insônia, e outras desordens do sistema nervoso central, possui flavonoides e alcaloides, encontrados nas folhas e cascas do caule e demonstram efeito de sedação e ação de bloqueadores musculares em doses altas, e alcaloides isolados das flores apresenta efeitos ansiolíticos associado ao tratamento de ansiedade generalizada.

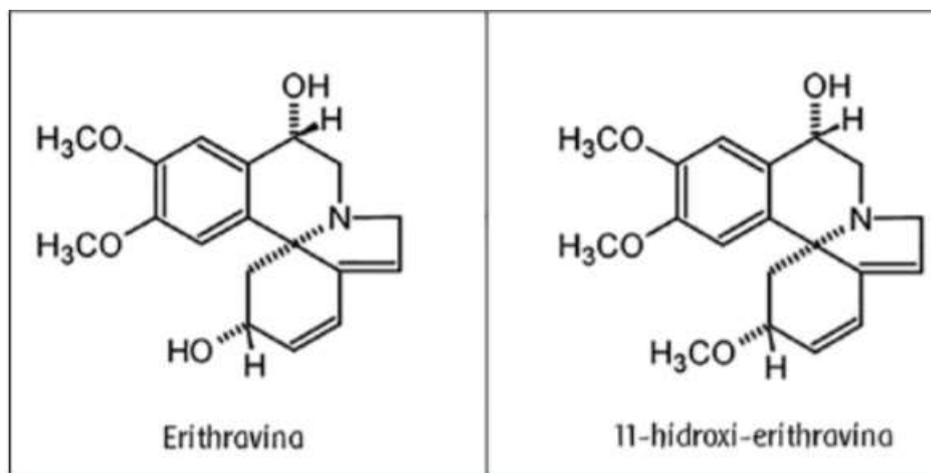
De acordo com Palumbo (2016), as plantas do gênero *Erythrina* são evidenciadas por produzirem alcaloides, flavonoides e terpenos, e representam a principal fonte de alcaloides tetracíclicos de atividade similar ao curare, que são responsáveis por causar paralisia muscular, essas substâncias químicas existem na *E. velutina* e *E. mulungu*, em que trabalhos com *Erythrina* mostraram a presença nas cascas e folhas dos flavonoides, homohesperetina, 4-O-metil-sigmoidina, erivevelutinona, faseodina (Figura 3).

Figura 4 - Flavonoides presentes em plantas do gênero *Erythrina*

Fonte: Fiocruz, 2012.

Alcaloides tetracíclicos característicos do gênero *Erythrina*, eritravina e 11-hidroxi-eritravina (Figura 4), são encontrados em várias partes da planta, caule, folha, flores e sementes (PALUMBO, 2016).

Figura 5 - Alcaloides presentes em plantas do gênero *Erythrina*



Fonte: Fiocruz, 2012.

Ribeiro *et al.*, (2006) avaliou o potencial ansiolítico de *Erythrina velutina* em modelos animais (ratos wistar machos), com relação ao diazepam e ao extrato hidroalcolico de *Erythrina mulungu*.

No teste de labirinto de T elevado, no qual diferentes grupos dos animais receberam doses de 100, 200 e 400 mg/kg de extrato hidroalcolico por via endovenosa (EV) e 10 mg/kg de Diazepam, avaliando o uso do extrato em doses para tratamento agudo e crônico. O extrato de EV mostrou diminuir latência de evitação tanto de forma aguda e crônica de forma semelhante ao diazepam.

O segundo experimento foi o teste de natação forçada, usado doses do extrato de EV em contração de (100, 200 e 400 mg/kg), comparado ao extrato de *Erythrina mulungu* nas concentrações de (100, 200 e 400 mg/kg), e imipramina (20 mg/kg), analisando seu uso agudo e crônico, onde na forma aguda não foram detectadas mudanças significativas em relação ao tempo gasto nadando ou tempo imóvel, já no uso crônico os extratos não mostraram resultados, apenas a imipramina diminuiu significativamente o tempo de imobilidade. Os dados obtidos mostraram eficácia nas doses do extrato de EV no tratamento agudo e crônico, mostrando efeito semelhante ao fármaco.

Carvalho *et al.*, (2009) em estudo experimental com cobaias (porquinhos da índia) avaliou o mecanismo de ação do extrato aquoso de folhas da *E. velutina* e justificou o uso na medicina popular desta planta para insônia, ansiedade e até convulsão, uma vez que demonstrou

que o uso do extrato promoveu a capacidade de ativação dos receptores GABA_A, liberação de acetilcolina, ativação de receptores muscarínicos e aumento da entrada de Ca⁺⁺ através de L-canais e liberação de cálcio dos estoques intracelulares (POLUMBO, 2016).

O estudo de Silva *et al.*, (2009) com camundongos mostrou que a administração de extrato bruto de *E. Velutina* (50 mg/kg v.o.) aumentou significativamente o tempo de entrada e gasto nos braços abertos de labirinto em cruz elevado (figura 5).

Figura 6 - Teste de labirinto em cruz elevado



Fonte: Google imagens.

Doses de 100 a 800 mg/kg promoveram aumento significativo maior na porcentagem de entrada nos braços abertos, quando comparados com tratamento sistêmico com midazolam em camundongos, produziu efeito ansiolítico. Além disso a fração alcaloídica (30 mg/kg v.o.) de EV foi capaz de diminuir a latência de descida dos camundongos submetidos a testes de esquila inibitória, sugerindo então diminuição da ansiedade, enquanto o midazolam não alterou a latência de descida (SILVA *et al.*, 2009).

De acordo com Silva *et al.*, (2009) no estudo de esquila inibitória do tipo descida de ladeira (SD), o qual o teste de esquila inibitória é um modelo de ansiedade ainda em desenvolvimento para esta espécie, que consiste na supressão de um comportamento exploratório com a finalidade de evitação de um estímulo aversivo, os camundongos foram expostos a choques 24 horas antes da medida de latência, produzindo aumento significativo na latência de descida nos animais tratados com salina, midazolam e o extrato bruto de EV na dose de (800 mg/kg), enquanto o tratamento com extrato bruto (400 mg/kg) e a fração alcaloídica

(30 mg/kg) de EV, promoveu diminuição de latência de descida nos animais que foram expostos previamente ao estímulo de choque.

Em estudo sobre esquizofrenia, Faggion *et al.*, (2011) avaliaram a atividade anticonvulsivante do extrato hidroalcoólico da *Erythrina mulungu*, investigando as propriedades de (+) – eritavina – alcaloides 11 α -hidroxi-eritavina, analisando sua eficácia no bloqueio de convulsões induzidas em ratos por meio de dois antagonistas GABAérgicos, biculina e pentilenotetrazol, e dois agonistas glutamatérgicos, NMDA e ácido caínico. Foi realizada a purificação para fornecer a quantidade apropriada de alcaloides para realização dos bioensaios, sendo obtido 15,2 mg de (+) 11 α -hidroxi-eritavina e 2,4 mg de (+) – eritavina, comparados apenas a solução salina.

Os dados de triagem do estudo mostraram que a microinjeção intracerebroventricular de (+) – eritavina em ratos antes da administração de biculina inibiu convulsões em 40, 60 e 80% dos animais em doses de 1, 2 e 3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ respectivamente, no ensaio com NMDA, o tratamento com (+) – eritavina bloqueou a convulsão em apenas 20% dos animais. A administração sistêmica de pentilenotetrazol 80 mg/kg, induziu convulsões generalizadas em todos os animais injetados, que foram bloqueados pela pré-administração de (+) – eritavina em 60 e 100% dos animais em doses de 1, 2 e 3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, no ensaio com ácido caínico, o pré-tratamento de animais com (+) – eritavina, inibiu convulsões em 40 a 100% dos animais em doses de 1, 2 e 3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, onde ficou evidenciado que (+) – eritavina, exibiu um perfil dose dependente em todos os experimentos.

Na triagem da (+) – 11 α -hidroxi-eritavina os resultados mostraram que o alcaloide, quando aplicado centralmente a ratos antes da administração de biculina, inibiu convulsões em todos os animais a 1, 2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ e a 0,5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ em 60% dos animais, já em convulsões tônico-clônicas induzidas pelo NMDA foram bloqueados 80% dos animais a dose de 0,5 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ e 100% a 1, 2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ de (+) 11 α -hidroxi-eritavina, as convulsões induzidas por pentilenotetrazol foram bloqueadas pela pré-administração de (+) 11 α -hidroxi-eritavina em apenas 40 a 60% dos animais a 2 e 3 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, no caso do ácido caínico, 40 a 100% dos animais foram protegidos a 1 e 2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, notando um perfil dose dependente também para (+) 11 α -hidroxi-eritavina em todos os experimentos.

Esses resultados evidenciaram que a ansiedade e epilepsia podem ser explicadas com bases e conceitos semelhantes, envolvendo, em particular, alterações no equilíbrio dos neurotransmissores nas vias inibitórias e excitatórias. O presente estudo também comprovou que todos os animais foram protegidos contra a morte quando tratados com doses de (+) - 11 α -

hidroxi-eritrovina, no entanto a proteção a morte proporcionada a (+) – eritrovina fora de 60, 80 e 100% a 1 e 2 $\mu\text{g}/\mu\text{L}$.

No estudo de Dias (2018) foi observado os efeitos ansiolíticos a partir do teste de campo aberto, cujos camundongos foram submetidos a administração de cetamina 20 mg/kg para aumento da atividade locomotora espontânea, este efeito foi significativamente revertido pela administração de extrato etanólico de *Erythrina velutina* em doses 100, 200 ou 400 mg/kg, v.o. também fora observado a interação social dos animais, onde animais que receberam a cetamina apresentaram uma redução na interação social quando comparado aos animais do grupo de controle, onde esse efeito foi apenas revertido pela associação de extrato 400 mg/kg + cetamina. No teste de nado forçado os animais tratados com cetamina 20 mg/kg, apresentaram aumento no tempo de imobilização, efeito revertido por dose menor do extrato 100 mg/kg + olanzapina 1 mg/kg.

Ximenes *et al.*, (2018) exploraram os potenciais efeitos ansiolíticos da *Erythrina velutina*, a partir de seu extrato alcoólico obtido de folhas de EV, testado em modelos animais (ratos wistar) de ansiedade. Para a realização do teste de labirinto elevado, os animais trinta minutos antes do experimento foram submetidos a tratamento com doses de solução salina, diazepam (2 mg/kg) e extrato alcoólico de EV (10 e 20 mg/kg). O resultado do teste mostrou que os animais que receberam a dose de diazepam percorreram uma distância maior, que os animais que receberam as doses de extrato, demonstrando que o animais submetidos a doses de EV, foram capazes de reduzir a resposta relacionada a ansiedade.

Carvalho *et al.*, (2009) mostraram que o extrato aquoso das folhas de *Erythrina velutina* exerce uma resposta contrátil dependendo da concentração do musculo liso ileal de cobaia (porquinho da índia), a partir de contrações elétricas nos segmentos terminais do íleo, fora comparado com relatos de opiáceos (morfina) na mesma espécie, cujas contrações elétricas evocadas no íleo das cobaias foram aumentadas na presença do extrato aquoso de EV, indicando um mecanismo de ação semelhante aos opiáceos é improvável. Um outro achado importante foi que a contração ocorrida pela EV, foi significativamente reduzida pela biculina (bloqueador do receptor GABA_A), que leva em consideração resposta mediada parcialmente pelo GABA_A no íleo da cobaia.

Chu *et al.*, (2019) avaliaram a ação ansiolítica e antidepressiva do extrato de *Erythrina*, usando testes de labirinto de cruz elevado, caixa claro/escuro, campo aberto, natação forçada e suspensão de caudas em camundongos, onde o mecanismo de ação foi elucidado por cromatografia líquida de alta performance, detectando por fluorescência níveis de cinco

neurotransmissores no cérebro (dopamina, noradrenalina, serotonina, glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA). O extrato se mostrou eficaz em aumento significativo na porcentagem de entradas de braços abertos e no tempo gasto nos braços abertos no teste de labirinto em cruz elevado. Os resultados do teste de caixa claro/escuro revelou um aumento significativo na quantidade de tempo na câmara de luz, os camundongos tratados com o extrato também produziram aumento significativo no número de cruzamentos e criaturas no teste de campo aberto, nos testes de natação forçada e suspensão pela cauda, o extrato foi capaz de promover diminuição significativa no tempo de mobilidade, em que, nos testes de fluorescência o extrato se mostrou eficaz na alteração dos níveis dos cinco neurotransmissores cerebrais.

Todos as evidências encontradas nesta revisão, referem-se a estudos farmacológicos pré-clínicos *in vivo*. Assim, ensaios clínicos são necessários para viabilizar o uso seguro e eficaz de *Erythrina velutina* no manejo da ansiedade e insônia.

Faustino; Almeida; Andreatini (2010), afirmam que apesar do grande número de estudos pré-clínicos avaliando o potencial efeito ansiolítico de extratos de plantas, poucos estudos clínicos controlados têm sido realizados. Em geral, estes trabalhos apresentam problemas metodológicos (p.ex. pequeno número de pacientes, ausência de grupo controle, ausência de critérios diagnósticos, inclusão de grupos heterogêneos, curto período de tratamento, baixas doses das drogas comparativas) que dificultam uma conclusão mais consistente sobre a eficácia desses extratos.

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo, realizado nos principais bancos de dados acadêmicos, apresenta que a *Erythina velutina* possui propriedades farmacológicas ativas para distúrbios do sistema nervoso central, relacionados a ansiedade e insônia.

Seus alcaloides eritravina e 11-hidroxi-eritravina apresentaram eficácia em testes farmacológicos pré-clínicos *in vivo*, se mostrando eficaz nos receptores do sistema nervoso central, afirmando seus efeitos diante o uso popular em sua forma de alcoolaturas, e mostrando-se necessário a realização de estudos clínicos, considerando seu potencial como nova opção para fitoterápicos ansiolíticos e na atuação contra a insônia, com menos efeitos colaterais comparados aos fármacos atuais utilizados e menos dependência.

Os resultados apontam para um vasto campo de estudo a ser explorado, *Erythina velutina*, para o desenvolvimento de futuros fitoterápicos atuantes no sistema nervoso central.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE A.P., MONTEIRO J.M., RAMOS M.A., AMORIM E.L.C. Plantas medicinais e mágicas de mercado público no Nordeste do Brasil. **J. Ethnopharmacol** 110 : 76-91. 2007.

ALMEIDA, Marlana Gomes de. Análise do tratamento farmacológico em pacientes com ansiedade e distúrbios do sono com medicamentos ansiolítico. Trabalho de Conclusão de Curso. Curso de Bacharelado em Farmácia. Faculdade Maria Milza. Governador Mangabeira – BA. 2017.

ALZOHAIY, M. A. Therapeutics Role of Azadirachta indica (Neem) and Their Active Constituents in Diseases Prevention and Treatment. Evidence-Based. **Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, p. 1–11, 2016.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE (AASM). International classification of sleep disorders. 3^a ed. Darien: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub, 2013.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders -5. 5th.ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.

ANCOLI-ISRAEL, Sonia; BLIWISE, Donald L .; NØRGAARD, Jens Peter. O efeito da noctúria no sono. **Revisões da medicina do sono**, v. 15, n. 2, pág. 91-97, 2011.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO. **Insônia**. Disponível em <https://www.absono.com.br/abros/insonia.html> . Acesso em 25/11/2020.

BACELAR, A.; PINTO JR, L. R.; ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO SONO. Insônia do diagnóstico ao tratamento. III Consenso Brasileiro de Insônia. São Paulo: Omnifarma Ltda, 2013.

BARLOW, David H. **Desvendando os mistérios da ansiedade e seus transtornos a partir da teoria da emoção**. Psicólogo americano , v. 55, n. 11, pág. 1247, 2000.

BORTOLUZZI, Mariana Matos; SCHMITT, Vania; MAZUR, Caryna Eurich. Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 2, p. 47, 2020.

BORTOLUZZI, Mariana Matos; SCHMITT, Vania; MAZUR, Caryna Eurich. Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 2, p. 47, 2020.

BRAGA, J. E. F.; et al. Ansiedade Patológica: Bases Neurais e Avanços na Abordagem Psicofarmacológica, João Pessoa – Paraíba – Brasil. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde** v. 14, n. 2, p. 94-95.

BRANDÃO, L.E.M. Avaliação dos efeitos do extrato de *Passiflora cincinnata* Masters em camundongos: efeitos na ansiedade e potencial neuroprodutor. [Dissertação de mestrado] Pós-Graduação em Psicobiologia. Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal. 2015.

BRÁS, P. Impacto do modelo Psicoterapêutico HBM no Transtorno de Ansiedade Generalizada. 2010dsm. Disponível em: <https://www.clinicadamente.com/wp-content/uploads/2016/11/Impacto-doModelo-HBM-no-TAG_20161128.pdf>. Acesso em: 21 Setembro. 2020.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista DCB Plantas Medicinais atualizada em dezembro 2017. Brasília. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/resultado-debusca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=3881905&_101_type=document Acesso em 22 Setembro.2020.

BRASIL. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Política Nacional De Práticas Integrativas E Complementares No Sus. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder executivo, Brasília, DF, 2006.

BRUNTON, Laurence L.; HILAL-DANDAN, Randa; KNOLLMANN, Björn C. As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman-13. Artmed Editora, 2018.

BULASMED. (2018). BulasMed Referências completas de medicamento. [Online]. Available: <http://www.bulas.med.br/>. Acesso em 21 Setembro. 2020.

CARNEIRO, F. M., SILVA, M. J. P., BORGES, L., LALBERNAZ, L. C., COSTA, J. A.. Tendências dos Estudos com Plantas Medicinais no Brasil. **Revista Sapiência: sociedades, saberes e práticas educacionais**, 3 (2), 44-75, 2014

CARVALHO A.C., ALMEIDA D.S., MELO M.G., CAVALCANTI S.C., MARÇAL R.M. Evidence of the mechanism of action of *Erythrina velutina* Willd (Fabaceae) leaves aqueous extract. **J Ethnopharmacol**. 122(2):374-378. 2009. doi:10.1016/j.jep.2008.12.019CHU

COELHO, A. T. et al. Qualidade de Sono, Depressão e Ansiedade em Universitários dos Últimos Semestres de Cursos da Área da Saúde. **Revista de Neurobiologia**, v. 73, n. 1, p.35-39, 2010.

COMBS, Heidi; MARKMAN, Jesse. Anxiety disorders in primary care. **Medical Clinics**, v. 98, n. 5, p. 1007-1023, 2014.

CONCEIÇÃO, Caio Vinícius da; MORAES, Magali Aparecida Alves de. Aprendizagem cooperativa e a formação do médico inserido em metodologias ativas: um olhar de estudantes e docentes. **Revista brasileira de educação médica**, v. 42, n. 4, p. 115-122, 2018.

DA SILVA, Beatriz Gallo; COIMBRA, Claudia Cristina Batista Evangelista; CARRARA, Marcia Aparecida. Interferentes cronobiológicos do tratamento da insônia. **Revista Uningá Review**, V. 29, N. 3, 2017.

DE SOUSA, Ligiane Paula da Cruz; VEDANA, Kelly Graziani Giacchero; MIASSO, Adriana Inocenti. Adesão ao tratamento medicamentoso por pessoas com transtorno de ansiedade. **Cogitare Enfermagem**, v. 21, n. 1, 2016.

DIAS K.C.F., DE ALMEIDA J.C., VASCONCELOS L.C., et al. Standardized extract of *Erythrina velutina* Willd. attenuates schizophrenia-Like behaviours and oxidative parameters in experimental animal models. **J Pharm Pharmacol**. 71(3):379-389, 2019.
doi:10.1111/jphp.13039

DIAS, Katia Cilene Ferreira. Estudo do efeito antipsicótico do extrato etanólico padronizado da *Erythrina velutina* Willd em modelo de esquizofrenia induzido por cetamina em camundongos. 2018. Tese (Doutorado) - Doutorado em Biotecnologia. Universidade Federal do Ceará. 2018

ERCOLE, Flávia Falci; MELO, Laís Samara de; ALCOFORADO, Carla Lúcia Goulart Constant. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.

ERNST E. Herbal remedies for anxiety - a systematic review of controlled clinical trials. **Phytomedicine** 13: 205-208. 2006

ERNST E. Herbal remedies for anxiety - a systematic review of controlled clinical trials. **Phytomedicine** 13: 205-208. 2006

FAGGION S.A., CUNHA A.O., FACHIM H.A., et al. Anticonvulsant profile of the alkaloids (+)-erythravine and (+)-11- α -hydroxy-erythravine isolated from the flowers of *Erythrina mulungu* Mart ex Benth (Leguminosae-Papilionaceae). **Epilepsy Behav**. 2011;20(3):441-446.
doi:10.1016/j.yebeh.2010.12.037

FAUSTINO, Thalita Thais; ALMEIDA, Rodrigo Batista de; ANDREATINI, Roberto. Plantas medicinais no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada: uma revisão dos estudos clínicos controlados. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 32, n. 4, p. 429-436, 2010.

FÁVERO, Viviane Rosset; SATO, Marcelo Del Olmo; SANTIAGO, Ronise Martins. Uso de ansiolíticos: abuso ou necessidade?. *Visão Acadêmica*, v. 18, n. 4, 2018.

FERREIRA, Guilherme Diogo et al. TINTURA DE MULUNGU (*Erythrina velutina*): PREPARO E CARACTERIZAÇÃO DE PARÂMETROS DE QUALIDADE. **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 1, 2021.

FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, I. G. D.; JUNIOR, G. D. G. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, 11 Abr. 2014, v.24, n.2, p.381-400.

FIOCRUZ, 2012. Disponível em: <<http://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/15130/2/2.pdf>>
Acesso em: 28 de Setembro de 2020.

FLAUSINO, Otavio et al. Anxiolytic effects of erythrinian alkaloids from *Erythrina mulungu*. **Journal of natural products**, v. 70, n. 1, p. 48-53, 2007.

GONÇALVES, B.. Perturbações do sono e obesidade em adolescentes. Monografia (Não publicada), Escola Superior de Saúde de Viseu, Portugal. 2012.

GONÇALVES, L. O.; PINHEIRO, J. B.; ZUCHI, M. I.; SILVA-MANN, R. Caracterização genética de mulungu (*Erythrina velutina* Willd.) em áreas de baixa ocorrência. **Revista Ciência Agronômica**, v. 45, n. 2, p. 290-298, 2014.

GRAEFF, F. G.; GUIMARÃES, F. S. **Fundamentos de psicofarmacologia**. São Paulo. 2 ed. Editora Atheneu. 2012

GRAEFF, Frederico Guilherme; ZANGROSSI JUNIOR, Hélio. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in anxiety and panic. **Psychology & Neuroscience**, v. 3, n. 1, p. 3-8, 2010.

GUINA, Jeffrey; MERRILL, Brian. Benzodiazepínicos I: aumentando o cuidado com os deprimidos: a evidência dos riscos, benefícios e alternativas. **Journal of Clinical Medicine**, v. 7, n. 2, pág. 17, 2018.

HOFMANN S.G., WU J.Q., BOETTCHER H., STURM J. Effect of pharmacotherapy for anxiety disorders on quality of life: a meta-analysis. **Qual Life Res** [Internet]. 23(4):1141-53. 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11136-013-0573-8>

KOEN N., STEIN D.J. Pharmacotherapy of anxiety disorders: a critical review. **Dialogues Clin Neurosci**[Internet]. ;13(4):423-37, 2011. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3263390/>

LEMNIS (2016). “LEMNIS Farmácia”. [Online]. Disponível: <http://www.lemnismfarmacia.com.br/passiflora-maracuja-%E2%80%93-no-tratamento-dainsonia-ansiedade-irritabilidade-e-insonia/>. Acesso em 28 de Setembro 2020.

LORENZI, Harri; MATOS, Francisco J. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 512 p 2002.

MARTINO, M. M. F. de. Arquitetura do sono diurno e ciclo vigília-sono em enfermeiros nos turnos de trabalho. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 43, n. 1, p. 194-199, 2009.

MORAIS, Guilherme Henrique; MADALENA, Tatiana da Silveira. Associação da psicofarmacologia e psicoterapia cognitivo-comportamental no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. **Cadernos de Psicologia**, v. 1, n. 1, 2019.

MOURA, Inara Moreno et al. A terapia cognitivo-comportamental no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 9, n. 1, p. 423-441, 2018.

MÜLLER, Mônica Rocha; GUIMARÃES, Suely Sales. Impacto dos transtornos do sono sobre o funcionamento diário e a qualidade de vida. **Estudos de psicologia** (Campinas), v. 24, n. 4, p. 519-528, 2007.

NIELSEN M., HANSEN E.H., GÖTZSCHE .PC. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re-uptake

inhibitors. **Addiction** [Internet]. 2012;107(5):900-8. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03686.x>.

OLIVEIRA, I. M. A.; CERQUEIRA, F. Fitoterapia: Interações medicamentosas e toxicidade na Farmácia de Oficina. 2016. Dissertação (Mestrado) - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Universidade Fernando Pessoa. 2016

OLIVEIRA, Mariane Aline Gomes et al. Avaliação dos efeitos da *Curcuma longa* L. na histologia do fígado e no peso dos órgãos de ratos wistar alimentados com dieta de cafeteria. **Fag Journal of Health (FJH)**, v. 1, n. 1, pág. 98-106, 2019.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Genebra, 2017.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Traditional medicine: definitions. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine#tab=tab_1. Acesso em: 10 de Setembro. 2020.

PALUMBO, Carla Fernanda Gomes; GARDIN, Nilo E.; NAKAMURA, Mary Uchiyama. *Erythrina mulungu* Mart. ex Benth e *Erythrina velutina* Willd.–Aspectos farmacológicos e perspectiva antropológica de plantas brasileiras. **Arte Médica Ampliada**, v. 36, n. 4, p. 152-161, 2016.

PAMPOLIM, G. et al. Sonolência excessiva diurna em indivíduos com distúrbios respiratórios do sono. **Salus Journal Of Health Sciences**, v. 2, n. 2, p.1-10, 2016.

PAULESU, E., SAMBUGARO, E., TORTI, T., DANELLI, L., FERRI, F., SCIALFA, G., SASSAROLI, S. Neural Correlates Of Worry In Generalized Anxiety Disorder And In Normal Controls: A Functional Mri Study. **Psychological Medicine**. Cambridge, 2009.

PINTO JÚNIOR, Valdester Cavalcante. Avaliação da Política Nacional de Atenção Cardiovascular de Alta Complexidade com foco na cirurgia cardiovascular pediátrica. Dissertação (mestrado) Universidade Federal do Ceará - Mestrado em avaliação de políticas públicas, 2010.

PRATT, J. A. The neuroanatomical basis of anxiety. **Pharmacology & therapeutics**, 55: 149-181, 1992.

QASEEM, Amir et al. Manejo do transtorno de insônia crônica em adultos: uma diretriz de prática clínica do American College of Physicians. **Anais de medicina interna**, v. 165, n. 2, pág. 125-133, 2016.

RABBANI M., SAJJADI S.E, MOHAMMADI A. Evaluation of the anxiolytic effect of *Nepeta persica* Boiss in mice. **Advance Access Publication** 5: 181-186. 2007

RAMOS, Renata Magalhães et al. Estudo comparativo da composição fitoquímica, citotoxicidade e potenciais antioxidante e fotoprotetor da casca e folha de *Erythrina velutina*/Comparative study of phytochemical composition, cytotoxicity and potentials antioxidant and photoprotector of the bark and leaf of *Erythrina velutina*. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 6, p. 33140-33158, 2020.

RAUPP I.M., SERENIKI A., VIRTUOSO S., et al. Anxiolytic-like effect of chronic treatment with *Erythrina velutina* extract in the elevated plus-maze test. **J Ethnopharmacol.** 118(2):295-299, 2008. doi:10.1016/j.jep.2008.04.016

RIBEIRO M.D., ONUSIC G.M., POLTRONIERI S.C., VIANA M.B. Effect of *Erythrina velutina* and *Erythrina mulungu* in rats submitted to animal models of anxiety and depression. **Braz J Med Biol Res.** 39(2):263-270, 2006. doi:10.1590/s0100-879x2006000200013

RIBEIRO N.F. Tratamento da Insônia em Atenção Primária à Saúde. **Rev Bras Med Fam Comunidade.** 11(38):1-14, 2016. [http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc11\(38\)1271](http://dx.doi.org/10.5712/rbmfc11(38)1271)

RODRIGUES, C. A. **A Cultura do Maracujazeiro.** Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais. Belo Horizonte. 2000. Disponível em: http://www.epamig.br/download/ia_206_a-cultura-do-maracujazeiro_set_out_2000/. Acesso em 25/11/2020.

RODRIGUES, F.T.S.; SOUSA, C.N.S.; XIMENES, N.C.; ALMEIDA, A.B.; CABRAL, L.M.; PATROCÍNIO, C.F.V.; SILVA, A.H.; LEAL, L.K.A.M.; HONÓRIO JÚNIOR, J.E.R.; VASCONCELOS, S.M.M. Effects of standard ethanol extract from *Erythrina velutina* in acute cerebral ischemia in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.96, p.1230-1239, 2017.

SAAD, Gláucia de Azevedo et al. **Fitoterapia contemporânea: tradição e ciência na prática clínica.** 2ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SATEIA, Michael J. et al. Diretriz de prática clínica para o tratamento farmacológico da insônia crônica em adultos: uma diretriz de prática clínica da Academia Americana de Medicina do Sono. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 13, n. 2, pág. 307-349, 2017.

SCHLEIER, Rodolfo; QUIRINO, Cristiane Sacuragui; RAHMEL, Samir. *Erythrina mulungu* – descrição botânica e indicações clínicas a partir da antroposofia. **Revista Arte Médica Ampliada**, v. 36, n. 4, p. 162-167, 2016.

SILVA A. H. Desenvolvimento e caracterização do extrato de *Erythrina velutina* para o tratamento de doenças neurodegenerativas. 2012. 113f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

SILVA A. H. Desenvolvimento e caracterização do extrato de *Erythrina velutina* para o tratamento de doenças neurodegenerativas. 2012. 113f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2012.

SILVA, A. H. Contribuições ao desenvolvimento de fitoterápico a partir de *Justicia pectoralis* (chambá) para o tratamento da asma: otimização, caracterização e atividade anti-inflamatória. 2018. 132 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

SILVA, Polianna Braga et al. Efeito do extrato bruto e da fração alcaloídica de *Erythrina velutina* em camundongos submetidos ao labirinto em cruz elevado e ao modelo de esquiiva inibitória do tipo descida da plataforma. 2009. Dissertação (Mestrado) Mestrado em Ciências Fisiológicas. Universidade Federal de São Carlos. 2009

SOUSA, Francisca C.F. *et al.* Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, p. 642-654, 2008.

TEIXEIRA, S. A.; MELO, J. I. M. Plantas medicinais utilizadas no município de Jupi, Pernambuco, Brasil. *IHERINGIA: Série Botânica*, v. 61, n. 1-2, p. 5-11, 2006.

TELESSAÚDE, S. C. Fitoterapia para insônia. Florianópolis: 2016. Disponível em: <<https://repositorio.ufsc.br/xmlui/handle/123456789/169257>>. Acesso em: 24 jun. 2018.

VIANA, M. B. Mudanças nos conceitos de ansiedade nos séculos XIX e XX: da “Angstneurose” ao DSM-IV. São Carlos. Tese de Doutorado. UFSCar. 2010.

VINKERS C.H., OLIVIER B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA_A Receptor Modulators? **Adv Pharmacol Sci** [Internet]. 2012:416864. 2012 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1155/2012/416864>.

XIMENES N.C., DOS SANTOS JÚNIOR M.A., VASCONCELOS G.S., et al. Ethanolic extract of *Erythrina velutina* Willd ameliorate schizophrenia-like behavior induced by ketamine in mice. **J Complement Integr Med**.16(2):/j/jcim.2019.16.issue-2/jcim-2018-0038/jcim-2018-0038.xml. 2018. doi:10.1515/jcim-2018-0038