

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ANÁLISES CLÍNICAS
CURSO DE FARMÁCIA

Giovanna Pereira Peressoni

***Maytenus ilicifolia* e seu potencial terapêutico em dispepsia**

Florianópolis

2023

Giovanna Pereira Peressoni

***Maytenus ilicifolia* e seu potencial terapêutico em dispepsia**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao Curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Henrique Reginatto

Florianópolis

2023

Peressoni, Giovanna Pereira

Maytenus ilicifolia e seu potencial terapêutico em
dispepsia / Giovanna Pereira Peressoni ; orientador,
Flávio Henrique Reginatto, 2023.

57 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. fitoterapia. 3. dispepsia. 4. plantas
medicinais. 5. Maytenus ilicifolia. I. Reginatto, Flávio
Henrique. II. Universidade Federal de Santa Catarina.
Graduação em Farmácia. III. Título.

Giovanna Pereira Peressoni

Maytenus ilicifolia e seu potencial terapêutico em dispepsia

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Bacharel e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia.

Florianópolis, 27 de junho de 2023.



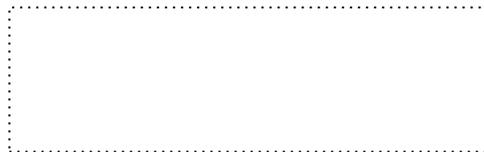
Coordenação do Curso

Banca examinadora



Prof. Flávio Henrique Reginatto, Dr.

Orientador



Prof. Luis Felipe Costa Silva, Dr.

Universidade Federal de Santa Catarina



Profa. Izabella Thaís da Silva, Dra.

Universidade Federal de Santa Catarina

Florianópolis, 2023.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente aos meus familiares, que me apoiaram e me incentivaram em todos os passos da jornada acadêmica. A meus pais, Rosalba e Paulo, que sempre imprimiram em mim o apreço pelos estudos e me mostraram que a curiosidade é essencial para a construção de conhecimento.

A minha irmã, Giulia, pelo apoio e companheirismo em todas as horas. A meu avô Benno e minha tia Heloísa, estudiosos exemplares e apoiadores da luta pelo ensino superior. A meus avós Dilma e Ananias, primordiais em minha consideração pela fitoterapia e pelas plantas brasileiras. A minha tia Rosane, que defendeu incansavelmente a escolha de um curso de graduação de acordo com minhas vontades e aptidões.

A todos os amigos que estiveram comigo nessa jornada, principalmente Mariana, Beatriz, Ananda, Fernanda, Leonardo, Carolina e Nicolý, por tornarem o aprendizado mais prazeroso e compartilharem inclusive as dificuldades.

A todos os professores e colaboradores da universidade que tornaram minha jornada acadêmica possível, em especial aos membros da banca avaliadora deste trabalho, fundamentais para a lapidação deste texto. Por fim, a meu orientador, Prof. Dr. Flávio Henrique Reginatto, que não mediu esforços para me auxiliar na construção desta revisão, essencial desde o momento da escolha do tema até os últimos ajustes deste trabalho.

RESUMO

A dispepsia pode ser sintetizada como desconforto no abdômen superior, acometendo cerca de 20% da população mundial. É uma condição heterogênea e com tratamentos comumente pouco resolutivos e com segurança controversa. A *Maytenus ilicifolia*, conhecida popularmente por "espinheira-santa", é uma planta com amplo uso terapêutico pela população sul-americana, principalmente contra a dispepsia. Todavia, há uma falta de estudos clínicos concluídos sobre sua ação antidispéptica, essenciais para melhorar a compreensão de seu uso como fitoterápico. Este trabalho tem o intuito de realizar uma revisão bibliográfica sobre os usos da *M. ilicifolia* em dispepsia, apresentando o estado da arte sobre o tema. Ainda busca avaliar a necessidade de novos tratamentos para dispepsia e compreender como a *M. ilicifolia* é capaz de interferir na patogenia da dispepsia. Para tanto, a metodologia consiste em uma revisão bibliográfica narrativa de artigos indexados focados em *M. ilicifolia* e dispepsia ou termos relacionados. Verificou-se que a maioria dos estudos foi realizada em animais, com extrato aquoso e com enfoque na atividade antiulcerogênica. O efeito terapêutico aparenta ser causado por múltiplos compostos presentes na planta, inclusive com mecanismos de ação diferentes. Considerando a reportada falta de reações adversas significativas, *M. ilicifolia* demonstra ser opção potencial para o tratamento de dispepsia. Apesar disso, são essenciais mais estudos clínicos para aumentar o conhecimento de seu uso terapêutico em humanos.

Palavras-chave: fitoterapia; plantas medicinais; trato gastrointestinal; *Maytenus ilicifolia*; dispepsia.

ABSTRACT

Dyspepsia can be defined as discomfort in the upper abdomen, affecting about 20% of the world's population. It is a heterogeneous condition, and its treatments are usually inefficient and controversial in terms of safety. *Maytenus ilicifolia*, popularly known as "espinheira-santa", is a plant widely used for therapeutic purposes by the south american population, particularly for dyspepsia. However, there is a lack of completed clinical studies on its anti-dyspeptic action, which are essential to improve the understanding of its use as an herbal medicine. Therefore, this study aims to conduct a literature review on the uses of *M. ilicifolia* in dyspepsia, presenting the state of the art on the subject. It also seeks to evaluate the need for new treatments for dyspepsia and understand how *M. ilicifolia* can interfere with the pathogenesis of dyspepsia. As such, the methodology consists of a narrative literature review of indexed articles focused on *M. ilicifolia* and dyspepsia or related terms. It was found that most studies were conducted on animals using aqueous extract and focused on anti-ulcerogenic activity. The therapeutic effect appears to be caused by multiple compounds present in the plant, and they may have different mechanisms of action. Considering the reported lack of significant adverse reactions, *M. ilicifolia* demonstrates a potential option for the treatment of dyspepsia. Nonetheless, it is essential that further clinical studies be conducted to increase the comprehension of its therapeutic use in humans.

Keywords: phytotherapy; medicinal plants; gastrointestinal tract; *Maytenus ilicifolia*; dyspepsia.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Mapa com registros de coleta de <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek.....	11
Figura 2 - Imagem de <i>M. ilicifolia</i> com folhas e flores em evidência.....	12
Figura 3 - Fluxograma para o tratamento de adultos com dispepsia.....	14
Figura 4 - Estruturas químicas do pirogalol (1), epicatequina (2a) e catequina (2b) ...	15
Figura 5 - Estruturas químicas das procianidinas B1 e B2 e epigallocatequina.....	16
Figura 6 - Estruturas químicas de flavonoides de <i>M. ilicifolia</i>	17
Figura 7 - Estruturas químicas de friedelina (13) e friedelan-3-ol (14).....	18
Figura 8 - Esquema da estrutura de arabinogalactano do tipo 2 (15)	19
Figura 9 - Estrutura química do galactitol (16).....	20
Figura 10 - Fluxograma das etapas de busca e seleção de artigos.....	26
Figura 11 - Gráfico da frequência de artigos por ano de publicação.....	27
Figura 12 - Gráfico da frequência de artigos por assunto principal.....	28
Figura 13 - Esquema de arabinogalactano obtido de <i>M. ilicifolia</i>	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Exemplos de fármacos obtidos de plantas.....	20
Quadro 2 - Dados gerais dos estudos.....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4-O-Me-Glc _p A	Ácido 4-orto-metil-glucurônico
Alfa-L-Araf	Alfa-L-arabinofuranose
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AINEs	Anti-inflamatórios não-esteroidais
Beta-D-Galp	Beta-D-Galactopiranosose
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
DMEM	Meio Eagle Dulbecco Modificado
GP	Grau de polimerização
H ⁺ ,K ⁺ -ATPase	Bomba de prótons gástrica
i.p.	intraperitoneal
Receptor H ₂	Receptor H ₂ de histamina
SciELO	Scientific Electronic Library Online
v.o.	via oral

SUMÁRIO

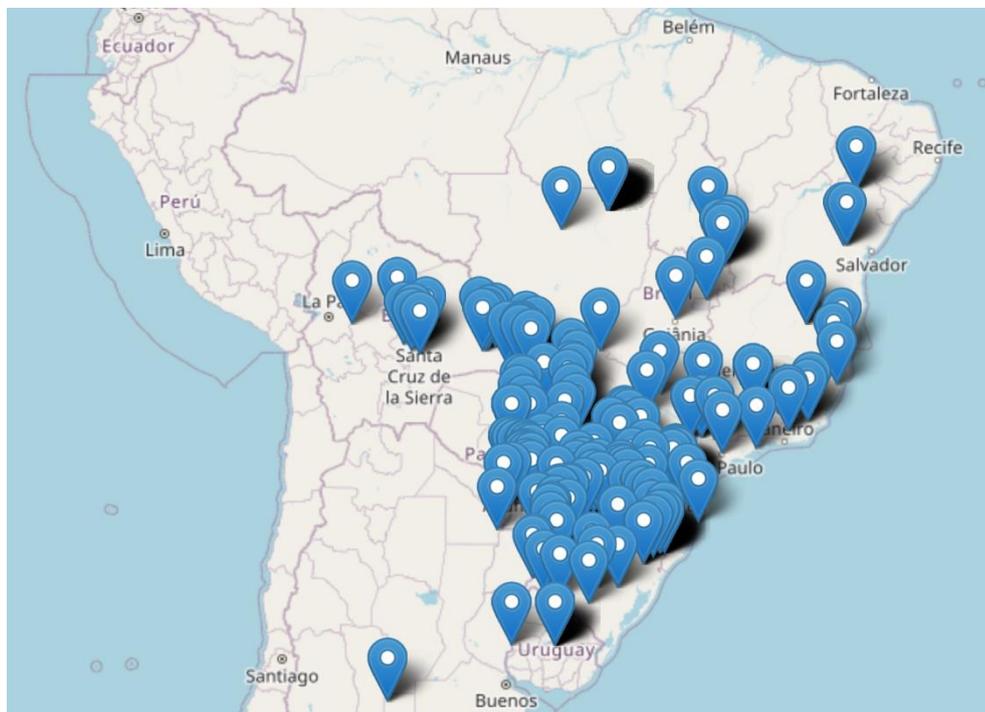
1	INTRODUÇÃO.....	11
2	JUSTIFICATIVA	21
3	OBJETIVOS.....	24
3.1	OBJETIVOS GERAIS	24
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	24
4	METODOLOGIA	25
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	26
5.1	SELEÇÃO DOS ESTUDOS	26
5.2	DADOS GERAIS DOS ESTUDOS.....	27
5.3	COMPARAÇÃO DOS DERIVADOS ESTUDADOS	33
5.3.1	Extrato aquoso	33
5.3.2	Extrato hidroalcólico	35
5.3.3	Outros extratos	37
5.3.4	Compostos ou frações purificadas	40
5.4	REVISÕES BIBLIOGRÁFICAS	47
5.5	LIMITAÇÕES OBSERVADAS.....	48
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
	REFERÊNCIAS.....	50

1 INTRODUÇÃO

Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek é uma planta arbórea da família Celastraceae e conhecida popularmente por “espinheira-santa”. “maiteno”, “cancerosa”, “espinheira-divina”, “sombra-de-touro” e derivados (CARVALHO, 2006). Em 2017, esta espécie foi reclassificada com o basônimo *Monteverdia ilicifolia* (Mart. Ex Reissek) Biral por inconsistências dentro do gênero original (BIRAL *et al*, 2017). Entretanto, ainda é mais conhecida por *Maytenus*, inclusive em documentos oficiais da Anvisa como a Farmacopeia Brasileira (2019).

Nativa do Brasil e países vizinhos, *Maytenus ilicifolia* ocorre de forma mais abundante na região sul do país (Figura 1). Esta espécie tem por característica ser uma arvoreta ou arbusto de até 5 metros de altura, com copa densa e arredondada. As flores são pouco distintas, branco-amareladas, enquanto os frutos são vermelhos, oblongos, com 1 a 2 sementes escuras. Possui folhas verde-claras (Figura 2) com brilho prateado, coriáceas, de formato oval a elíptico, penínérveas e com margem serrilhada com projeções pontiagudas (LORENZI e MATOS, 2021; PHILIPPI, 2012).

Figura 1 – Mapa com registros de coleta de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek



Fonte: Plataforma *speciesLink* (2022).

Figura 2 – *M. ilicifolia* com folhas e flores em evidência



Fonte: Biral (2018).

Presente na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019), a droga vegetal é constituída pelas folhas secas da planta. Isso está consoante com os estudos elaborados pela extinta Central de Medicamentos (CEME) através do Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais, que tinha por finalidade dar embasamento científico para uso de plantas potencialmente medicinais brasileiras. Neste programa, *M. ilicifolia* foi submetida a estudos pré-clínicos que corroboraram seu uso antiúlcera gástrica sem relatos de toxicidade. No entanto, as pesquisas não tiveram continuidade e os relatórios foram perdidos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006). Novos estudos independentes foram realizados para avaliar possíveis atividades terapêuticas da planta, incluindo antidispéptica, cicatrizante, antineoplásica, antimicrobiana, antioxidante, abortiva, anti-hipertensiva e anti-inflamatória (MELLO e SANTOS, 2017). Todavia, há uma escassez de estudos clínicos concluídos, mesmo sobre a ação antidispéptica, principal propriedade atribuída à *M. ilicifolia*.

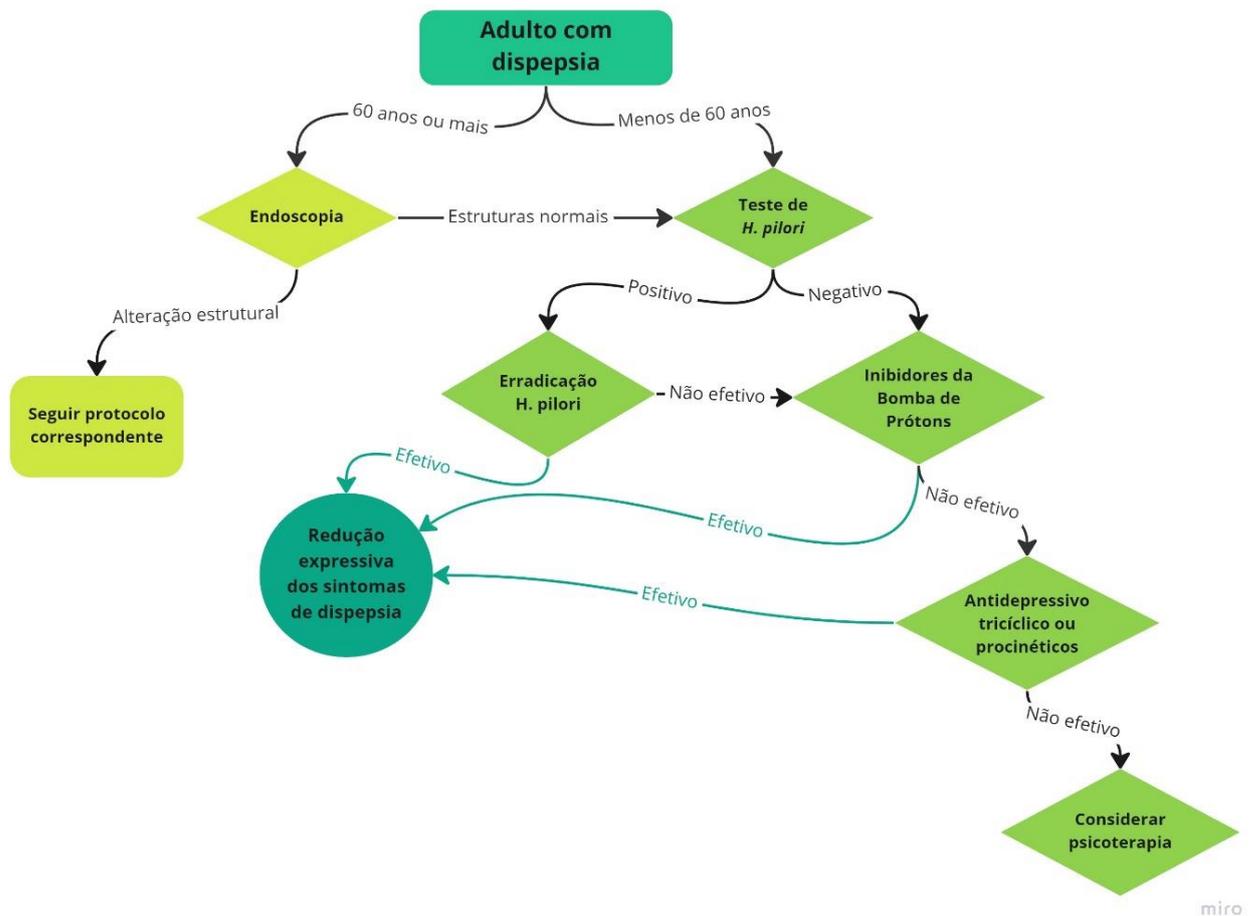
Dispepsia é uma condição definida de maneira abrangente como desconforto no abdômen superior, podendo incluir sinais e sintomas como repleção pós-prandial, dor ou queimação epigástrica, náuseas, êmese, inchaço abdominal e saciedade

precoce. Cerca de 20% da população mundial possui sintomas indicativos de dispepsia, sendo que só nos Estados Unidos da América, os gastos diretos assistenciais gerados pela condição são estimados em mais de 18 bilhões de dólares americanos por ano, sem considerar os 2-5% da população que ficam afastados do trabalho por causa de sintomas associados (MOAYYEDI *et al*, 2017).

A dispepsia pode ser secundária a outras causas orgânicas, como úlceras pépticas, refluxo gastroesofágico, *Helicobacter pylori*, neoplasias gastroesofágicas, cálculos biliares e uso prolongado de medicamentos (principalmente AINEs) – embora estime-se que até 80% dos indivíduos com dispepsia tenham dispepsia funcional ou idiopática (LONGSTRETH e LACY, 2022).

O tratamento costuma depender da causa orgânica descoberta: se *H. pylori* positivo, inicia-se tratamento antimicrobiano; se com sintomas sem *H. pylori*, ou após tratamento, faz-se uso de inibidores de bomba de prótons ou antagonistas do receptor H₂. Caso essas duas possibilidades sejam pouco efetivas, alternativas incluem antidepressivos tricíclicos e agentes pró-cinéticos (FORD *et al*, 2020). A seguir é apresentado um fluxograma (Figura 3) resumindo a conduta para tratamento de um adulto com dispepsia.

Figura 3 – Fluxograma para o tratamento de adultos com dispepsia



Fonte: Elaborado pela autora com base em Moayyedi *et al*, 2017.

A dispepsia é uma condição bastante heterogênea, com causas ainda pouco compreendidas e tratamentos muitas vezes insatisfatórios, pois 73% dos pacientes que realizaram tratamento para *H. pylori* e 78% dos que realizaram tratamento com inibidores da bomba de prótons continuaram dispépticos após um ano do tratamento (MOAYYEDI *et al*, 2017). Portanto, há necessidade de tratamentos mais efetivos.

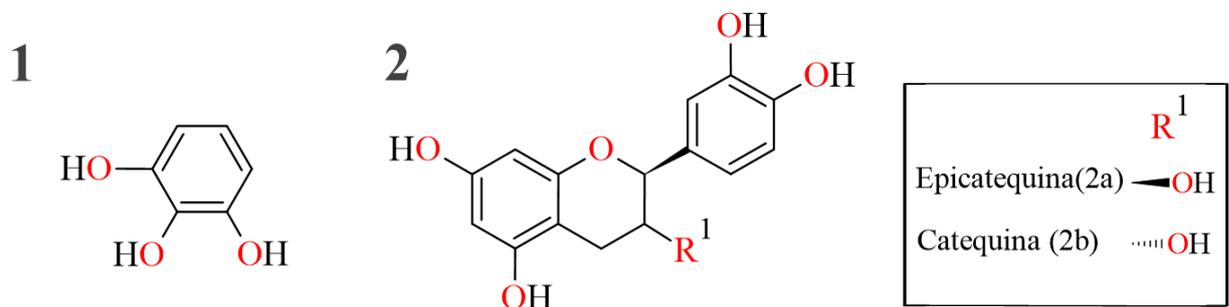
Ainda, há dúvidas sobre a segurança do uso crônico de tratamentos usados para a dispepsia, pois os inibidores de bomba de prótons, por exemplo, foram relacionados com aumento nos riscos de deficiência de magnésio e vitamina B₁₂, doença renal, demência, osteoporose e infecções entéricas (NEHRA *et al*, 2018; EUSEBI *et al*, 2017). Esses fatos, aliados à característica da dispepsia ser um

distúrbio crônico, e à sua alta prevalência, mostram que há espaço para novos tratamentos – tanto pela visão de saúde quanto pela econômica.

Uma opção de tratamento que possui potencial para melhora da dispepsia é o uso de medicamentos fitoterápicos (MOAYYEDI *et al*, 2017). De acordo com ANVISA (2014), os ativos de medicamentos fitoterápicos são obtidos somente a partir de matérias-primas vegetais e devem ter segurança e eficácia baseadas em evidências clínicas. Eles não podem incluir fármacos isolados ou purificados, mas podem ser formados por mais de uma espécie vegetal, sendo considerado então um fitoterápico composto. Como visto, embora não seja indicada nos protocolos terapêuticos de dispepsia, o uso tradicional de *M. ilicifolia* sugere sua opção para este tratamento (FORD *et al*, 2020; LORENZI e MATOS, 2021). No entanto, não há estudos clínicos avaliando o efeito da *M. ilicifolia* para tratamento de dispepsia – embora até tenha sido iniciado um estudo em 2015 – mas, por falta de adesão dos pacientes e do seguimento terapêutico, o mesmo foi finalizado em 2016 (CARMONA *et al*, 2016).

A Farmacopeia Brasileira 6ª edição (ANVISA, 2019) apresenta como marcadores químicos da folha de *M. ilicifolia* taninos totais, expressos em pirogalol (**1**); e epicatequina (**2a**), cujas estruturas são apresentadas na Figura 4. Diversos estudos foram realizados para elucidar a composição química da planta, sendo taninos, flavonoides, terpenoides e polissacarídeos os principais grupos de metabólitos reportados (LEITE *et al*, 2010).

Figura 4 – Estruturas químicas do pirogalol (**1**), epicatequina (**2a**) e catequina (**2b**)



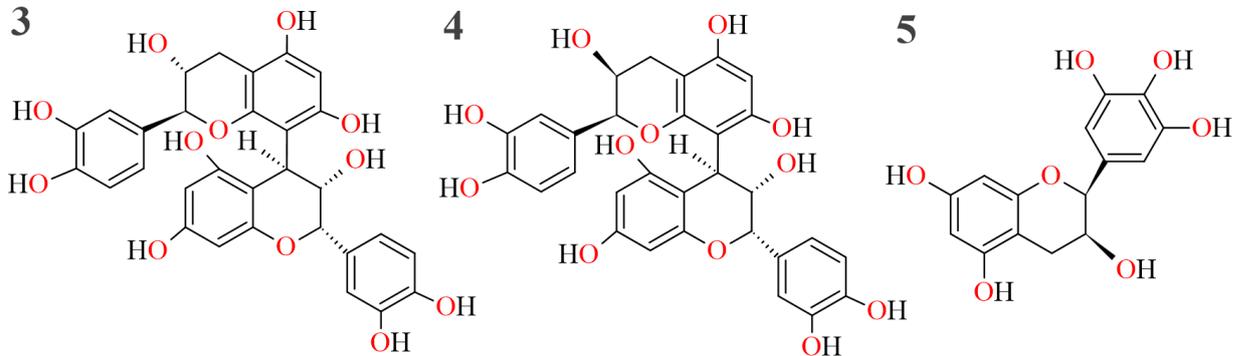
Fonte: Elaborado pela autora.¹

¹ Elaborado pela autora com auxílio do software ChemSketch (2022).

Os taninos são compostos fenólicos hidrossolúveis com massa molecular de 500 a aproximadamente 3.000 Dalton capazes de gerar complexos insolúveis em água com alcaloides e proteínas. Podem ser divididos em taninos hidrolisáveis - formados por um poliol central esterificado com ácido gálico - e taninos condensados ou protoantocianidinas - formados pela condensação de unidades de flavan-3-ol e flavan-3,4-diol (MELLO; SANTOS, 2017).

As folhas de *M. ilicifolia* são ricas em taninos condensados monoméricos - de epicatequina (**2a**), catequina (**2b**) e epigalocatequina (**5**) - e diméricos: procianidina B1 (**3**) e B2 (**4**), apresentados nas Figuras 4 e 5. Taninos de *M. ilicifolia* parecem inibir a adesão da *H. pylori* ao epitélio gástrico (PAULA *et al*, 2021), além possuir potencial atividade protetora da mucosa gástrica quando complexados com proteínas e, por consequência, apresentar propriedades anti-inflamatória e cicatrizante (MELLO; SANTOS, 2017).

Figura 5 – Estruturas químicas procianidinas B1 (**3**) e B2 (**4**) e epigalocatequina (**5**)



Fonte: Elaborado pela autora.²

O extrato de *M. ilicifolia* rico em taninos e flavonoides mostrou-se também capaz de gerar efeitos hipotensivos pela estimulação da produção de óxido nítrico, ativação da guanilato ciclase e abertura de canais de potássio (CRESTANI *et al*, 2009), resultado que corrobora os estudos que observaram efeito hipotensivo de outros taninos também por envolvimento de óxido nítrico (MAGOS *et al*, 2007).

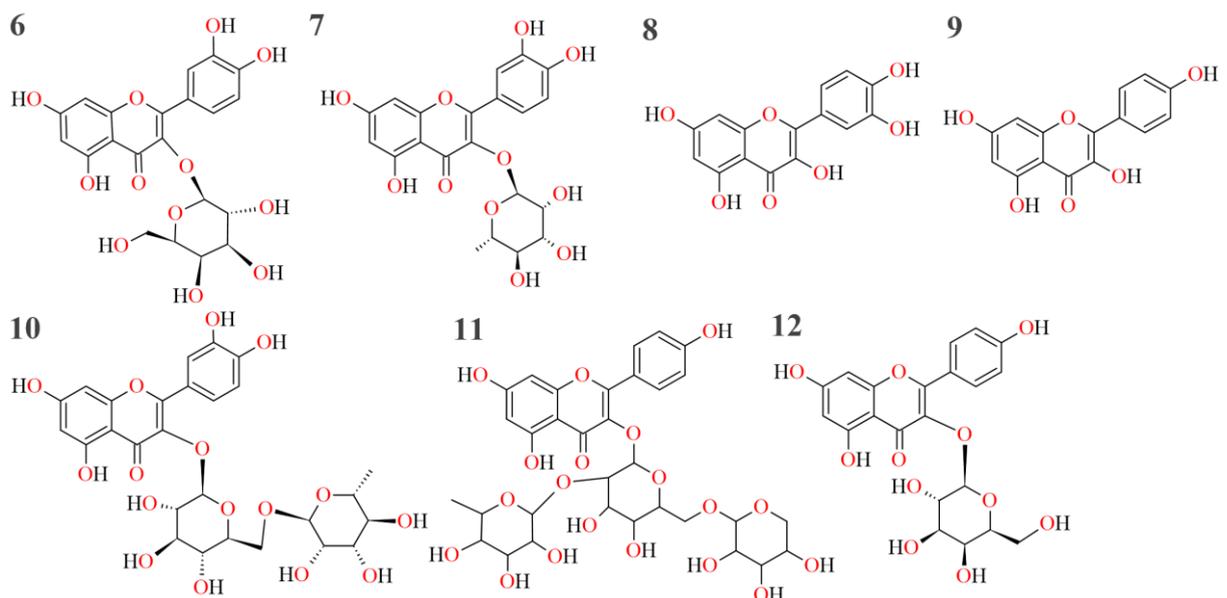
Os flavonoides são uma classe de polifenóis formados por núcleos aromáticos hidroxilados ou seus derivados e biossintetizados a partir de fenilpropanoides. Eles

² Elaborado pela autora com auxílio do software ChemSketch (2022).

podem ser encontrados conjugados com açúcares (heterosídeos) ou na forma livre (agliconas). Nas plantas, suas principais funções costumam ser de proteção contra radiação luminosa e contra predadores ou parasitas; atração de polinizadores; ação antioxidante; equilíbrio de hormônios vegetais; inibidor de enzimas; e agente alelopático (ZUANAZZI; MONTANHA e ZUCOLOTTO, 2017).

Em *M. ilicifolia* foram descritos compostos como a hiperina (**6**), a quercitrina (**7**), a quercetina (**8**), o kaempferol (**9**), a rutina (**10**), a mauritianina (**11**) e a trifolina (**12**), com estruturas apresentadas na Figura 6, e a epicatequina (**2a**) (LEITE *et al*, 2010; TIBERTI *et al*, 2007). Diversos estudos exploraram flavonoides de *M. ilicifolia*, com efeitos farmacológicos potenciais incluindo vasodilatação dependente de óxido nítrico (RATTMANN *et al*, 2006), inibição da secreção de ácido gástrico e antiulcerogênicos por inibição da H⁺/K⁺ ATPase, modulação da formação de óxido nítrico e efeito anti-inflamatório (BAGGIO *et al*, 2007; LEITE *et al*, 2010) e ação contra *H. pylori* (PAULA *et al*, 2021).

Figura 6 – Estruturas químicas de flavonoides de *M. ilicifolia*: hiperina (**6**), quercitrina (**7**), quercetina (**8**), kaempferol (**9**), rutina (**10**), mauritianina (**11**) e trifolina (**12**)



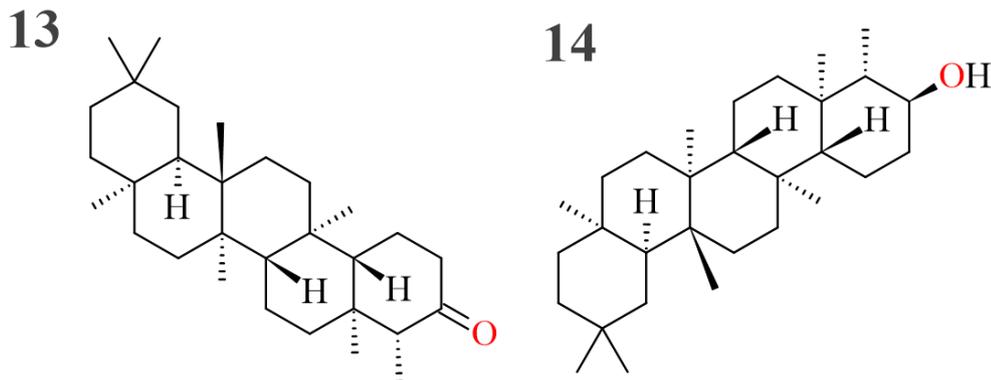
Fonte: Elaborado pela autora.³

Os terpenoides também são uma das classes de metabólitos presentes em *M. ilicifolia*. Esses compostos são uma ampla classe de metabólitos vegetais lipofílicos

³ Elaborado com o software ChemSketch (2022).

derivados do isopreno, costumando apresentar número de carbonos múltiplo de 5 de acordo com a quantidade de unidades formadoras (HEINZMANN; SPITZER; SIMÕES, 2017). Os triterpenoides (terpenoides com 30 átomos de carbonos), grupo do qual partem os fitoesteroides, são os mais relevantes em *M. ilicifolia* (SOUZA-MOREIRA *et al*, 2016). Diversos terpenoides foram descritos para *M. ilicifolia*, entre eles: maytenina, pristimerina, cangorosina A e B, cangoronina, ilicifolina, ácido maitenoico, friedelina, simiarenol, lupeol, lupenona, taraxerol, 6-oxotingenol, 6-oxopristimerol, celastrol, ácido salaspérmico, isopristimerina III, isotingenona III, maitefolinas A-C, moradiol, eritrodiol, betulina, friedelina (**13**) e friedelan-3-ol (**14**) (CORDEIRO; VILEGAS; LANÇAS, 1999; MEIRELLES *et al*, 2022). Os dois últimos, friedelina (**13**) e friedelan-3-ol (**14**), com estruturas apresentadas na Figura 7 são os mais relevantes nas folhas de *M. ilicifolia*, pois dados da literatura sugerem que estão relacionados ao potencial antimicrobiano, anti-histamínico, anti-inflamatório, analgésico, antipirético, antioxidante e hepatoprotetor de *M. ilicifolia* (SOUZA-MOREIRA *et al*, 2016), embora não sejam responsáveis pelo efeito antiulcerogênico da droga vegetal (QUEIROGA *et al*, 2000).

Figura 7 – Estruturas químicas de friedelina (**13**) e friedelan-3-ol (**14**)



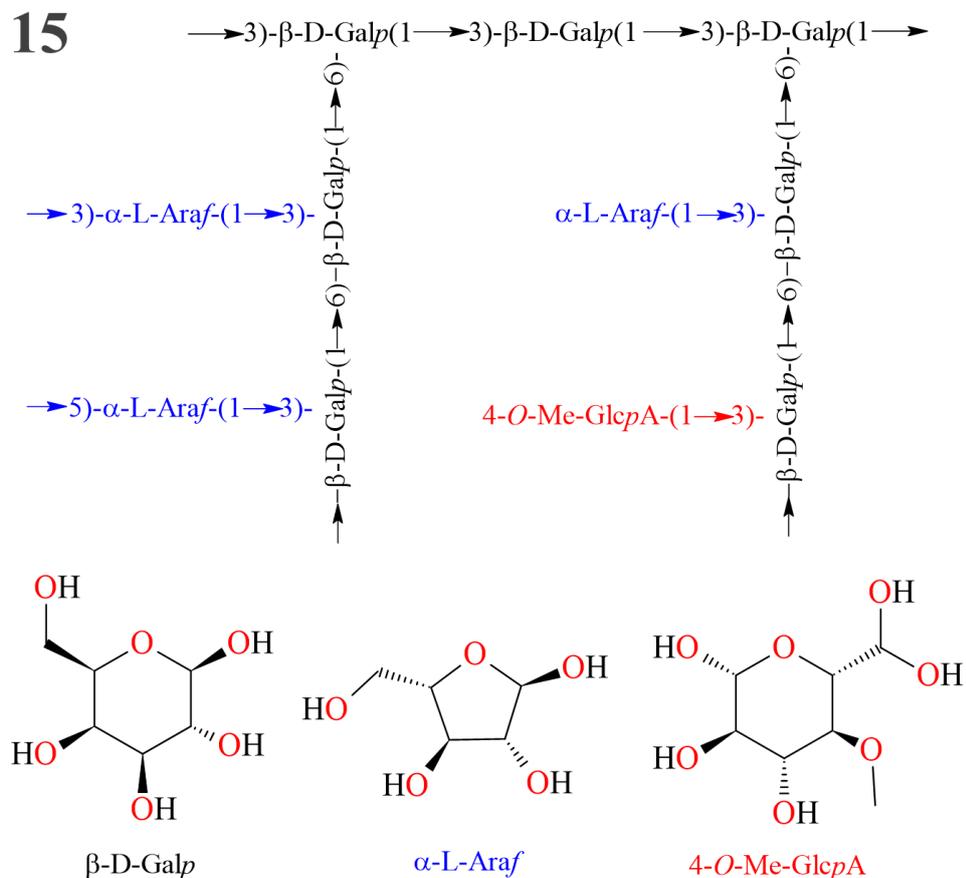
Fonte: Elaborado pela autora.⁴

De *M. ilicifolia* também foram isolados arabinogalactanos (com exemplo na Figura 8, estrutura **15**), um ácido poligalacturônico e um heteroxilano ácido, todos polissacarídeos com marcante efeito antiulceroso, com capacidade de ligar-se à mucosa e formar uma cobertura protetora, aumentar a síntese de muco e/ou por ação antioxidante (BAGGIO *et al*, 2012; CIPRIANI *et al*, 2006, 2008, 2009). Os

⁴ Elaborado com o software ChemSketch (2022).

polissacarídeos são polímeros formados por unidades de monossacarídeos unidos por ligações glicosídicas. O grau de polimerização (GP) indica o número de monossacarídeos do polímero e na maioria vai de 200 a 3.000 GP (VON POSER, 2017).

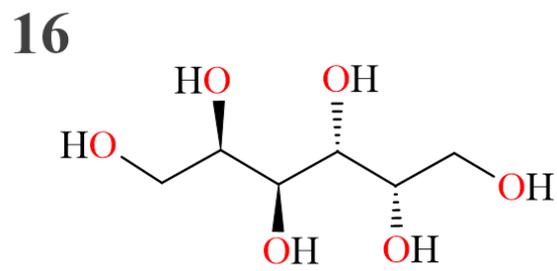
Figura 8 – Esquema da estrutura de arabinogalactano do tipo 2 (**15**) obtido de *M. ilicifolia* por Queiroga *et al* (2006)



Fonte: Adaptado pela autora com base em Queiroga *et al* (2006).⁵

Por fim, cabe destacar que também foram descritos para *M. ilicifolia* alcaloides - maiteína, iliciofoliuninas, aquifoliunina E-I, maitamprina e meitensina (MELLO; SANTOS, 2017; SANTOS *et al*, 2012) – e galactitol (**16**), um produto de redução da galactose o qual é costumeiramente componente majoritário de extratos aquosos liofilizados da *M. ilicifolia* (BAGGIO *et al*, 2007; LEITE *et al*, 2010).

⁵ Elaborado com o software ChemSketch (2023).

Figura 9 – Estrutura química do galactitol (**16**)

Fonte: Elaborado pela autora.⁶

⁶ Elaborado com o software ChemSketch (2022).

2 JUSTIFICATIVA

Informações da utilização de plantas medicinais por populações nativas vêm sendo a base da terapia de indivíduos sem acesso à medicina convencional, além de servirem de modelo para a elaboração de medicamentos e desenvolvimento de fármacos isolados, visto que aproximadamente 23% dos medicamentos de 1981 a 2019 foram direta ou indiretamente advindos de fontes naturais, principalmente fontes vegetais e microbiológicas (NEWMAN e CRAGG, 2020). Exemplos clássicos de fármacos desenvolvidos a partir de espécies vegetais incluem a morfina, hipnoanalésico obtido da *Papaver somniferum* L.; a artemisinina, antimalárico isolado de *Artemisia annua* L.; a digoxina, cardiotônico obtido da *Digitalis purpurea* L.; e a atropina, anticolinérgico obtido da *Atropa belladonna* L., com apresentação de fármacos relevantes, suas utilizações e espécies de que se originam no Quadro 1 (BERNARDES *et al*, 2017).

Quadro 1 – Exemplos de fármacos obtidos de plantas

(continua)

Fármaco	Utilização	Espécie
Artemisinina	Antimalárico	<i>Artemisia annua</i> L.
Atropina	Anticolinérgico	<i>Atropa belladonna</i> L.
Cafeína	Estimulante central	<i>Coffea</i> spp.
Capsaicina	Anestésico tópico	<i>Capsicum</i> spp.
Colchicina	Antirreumático	<i>Colchicum autumnale</i> L.
Digoxina, digitoxina	Cardiotônicos	<i>Digitalis purpurea</i> L.
Emetina	Amebicida	<i>Carapichea ipecacuanha</i> (Brot.) L.Andersson
Escopolamina	Antiparkinsoniano e antiespasmódico	<i>Datura</i> spp.
Estrofantina (ouabaína)	Cardiotônico	<i>Strophanthus</i> spp.
Fisostigmina	Antiglaucomatoso	<i>Physostigma venenosum</i> Balf.
Galantamina	Anticolinesterásico	<i>Galanthus woronowii</i> Losinsk

Fonte: Adaptado de Bernardes *et al* (2018).

Quadro 1 – Exemplos de fármacos obtidos de plantas

(conclusão)

Fármaco	Utilização	Espécie
Morfina, codeína	Analgésico e antitussígeno	<i>Papaver somniferum</i> L.
Pilocarpina	Antiglaucomatoso	<i>Pilocarpus jaborandi</i> Holmes
Quinina, quinidina	Antimalárico e antiarrítmico	<i>Cinchona</i> spp.
Reserpina	Anti-hipertensivo	<i>Rauvolfia</i> spp.
Tubocurarina	Bloqueador neuromuscular	<i>Chondrodendron tomentosum</i> Ruiz & Pav.
Vimblastina, vincristina	Antineoplásicos	<i>Catharanthus roseus</i> (L.) G.Don

Fonte: Adaptado de Bernardes *et al* (2018).

Estima-se que a biota brasileira corresponda a 13 % das espécies mundiais, com aproximadamente 35000 espécies de plantas já identificadas no país - sendo 55% destas endêmicas (STEHMANN e SOBRAL, 2017). Isso demonstra a riqueza vegetal do país, tanto em quantidade quanto em sua exclusividade. No entanto, também é crescente a destruição das matas nativas, tanto por mudanças climáticas como pelo desmatamento, com diversas espécies sendo ameaçadas de extinção. Portanto, explorar de maneira sustentável e inteligente essa biodiversidade é uma oportunidade e um dever da ciência brasileira (BERCHIN *et al*, 2017).

M. ilicifolia é uma espécie com extenso uso terapêutico pela população sul-americana. Todavia, historicamente este uso foi feito de maneira predatória, com extrativismo das populações naturais – o que, em conjunto com o elevado desmatamento dos biomas em que está presente, causou uma alta perda de espécimes, sendo considerada uma planta prioritária para conservação. Desse modo, faz-se necessário um estímulo ao plantio, conservação e uso consciente das espécies vegetais, evitando extração do ambiente natural e perda de diversidade (PÉRICO *et al*, 2018). Uma opção para incentivo de seu cultivo sustentável é o desenvolvimento de fitoterápicos, o que estimularia a criação de novas áreas com plantação de *M. ilicifolia* e absorveria parte do extrativismo ilegal, além de potencialmente melhorar

a qualidade da droga vegetal obtida (CHEN *et al*, 2016). A principal indicação terapêutica da *M. ilicifolia* como fitoterápico é para o tratamento da dispepsia.

Logo, uma revisão bibliográfica do assunto apresenta-se importante tanto para nortear o uso tradicional da *M. ilicifolia* quanto para prover incentivo para a sua conservação e realização de estudos clínicos que aumentem nossa compreensão de sua atuação como fitoterápico.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS GERAIS

Realizar revisão bibliográfica sobre os usos da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek na dispepsia.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a necessidade e potencial relevância de novas opções de tratamento para dispepsia;

Apresentar o estado da arte que relaciona *M. ilicifolia* com a dispepsia ou termos correlacionados;

Compreender como a *M. ilicifolia* é capaz de interferir na patogenia da dispepsia.

4 METODOLOGIA

O trabalho consiste em uma revisão bibliográfica narrativa sobre o potencial terapêutico da *M. ilicifolia* em dispepsia.

Direcionamos a busca para artigos científicos de periódicos científicos indexados e, para tanto, fez-se uso de três bases de dados: PubMed, SciELO e Portal de Periódicos da CAPES. As palavras-chave foram escolhidas buscando restringir os resultados a textos incluindo ambos os temas "*Maytenus ilicifolia*" e "dispepsia" – por dispepsia abranger diversas apresentações, usamos também os seguintes termos: gastric, intestinal, "dyspep*" (o final com asterisco indica ao agente de busca para selecionar todos os textos que contenham palavras que se iniciam com o termo que o precede), stomach e ulcer.

Com o uso dos operadores booleanos para facilitar a busca, a pesquisa foi realizada com os seguintes termos e organização com operadores booleanos: *maytenus ilicifolia* AND (gastric OR intestinal OR "dyspep*" OR stomach OR ulcer).

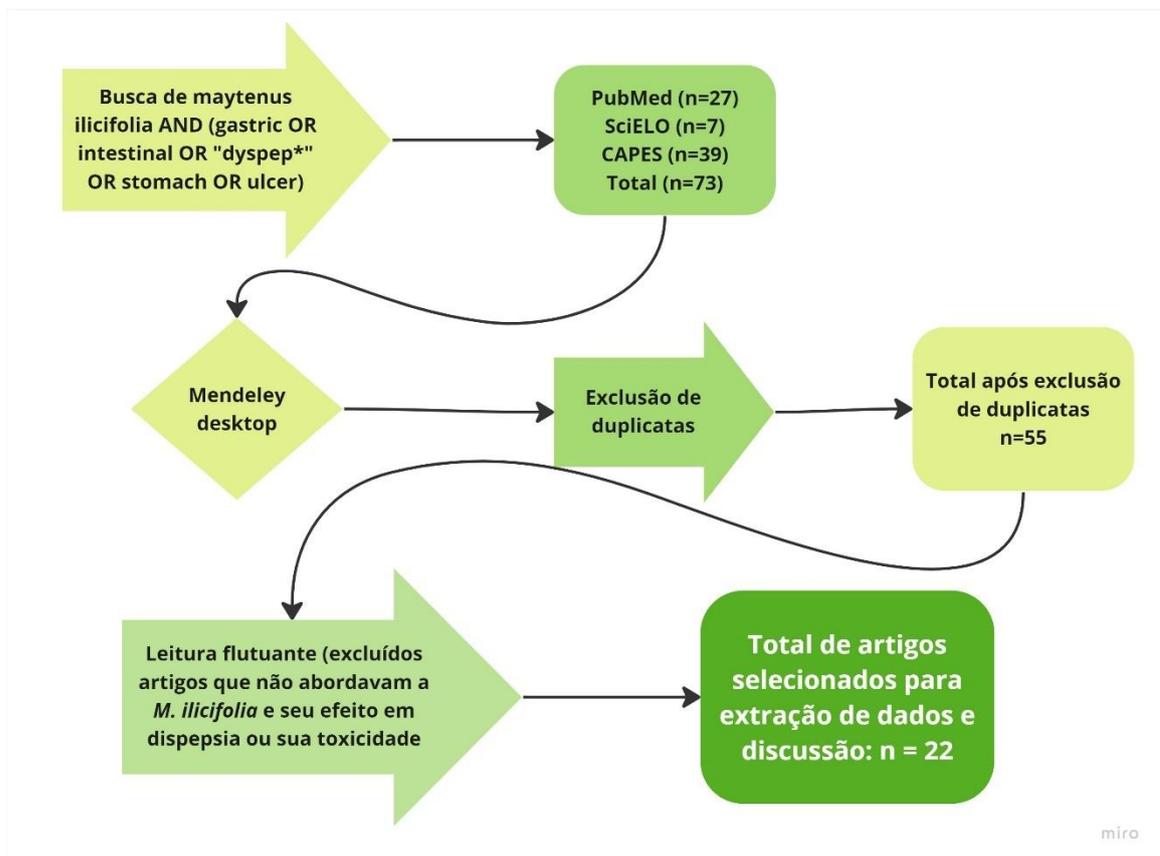
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A base PubMed apresentou 27 resultados, a SciELO 7 e o Portal de Periódicos da CAPES (após escolha dos filtros “artigos” e “periódicos revisados por pares”, além da exclusão do filtro “PubMed”, para evitar duplicatas) apresentou 39 resultados, totalizando 73 artigos para realização de triagem inicial. Para seguimento, foram aceitos artigos em inglês, português ou espanhol e adicionados ao software Mendeley Desktop da Elsevier para exclusão de duplicatas – restando 55 artigos.

Fez-se então uma leitura flutuante dos textos, sendo incluídos para avaliação artigos que abordavam *M. ilicifolia* e seu efeito em dispepsia (incluindo sinais e sintomas relacionados) ou a toxicidade de *M. ilicifolia*, relevante para avaliar o uso como fitoterápico. Após essa filtragem, ajustou-se o total de artigos para 22. Um fluxograma ilustrando as etapas da busca e seleção de artigos pertinentes se segue (Figura 10).

Figura 10 – Fluxograma das etapas de busca e seleção de artigos



Fonte: Elaborado pela autora (2022).

5.2 DADOS GERAIS DOS ESTUDOS

Os 22 artigos selecionados foram publicados entre os anos de 1991 e 2022, com a mediana apresentada sendo 2009 (Figura 11). A maioria dos estudos (14) foi realizada em animais, havendo além desses quatro estudos *in vitro*, um estudo que realizou pesquisa em animais e *in vitro*, duas revisões narrativas e um estudo clínico de fase I.

Figura 11 – Gráfico da frequência de artigos por ano de publicação



Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Quanto ao assunto principal, quatro artigos avaliaram somente a atividade antiulcerogênica de derivados da *M. ilicifolia* (seja um extrato, uma fração específica de um extrato ou compostos isolados); seis analisaram a atividade antiulcerogênica em conjunto com outros fatores como pH e volume gástrico, ação anti-inflamatória e ação antioxidante; quatro examinaram fatores gastrointestinais (como motilidade, pH e volume gástrico) sem aferir atividade antiulcerogênica; dois avaliaram toxicidade; dois foram revisões bibliográficas (um do gênero *Maytenus* e um de *M. ilicifolia* focado na fitoquímica e tecnologia farmacêutica); um estudou somente efeito antioxidante; um pesquisou somente atividade anti-inflamatória na linhagem de células intestinais Caco-2; um explorou efeitos durante a gestação; e um investigou efeito anti-adesivo contra *H. pylori*. Um resumo desses dados está disponível na Figura 12.

Figura 12 – Gráfico da frequência de artigos por assunto principal



Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Ao considerar o derivado de *M. ilicifolia* usado para a pesquisa, podemos dividir os artigos em quatro categorias: seis foram centrados no extrato aquoso, de maneira análoga ao uso medicinal tradicional por infusão aquosa. Três usaram o extrato hidroalcolóico como principal, obtendo perfis fitoquímicos diferentes. Quanto aos estudos focados em outros extratos (hexano, acetato de etila, hidroacetônicos), foram também três, com característica de obtenção de compostos mais hidrofóbicos. Por fim, podemos evidenciar oito artigos centrados em compostos específicos obtidos de *M. ilicifolia* ou frações purificadas, principalmente interessantes para distinguir possíveis compostos com atividade biológica relevante.

As informações gerais dos estudos incluídos nesta revisão estão presentes no Quadro 2.

Quadro 2 – Dados gerais dos estudos

(continua)

N	Autores	Título	Tradução livre	Ano	Tipo de artigo
I	Souza-Formigoni <i>et al</i>	Antiulcerogenic effects of two <i>Maytenus</i> species in laboratory animals.	Efeitos antiulcerogênicos de duas espécies de <i>Maytenus</i> em animais de laboratório.	1991	Estudo <i>in vivo</i>
II	Oliveira <i>et al</i>	Pharmacologic and toxicologic effects of two <i>Maytenus</i> species in laboratory animals.	Efeitos farmacológicos e toxicológicos de duas espécies de <i>Maytenus</i> em animais de laboratório.	1991	Estudo <i>in vivo</i>
III	Queiroga <i>et al</i>	Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3beta-ol and friedelin isolated from <i>Maytenus ilicifolia</i> (Celastraceae).	Avaliação da atividade antiulcerogênica de friedelan-3-beta-ol e friedelina isoladas de <i>Maytenus ilicifolia</i> (Celastraceae).	2000	Estudo <i>in vivo</i>
IV	Montanari <i>et al</i>	Effect of <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. on pregnant mice.	Efeito de <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. em camundongos prenhas.	2002	Estudo <i>in vivo</i>
V	Tabach <i>et al</i>	Evaluation of the anti-ulcerogenic activity of a dry extract of <i>Maytenus ilicifolia</i> Martius ex. Reiss produced by a jet spouted bed dryer.	Avaliação da atividade antiulcerogênica de um extrato seco de <i>Maytenus ilicifolia</i> Martius ex. Reiss produzido por secagem por aspersão.	2003	Estudo <i>in vivo</i>
VI	Ferreira <i>et al</i>	A lyophilized aqueous extract of <i>Maytenus ilicifolia</i> leaves inhibits histamine-mediated acid secretion in isolated frog gastric mucosa.	Um extrato aquoso liofilizado de folhas de <i>Maytenus ilicifolia</i> inibe a secreção ácida mediada por histamina em mucosa gástrica isolada de sapo.	2004	Estudo <i>ex-vivo</i>

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Quadro 2 – Dados gerais dos estudos

(continuação)

VII	Jorge <i>et al</i>	Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of <i>Maytenus ilicifolia</i> .	Avaliação de atividades antinociceptiva, anti-inflamatória e antiulcerogênica de <i>Maytenus ilicifolia</i> .	2004	Estudo <i>in vivo</i>
VIII	Cipriani <i>et al</i>	A Polysaccharide from a Tea (Infusion) of <i>Maytenus ilicifolia</i> Leaves with Anti-ulcer Protective Effects	Um polissacarídeo de um chá (infusão) de folhas de <i>Maytenus ilicifolia</i> com efeitos protetivos antiúlcera.	2006	Estudo <i>in vivo</i>
IX	Baggio <i>et al</i>	Flavonoid-rich fraction of <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H ⁺ ,K ⁺ -ATPase activity and formation of nitric oxide.	Fração rica em flavonoides de <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex. Reiss protege a mucosa gástrica de roedores através da inibição da atividade da H ⁺ ,K ⁺ -ATPase e da formação de óxido nítrico.	2007	Estudo <i>in vivo</i>
X	Cipriani <i>et al</i>	Acidic heteroxylans from medicinal plants and their anti-ulcer activity.	Heteroxilanos ácidos de plantas medicinais e suas atividades antiúlcera.	2008	Estudo <i>in vivo</i>
XI	Baggio <i>et al</i>	Muscarinic-dependent inhibition of gastric emptying and intestinal motility by fractions of <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart ex. Reissek.	Inibição do esvaziamento gástrico e motilidade intestinal dependente dos receptores muscarínicos por frações de <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex. Reissek.	2009	Estudo <i>in vivo</i>

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Quadro 2 – Dados gerais dos estudos

(continuação)

XII	Cipriani <i>et al</i>	Polygalacturonic acid: Another anti-ulcer polysaccharide from the medicinal plant <i>Maytenus ilicifolia</i>	Ácido poligalacturônico: outro polissacarídeo antiúlcera da planta medicinal <i>Maytenus ilicifolia</i>	2009	Estudo <i>in vivo</i>
XIII	Soares Negri <i>et al</i>	"Antioxidant activity of "espinheira-santa" - <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex-Reiss., leaves dried in different temperatures"	Atividade antioxidante da "espinheira-santa" - <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reiss, folhas secas em diferentes temperaturas	2009	Estudo <i>in vitro</i>
XIV	Leite <i>et al</i>	Constituents from <i>Maytenus ilicifolia</i> leaves and bioguided fractionation for gastroprotective activity	Constituintes de folhas de <i>Maytenus ilicifolia</i> e fracionamento bioguiado para atividade gastroprotetiva	2010	Estudo <i>in vivo</i>
XV	Niero <i>et al</i>	A Review of the Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of Plants of the <i>Maytenus</i> Genus.	Uma revisão da etnofarmacologia, fitoquímica e farmacologia de plantas do gênero <i>Maytenus</i> .	2011	Revisão narrativa
XVI	Baggio <i>et al</i>	<i>In vivo/in vitro</i> studies of the effects of the type II arabinogalactan isolated from <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek on the gastrointestinal tract of rats.	Estudos <i>in vivo/in vitro</i> de efeitos do arabinogalactano tipo II isolado da <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reissek no trato gastrointestinal de ratos.	2012	Estudo <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>

Fonte: Elaborado pela autora (2023).

Quadro 2 – Dados gerais dos estudos

(conclusão)

XVII	Tabach <i>et al</i>	Pharmacological and Toxicological Study of <i>Maytenus ilicifolia</i> Leaf Extract Part II-Clinical Study (Phase I).	Estudo farmacológico e toxicológico de extrato de folha de <i>Maytenus ilicifolia</i> Parte II - Estudo clínico (Fase I)	2017	Estudo clínico fase I
XVII I	Tabach <i>et al</i>	Pharmacological and Toxicological Study of <i>Maytenus ilicifolia</i> Leaf Extract. Part I - Preclinical Studies.	Estudo farmacológico e toxicológico de extrato de folha de <i>Maytenus ilicifolia</i> Parte I - Estudos pré-clínicos.	2017	Estudo <i>in vivo</i>
XIX	Wonfor <i>et al</i>	Anti-inflammatory properties of an extract of <i>M. ilicifolia</i> in the human intestinal epithelial Caco-2 cell line.	Propriedades anti-inflamatórias de um extrato de <i>M. ilicifolia</i> na linhagem celular de epitélio intestinal humano Caco-2.	2017	Estudo <i>in vitro</i>
XX	Siqueira <i>et al</i>	A newly validated HPLC–DAD-UV method to study the effects of medicinal plants extracts, fractions and isolate compounds on gastric emptying in rodents	Nova metodologia por HPLC-DAD-UV para estudar efeitos de extratos de plantas medicinais, frações e compostos isolados no esvaziamento gástrico de roedores	2019	Estudo <i>in vivo</i>
XXI	Paula <i>et al</i>	Anti-adhesive Activity of <i>Maytenus ilicifolia</i> Against <i>Helicobacter pylori</i>	Atividade antiadesiva de <i>Maytenus ilicifolia</i> frente a <i>Helicobacter pylori</i>	2021	Estudo <i>in vitro</i>
XXII	Meirelles <i>et al</i>	Phytochemistry and Pharmaceutical Technology Studies on <i>Monteverdia ilicifolia</i> (<i>Maytenus ilicifolia</i>): a Traditionally Used Medicinal Plant	Estudos de fitoquímica e tecnologia farmacêutica em <i>Monteverdia ilicifolia</i> (<i>Maytenus ilicifolia</i>): uma planta medicinal usada tradicionalmente	2022	Revisão narrativa

Fonte: Elaborado pela autora (2023)

5.3 COMPARAÇÃO DOS DERIVADOS ESTUDADOS

Do total de 22 artigos, somente dois são revisões bibliográficas, totalizando 20 estudos que podem ser divididos de acordo com o tipo de extrato ou derivado de *Maytenus ilicifolia* utilizado. Os artigos foram codificados individualmente com número romanos, no intuito de estabelecer uma relação entre o texto e o quadro 2.

5.3.1 Extrato aquoso

Um dos primeiros estudos (I) avaliando o efeito de um extrato aquoso de *M. ilicifolia* foi o de Souza-Formigoni *et al* (1991), no qual fizeram uso de um extrato aquoso liofilizado preparado por infusão a partir de uma mistura em partes iguais de folhas moídas de *M. ilicifolia* e *M. aquifolium*. A análise química do extrato indicou 19,4% de fenóis totais, 0,2% galotaninos e ausência de taninos condensados. A administração dessa preparação por via oral, em ratos, nas doses de 85, 170 e 340 mg/kg foram significativamente protetoras contra úlceras induzidas por estresse, de maneira semelhante à cimetidina a 100 mg/kg. Já a dose de 230 mg/kg v.o. mostrou-se efetiva contra úlceras induzidas por indometacina. Para a administração intraperitoneal, somente a dose de 340 mg/kg foi efetiva contra úlceras induzidas por indometacina. Uma dose inferior (136 mg/kg) por via oral, não efetiva quando administrada em tratamento agudo, indicou ser eficaz se administrada duas vezes ao dia por 4 dias. Ainda, doses a partir de 85 mg/kg por via oral indicaram um aumento no volume de secreção gástrica e no valor do pH estomacal de maneira análoga à cimetidina (50 mg/kg).

Oliveira *et al* (1991) produziram um extrato aquoso de maneira semelhante a Souza-Formigoni *et al* (1991). Fez-se então uma avaliação (II) dos efeitos agudos, crônicos e um *screening* teratogênico em camundongos e ratos, com doses variando de 6,8 mg/kg a 10.880 mg/kg. A administração via intraperitoneal gerou diminuição significativa na atividade locomotora a partir de 170 mg/kg e potencializou o efeito sedativo do pentobarbital a partir de 680 mg/kg. No entanto, o tratamento por via oral não indicou diferença quando comparado ao controle em ambos os casos. Os outros testes realizados não indicaram toxicidade para o extrato avaliado.

O extrato aquoso também foi testado para avaliar o efeito na secreção de ácido em mucosa gástrica de sapos (VI) por Ferreira *et al* (2004). O extrato liofilizado foi elaborado a partir de uma infusão de 3 g folhas secas moídas de *M. ilicifolia* em

150 mL de água. Para a realização do ensaio, a mucosa foi isolada e incubada em uma câmara de *Ussing*. Os resultados indicaram que o extrato diminuiu secreção ácida somente quando adicionado à superfície serosa da mucosa, de maneira semelhante à cimetidina (antagonista do receptor H₂ de histamina) – sendo o EC₅₀ estimado para o extrato de 12,5 mg/100 mL. Também foi observado um deslocamento na curva da secreção estimulada por histamina equivalente à cimetidina, assim como efeito aditivo quando associado a esta. Os autores sugeriram que o mecanismo da inibição da secreção de ácido pelo extrato aquoso pode estar relacionado aos receptores H₂ de histamina.

Tabach *et al* realizaram em 2017 dois estudos (XVII e XVIII) com extrato elaborado com uma infusão obtida a partir de 3 g de folhas secas moídas de *M. ilicifolia* em 150 mL de água por 15 min. O extrato obtido foi então filtrado e seco por aspensão, resultando em um extrato seco com rendimento de 17,5%, umidade residual de 3,96%, polifenóis totais de 41,57% e taninos totais de 17,96%. Realizou-se primeiro o estudo pré-clínico (XVIII) em ratos, camundongos e cães. A administração do extrato tanto de maneira intraperitoneal quanto oral reduziu significativamente o índice de úlceras induzidas por restrição no frio a partir da menor dose testada (70 mg/kg). Já o valor do pH da secreção gástrica, testada somente pela administração *i.p.*, apresentou aumento significativo a partir de 70 mg/kg.

Da avaliação toxicológica aguda, houve diferença significativa ($p \leq 0.05$) somente na atividade motora a partir de 35 mg/kg *i.p.*, não sendo possível calcular a dose letal oral, pois não ocorreram mortes mesmo com a administração de 5000 mg/kg. Adicionalmente, a administração de 1400 mg/kg por via oral não potencializaram o efeito do pentobarbital. As avaliações de efeitos crônicos com até 140 mg/kg não apresentaram diferenças significativas do controle, enquanto o *screening* teratogênico não apresentou diferenças significativas até 280 mg/kg, dose máxima testada. Por fim, o extrato não induziu mutações em *Salmonella typhimurium* na concentração de 5000 µg/placa nem mutações cromossômicas na medula óssea de camundongos com duas aplicações de 2500 mg/kg.

Um estudo clínico de fase I (XVII) foi realizado com 24 voluntários – de 20 a 40 anos, excluindo usuários crônicos de medicamentos (menos contraceptivos), intolerância a fitoterápicos, história de patologias, tabagismo, alcoolismo ou uso de drogas ilícitas. Fez-se uma checagem geral prévia da saúde dos voluntários, incluindo parâmetros clínicos e laboratoriais. Os pacientes foram submetidos a um protocolo

com doses crescentes do extrato uma vez por semana ao longo de seis semanas (de 100 a 2000 mg, considerando que a dose usual popular seria de 7 mg/kg ou 490 mg para uma pessoa de 70 kg). Durante o protocolo, novos exames clínicos e laboratoriais foram realizados antes da modificação das novas doses. Não foram verificadas alterações neuropsicológicas ou motoras entre os pacientes avaliados, assim como nenhuma das reações adversas observadas implicou em descontinuar o tratamento. Por fim, os testes hematológicos e bioquímicos não indicaram alterações significativas.

Siqueira *et al* (2019) desenvolveram um método para avaliar esvaziamento gástrico com paracetamol por cromatografia líquida de alta eficiência (XIX) – e avaliaram um extrato aquoso liofilizado de *M. ilicifolia* (produzido por infusão a 3% com água ultrapura e liofilizado) em ratos. O extrato foi administrado via oral nas doses de 10, 30 e 50 mg/kg e por via *i.p.* na dose de 30 mg/kg 30 minutos antes do paracetamol. Os autores notaram que o efeito apresentou maior magnitude em concentrações maiores (sugerindo ação dose-dependente) e que o efeito na dose de 30 mg/kg foi similar, tanto por via oral como por via *i.p.*, indicando que os constituintes responsáveis pela atuação sejam absorvidos de maneira semelhante em ambas as rotas.

5.3.2 Extrato hidroalcólico

Montanari *et al* (2002) avaliaram o potencial abortifaciente de um extrato hidroalcólico de *M. ilicifolia* (IV). Para isso, 1685 g de folhas secas em pó sofreram extração por percolação em 20 L de etanol 70%. A solução extrativa obtida foi então concentrada e posteriormente liofilizada. Camundongos fêmea receberam 1000 mg/kg/dia do extrato por via oral durante o início da gestação, sendo que o grupo controle recebeu somente veículo. Foram considerados três períodos: do primeiro ao terceiro dia (pré-implantação), do quarto ao sexto dia (período de implantação) e do sétimo ao nono dia (pós-implantação) de gravidez. Não houve diferença de ganho de peso com o extrato em nenhum dos grupos, mas o número de sítios de implantação no grupo com o extrato do primeiro ao terceiro dia diminuiu consideravelmente – alcançando 30,1% de perda pré-implantação.

Desse modo, o grupo apresentou também uma menor taxa de natalidade, mas os embriões e fetos foram similares morfológicamente aos do grupo controle. A análise histológica dos ovários e útero não mostrou diferenças do controle em nenhum dos grupos avaliados. Ainda, o extrato foi administrado a camundongos fêmeas

imaturas (23-25 dias de idade) por 3 dias – e não houve abertura prematura da vagina, embora o útero das fêmeas tratadas ficou significativamente mais pesado em valores absolutos e também em relativos à massa total do animal. Desse modo, os autores sugeriram que a perda pré-implantação observada esteja relacionada a uma potencial atividade estrogênica, diminuindo a receptividade uterina ao embrião.

O extrato hidroalcólico seco também foi estudado por Tabach *et al* (2003): o extrato (V) foi preparado com folhas secas moídas de *M. ilicifolia* em etanol 66% a 60,2 °C por 2 horas sob agitação. A solução extrativa foi filtrada, o extrato concentrado e finalmente seco por aspersão. A atividade antiulcerogênica do extrato foi avaliada em ratos nas doses de 140, 280 e 420 mg/kg no modelo por estresse, com redução de 40,3%, 54,5% e 44,4%, respectivamente – com o efeito aparentemente não sendo dose dependente. Também foi realizada uma avaliação da alteração de pH e volume de secreção gástrica nessas mesmas dosagens, ambos com todas as doses aumentando significativamente os valores.

Negri *et al* (2009) avaliaram a atividade antioxidante de um extrato hidroalcólico de *M. ilicifolia* (XIII) – ramos e folhas foram secos em diferentes temperaturas: 40, 50, 60, 70, 80 °C e rotina de secagem de beneficiador de plantas medicinais (até 90 °C). A secagem ocorreu até 6% de umidade, com folhas sendo depois trituradas e extraídas com etanol e água. O extrato foi então evaporado em banho-maria até *secura*. Os testes realizados para avaliar a atividade antioxidante foram o Método de formação do complexo fosfomolibdênio, baseado na redução do íon molibdato na presença de um antioxidante, formando complexo fosfomolibdênio verde, e o Método DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila), em que o DPPH sofre redução por antioxidantes com mudança de coloração de violeta para amarela, ambos com o ácido ascórbico como controle positivo.

Os métodos evidenciaram que a atividade antioxidante diminuiu com o aumento da temperatura de secagem – exceto para o método de rotina de até 90 °C, que mostrou mais atividade que a secagem a 80 °C. A IC₅₀ calculada para a temperatura de 40 °C foi de 4,02 µg/mL, enquanto para a de 80 °C foi de 7,07 µg/mL, evidenciando a perda de atividade antioxidante quando submetido a uma temperatura maior de secagem – para comparação, a IC₅₀ para o ácido ascórbico foi de 0,44 µg/mL. Para o Método Fosfomolibdênio, a atividade antioxidante foi calculada em porcentagem da atividade do ácido ascórbico, sendo que a de 40 °C foi de 36,86% e a de 80 °C foi de 29,55%.

5.3.3 Outros extratos

Jorge *et al* (2004) examinaram a atividade antinociceptiva, anti-inflamatória e antiulcerogênica de extratos (VII) obtidos por percolação de folhas secas e moídas de *M. ilicifolia* em hexano e com o material vegetal sendo submetido a uma nova extração com acetato de etila. Foram realizados estudos fitoquímicos que evidenciaram a presença de esteroides e triterpenos no extrato hexano (com isolamento de friedelan-3-ona e friedelan-3beta-ol) e uma mistura de taninos condensados e flavonoides no extrato de acetato de etila. Resposta nociceptiva e edema foram induzidos pela administração subcutânea de 0,02 mL de formaldeído 0,92% na pata – com mesmo volume de salina administrado na contrapata como controle. Extratos foram administrados via oral 120 minutos antes de 80 a 640 mg/kg.

Foi avaliado o período que animais se mantiveram lambendo as patas em intervalos de 5 minutos, por 30 minutos. Quatro horas depois os animais foram eutanasiados, e as patas pesadas para avaliação do edema. O tratamento com extrato acetato de etila não apresentou diferença no modelo de nocicepção, mas o extrato hexano diminuiu o tempo de lambadura de pata na concentração de 640 mg/kg; quanto à questão do edema, ambos os extratos em 320 e 640 mg/kg apresentaram diminuição significativa na massa da pata se comparado com o controle. O edema também foi avaliado com injeção de 0,05 mL de carragenina 1% em uma pata como indutor da inflamação; sendo utilizado volume equivalente de salina na outra pata como controle negativo. O volume da pata foi medido antes do tratamento e 2, 4, 6, 8 e 24 horas após. Extratos foram administrados por v.o. 120 minutos antes, com indometacina 20 mg/kg servindo como controle positivo para atividade anti-inflamatória. Ambos os extratos na concentração de 320 mg/kg inibiram o edema de maneira similar à indometacina.

Adicionalmente, a lesão gástrica foi estudada utilizando o modelo de imobilização no frio, com administração dos extratos a 320 mg/kg em três grupos: 6h antes da imobilização; três dias consecutivos antes da imobilização, uma vez ao dia; e três dias consecutivos depois da imobilização, uma vez ao dia – sendo que os dois últimos grupos receberam cimetidina a 100 mg/kg como controle positivo. Nesse modelo também foi avaliado volume gástrico e pH. Todos os grupos apresentaram diminuição nas lesões gástricas comparadas com o controle negativo, sendo que os dois últimos grupos tiveram diminuição nas lesões similar à apresentada pela cimetidina. Todos os grupos também aumentaram o volume e pH gástrico, tendo a

ação no pH similar à da cimetidina nos últimos dois grupos e um aumento no volume mais relevante com os extratos.

O extrato hexano também foi pesquisado por Wonfor *et al* (2017) para determinação de atividade anti-inflamatória usando células Caco-2 (XIX). As células foram cultivadas e tratadas com Meio Eagle Dulbecco Modificado (DMEM), controle, ou com o extrato de *M. ilicifolia* (12,5, 25, 50, 100 ou 200 µg/mL) por 24 horas. O meio foi então substituído por meio controle ou com as mesmas concentrações do extrato com ou sem ácido lipoteicoico (agente inflamatório) obtido de *Staphylococcus aureus*. As placas foram incubadas por mais 24 horas, as células colhidas para avaliação de expressão gênica e o meio usado para avaliar a secreção de IL-8. A expressão de TLR2 diminuiu a partir da concentração de 50 µg/mL do extrato sem o ácido lipoteicoico, e a partir de 100 µg/mL quando avaliado com o ácido. Dos outros genes avaliados (CXCL8, TNF, IL1B, MAPK e HSPA1A), somente o CXCL8 teve expressão aumentada comparada com o controle na concentração de 200 µg/mL sem o ácido lipoteicoico.

Quanto à produção de IL-8, o extrato a partir de 100 µg/mL foi capaz de equivaler os valores com ácido lipoteicoico aos do controle negativo. Como houve a diminuição do IL-8 sem sua equivalente na expressão de CXCL8, foi sugerido um mecanismo pós-translacional. A toxicidade nas células também foi determinada com as mesmas concentrações através da integridade da monocamada medida pela resistência elétrica transepitelial e permeabilidade a vermelho de fenol: a resistência elétrica diminuiu em todas as concentrações do extrato comparados com o controle, mas não quando comparado com a presença do ácido lipoteicoico; no entanto, nenhuma concentração alterou a permeabilidade ao vermelho de fenol, de modo que o extrato foi considerado apropriado para uso.

Paula *et al* (2021) avaliaram o efeito antiadesivo de extratos hidroalcoólicos e hidroacetônicos de *M. ilicifolia* contra *H. pylori* (XXI). Após a extração bruta de folhas desengorduradas moídas com etanol:água (1:1 v/v, CE2) ou acetona: água (7:3 v/v, CE5), ambos foram ressuspensos em água e fracionados com acetato de etila – originando a fração aquosa do extrato hidroalcoólico AQF2 e a fração acetato de etila EAF2; a fração aquosa do extrato hidroacetônico AQF5 e a acetato de etila EAF5. Para determinação da viabilidade celular e ensaio antiadesivo, foram usadas células epiteliais aderentes de adenocarcinoma gástrico humano. Nenhuma concentração

dos extratos ou suas frações (500-2000 µg/mL) inibiu o crescimento de *H. pylori* no teste de difusão em disco, enquanto a amoxicilina a 2,5 µg/mL (controle positivo) foi efetiva.

Para avaliação de viabilidade celular, foi realizado o ensaio MTT, com redução na viabilidade com os extratos brutos a partir de 250 µg/mL em 24 horas, e em 48 horas a partir de 250 µg/mL para o CE2 e 100 µg/mL para o CE5. O AQF2 diminuiu a viabilidade a partir de 1 µg/mL em 24 horas e em 500 µg/mL em 48 horas; o EAF2 reduziu a partir de 100 µg/mL em 24 horas e 75 µg/mL em 48 horas. O AQF5 reduziu a partir de 250 µg/mL em 24 horas e 100 µg/mL em 48 horas; o EAF5 reduziu a partir de 100 µg/mL em 24 horas e 50 µg/mL em 48 horas. Na caracterização preliminar por cromatografia em camada delgada e cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas, foram identificados catequina/epicatequina (**2**), proantocianidinas diméricas e triméricas nas frações EAF2 e EAF5. Quanto a AQF2 e AQF5, foram identificados glicosídeos de kaempferol (**9**), quercetina (**8**) e quercetina metilada, além de epicatequina (**2a**) e proantocianidinas em menor quantidade.

Para a análise de adesividade, foram elaborados quatro protocolos usando os extratos e frações nas concentrações de 250-1000 µg/mL: um com pré-tratamento da bactéria, outro com co-incubação, um com pré-tratamento das células e por fim o de pré-tratamento das células e das bactérias. Para pré-tratamento da bactéria, foi incubada com os extratos por 2 horas, depois centrifugada e adicionada a placas com as células de adenocarcinoma previamente cultivadas por 48 horas. As células foram novamente incubadas por uma hora e tripsinizadas.

A seguir foi realizada co-incubação adicionando tanto a bactéria quanto os extratos às placas com as células por 2 horas, seguidas de lavagem com PBS e tripsinizadas. Para pré-tratamento das células, elas foram incubadas por 2 horas com os extratos, seguido da adição da bactéria e incubadas novamente por 1 hora, tripsinizadas, ressuspensas e analisadas por citometria de fluxo. Por fim, foi avaliado o efeito do pré-tratamento tanto da bactéria quanto das células seguido de incubação por 1 hora.

No protocolo somente com pré-tratamento das bactérias, foi observada inibição da adesividade de 20-40% para o extrato CE2, sendo que EAF2 não apresentou efeito significativo e AQF2 inibiu a adesividade em aproximadamente 30%; para o extrato CE5, foi observada inibição de até 70%, com IC50 estimada de 615,2

$\mu\text{g/mL}$, com o efeito sendo predominantemente atribuído a EAF5, com inibição de até 80% - AQF5 inibiu de 30-40%.

Embora EAF5 tenha mostrado maior inibição, os estudos foram focados em AQF5, pois esta fração afetou menos a viabilidade celular. No pré-tratamento das células de adenocarcinoma com AQF5, a inibição foi de 50-80% com IC_{50} de 110,3 $\mu\text{g/mL}$; já quando usadas tanto bactérias quanto células pré-tratadas, a IC_{50} chegou a 87,2 $\mu\text{g/mL}$, mostrando que a inibição da adesividade está relacionada a interações da fração tanto com a bactéria quanto com as células. A co-incubação da bactéria, células e a fração sem pré-tratamento apresentou atividade inibitória inferior aos outros protocolos, com IC_{50} estimado de 481 $\mu\text{g/mL}$. Os autores sugeriram que esse efeito seja porque a adesão das bactérias pode ser um fenômeno mais rápido que o bloqueio dos receptores pelo extrato.

5.3.4 Compostos ou frações purificadas

Os dois triterpenos mais estudados das folhas de *M. ilicifolia*, friedelan-3 β -ol (**14**) e friedelina (**13**), tiveram a atividade antiulcerogênica avaliada (III) por Queiroga *et al* (2000). Os triterpenos foram isolados da droga vegetal e sua atividade avaliada em ratos no modelo de úlceras induzidas por indometacina: as amostras (até 300 mg/kg) ou controles (negativo: salina, positivo: ranitidina 50 mg/kg ou cimetidina 100 mg/kg) foram administradas *v.o.*. Indometacina 30 mg/kg foi aplicada por via subcutânea 30 minutos depois. Após 4 horas da administração de indometacina, os animais foram eutanasiados, os estômagos removidos e calculados os índices para lesões ulcerativas. Enquanto os controles positivos chegaram a inibir a ulceração em cerca de 90%, as amostras não produziram diferenças significativas do controle negativo, indicando que o friedelan-3 β -ol (**14**) e a friedelina (**13**) não são os princípios ativos da atividade antiulcerativa de *M. ilicifolia*.

Cipriani *et al* (2006) purificaram um polissacarídeo a partir da infusão de folhas de *M. ilicifolia* (VIII), seguido da caracterização estrutural do composto: um arabinogalactano de tipo II (**15**) com cadeia principal formada por (1 \rightarrow 3) β -D-galactose substituída em O-6 por cadeias laterais de (1 \rightarrow 6) β -D-galactose. As cadeias laterais por sua vez são substituídas em O-3 por (1 \rightarrow 5) e (1 \rightarrow 3) α -L-arabinoses e unidades finais não redutoras de α -L-arabinoses e ácido 4-orto-metil-glucurônico. Um esquema

esvaziamento gástrico) e distância percorrida pelo vermelho de fenol no intestino avaliadas (para comparação de trânsito intestinal). Nas doses avaliadas do arabinogalactano, não houve alteração no esvaziamento gástrico ou trânsito intestinal. A atropina diminuiu o esvaziamento gástrico em 47% e o trânsito intestinal em 70%.

A ulceração foi avaliada com indução de lesões etanólicas: ratos foram tratados com veículo (0,1 mL/100 g de água v.o. ou salina i.p.) ou arabinogalactano (10 mg/kg v.o. ou i.p.) ou omeprazol (40 mg/kg v.o.) 60 minutos antes (para os tratamentos por via oral) ou 30 minutos antes (para via intraperitoneal) de administrar etanol 80% (0,5 mL/200 g de massa corporal v.o.). Uma hora depois, foram eutanasiados e as lesões gástricas medidas. O arabinogalactano mostrou proteger contra a ulceração com potência similar nas duas rotas de administração – aproximadamente 50% de redução das lesões com 10 mg/kg. O omeprazol a 40 mg/kg reduziu as lesões em 62%.

Por fim, foi usado o Método DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazila) para avaliar atividade antioxidante do arabinogalactano (0,3, 3 e 30 μ M), com o ácido ascórbico (300 μ M) usado como controle positivo e água destilada como negativo. O arabinogalactano foi capaz de reduzir os radicais de DPPH com IC_{50} de 9,3 μ M; o ácido ascórbico a 300 μ M mostrou redução de 68% nas mesmas condições. São necessários mais estudos para determinar se a capacidade antioxidante é a principal no efeito gastroprotetor do arabinogalactano.

Baggio *et al* (2007) investigaram os efeitos de uma fração rica em polifenóis obtidas de folhas de *M. ilicifolia* na proteção da mucosa gástrica de ratos (IX): as folhas moídas foram desengorduradas com clorofórmio: metanol (2:1 v/v) três vezes por 2 horas, passaram por uma remoção de pigmentos com metanol: água (4:1 v/v) a 80 °C por 2 horas (duas vezes) e por fim, foram extraídas com água a 100 °C por 3 horas (2 vezes). O extrato aquoso foi então tratado com etanol, gerando um precipitado e um sobrenadante etanólico. O sobrenadante foi analisado por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas, indicando a presença de 2 % catequina (**2b**), 3,1 % epicatequina (**2a**) e 27 % galactitol (**16**). Para avaliar a atividade protetora da mucosa, ratos foram tratados com solução salina (0,1 mL/100 mg massa do animal i.p.), fração rica em polifenóis (3, 10 ou 30 mg/kg i.p.) ou omeprazol (40 mg/kg v.o.) 30 minutos antes da administração de 80% etanol (0,5 mL/200 g v.o.) ou indometacina (20 mg/kg subcutâneo).

No grupo de lesões induzidas por indometacina, os animais foram tratados com doses suplementares da amostra a cada 2 horas. Os animais foram sacrificados

1 hora ou 6 horas após a administração de etanol ou indometacina, respectivamente, sendo avaliadas as lesões gástricas, e mucosa glandular, visando a determinação de glutathiona e de muco. O tratamento com a fração rica em polifenóis protegeu contra lesões gástricas com ED50 de 25 mg/kg para o grupo de lesões induzidas por etanol e 4 mg/kg para o grupo da indometacina – o omeprazol a 40 mg/kg reduziu as lesões em 53 e 97%, respectivamente. Como a proteção contra danos pela indometacina foi de maior grandeza, foi indicada uma possível atuação do sistema de ciclooxigenase-prostaglandinas na atividade protetora da amostra. O muco e a glutathiona foram diminuídos na administração de etanol, e a fração rica em polifenóis não modificou esses fatores.

Ainda, foi realizada uma avaliação da atividade em lesões gástricas crônicas induzidas por ácido acético. Para isso, 50 µL de ácido acético 10% (v/v) foram injetados na subserosa gástrica anterior e 50 µL de salina 0,9% na posterior sob anestesia. Após 7 dias da intervenção, foram tratados com solução salina (0,1 mL/100 mg massa do animal i.p.), fração rica em polifenóis (10, 30 ou 100 mg/kg i.p.) ou omeprazol (20 mg/kg v.o.) duas vezes ao dia por 7 dias. No dia seguinte à última administração, os animais foram sacrificados e as lesões avaliadas. O grupo tratado com a fração rica em polifenóis a 100 mg/kg melhorou as lesões em 64% quando comparado ao controle negativo, com ED50 de 79 mg/kg – enquanto o omeprazol a 20 mg/kg melhorou em 55% quando comparado com o controle negativo.

Também foi realizada uma indução de hipersecreção gástrica por ligadura de piloro – com administração imediata de solução salina (0,1 mL/100 mg massa do animal i.p.), fração rica em polifenóis (3, 10 ou 30 mg/kg i.p.) ou omeprazol (40 mg/kg intradermal). Duas horas após a ligadura, os animais foram sacrificados, os estômagos removidos e secreção coletada para avaliação de óxido nítrico, volume e acidez total. A hipersecreção ácida foi reduzida de maneira dose-dependente, com redução de volume em torno de 40% e a acidez reduzida com ED50 calculado de 7 mg/kg. Para comparação, o omeprazol a 40 mg/kg reduziu a acidez em 91%, mas não diminuiu o volume de maneira estatisticamente relevante. A quantidade de óxido nítrico secretada no suco gástrico também diminuiu a amostra, com ED50 calculado de 1,6 mg/kg. Por fim, foi calculada a atividade *in vitro* da H⁺, K⁺ -ATPase gástrica de coelho, usando 4 µg de proteína pura, com a fração rica em polifenóis (10-300 µg/mL), com omeprazol (0,005-1 mM) ou ouabaína (0,05-1 mM) na mistura reacional. A fração

rica em polifenóis reduziu a hidrólise de ATP com IC₅₀ de 41 µg/mL, sendo que o omeprazol o fez com IC₅₀ de 380 µM e a ouabaína não alterou a atividade.

Um heteroxilano ácido (X) de massa molecular 59.600 g/mol obtido de folhas de *M. ilicifolia* foi avaliado para atividade antiulcerosa por Cipriani *et al* (2008). A composição em monossacarídeos inclui xilose, galactose e glicose, sendo que a cadeia principal é formada por (1→4) β-D-xiloses. O polissacarídeo foi testado em ratos, com água (0,1 mL/100 g massa do animal) ou omeprazol (40 mg/kg) ou a amostra (10, 30 ou 100 mg/kg) sendo administradas oralmente uma hora antes de aplicar etanol 80% (0,5 mL/200 g v.o.). Uma hora depois, os animais foram eutanasiados e a severidade das lesões quantificada. O heteroxilano apresentou ação antiulcerosa, com ED₅₀ estimado de 40 mg/kg, com o omeprazol (controle positivo) reduzindo as lesões em aproximadamente 60%.

O extrato rico em polifenóis e suas frações foram pesquisados por Baggio *et al* (2009) para avaliação de inibição da motilidade gastrointestinal (XI). Folhas moídas de *M. ilicifolia* foram desengorduradas com clorofórmio: metanol (2:1 v/v) a 60 °C por 2 horas (três vezes), sendo posteriormente extraídas com água a 100 °C por 3 horas (2 vezes). A infusão foi evaporada, etanol adicionado, dando origem ao extrato rico em flavonoides usado como ponto de partida para o estudo e um precipitado.

O extrato foi solubilizado em água:metanol (2:1, v/v) e particionado sequencialmente com clorofórmio, acetato de etila e butanol, gerando quatro frações: clorofórmio (CF), acetato de etila (EAF), butanol (BuF) e aquosa (AqF). Após secagem, EAF foi tratada com um volume pequeno de acetato de etila (um terço do original usado na partição), dando origem a uma fração insolúvel (insF) e uma solúvel (solF).

O extrato rico em polifenóis e a fração insolúvel (insF) foram caracterizados por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector ultravioleta/visível e espectrometria de massas por ionização em eletrospray. A composição de flavonoides foi similar nos dois, porém em concentrações diferentes; mono e diglicosídeos foram mais proeminentes em insF, triglicosídeos tiveram quantidades semelhantes nas duas frações e compostos mais polares, como tetraglicosídeos foram mais frequentes no extrato original.

A ação das frações na motilidade gastrointestinal foi avaliada em camundongos fêmeas em jejum, as quais foram tratadas com o extrato rico em flavonoides (10, 30 ou 100 mg/kg), CF (1,4 mg/kg), BuF (28,1 mg/kg), EAF (19,3

mg/kg), AqF (40 mg/kg) ou salina (0,1 mL/10 g) intraperitoneal. Como referência, foram usadas atropina (3 mg/kg, subcutânea) e metoclopramida (30 mg/kg, via oral). Após 30 minutos, foi administrada 0,5 mL por via oral de uma solução semissólida de vermelho de fenol 0,05% e carboximetilcelulose 1,5%. 15 minutos depois, os animais foram sacrificados e o trato gastrointestinal usado para avaliação: o esvaziamento gástrico foi calculado baseando-se na quantidade do marcador ainda no estômago, avaliado com auxílio de um espectrofotômetro a 560 nm; mobilidade intestinal foi calculada como a porcentagem percorrida pelo marcador no intestino delgado.

O esvaziamento gástrico foi reduzido pelo extrato rico em flavonoides com ED50 calculado de 89 mg/kg e o trânsito intestinal com ED50 de 31 mg/kg. Quanto às frações, AqF, BuF e EAF inibiram o esvaziamento gástrico em 75, 63 e 58%, respectivamente, e o trânsito intestinal em 67, 76 e 72%; CF não alterou o trânsito gastrointestinal na dose avaliada – quando levando em conta a dose, o aumento de potência estimado para as frações foi de 2,5 vezes para AqF, 3,1 vezes para BuF e 6 vezes para EAF.

Como o último foi o mais potente, também foram testadas suas frações solúvel (solF, 9,6 mg/kg i.p.) e insolúvel (insF 9,7 mg/kg i.p.), com solF não alterando o trânsito gastrointestinal se comparado ao controle, mas insF inibiu o esvaziamento gástrico em 56% e o trânsito intestinal em 49%. Foram analisadas interações de insF com o agonista muscarínico betanecol (10 mg/kg, subcutâneo, 30 minutos antes do tratamento) e com o agonista dopaminérgico metoclopramida (30 mg/kg, via oral, 30 minutos após o tratamento): o betanecol bloqueou os efeitos de insF em ambas as variáveis, enquanto a metoclopramida não alterou os efeitos da fração, de modo que a ação de insF aparenta estar ligada a um bloqueio muscarínico.

Outro composto de *M. ilicifolia* a ser investigado foi o ácido poligalacturônico (XII), estudado por Cipriani *et al* (2009). Para o isolamento, folhas moídas foram desengorduradas com CHCl₃:MeOH (2:1 v/v) a 60 °C por 2 horas (três vezes), então extraídas com água sob refluxo por 3h (três vezes). O extrato aquoso foi então evaporado e adicionado etanol (3x vol.), resultando em um precipitado – que foi dissolvido em água, dialisado e liofilizado. Foi então tratado com solução de Fehling (que precipita compostos aldeídicos) e o precipitado isolado por centrifugação, neutralizado com ácido acético, dialisado e deionizado com resina de troca iônica, dando origem ao ácido poligalacturônico.

Sua homogeneidade e massa molar foram determinadas por cromatografia de exclusão molecular de alta performance acoplada a detectores de índice de refração e dispersão de luz, o qual mostrou-se homogêneo e de massa molar de 12.200 g/mol. Foi feita ainda uma análise de monossacarídeos, apresentando somente unidades de galactose, e uma análise de metilação, indicando que as unidades era 4-O-substituídas – sugerindo um ácido poligalacturônico, composto de (1→4) α-D-galactoses. Para avaliar a atividade antiulcerogênica, ratos fêmea em jejum receberam por via oral água (0,1 mL/100 g de peso) ou omeprazol (40 mg/kg) ou o ácido poligalacturônico (1, 10 ou 100 mg/kg) 1 hora antes de administrar etanol 80% (0,5 mL/200 g, v.o.). Uma hora após o tratamento foram sacrificadas e a área de lesão gástrica foi medida. As lesões foram reduzidas de maneira dose-dependente, com ED50 estimado de 103 mg/kg.

Leite *et al* (2010) realizaram o fracionamento de um extrato aquoso de *M. ilicifolia*, avaliando as frações obtidas para efeitos no volume e pH da secreção gástrica de ratos (XIV). O extrato aquoso foi obtido por infusão na proporção 3 g de folhas em 100 mL de água fervente por 15 minutos, seguido de filtração e liofilização. O liofilizado foi então dissolvido em água e realizada uma cromatografia em coluna de poliamida empregando um gradiente de água e metanol, originando 5 frações: F1 (100% água), F2 (água:metanol 7:3), F3 (água:metanol 1:1), F4 (água:metanol 3:7) e F5 (100% metanol).

A caracterização do extrato e frações foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a um detector UV-Vis, usando os compostos mauritanina (**11**), trifolina (**12**), kaempferol-3-O-α-L-rhamnopiranosil(1→6)-O-[β-D-arabinopiranosil(1→3)-O-α-L-rhamnopiranosil(1→2)]-O-β-D-galactopiranosídeo, hiperina (**6**) e epicatequina (**2a**) como referência. O extrato aquoso total apresentou todos os marcadores químicos citados. F1 não apresentou nenhum dos marcadores, mas ao ser concentrado, aconteceu a cristalização de galactitol (**16**), que representou 75% do extrato aquoso. F2 e F3 apresentaram picos intensos correspondentes à mauritanina (**11**) e ao kaempferol-3-O-α-L-rhamnopiranosil(1→6)-O-[β-D-arabinopiranosil(1→3)-O-α-L-rhamnopiranosil(1→2)]-O-β-D-galactopiranosídeo. Trifolina (**12**), hiperina (**6**) e epicatequina (**2a**) estavam presentes em F4 e F5, sendo mais relevantes na primeira. Taninos condensados foram detectados em F4 e F5 por cromatografia em camada delgada com solução de vanilina-metanol 1% como revelador.

Para avaliação dos efeitos em volume e pH da secreção gástrica, foram usados ratos machos em jejum – administraram-se água ou extrato aquoso via i.p. (140 mg/kg) ou frações (F1-F5, 14 mg/kg). Após 1 hora, os animais foram eutanasiados e o suco gástrico coletado, sendo o volume e o pH medidos. O extrato aquoso aumentou significativamente o volume e o pH, com valores também expressivos para F2 e F3, mesmo em dose 10 vezes menor que a do extrato pré-tratamento. F1 e F4 não apresentaram diferença significativa do grupo controle, e F5 aumentou o volume, mas não apresentou efeito no pH. Desse modo, a mauritianina (**11**) e o kaempferol-3-O- α -L-rhamnopiranosil(1 \rightarrow 6)-O-[β -D-arabinopiranosil(1 \rightarrow 3)-O- α -L-rhamnopiranosil(1 \rightarrow 2)]-O- β -D-galactopiranosídeo, encontrados em maior quantidade em F2 e F3, seriam bons candidatos para pesquisas subsequentes para aumento de volume e pH de secreção gástrica.

5.4 REVISÕES BIBLIOGRÁFICAS

Dois dos estudos selecionados são revisões bibliográficas que relacionam o efeito de *M. ilicifolia* em dispepsia ou assuntos correlacionados.

O primeiro (XV), de Niero *et al* (2011) é uma revisão etnofarmacológica, fitoquímica e farmacológica de plantas do gênero *Maytenus*. Sobre *M. ilicifolia*, os autores focaram principalmente na atividade antiúlcera (citando I, III, V, VI, VII, VIII, IX, XII, XIV). Também apresentaram o estudo clínico realizado por Carlini *et al* (1988) para a Central de Medicamentos (CEME), que envolveu 23 pacientes, com 13 recebendo 200 mg de extrato aquoso liofilizado duas vezes ao dia por 28 dias, enquanto os 10 restantes receberam placebo de açúcar mascavo. Os pacientes que receberam o extrato tiveram melhora significativa na dispepsia se comparado ao grupo que recebeu placebo.

Ainda, levantaram estudos sobre a atividade anti-inflamatória e antinociceptiva (citando VII), na motilidade gastrointestinal (citando XI) e atividade antiparasitária de extratos obtidos da raiz de *M. ilicifolia* (ALVARENGA *et al*, 2008), apresentando atividade leishmanicida para *Leishmania amazonenses* e *Leishmania donovani*, mas não para *Leishmania braziliensis*. Sobre a atividade antioxidante, apresentaram um estudo de Velloso *et al* (2006), que apresentou potencial antioxidante para o extrato etanólico da casca da raiz de *M. ilicifolia*, parte não tradicionalmente usada para fins medicinais. Também foram citados brevemente os efeitos antimutagênico, vaso relaxante do endotélio e hipotensor, evidências para

atividade antineoplásica e a ausência de efeito otoprotetor significativo em modelo de ototoxicidade induzido por cisplatina (KASSE *et al*, 2008).

Por fim, realizaram um levantamento de estudos toxicológicos, iniciando com o artigo de Carlini *et al* (1988), que avaliou o efeito de uma infusão de *M. ilicifolia* em ratos e camundongos em doses de 20 a 30 vezes a usada em humanos por 3 meses, sem alterações significativas em peso, comportamento, temperatura, parâmetros bioquímicos ou hematológicos nem redução na capacidade reprodutiva. No mesmo artigo, efeitos em humanos também foram avaliados, com sete voluntários ingerindo a infusão em doses duas vezes maiores que as usadas na medicina tradicional, sem apresentar efeitos adversos. Também foram apresentados estudos focados na atividade reprodutiva, com IV, focado na atividade em fêmeas, e Montanari *et al* (1988), com o extrato etanólico não diminuindo a espermatogênese.

O segundo artigo (XXII), de Meirelles *et al* (2022), teve enfoque na fitoquímica de *M. ilicifolia* e tecnologia farmacêutica. Reiteraram que os terpenoides de *M. ilicifolia* provavelmente não são responsáveis pelo efeito terapêutico, por terem baixa solubilidade aquosa, sendo o uso tradicional da planta feito através de infusão das folhas em água. Sobre a tecnologia farmacêutica, foram apresentados estudos sobre operações unitárias usadas durante a farmacotécnica, influência de adjuvantes e mostrando benefícios de certas formas farmacêuticas. Perfis de dissolução de comprimidos produzidos com diferentes excipientes (desintegrantes, lubrificantes e diluente/aglutinante) mostraram o diluente/aglutinante tendo mais influência na dissolução do comprimido (SOUZA *et al*, 2001, *apud* MEIRELLES *et al*, 2022).

Uma forma farmacêutica avaliada foi o granulado efervescente, produzido por granulação úmida e compostos pelo extrato seco de *M. ilicifolia*, lactose, ácido cítrico, bicarbonato de sódio e carbonato de sódio (CUNHA-FILHO *et al*, 2014, *apud* MEIRELLES *et al*, 2022). Os fatores que apresentaram maior impacto nas características dos grânulos foram tamanho, interferindo principalmente no fluxo do pó e na velocidade de desintegração, o conteúdo de bicarbonato de sódio, influente para a velocidade de desintegração, e a porcentagem da mistura efervescente em comparação com o diluente/aglutinante, proporcional à higroscopicidade.

5.5 LIMITAÇÕES OBSERVADAS

A dispepsia, sendo uma condição heterogênea e focada principalmente nos sintomas dos pacientes, apresenta dificuldade considerável em ser avaliada

diretamente por modelos animais ou *in vitro*. Desse modo, os artigos não avaliam diretamente a atividade dos extratos em dispepsia, mas sim em desfechos de visualização mais simples associados, como ulcerações, motilidade gastrointestinal, atividade anti-inflamatória, acidez e volume gástrico. Portanto, parte do efeito em dispepsia – condição muitas vezes multifatorial e aditiva – acaba tendo abordagem simplificada.

Outra questão que deve ser levantada é a falta de informação sobre a padronização da matéria-prima vegetal usada para a elaboração dos extratos usados nos estudos. Considerando todas as dificuldades de padronização de matérias-primas vegetais, ao menos deveria ser levado em conta o doseamento dos taninos totais, preconizado desde a 4ª edição da Farmacopeia Brasileira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1996) – calculando que somente dois dos artigos avaliados foram publicados antes de 1996.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Maytenus ilicifolia é uma espécie com amplo histórico de uso na medicina tradicional, sendo principalmente efetivo para dispepsia e condições associadas. A dispepsia, afligindo um quinto da população mundial, com enorme impacto econômico e tratamento atual pouco resolutivo e com dúvidas sobre a segurança de seu uso crônico. Portanto, a busca de outras opções terapêuticas para a dispepsia, como a *M. ilicifolia*, faz-se necessária do ponto de vista da saúde e vantajosa também pelo ponto de vista econômico.

Entretanto, há uma escassez de estudos clínicos sobre *M. ilicifolia* em dispepsia, importantes para ampliar o entendimento de seu uso como fitoterápico. Desse modo, uma revisão bibliográfica do tema mostra-se relevante, tanto para resgatar o interesse em novos estudos quanto para apresentar o estado da arte correlacionando *M. ilicifolia* com dispepsia, aumentando a compreensão de como ela interfere na patogenia.

Para tanto, fez-se a revisão bibliográfica narrativa com o auxílio das bases de dados PubMed, SciELO e Portal de Periódicos da CAPES, com palavras-chave relacionando *M. ilicifolia* e dispepsia. A pesquisa mostrou que a maioria dos estudos disponíveis foi realizada em animais, tendo somente um estudo clínico de fase I, mais focado na toxicologia do extrato. Evidenciou-se também que a maioria escolheu focar na atividade antiulcerogênica dos extratos, essa sendo uma das com mais fácil visualização do desfecho, especialmente considerando-se estudos em animais.

Quanto ao derivado de *M. ilicifolia* usado para pesquisa, o mais frequente foi o extrato aquoso, escolha lógica por ir ao encontro da maneira de uso tradicional, feita por infusão das folhas em água. Na questão da atividade avaliada, há evidências para ação antiulcerogênica (tanto no uso crônico quanto no agudo), diminuição no pH, aumento do volume gástrico, anti-inflamatória, antinociceptiva, antiedematosa, diminuição no esvaziamento gástrico e diminuição na motilidade intestinal.

As atividades aparentam ser causadas por múltiplos compostos presentes nos extratos, visto que os artigos com enfoque em um composto ou substância apresentaram efeitos diferentes: como o artigo XVI, salientando o arabinogalactano de tipo II que apresentou efeito antiulcerogênico e antioxidante, mas não alterou pH da secreção gástrica, e o artigo IX, orientado para a fração rica em polifenóis que diminuiu a secreção ácida, inclusive sendo capaz de reduzir a atividade da H^+, K^+ - ATPase gástrica.

Em relação à segurança, não foram apresentadas reações adversas significativas. Aparenta também não influenciar na gravidez, somente tendo efeito pré-implantação. Portanto, demonstra ser uma potencial opção terapêutica para a dispepsia.

Não obstante, ainda há lacunas no conhecimento sobre a *M. ilicifolia*, sua atuação em dispepsia, principalmente em humanos, e no tocante aos compostos com atividade farmacológica. Portanto, há a necessidade de mais estudos sobre o assunto, especialmente estudos clínicos que possam ampliar a experiência em seu uso terapêutico, auxiliando seu uso como fitoterápico. Esta revisão propõe-se como um meio de impulsionar pesquisas subsequentes e incentivar também o uso da *M. ilicifolia* como fitoterápico – contribuindo positivamente para a percepção dessa espécie da flora brasileira e sua conservação.

REFERÊNCIAS

ALVARENGA, N. *et al.* Leishmanicidal activity of *Maytenus illicifolia* roots. **Fitoterapia**, [S.L.], v. 79, n. 5, p. 381-383, jul. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2008.03.001>.

ANVISA. **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC N° 26, de 13 de Maio de 2014:** Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos e o registro e a notificação de produtos tradicionais fitoterápicos. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2014/rdc0026_13_05_2014.pdf. Acesso em: 26 nov. 2022.

BAGGIO, C. H. *et al.* Flavonoid-rich fraction of *Maytenus illicifolia* Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H⁺,K⁺-ATPase activity and formation of nitric oxide. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 113, n. 3, p. 433-440, set. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2007.06.015>.

BAGGIO, C. H. *et al.* *In vivo/in vitro* Studies of the Effects of the Type II Arabinogalactan Isolated from *Maytenus illicifolia* Mart. ex Reissek on the Gastrointestinal Tract of Rats. **Zeitschrift Für Naturforschung C**, [S.L.], v. 67, n. 7-8, p. 405-410, 1 ago. 2012. Walter de Gruyter GmbH. <http://dx.doi.org/10.1515/znc-2012-7-808>.

BAGGIO, C. H. *et al.* Muscarinic-Dependent Inhibition of Gastric Emptying and Intestinal Motility by Fractions of *Maytenus Illicifolia* Mart Ex. Reissek. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 123, n. 3, p. 385–391, jun. 2009.

BERNARDES, L. S. C. *et al.* Produtos naturais e o desenvolvimento de fármacos. In: SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia:** do produto natural ao medicamento. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 107-128.

BERCHIN, I. I. *et al.* Strategies to promote sustainability in higher education institutions. **International Journal Of Sustainability In Higher Education**, [S.L.], v. 18, n. 7, p. 1018-1038, 6 nov. 2017. Emerald. <http://dx.doi.org/10.1108/ijshe-06-2016-0102>.

BETHESDA. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **PudMed**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 10 out. 2022.

BIRAL, L.; LOMBARDI, J. A.. *Celastraceae in Flora e Funga do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB605053>>. Acesso em: 24 set. 2022.

BIRAL, L. *et al.* Systematics of New World *Maytenus* (Celastraceae) and a New Delimitation of the Genus. **Systematic Botany**, [S.L.], v. 42, n. 4, p. 680-693, 18 dez. 2017. American Society of Plant Taxonomists. <http://dx.doi.org/10.1600/036364417x696456>.

CARMONA, F. *et al.* **Use of *Maytenus ilicifolia* in the Treatment of Dyspepsia.**

2016. Disponível em:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01408849?term=NCT01408849&draw=2&rank=1>. Acesso em: 20 out. 2022.

CENTRO DE REFERÊNCIA EM INFORMAÇÃO AMBIENTAL. **SpeciesLink network.** Filtros utilizados: (flags:(geori consistent)) AND ((genus:Maytenus AND species:ilicifolia)) AND ((family:cestraceae)). Disponível em: specieslink.net/search. Acesso em: 19 set. 2022.

CHEN, S. *et al.* Conservation and sustainable use of medicinal plants: problems, progress, and prospects. **Chinese Medicine**, [S.L.], v. 11, n. 1, 30 jul. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13020-016-0108-7>.

CIPRIANI, T. R. *et al.* Acidic heteroxylans from medicinal plants and their anti-ulcer activity. **Carbohydrate Polymers**, [S.L.], v. 74, n. 2, p. 274-278, out. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2008.02.012>.

CIPRIANI, T. R. *et al.* A Polysaccharide from a Tea (Infusion) of *Maytenus ilicifolia* Leaves with Anti-ulcer Protective Effects. **Journal Of Natural Products**, [S.L.], v. 69, n. 7, p. 1018-1021, 28 jun. 2006. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/np060045z>.

CIPRIANI, T. R. *et al.* Polygalacturonic acid: another anti-ulcer polysaccharide from the medicinal plant *Maytenus ilicifolia*. **Carbohydrate Polymers**, [S.L.], v. 78, n. 2, p. 361-363, set. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.03.026>.

CORDEIRO, P. J. M.; VILEGAS, J. H. Y.; LANÇAS, F. M.. HRGC-MS analysis of terpenoids from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium*. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, [S.L.], v. 10, n. 6, p. 523-526, dez. 1999. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-50531999000600017>.

CUNHA-FILHO, M. S. S. da *et al.* Development and physical evaluation of *Maytenus ilicifolia* effervescent granules using factorial design. **Brazilian Journal Of Pharmaceutical Sciences**, [S.L.], v. 50, n. 2, p. 243-250, abr. 2014. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1984-82502014000200002>.

DÍAZ-GÓMEZ, R. *et al.* Comparative antibacterial effect of gallic acid and catechin against *Helicobacter pylori*. **Lwt - Food Science And Technology**, [S.L.], v. 54, n. 2, p. 331-335, dez. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lwt.2013.07.012>.

FERRO, D. *et al.* **Fitoterapia: conceitos clínicos.** São Paulo: Atheneu, 2008. 502 p.

FERREIRA, P. M. *et al.* A Lyophilized Aqueous Extract of *Maytenus ilicifolia* Leaves Inhibits Histamine-Mediated Acid Secretion in Isolated Frog Gastric Mucosa. **Planta**, v. 219, n. 2, p. 319–324, jun. 2004.

FORD, A. C. *et al.* Functional dyspepsia. **The Lancet**, [S.L.], v. 396, n. 10263, p. 1689-1702, nov. 2020. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30469-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30469-4).

ELSEVIER. **Mendeley Reference Manager**. Disponível em: <https://www.mendeley.com/reference-management/reference-manager>. Acesso em: 23 out. 2022.

EUSEBI, L. H. *et al.* Effectiveness of management strategies for uninvestigated dyspepsia: systematic review and network meta-analysis. **Bmj**, [S.L.], v. 367, n. 8226, p. 6483, 11 dez. 2019. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l6483>.

EUSEBI, L. H. *et al.* Proton pump inhibitors: risks of long-term use. **Journal Of Gastroenterology And Hepatology**, [S.L.], v. 32, n. 7, p. 1295-1302, 22 jun. 2017. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jgh.13737>.

HEINZMANN, B. M.; SPITZER, V.; SIMÕES, C. M. O.. Óleos voláteis. In: SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 167-184.

JORGE, R. M. *et al.* Evaluation of Antinociceptive, Anti-Inflammatory and Antiulcerogenic Activities of *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, n. 1, p. 93–100, set. 2004.

KASSE, C. A., *et al.* The use of *Maytenus ilicifolia* to prevent cisplatin-induced ototoxicity. **Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology**, [S.L.], v. 74, n. 5, p. 712-717, set. 2008. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1808-8694\(15\)31381-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1808-8694(15)31381-1).

LONGSTRETH, G. F.; LACY, B. E.. **Approach to the adult with dyspepsia**. 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-adult-with-dyspepsia>. Acesso em: 24 set. 2022.

LEITE, J. P. V. *et al.* Constituents from *Maytenus ilicifolia* leaves and bioguided fractionation for gastroprotective activity. **Journal Of The Brazilian Chemical Society**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 248-254, 2010. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-50532010000200009>.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. de A.. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. 3. ed. Nova Odessa: Jardim Botânico Plantarum, 2021. 544 p.

MAGOS, G. A. *et al.* Hypotensive and vasorelaxant effects of the procyanidin fraction from *Guazuma ulmifolia* bark in normotensive and hypertensive rats. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 117, n. 1, p. 58-68, abr. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2008.01.015>.

MEIRELLES, G. de C. *et al.* Phytochemistry and Pharmaceutical Technology Studies on *Monteverdia ilicifolia* (*Maytenus ilicifolia*): a traditionally used medicinal plant. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], 3 out. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s43450-022-00311-4>.

MELLO, J. C. P. de; SANTOS, Suzana da Costa. Taninos. In: SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 235-248.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **A Fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 148 p. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fitoterapia_no_sus.pdf. Acesso em: 19 set. 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Farmacopéia Brasileira**: Parte II. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. 1563 p. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira/arquivos/8038json-file-1>. Acesso em: 05 jun. 2023.

MINOZZO M. *et al.* MODELING OF THE OVERAL KINETIC EXTRACTION FROM *Maytenus aquifolia* USING COMPRESSED CO₂. **Brazilian Journal of Chemical Engineering**, v. 29, n. 4, p. 835–843, 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-66322012000400014&lang=pt>.

MOAYYEDI, P. M. *et al.* ACG and CAG Clinical Guideline: management of dyspepsia. **American Journal Of Gastroenterology**, [S.L.], v. 112, n. 7, p. 988-1013, jul. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.154>.

MONTANARI, T.; BEVILACQUA, E.. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. on Pregnant Mice. **Contraception**, v. 65, n. 2, p. 171–175, fev. 2002.

MONTANARI, T.; CARVALHO, J. E. de; DOLDER, H.. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss on spermatogenesis. **Contraception**, [S.L.], v. 57, n. 5, p. 335-339, maio 1998. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824\(98\)00038-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0010-7824(98)00038-9).

NEGRI, M. L. S.; POSSAMAI, J. C.; NAKASHIMA, T. Antioxidant activity of 'espinheira-santa' - *Maytenus ilicifolia* Mart. ex-Reiss., leaves dried in different temperatures. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 19, n. 2B, p. 553–556, 2009.

NEHRA, A. K. *et al.* Proton Pump Inhibitors: review of emerging concerns. **Mayo Clinic Proceedings**, [S.L.], v. 93, n. 2, p. 240-246, fev. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.10.022>.

NIERO, R.; ANDRADE, S. F. de; CECHINEL FILHO, V. A Review of the Ethnopharmacology, Phytochemistry and Pharmacology of Plants of the *Maytenus* Genus. **Current pharmaceutical design**, v. 17, n. 18, p. 1851–1871, 2011.

OLIVEIRA, M. G. M. *et al.* Pharmacologic and toxicologic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals. **Journal of ethnopharmacology**, v. 34, n. 1, p. 29–41, 1991.

PAULA, M. N. de *et al.* Anti-adhesive Activity of *Maytenus ilicifolia* Against *Helicobacter pylori*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [S.L.], v. 31, n. 5, p. 726-731, out. 2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s43450-021-00214-w>.

PÉRICO, L. L. *et al.* *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek. **Medicinal And Aromatic Plants Of The World**, [S.L.], p. 323-335, 2018. Springer Netherlands. http://dx.doi.org/10.1007/978-94-024-1552-0_29.

PHILIPPI, J. M. de S.. **Plantas medicinais**: identificação dos elementos histológicos de vegetais consumidos como chás e temperos e assemelhados. Florianópolis: Nova Letra, 2012. 136 p.

PUBCHEM. **Explore Chemistry**. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: 24 nov. 2022.

QUEIROGA, C. L. *et al.* Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3 β -ol and friedelin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 72, n. 3, p. 465-468, out. 2000. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741\(00\)00237-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-8741(00)00237-3).

RATTMANN, Y. D. *et al.* Nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by extractive solutions and fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reissek (Celastraceae) leaves. **Journal of Ethnopharmacology** 104, 328–335, 2006.

SANTOS-OLIVEIRA, R.; COULAUD-CUNHA, S.; COLAÇO, W.. **Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae**. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 650-659, jun. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1590/s0102-695x2009000400025>.

SCIENTIFIC ELECTRONIC LIBRARY ONLINE (São Paulo). **SciELO**. Disponível em: <https://www.scielo.br/>. Acesso em: 22 out. 2022.

SIQUEIRA, M. R. P. *et al.* A newly validated HPLC–DAD–UV method to study the effects of medicinal plants extracts, fractions and isolate compounds on gastric emptying in rodents. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 29, n. 5, p. 597–604, 2019. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2019000500597&lang=pt>.

SOUZA-FORMIGONI, M. L. *et al.* Antiulcerogenic Effects of Two *Maytenus* Species in Laboratory Animals. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 34, n. 1, p. 21–27, ago. 1991.

SOUZA-MOREIRA, T. M. *et al.* Friedelin Synthase from *Maytenus ilicifolia*: leucine 482 plays an essential role in the production of the most rearranged pentacyclic triterpene. **Scientific Reports**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-1, 22 nov. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/srep36858>.

STEHMANN, J. R.; SOBRAL, M.. Biodiversidade no Brasil. In: SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia**: do produto natural ao medicamento. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 1-10.

TABACH, R.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; CARLINI, E. A. Pharmacological and Toxicological Study of *Maytenus Illicifolia* Leaf Extract. Part I - Preclinical Studies. **Phytotherapy Research : PTR**, v. 31, n. 6, p. 915–920, jun. 2017a.

TABACH, R.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; CARLINI, E. A. Pharmacological and Toxicological Study of *Maytenus Illicifolia* Leaf Extract Part II - Clinical Study (Phase I). **Phytotherapy Research : PTR**, v. 31, n. 6, p. 921–926, jun. 2017b.

TABACH, R.; OLIVEIRA, W. P. Evaluation of the Anti-Ulcerogenic Activity of a Dry Extract of *Maytenus Illicifolia* Martius Ex. Reiss Produced by a Jet Spouted Bed Dryer. **Die Pharmazie**, v. 58, n. 8, p. 573–576, ago. 2003.

TIBERTI, L. A. *et al.* Identification of flavonols in leaves of *Maytenus illicifolia* and *M. aquifolium* (Celastraceae) by LC/UV/MS analysis. **Journal Of Chromatography B**, [S.L.], v. 846, n. 1-2, p. 378-384, fev. 2007. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.09.014>.

VELLOSA, J. C. R. *et al.* Antioxidant activity of *Maytenus illicifolia* root bark. **Fitoterapia**, [S.L.], v. 77, n. 3, p. 243-244, abr. 2006. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2006.02.007>.

VON POSER, G. L.. Polissacarídeos. In: SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia**: do produto natural ao medicamento. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 186-196.

WONFOR, R. *et al.* Anti-Inflammatory Properties of an Extract of *M. Illicifolia* in the Human Intestinal Epithelial Caco-2 Cell Line. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 209, p. 283–287, set. 2017.

XIE, Y. *et al.* Role of nitric oxide in the vasorelaxant and hypotensive effects of extracts and purified tannins from *Geum japonicum*. **Journal Of Ethnopharmacology**, [S.L.], v. 109, n. 1, p. 128-133, jan. 2007. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2006.07.015>.

ZUANAZZI, J. Â. S.; MONTANHA, J. A.; ZUCOLOTTO, S. M.. Flavonoides. In: SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia**: do produto natural ao medicamento. Porto Alegre: Artmed, 2017. p. 209-23.