

Efeito gastroprotetivo da *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium* em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia

Gastroprotective effect of *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium* in cancer patients undergoing chemotherapy

Danielly da Silva Rego¹
Lucas Emmanuel Rocha de Moura Marques¹
Fausto Pierdoná Guzen²

RESUMO

Práticas medicinais mais antigas da humanidade, é o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos para tratar, curar e prevenir e que vem ganhando destaque. O Brasil apresenta grande potencial para o desenvolvimento desta terapêutica, dispondo da maior diversidade vegetal e diversidade étnica. Os produtos naturais são importantes para o desenvolvimento de novos medicamentos, muitos desses produtos podem tratar uma variedade de patologias humanas, inclusive o câncer. Neste contexto objetivamos uma revisão bibliográfica sistemática da *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium* como terapêutica complementar no tratamento oncológico utilizando bases de dados eletrônicas tais como: Science Direct, PubMed e Lilacs. O câncer é considerado no mundo como um dos principais problemas enfrentados pela saúde, caracterizado por ser um grupo com mais de 200 doenças crônicas degenerativas, dependendo da sua localização, grau e tipo um ou mais tratamentos podem ser destacados. A quimioterapia é umas principais formas de tratamento, sendo um método sistêmico que possui grande impacto sobre as células tumorais esse tratamento possui muitos efeitos colaterais ou toxicidades ao organismo do paciente. Neste cenário a utilização de adjuvantes antineoplásicos ajudam tornando o tratamento quimioterápico menos agressivo, todavia, ao utilizar estes medicamentos, acaba-se instituindo o uso da polifarmácia em pacientes já debilitados, assim a utilização de plantas medicinais como terapia complementar é uma forma mais acessível. A *M. ilicifolia* *M. aquifolium* ou “Espinheira-Santa” são duas espécies bastantes comuns no Sul do Brasil, apresentando propriedades anti-inflamatórias, antiulcerogênicas e gastroprotetora sendo um importante recurso terapêutico contra os efeitos colaterais gástricos causados pelo tratamento em pacientes com câncer.

Palavras-chave: *Maytenus ilicifolia*. *Maytenus Aquifolium*. Plantas Mediciniais. Tratamentos Alternativos e Complementares. Câncer. Quimioterapia.

¹ Graduandos em Farmácia pela Universidade Potiguar – E-mail: Danielly.rego@unp.edu.br. luck_f@unp.edu.br.

² Professor-Orientador. Doutor em Psicobiologia Fisiológica pela UFRN. Docente na Universidade Potiguar – E-mail: fauguzen@unp.br.

ABSTRACT

Humanity's oldest medicinal practices are the use of medicinal plants and herbal medicines to treat, cure and prevent and that has been gaining prominence. Brazil has great potential for the development of this therapy, with the greatest plant diversity and ethnic diversity. Natural products are important for the development of new drugs, many of these products can treat a variety of human pathologies, including cancer. In this context we aim at a systematic literature review of *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium* as a complementary therapy in cancer treatment using electronic databases such as Science Direct, PubMed and Lilacs. Cancer is considered in the world as one of the main problems faced by health, characterized by being a group with more than 200 chronic degenerative diseases, depending on their location, degree and type one or more treatments can be highlighted. Chemotherapy is one of the main forms of treatment, being a systemic method that has a great impact on tumor cells. This treatment has many side effects or toxicities to the patient's body. In this scenario, the use of antineoplastic adjuvants help make chemotherapy less aggressive, however, when using these drugs, the use of polypharmacy in already debilitated patients ends up instituting, so the use of medicinal plants as complementary therapy is a more accessible way. *M. ilicifolia* *M. aquifolium* or "Espinheira-Santa" are two species quite common in southern Brazil, presenting anti-inflammatory, antiulcerogenic and gastroprotective properties being an important therapeutic resource against gastric side effects caused by treatment in cancer patients.

Keywords: *Maytenus ilicifolia*. *Maytenus aquifolium*. Medicinal Plantas. Alternative and Complementary Treatments. Cancer. Chemotherapy.

1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais é um tratamento de primórdios muito antigos, relacionado à origem da civilização e baseada no acúmulo de informações das gerações sucessivas (BRASIL, 2006). Logo, o conhecimento dessas plantas simboliza os recursos terapêuticos de muitas comunidades, conforme indicado pela cultura disseminada dentro da civilização (MARTINS *et al.*, 2016).

O Brasil apresenta grande potencial para o desenvolvimento desta terapêutica, uma vez que dispõe da maior diversidade vegetal do mundo e uma ampla diversidade étnica, estando o uso de plantas medicinais vinculado não somente aos conhecimentos tradicionais, como também aos conhecimentos técnico-científicos associados a este uso (BRASIL, 2006). Tendo além disso, a capacidade de alavancar o desenvolvimento da indústria farmacêutica nacional, crescimento socioeconômicos e ofertas de novas possibilidades terapêuticas para o sistema nacional de saúde (CAETANO *et al.*, 2016).

Assim, dentre os diversos usos terapêuticos das plantas medicinais, a fitoterapia é o tratamento de doenças por meio da utilização de plantas frescas ou secas e seus extratos naturais. Nos últimos anos, ela vem sendo retomada novamente pela medicina convencional como uma forma de tratamento mais acessível e vem crescendo consideravelmente, inclusive para o câncer (DE MORAES *et al.*, 2011).

O tratamento do câncer, em sua grande maioria é considerado como um dos maiores obstáculos para saúde mundial. De acordo com a localização, grau e tipo de

câncer, um ou mais tratamentos podem ser selecionados, sendo a cirurgia, a radioterapia, e a quimioterapia os mais destacados. No entanto, para os profissionais de saúde há uma demanda crescente por terapias “alternativas e/ou complementares” para o câncer. Se o paciente não for atendido ele pode buscar outras formas de tratamento por conta própria, ou com ajuda de familiares, amigos ou vizinhos, como no uso de plantas medicinais (RANG & DALE, 2001; ARAÚJO *et al.*, 2007; Brasil, 2009).

Neste contexto, para além do modelo médico dominante, surgiram as terapias alternativas ou não convencionais, que são descritas como um conjunto de métodos de prevenção, diagnóstico e tratamento. Estima-se que mais de 60% de todos os pacientes com câncer usam tratamentos alternativos durante o decorrer da doença. Além disso, é averiguado que há uma falta de uniformidade no tratamento do câncer e há necessidade de reduzir a ansiedade do paciente e recuperar o controle da saúde. Ressalte que esses fatores são possíveis motivos para pacientes com câncer buscarem medicamentos não convencionais (DELL'ANTONIO *et al.*, 2015).

Conforme o artigo publicado na Revista Brasileira de Plantas Medicinais por Oliveira *et al.*, de 2014, relata-se que diversos experimentos e estudos epidemiológicos demonstraram que a ingestão de certas plantas pode promover efeitos de quimioprevenção e/ou antineoplásicos. Nos países em desenvolvimento, o uso generalizado de terapias alternativas ou complementares, como o uso de plantas medicinais, deve-se à maior disponibilidade e acessibilidade. Nos países desenvolvidos, as pessoas estão preocupadas com os efeitos adversos dos fármacos sintetizados.

Nesta perspectiva o farmacêutico detém um papel importante no tratamento e acompanhamento farmacoterapêutico do paciente, prestando ao mesmo uma atenção farmacêutica, assegurando que a terapia medicamentosa do paciente está adequada, tornando o tratamento eficaz e melhorando a qualidade de vida do doente (ALVES *et al.*, 2020)

Pensando nisto o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium* que são duas espécies bastante comuns no sul do Brasil conhecidas pela população em geral como Espinheira Santa que através do saber popular estas plantas através dos seus metabólitos agem diminuir a dor estomacal (STOLZ, *et al.*, 2014; ANTUNES, E. R. *et al.*, 2020) e possui ações gastroprotetoras (ALMEIDA, G. S., 2017) levando assim o estudo a apresentá-las como meio para utilização como recurso terapêutico complementar contra os efeitos colaterais gástricos provocados pelo tratamento quimioterápico.

2 DESENVOLVIMENTO

Para o seguimento deste estudo faz-se necessário adentrar e buscar dados relevantes em pesquisas e estudos atuais com intuito de relatar o assunto que irá ser abordado neste trabalho, com finalidade de sustentar o tema a ser articulado, esta parte específica do trabalho é caracterizada por uma série de análises, buscas e exploração para o apuramento de um conteúdo e otimização do assunto a ser relatado.

À vista disto para o desenvolvimento de uma revisão bibliográfica de relevância para a comunidade científica assim como curso de saúde em geral, é imprescindível determinar bases de dados para proceder com sua análise e estudo, o desenvolvimento conta com várias etapas que abordam cada segmento do

trabalho a ser retratado e discutidos ao longo deste artigo, para no final de todo processo amostral chegando-se assim em uma discussão e resolução da revisão levantada.

3 CONTEXTUALIZAÇÃO DO CÂNCER

O câncer é constatado como o principal problema de saúde do mundo estando entre as quatro principais causas de morte prematura (morte antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. Sua incidência global e mortalidade vem aumentando no mundo, no geral, pelo envelhecimento, crescimento populacional ou pela mudança na distribuição e na prevalência dos fatores de risco do câncer, especialmente aos associados ao desenvolvimento socioeconômico (BRAY *et al.*, 2018).

Conceituado por ser um grupo com mais de 200 doenças crônico-degenerativas que tem como característica principal a proliferação exacerbada das células, as neoplasias podem acontecer em qualquer indivíduo, independentemente de sua idade, sexo, cor ou etnia, condição nutricional ou socioeconômica (LATORRE, 2000).

Dessa forma o câncer é caracterizado por ser uma doença causada por mutações genéticas. Esta mutação genética faz com que as células tenham certas características especiais, como capacidade de proliferação ilimitada, perda de resposta a inibidores de crescimento, escape da apoptose (morte celular programada), capacidade de invadir outros tecidos (Metástase) e produção de novos vasos sanguíneos (angiogênese). Portanto, a maioria dos tumores de pele malignos não hereditários é causada por mutações causadas por carcinógenos. Essas mutações promovem a destruição do DNA e têm vantagem de promover o crescimento celular e a invasão de outros tecidos (MARTINEZ, 2006).

Nos tumores benignos, quando as células estão devidamente ajustadas para se adaptarem à estrutura do órgão, ainda mantêm sua capacidade funcional, pois não há canal para transportar o muco para onde ele possa ser utilizado, levando aos cistos sebáceos. A maioria dos tumores malignos se comporta de maneira diferente dos tumores benignos. Suas células perderam as propriedades de sintetizar produtos das células-fonte normal. Os tumores malignos se desenvolvem com mais frequência em células com altas taxas de renovação. As células tumorais malignas têm a característica de invadir outros tecidos, saindo de suas posições e atingindo outras partes do corpo. Essa capacidade de se expandir para outros tecidos e produzir outros tumores ou colônias de células doentes é chamada de metástase (GIANINI, 2004).

A transformação de células normais em células cancerosas é um processo de duração inconstante, que pode durar vários anos. Para que essa transformação ocorra, as células normais devem passar por uma série de processos mecânicos (fricção, lesão), processos físicos (queimaduras de sol, raios X, radiação atômica), processos químicos (como alcatrão de cigarro, anilina, derivados de petróleo) ou vírus interferência. Essas provocações devem ser demoradas e repetidas para permitir a formação de células cancerosas (INCA, 2003).

Por conseguinte, diferentes tipos de câncer correspondem a vários tipos de células do corpo humano. Se o câncer começa nos tecidos epiteliais, como pele ou membranas mucosas, é chamado de câncer; se começa nos tecidos conjuntivos, como osso, músculo ou cartilagem, é chamado sarcoma (GIANINI, 2004).

Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva a mais recente estimativa mundial, do ano de 2018, aponta que ocorreram no mundo 18 milhões de casos novos de câncer e 9.6 milhões de óbitos (9,5 milhões excluindo os cânceres de pele não melanoma). O câncer de pulmão é o mais incidente no mundo (2,1 milhões) seguido pelo câncer de mama (2,1 milhões), cólon e reto (1,8 milhão) e próstata (1,3 milhão). A incidência em homens (9,5 milhões) representa 53% dos casos novos, sendo um pouco maior nas mulheres, com 8,6 milhões (47%) de casos novos. Os tipos de câncer mais frequentes nos homens foram o câncer de pulmão (14,5%), próstata (13,5%), cólon e reto (10,9%), estômago (7,2%) e fígado (6,3%). Nas mulheres, as maiores incidências foram câncer de mama (24,2%), cólon e reto (9,5%), pulmão (8,4%) e colo do útero (6,6%). Para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 indica que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma). O câncer de pele não melanoma será o mais incidente (177 mil), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil), sendo o cálculo global corrigido para o sub-registro aponta a ocorrência de 685 mil casos novos.

3.1 TRATAMENTOS DO CÂNCER E SUA AGRESSÃO AO ORGANISMO

A quimioterapia é uma das predominantes formas de tratamento, sendo uma associação de várias combinações de medicamentos que compõem o tratamento do câncer (MACHADO *et al.*, 2008). Caracterizada como um tratamento sistêmico que possui grande impacto sobre a divisão das células tumorais, provocando toxicidade pelo efeito deletério sobre a divisão das células normais do corpo tais como a medula óssea ou trato gastrointestinal. Sendo a neurotoxicidade o efeito colateral maior notável uma vez que, o sistema nervoso é composto por células que não se dividem ou se dividem lentamente (FILHO *et al.*, 2006).

No qual os principais efeitos colaterais ou toxicidades relatadas do tratamento quimioterápico são gastrointestinais, hepatotoxicidade, toxicidade pulmonar, cardiotoxicidade, neurotoxicidade, doenças hematológicas, alterações metabólicas, disfunção reprodutiva, toxicidade vesical e renal, toxicidade dermatológicas e reações alérgicas e anafilaxia (BONASSA, 2005).

Logo, apesar de ser um método eficaz, esse tipo de tratamento executa sua função por meio de inúmeros efeitos adversos citados previamente, ao paciente, sendo náuseas e vômitos os mais frequentes (ELMAN *et al.*, 2007). À vista disso, o controle inadequado desses sintomas estabelece um impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, além de induzir complicações clínicas como anorexia, desidratação e alterações hidroeletrólíticas, os quais podem prorrogar a hospitalização e diminuir a adesão ao tratamento (BECKER *et al.*, 2011).

Desta forma, para prevenir e controlar esses sintomas, os tratamentos farmacológicos das náuseas e vômitos com quimioterápicos é baseado no uso de antieméticos, que trazem benefícios para cerca de 25% a 50% dos pacientes (FRANCISCO, 2008; SANGER, 2006).

Neste cenário evidencia-se os adjuvantes da terapêutica antineoplásica, em que esses medicamentos tornam a quimioterapia um tratamento menos agressivo, proporcionando assim a melhorar da qualidade de vida dos pacientes. Um exemplo disso é a Ranitidina que consoante ao Formulário de Terapia Nacional de 2010, associado a Prometazina são utilizados na profilaxia das reações de hipersensibilidade relacionadas ao uso de agentes antineoplásicos na redução da

frequência e sensibilidade das reações causadas pelo tratamento com estes medicamentos.

No entanto este medicamento foi suspenso pela ANVISA por uma série de evidências de que em sua composição havia impurezas de N-nitrosaminas compostos formados durante a síntese de princípios ativos usados na fabricação de medicamentos, sendo considerados pelo IARC em sua classificação, como agentes carcinogênicos não só em humanos como em animais.

Todavia ao usar medicamentos de suporte, aqueles medicamentos que comprovadamente previnem ou resistem aos efeitos colaterais causados pela terapia antitumoral, como constipação ou diarreia, dor, náusea etc., os pacientes acabam instituindo o uso de polifarmácia (VIEIRA, 2008). Dessa forma, pode-se dizer que além das perdas humanas ocasionadas pelas mortes decorrentes do câncer, o custo financeiro da doença é substancial e que impõe um grande desafio (CAETANO, 2018).

4 PLANTAS MEDICINAIS NA TERAPÊUTICA MUNDIAL

Segundo ESTÁQUIO, (2017), quase cinquenta a cinquenta: é assim que os medicamentos são divididos de acordo com a fonte de seus ingredientes e ativos. Do total disponível no mercado, 49,6% são compostos sintéticos, geralmente derivados do petróleo e 50,4% são provenientes de produtos naturais ou derivados. "Produtos naturais ou derivados", no sentido amplo, aqui se referem a moléculas produzidas por plantas, fungos, bactérias e outros organismos; ou moléculas artificialmente modificadas a partir desses precursores.

Neste segmento, atualmente, a fitoterapia é amplamente utilizada, e certos fatores têm contribuído para o uso desta terapia, tais como: crise econômica, alto custo dos medicamentos gerais, dificuldade das pessoas em obter assistência médica e medicamentosa e a tendência geral de que os consumidores costumam usar produtos de origem natural. Essa atitude vem da moda, principalmente devido ao aumento da consciência ecológica (ALEXANDRE, 2004).

Como uma das práticas medicinais mais antigas da humanidade, o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos para tratar, curar e prevenir vem ganhando destaque. Os produtos derivados de origem natural são muito importantes para o desenvolvimento de novos medicamentos e muitos produtos podem tratar uma variedade de patologias humanas, agindo como agentes antibacterianos, anticoagulantes, antiparasitários, imunossupressores e anticancerígenos (BRANDÃO *et al.*, 2010).

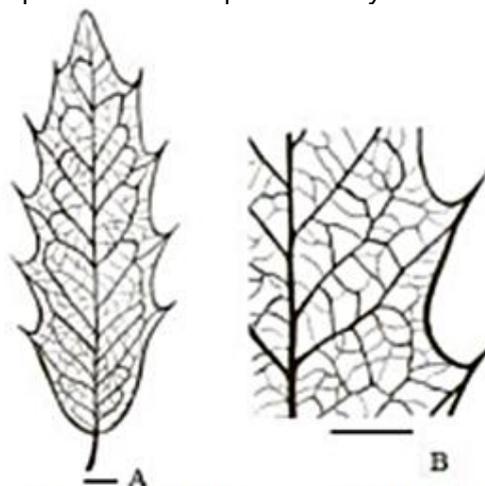
Segundo Dell'antonio *et al.*, 2015 estudos têm mostrado que a fitoterapia é uma prática muito utilizada no mundo. Sua prevalência é estimada em 50% na Alemanha, França e Austrália, e 42% a 69% na população dos Estados Unidos. Já no Brasil uma pesquisa realizada por Veiga Junior, 2008 efetuada com 998 moradores da região serrana do Estado do Rio de Janeiro mostrou que 97,7% dos entrevistados costumam usar plantas para fins medicinais, no qual o uso acontece por meio de chás e infusão em cerca de 60,2%.

Por conseguinte, pacientes com câncer percebem o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos de maneira positiva, úteis e não tóxicas, por acreditarem que proporcionam mudanças no estilo e na qualidade de vida, influenciando positivamente os rumos da doença (SPADACIO e BARROS, 2008). Desse modo os motivos para o uso racional de plantas medicinais e medicamentos

fitoterápicos fornecidos pelos pacientes incluem tratamento do câncer, gerenciamento de efeitos colaterais, melhoria da qualidade de vida e bem-estar, estimulação do sistema imunológico, manter a esperança e mais controle sobre o cuidado com as doenças (VERHOEF, BOON e PAGE 2008). Apesar disso, este uso deve ser feito com cautela, visto que, o uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos podem interagir tanto com a quimioterapia quanto os medicamentos de suporte, tendo que estar sempre de acordo com os critérios de qualidade, eficácia e segurança estabelecidos pela ANVISA (STRIPPOLI *et al.*, 2013).

4.1 *Maytenus illicifolia*

Figura 1 – Aspectos macroscópicos de *Maytenus illicifolia*



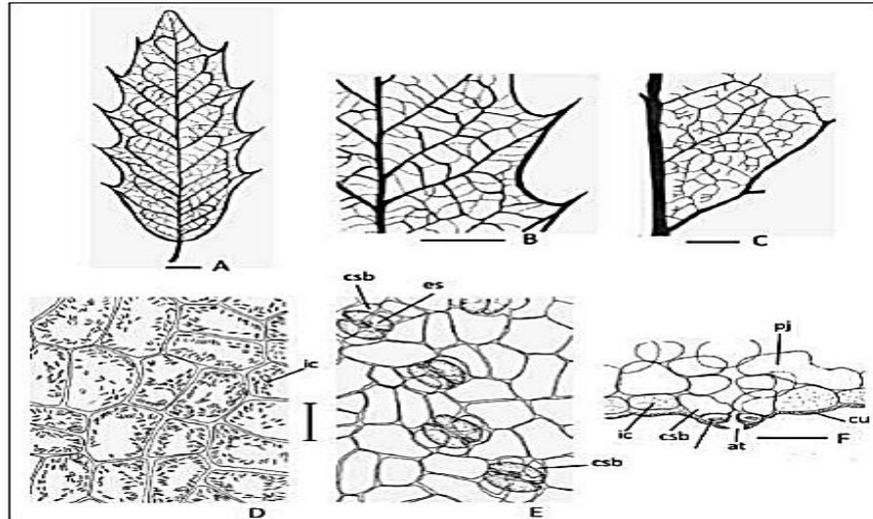
Aspectos macroscópicos de *Maytenus illicifolia* (Celastraceae).
As escalas correspondem em A e B a 5 mm. A – aspecto geral da lâmina foliar. B – detalhe da nervação foliar na face adaxial, em vista frontal (Farmacopéia Brasileira, 5ª ed, supl. 2, 2017).

Fonte: Farmacopeia Brasileira, (2017)

Existem cerca de 200 espécimes tropicais do gênero *Maytenus*, sendo 76 espécies e 14 variedades destas que podem ser encontradas em solo Brasileiro, principalmente na região Sul (NEGRI, 2007). 67-Texto do artigo

A espécie *Maytenus illicifolia* conhecida no meio popular como “espinheira-santa”, “espinheira-divina”, “Cancorosa” e “Cancerosa” (BRASIL, 2011). Pertence à família Celastraceae que possui várias espécies com uma vasta importância terapêutica por apresentarem uma gama de propriedades farmacológicas como ação antiulcerogênica, imunossupressora, inseticida e ação curativa (FONSECA *et al.*, 2007). Nativa da região Sul e também é encontrada nos países circunvizinhos, Bolívia, Paraguai, Uruguai e no Leste da Argentina ocorrendo no interior de mata nativa e mata ciliar, onde o solo é rico em matéria orgânica, argila e é bem drenado (OKANO, 2004). Sendo que, a família Celastraceae inclui várias espécies de plantas e seus extratos são utilizados para o tratamento de complicações de febre, supressores de apetite, artrite reumatóide e câncer (WONFOR, R. *et al.*, 2017).

Figura 2 – Aspectos macroscópicos e microscópicos de *Maytenus illicifolia*

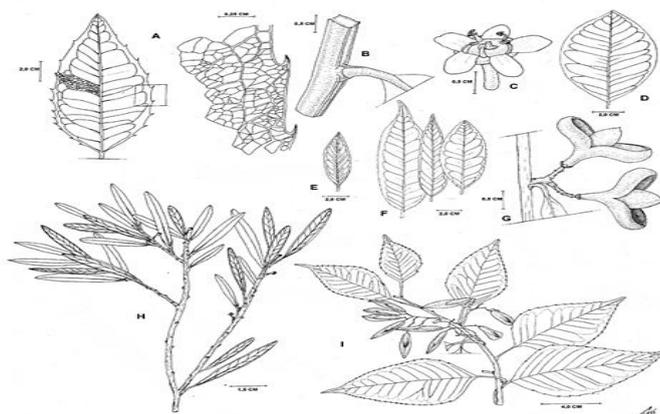


Fonte: Farmacopeia Brasileira, (2017)

Geralmente grande parte da população utilizam as folhas por meio de infusão em água para tomarem caso tenham desconfortos estomacais, quando utilizada desta forma por meio oral essa planta irá ajudar no tratamento de úlceras, gastrites crônicas, feridas, acnes e eczemas, também podendo ser encontrada em outras formas farmacêuticas como extrato liofilizado, tinturas, cápsulas e a própria droga in natura (NASCIMENTO, 2005). Importante basear-se nos métodos de controle de qualidade descritos na Farmacopeia Brasileira observando suas características organolépticas, microbiológicas e físico-químicas posto que fatores externos como estresse causado por motivos ambientais, pragas, inseticidas e agrotóxicos podem diminuir a quantidade de metabolitos produzidos e assim desqualificá-la para seus objetivos farmacêuticos.

4.2 *Maytenus aquifolium*

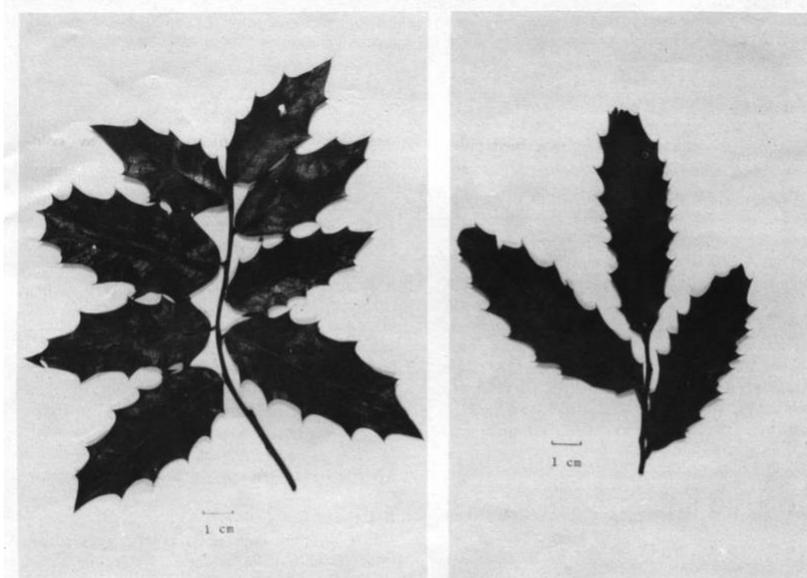
Figura 3 – Exsicata *Maytenus aquifolium* seus Aspectos Macroscópicos e microscópicos de *Maytenus aquifolium*



Fonte: GROPPPO, (2015)

A variante *Maytenus aquifolium* também é encontrada na região sul do Brasil e países circunvizinhos, podendo ser cultivada em meio rico em matéria orgânica e em situação de sombreamento. (OKANO., 2004.; YARIWAKE, J.H., *et al.*, 2005).

Figura 4 – Aspectos morfológicos da *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium*, respectivamente



Fonte: FORMIGONI, M.L. (1991)

A diferença entre as duas espécies de *M. ilicifolia* e a *M. aquifolium* além das suas folhagens típicas pouco mais estreitas e espículas em maior quantidade por centímetro na lateral da folha, tem-se também uma menor concentração de metabólitos em comparação direta com a sua variante *ilicifolia*, mas ainda assim as duas variantes possuem uma grande porcentagem de flavonoides que tem propriedades antiulcerogênicas (FORMIGONI, M.L. *et al.* 1991.; TIBERTI, A.; *et al.*, 2007).

5 POTENCIAL FARMACOLÓGICO DA ESPINHEIRA SANTA

Um estudo fotoquímico realizado por Negri, (2007), observou que as folhas são ricas em metabolitos variados, como a presença de flavonoides, taninos e triterpenos estão relacionados com as atividades gastroprotetoras das espécies do gênero *Maytenus*, sendo considerados agentes cicatrizantes de úlceras gástricas, anti-inflamatórios entre outras atividades (VERVLOET, 2003.; CHABARIBERI, R. A. *et al.* 2009.; ALVES, T. *et al.*, 2018).

Sousa-Formigoni *et al.* (1991), dispõe e demonstra em seu trabalho sobre experimentos realizados em ratos comprovaram a atividade antiúlcera da espinheira-santa (*M. ilicifolia*) nestes experimentos quando os animais são submetidos a baixa temperatura e imobilização, são induzidos a desenvolver úlceras gástricas por indometacina e pressão. O extrato seco reduziu o número de úlceras e aumentou o volume e o pH das secreções gástricas.

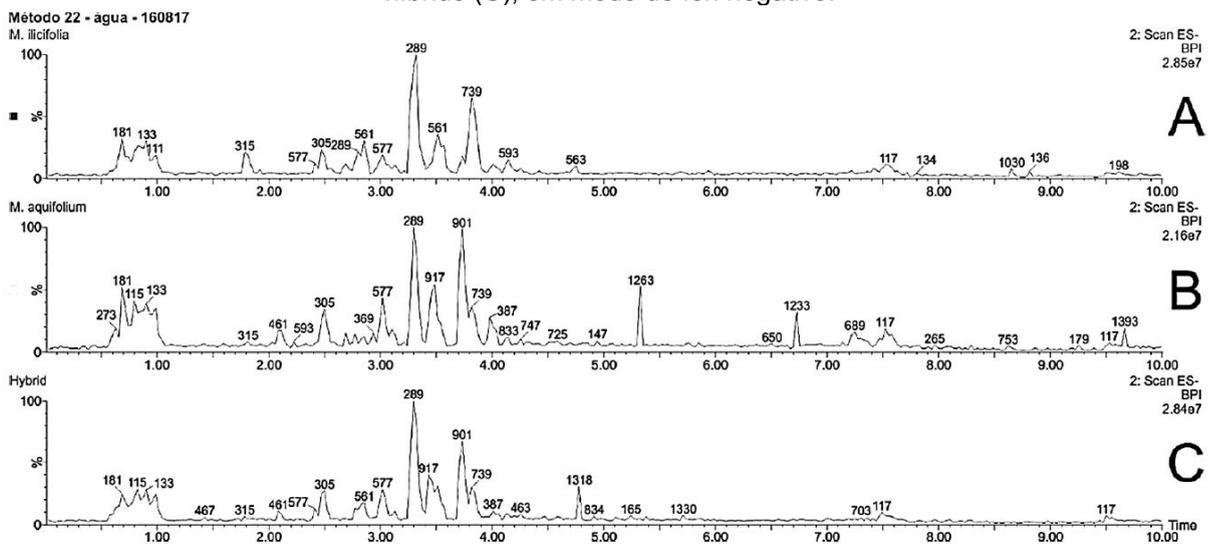
Estudos sobre os mecanismos celulares e moleculares da ação de produtos naturais, isolando substâncias bioativas da *M. ilicifolia* responsáveis pela ação antissecretora ácida gástrica, os resultados obtidos confirmam essas ações. Foram utilizados extratos aquosos das partes aéreas da planta onde os princípios ativos têm função de inibidores da bomba de prótons, etapa final comum das vias reguladoras da secreção ácida gástrica (BOSSOLANI, 2000).

Segundo Cirio *et al.* (2003), as características ligados a espinheira-santa (*M. ilicifolia*) por possuir propriedades curativas e cicatrizantes são comprovadas e foram confrontados com dois produtos da indústria farmacêuticas a ranitidina e a cimetidina onde também apresentou propriedades antimicrobianas para controle da

bactéria *Helicobacter pylori* bem comumente encontrada nas lesões no trato digestivo e também detém de outras propriedades como sua ação anti-inflamatória, traços abortivos, atividades antimutagênicas, anticancerígena, antioxidante e otoprotetora (JESUS, W.; CUNHA, T, 2012).

Na figura 5 podemos perceber a semelhança dos compostos produzidos entre as duas espécies *M. ilicifolia*, *M. aquifolium* e uma planta híbrida, processo esse feito em Cromatografia Líquida Acoplada à Espectrometria de Massas (UHPLC-MS). E na tabela 1 temos todos os compostos observados e catalogados através da cromatografia tendo a *M. ilicifolia* uma maior produção de metabolitos.

Figura 5 - Cromatografia em UHPLC-MS de extratos de folhas de *M. ilicifolia* (A), *M. aquifolium* (B) e híbrido (C), em modo de íon negativo.



Fonte: ANTUNES, E. R. M. *et al* (2020)

Tabela 1 – Identificação dos metabólitos detectadas nos extratos de folhas de *Maytenus* por Cromatografia em UHPLC-MS.

Peak no	More intense in	m/z ^d [M - H] ⁻	Rt ^e	Molecular formula	Δ ppm ^f	Main fragments m/z	Identification / Annotation	Level	Reference
1	I ^a	625.1191	1.37	C ₃₀ H ₂₆ O ₁₃	1			4	-
2	I	315.0716	1.8	C ₁₃ H ₁₆ O ₉	1	108.0219; 152.0115 (20ev)	Protocatechuic acid glucoside	2	Abu-Reidah et al. (2014), Díaz-de-Cerio et al. (2018)
3	I	451.2171	1.89	C ₂₇ H ₃₂ O ₆	9	289.0709; 44.9972 (20ev)	Catechin/ epicatechin derivative	3	-
4	A ^b ; H ^c	461.1296	2.09	C ₂₆ H ₂₂ O ₈	11	73.0305; 153.0181; 247.0839 (20ev)		4	-
5	A; I; H	305.0658	2.45	C ₁₃ H ₁₄ O ₇	2	125.0246 (20ev)	Epigallocatechin / Gallocatechin	2	Metlin; Abu-Reidah et al. (2014)
6	I; H	289.0722	2.76	C ₁₃ H ₁₄ O ₆			Catechin	1	standard
7	H	577.1344	2.98	C ₃₀ H ₂₀ O ₁₂	1	125.0244; 289.0710; 407.0762 (20ev)	Procyanidin BI or Prpcyanidin BII	2	Metlin; Abu-Reidah et al. (2014), de Souza et al. (2008)
8	A	369.0816	3.09	C ₁₆ H ₁₈ O ₁₀	3	223.0485 (20ev)		4	-
9	A; I	329.0904	3.16	C ₁₄ H ₁₈ O ₉	7	121.0283 (20ev)		4	-
10	I; H	289.0722	3.25	C ₁₃ H ₁₄ O ₆			Epicatechin	1	standard
11	A	917.2561	3.42	C ₃₉ H ₅₀ O ₂₃	0	300.0275; 178.9984; (40ev)	Quercetin-di- (rhamnohexoside)	2	Tiberti et al. (2007)
12	I	755.2126	3.52	C ₃₈ H ₄₀ O ₂₀		300.0271 (20 eV)	Quercetin hexoside	4	-
13	A	901.2614	3.7	C ₃₈ H ₅₀ O ₂₄	0	284.0327 (40ev)	Kaempferol glicoside	3	-
14	I	739.2072	3.78	C ₃₈ H ₄₀ O ₁₉	0	284.0312 (40ev)	Rhamnose- Rhamnose- Glucose-Kaempferol	2	Baggio et al. (2009)
15	A; I; H	431.1915	3.88	C ₂₀ H ₃₂ O ₁₀	1	205.1225 (20ev)		4	-
16	A	433.0765	3.96	C ₂₀ H ₁₈ O ₁₁	2	300.0295 (20ev)	Quercetin-3-arabinose;	2	Metlin; de Souza et al. (2009)
17	I	833.2062	4.09	C ₄₅ H ₃₈ O ₁₆	3	271.0614; 543.1297 (20ev)	Afzelequin-Afzelequin- Catechin	2	Baggio et al. (2009)
18	I	593.1503	4.1	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₃	1	284.0327 (20ev)	Rhamnose -Glucose- Kaempferol	2	Baggio et al. (2009)
19	I	463.087	4.18	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₂	2	300.0275 (20ev)	Quercetin-3-O-glucoside	2	Metlin; de Souza et al. (2008)
20	A; H	725.1916	4.53	C ₃₂ H ₃₈ O ₁₉	2	284.0326 (40ev)	Kaempferol derivative	3	-
21	I	469.0801	5.99	C ₂₃ H ₁₈ O ₁₁	5	241.0019 (20ev)		4	-
22	A	689.3184	7.23	C ₃₆ H ₅₀ O ₁₃	2	410.2432 (20ev)		4	-
23	A	703.3333	7.3	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₃	0	424.2616; 685.3242 (20ev)		4	-
24	H	293.2126	7.43	C ₁₈ H ₃₀ O ₃	1	183.1391 (20ev)	13(S)-HOTrE	2	Metlin

^a I: *Maytenus ilicifolia*.

^b A: *Maytenus aquifolium*.

^c H: hybrid.

^d m/z : mass-to-charge ration.

^e Rt: retention time in minutes.

^f Δ ppm: parts per million.

Fonte: ANTUNES, E. R. M. *et al* (2020)

Os taninos condensados foram selecionados como o principal componente químico do extrato aquoso de *M. ilicifolia* e utilizados como um marcador para o controle de qualidade de extratos e fitoterápicos por meio de diversas técnicas de avaliação e desenvolvimento tecnológico (SOARES *et al.* 2004).

A atividade farmacológica dos taninos é atribuída aos três efeitos compartilhados pelos dois grupos de taninos. Essas funções são: a capacidade de se compor com moléculas e macromoléculas (proteínas e polissacarídeos); as atividades antioxidantes e de eliminação dos radicais livres e a complexação com íons metálicos, como ferro, manganês, cobre, alumínio e cálcio. No processo de cicatrização de feridas, queimaduras e inflamações, os taninos ajudam na recuperação, formando uma camada protetora na membrana mucosa ou na pele, protegendo e permitindo que o organismo se recupere naturalmente (SANTOS E MELLO, 2004).

5.1 CONTRAINDICAÇÃO, EFEITOS ADVERSOS E TOXICIDADE DA ESPINHEIRA SANTA

De acordo Tabach *et al*, 2002, foi realizado um estudo toxicológico com 24 voluntários, entre eles 12 do sexo masculino e 12 do sexo feminino entre 20 e 40 anos de idade, selecionados por meio de avaliação clínica, exames hematológicos e bioquímicos com avaliação psicomotora, tendo o objetivo de estabelecer um intervalo de segurança no uso da *M. ilicifolia*.

A dosagem inicial para cada adulto foi de 100mg e subsequentemente doses de 200, 500, 1000, 1500 e 2000mg com intervalos de 1 semana entre cada dose. Dentre a análise de todos os parâmetros não foram observados efeitos significativos dentre os valores de funções hepáticas, pancreáticas e renais. Hormônios, sódio, potássio, glicose, cálcio, lipídeos e fósforo também mantiveram seus níveis considerados normais (TABACH *et al.*, 2002).

Segundo Tabach *et al.* (2002), entre os efeitos adversos com o uso da *M. ilicifolia* não possui algum que justifica a interrupção do tratamento. Entre os mais comuns, destacam-se cefaleia, sonolência, boca seca, náuseas, dor articular nas mãos, gosto estranho na boca, tremor nas mãos, cistite e poliúria, porém, segundo Amaral *et al.* (2005), não é recomendado o uso pediátrico pela ausência de testes. Ensaio realizados em ratos mostraram perda embrionária antes do período de implantação; portanto, essa planta não é recomendada em casos de gravidez (MONTANARI; BIVILACQUA, 2002).

6 OBJETIVOS

Este atual trabalho tem como finalidade produzir uma revisão bibliográfica a respeito da *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium* como terapia complementar em pacientes oncológicos ou em processo de pré-quimioterapia.

6.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Tendo em vista atingir o objetivo principal, o estudo conta com determinados objetivos específicos citados logo abaixo:

- Executar uma revisão sistemática dos artigos selecionados ao tema.
- Desenvolver uma revisão bibliográfica acerca da *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium* como terapia complementar para o tratamento de pacientes com câncer.
- Realizar uma discussão dos resultados oriundos obtidos no processo de pesquisa e exploração deste trabalho.

7 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática da literatura, desenvolvida com base em etapas previamente estabelecidas de estratégias de busca, identificação, seleção e elegibilidade.

7.1 BANCOS DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Uma revisão foi realizada nas bases de dados Science Direct (Elsevier) e Publisher Medline (PubMed) e na Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

As buscas e seleções de artigos decorreram no mês de novembro e início de dezembro acerca das atividades gastroprotetoras dos espécimes *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium* do gênero *Monteverdia* e família Celastraceae existindo outras variações, mas ficaram de fora da pesquisa por não terem uma quantidade expressiva polifenóis, taninos, triterpenos e flavonoides.

Foi utilizado como estratégia de busca que utiliza no meio das palavras chaves o “and” para separar e encontrar mais facilmente artigos com essas

terminologias, no caso não colocássemos o “and” não acharíamos resultado tão significativos.

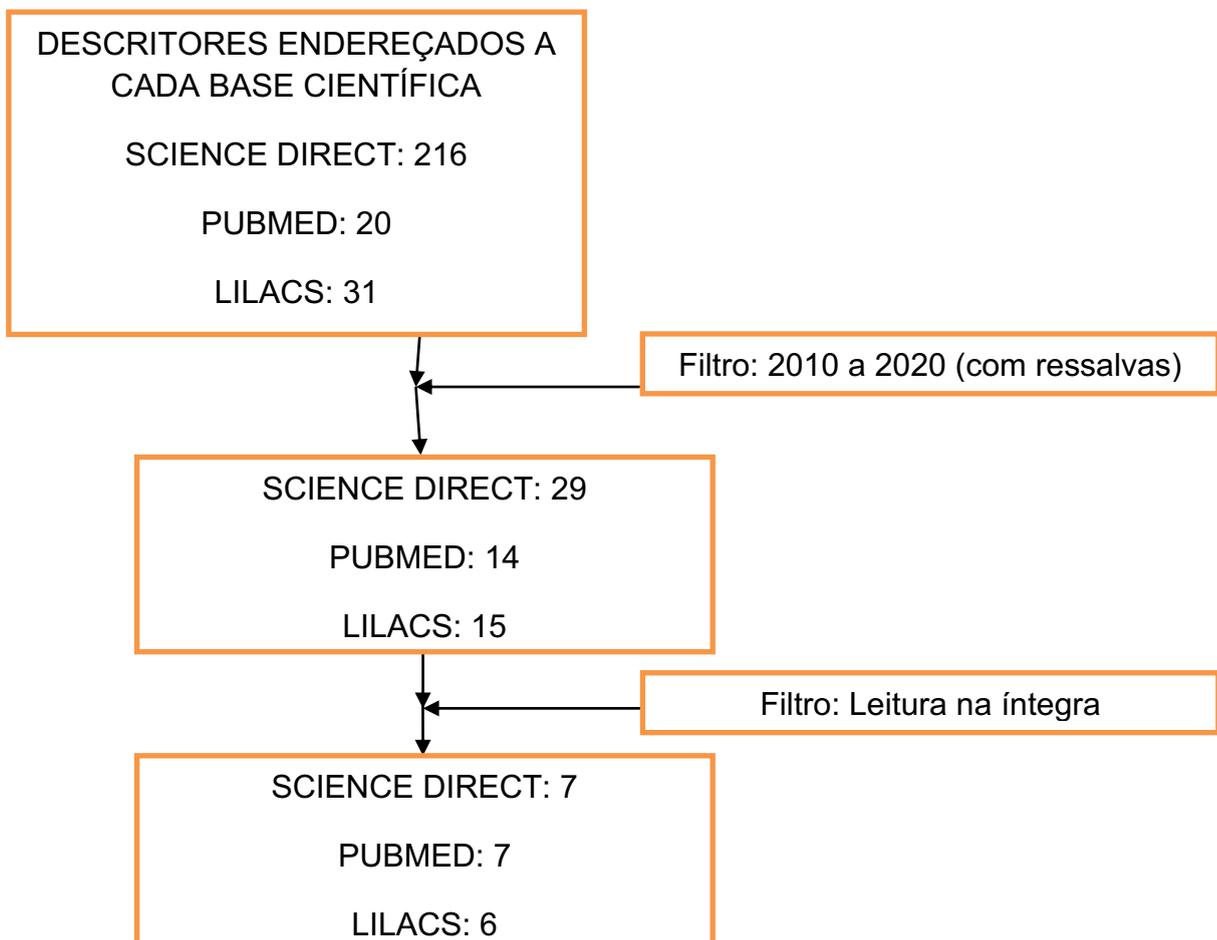
7.2 CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO DOS TRABALHOS

Foram incluídos artigos encontrados na pesquisa, estudos publicados entre os anos de 2010 até 2020 estabelecendo uma data mínima para os artigos, mas devido à falta de atualizações acerca do tema, foi feita uma pesquisa mais a fundo encontrando artigos que consideramos chaves até de 1991 que falavam sobre o tema, para melhor aproveitamento e embasamento teórico, por este motivo no quadro 3 estão marcados com um asterisco (*) para melhor visualização.

Foram incluídos artigos de revisão de literatura, pesquisas quantitativas e qualitativas, pesquisas com seres humanos, pesquisas experimentais com animais e *in vitro*, pesquisas em comunidade, quase sempre com o tema ligado ao tratamento da úlcera péptica ou com propriedades gastroprotetoras. Foram excluídos os artigos de pesquisas que não incluíram a espécie *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium*.

Após a triagem inicial, logo foram filtrados de acordo com os anos entre 2010 e 2020 onde foram encontrados em somatória de todas as bases 267 estudos (fluxograma 1). O próximo passo foi ler os títulos e resumos. Após a aplicação dos critérios destes critérios de inclusão mencionados, foram excluídos 204 artigos de modo que 63 artigos foram revisados totalmente e nessa última revisão 40 foram excluídos por não se aproximar do tema escolhido. Então após essas críticas revisões restaram apenas 20 artigos sobre o tema escolhido (quadro 2).

Fluxograma 1 – Filtragem de artigos pesquisados em bases de dados específicas.



Fonte: Os autores (2020)

Quadro 2 – Resumo dos artigos encontrados e selecionados

DESCRITORES		
Maytenus ilicifolia and Maytenus aquifolium and effects gastroprotective; Maytenus ilicifolia and Maytenus aquifolium and anti peptide ulcer;		
Base de Dados	Nº de artigos achados	Nº de artigos selecionados
Sciece Direct	216	7
PubMed	20	7
Lilacs	31	6
Total:	267	20

Fonte: Os autores (2020).

Quadro 3 – Artigos selecionado por meio dos critérios de filtro pré-estabelecidos.

ARTIGOS SELECIONADOS E SEUS TITULOS E RESUMOS				
Autores e ano	Título	Resumo	Base de dados	Método de estudo
ALMEIDA, C. <i>et al</i> (2015)	Espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss.): saber de Erveiros e Feirantes em Pelotas - RS	Fala acerca dos conhecimentos populares sobre a espinheira santa.	LILACS	Pesquisa qualitativa
ALMEIDA, G. S. (2017)	Revisão de literatura sobre o uso da espinheira-santa - <i>maytenus ilicifolia</i> mart. Ex. Reissek no tratamento da úlcera péptica.	Revisão sobre o uso da <i>Maytenus ilicifolia</i> no tratamento da úlcera péptica.	ILACS	Revisão de literatura
ALVES, T. <i>et al</i> . (2018)	Friedelin in <i>Maytenus ilicifolia</i> Is Produced by Friedelin Synthase Isoforms	No presente estudo é feita uma pesquisa sobre os friedelin que foi produzido a partir da <i>Maytenus ilicifolia</i> que é um grupamento cetona triterpênica com atividades anti-inflamatória, gastroprotetoras e antitumorais	PubMed;	Revisão bibliográfica com análise gênica.
ANDRADE, S. F. <i>et al</i> . (2007)*	Evaluation of the antiulcerogenic activity of <i>Maytenus robusta</i> (Celastraceous) in different experimental	Utilização da <i>Maytenus robusta</i> para atividades antiulcerogênicas diante da preocupante	Science Direct;	Revisão de literatura

	ulcer models	extinção da principal variante <i>M. ilicifolia</i> .		
ANTUNES, E. R. M. <i>et al</i> (2020)	Differentiation of two <i>Maytenus</i> species and their hybrid via untargeted metabolomics	Diferenciação das duas espécies (<i>Maytenus ilicifolia</i> , <i>Maytenus aquifolium</i>) Através dos seus metabólitos.	Science Direct;	Estudo Não clínico
BAGGIO, C. H. <i>et al.</i> (2007)*	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	Esse estudo avaliou a fração mais rica em flavonoides da <i>Maytenus ilicifolia</i> (folhagens) onde a administração foi feita através da via intraperitoneal da fração rica em flavonoides onde teve um efeito gastroprotetor efetivo em ratos.	PubMed;	Estudo Não clínico, com pesquisa experimental em animais de pequeno porte.
CHABARIBERI, R. A. <i>et al.</i> (2009)*	Determinação espectrométrica dos flavonóides das folhas de <i>Maytenus</i> (Celastraceae) e de <i>Passiflora</i> (Passifloraceae) e comparação com método CLAE-UV	Estudo em espectrofotometria acerca dos flavonóides das folhas de <i>Maytenus</i> comparando com as de <i>Passiflora</i> .	LILACS	Revisão de literatura
CHIAPETTI, T. P. <i>et al.</i> (2019)	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	Esse estudo avaliou a fração mais rica em flavonoides da <i>Maytenus ilicifolia</i> (folhagens) onde a administração foi feita através da via intraperitoneal da fração rica em flavonoides onde teve um efeito gastroprotetor efetivo em ratos.	Science Direct;	Estudo Não clínico
DUTRA, R. <i>et al</i> (2016)	Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives	Revisão de estudo clínicos e não clínicos sobre os efeitos farmacológicos com algumas plantas brasileiras incluindo <i>Maytenus ilicifolia</i> <i>Maytenus aquifolium</i> .	Science Direct;	Revisão de literatura
FORMIGONI, M.L. <i>et al.</i> (1991)*	Antiulcerogenic effects of two <i>Maytenus</i> species	Estudo utilizando as duas espécies de <i>Maytenus</i> , <i>M. Illicifólia</i> e	Science Direct;	Estudo não clínico

	in laboratory animals	<i>M.aquifolium</i>		
GONZALEZ, F. G. (2001)*	Antiulcerogenic and analgesic effects of <i>Maytenus aquifolium</i> , <i>Sorocea bomplandii</i> and <i>Zolernia ilicifolia</i>	Estudo comparando variedades de plantas nativas da mata atlântica conhecidas popularmente como Espinheira santa com as mesmas utilizações da Espinheira santa legítima (<i>Maytenus ilicifolia</i>).	Science Direct;	Estudo não clínico
HINOJOSA, W. I. et al. (2014)	Anti-Helicobacter pylori, gastroprotective, anti-inflammatory, and cytotoxic activities of methanolic extracts of five different populations of Hippocratea celastroides collected in Mexico	Investigar as atividades anti-Helicobacter pylori, gastroprotetora, anti-inflamatória e citotóxica de extratos metanólicos obtidos a partir de folhas, caules e casca de raízes de Hippocratea celastroides coletadas em cinco regiões randômicas no México, em úlcera gástrica de ratos induzidos por etanol in vivo. no estudo foi citado as duas espécies de <i>Maytenus</i> .	Science Direct;	Estudo Não clínico, com pesquisa experimental em animais de pequeno porte.
HOLNIK, P.R et al (2015)	Comparação do teor de taninos entre duas espécies de espinheira-santa (<i>Maytenus aquifolium</i> Mart.e <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek) cultivadas no Horto Medicinal do Refúgio Biológico Bela Vista - RBBV da Itaipu Binacional - Foz do Iguaçu, PR - Brasil	Estudo compara o teor de taninos entre as espécies <i>M. ilicifolia</i> e <i>M. aquifolium</i> .	LILACS	Revisão de literatura
MARIOT, M. P. et al (2010)	Divergência genética entre acessos de espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reissek e <i>M. aquifolium</i> Mart.) com base em caracteres morfológicos e fisiológicos / Genetic divergence among espinheira-santa (<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. ex Reiss. and <i>M.</i>	Diferenças genéticas e morfológicas das duas principais espécies de Espinheira santa (<i>M.ilicifolia</i> e <i>M.Aquifolium</i>).	LILACS	Revisão de literatura

	aquifolium Mart.)			
Rocha, J.N. <i>et al.</i> (2014)	Desenvolvimento de <i>Maytenus ilicifolia</i> e de seus polifenóis totais sob condição de sombreamento e poda.	Apresentação morfológica da <i>M. ilicifolia</i> , seus taninos e polifenóis.	LILACS	Revisão de literatura
SEN, S. <i>et al.</i> (2017)	Herbs, Gastrointestinal Protection, and Oxidative Stress	O presente estudo comenta sobre a Espinheira santa (<i>Maytenus ilicifolia</i>) com ações gastroprotetoras e antiulcerogênica.	Science Direct;	Revisão de literatura
TABACH, R. <i>et al.</i> (2017)	Pharmacological and Toxicological Study of <i>Maytenus ilicifolia</i> Leaf Extract. Part I - Preclinical Studies	Estudo farmacológico e toxicológico da <i>Maytenus ilicifolia</i> em ratos comprovando a eficácia e dosagem.	PubMed;	Estudo Pré-clínico parte I.
TABACH, R. <i>et al.</i> (2017)	Pharmacological and Toxicological Study of <i>Maytenus ilicifolia</i> Leaf Extract Part II-Clinical Study (Phase I)	Estudo farmacológico e toxicológico da <i>Maytenus ilicifolia</i> em seres humanos demonstrou eficácia e bem tolerada em dosagens mais altas com poucas alterações nos parâmetros bioquímicos, hematológicos ou psicomotores da função e sem reações adversas significativas.	PubMed	Estudo Clínico de fase 1
VELOSO. C. C. <i>et al.</i> (2017)	Pharmacological potential of <i>Maytenus species</i> and isolated constituents, especially tingenone, for treatment of painful inflammatory diseases	Artigo fala sobre o potencial farmacológico da Espinheira Santa e suas variantes, dispendo também dos compostos produzidos e presentes na família Celastraceae.	Science Direct;	Revisão de literatura
WONFOR, R. <i>et al.</i> (2017)	Anti-inflammatory properties of an extract of <i>M. ilicifolia</i> in the human intestinal epithelial Caco-2 cell line	O presente estudo comenta sobre as propriedades anti-inflamatórias do extrato a partir das folhas da espécie <i>M.ilicifolia</i> por meio da secreção de IL-8 com outras atribuições e sua toxicidade avaliada em cultura de	PubMed	Estudo Pré-clínico

		células Caco-2.		
--	--	-----------------	--	--

Fonte: Os autores (2020).

8 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Conforme Santana *et al* (1971 citado por ALMEIDA, G. S, 2017), em 1971, o instituto de antibióticos de Pernambuco conduziu um estudo clínico para avaliar as propriedades anticâncer do extrato de espinheira-santa. Neste estudo, 25 pacientes com tumores avançados e resistentes a outros quimioterápicos receberam 150 µg/kg/dia e 450 µg/kg/dia de triterpenos de *Maytenus* sp. ricos em maitena por via intravenosa. Os resultados mais objetivos foram obtidos em pacientes portadores de carcinoma epidermóide de pilares da amígdala ou tonsila, bordo da base da língua e da laringe, em que nestes pacientes, houve uma redução de lesão de aproximadamente 40% a 60% por período de 15 a 25 dias, assim como o desaparecimento do sangramento. Em relação às respostas subjetivas averiguou-se a melhora acentuada das dores, astenia e da anorexia. No que diz respeito à contribuição para o estudo das propriedades farmacológicas do câncer gástrico, foi detectada melhora de 30% em um dos três casos tratados e o estado geral de dois pacientes melhorou. E no linfopitelioma invadido a órbita, uma redução de 40% foi observada.

Ainda no estudo efetuado por Almeida, G. S. (2017 apud Costa *et al*, 1992), consta que a Espinheira Santa foi submetida a diversas séries clínicas não controladas na primeira metade do século passado, sendo conduzidas por diversos autores, que serviram para reforçar a sua larga etnofarmacologia e construir a fama da Espinheira Santa como medicamento para úlceras e gastrites. Sendo estes estudos farmacológicos e clínicos realizados a partir de 1988, e apresentam resultados concordantes com as experiências médicas e populares do passado, no tratamento de queixas dispépticas e suportam sua eficácia e segurança terapêutica no tratamento de úlcera péptica e dispepsia.

Assim, segundo Carlini e Frochtengarten (1988 citado por SANTOS *et al*, 2009) A atividade antiúlcera foi inicialmente estudada em modelos experimentais como aspirina, indometacina padrão, reserpina e imobilização em altas temperaturas, demonstrando-se que pelo estudo desses modelos, que o abafado de planta e o extrato liofilizado apresentaram um marcante efeito gastroprotetor. Traçando um comparativo entre o abafado e o extrato liofilizado, o último se mostrou mais eficaz do que o primeiro em termos de proteção gástrica e, em alguns casos, apresentou maior atividade do que a cimetidina. Segundo Souza Formigoni *et al* (1991 apud SANTOS *et al*, 2009) em um estudo utilizado a ranitidina e cimetidina como controles positivos, por meio de infusão oral ou intraperitoneal de folhas, comprovou-se que a *M.ilicifolia* tem atividade equivalente e em alguns casos superior à as atividades dos medicamentos-controle.

De acordo com uma pesquisa comparativa de diferenciação das duas espécies de *Maytenus ilicifolia* e *aquifolium* realizado por Antunes, E. R. M *et al* (2020 apud GONZALES *et al*, 2001) indicam que ambas as espécies apresentam uma composição distinta e propriamente característica, em vista disso, sua correta identificação taxonômica do material vegetal é essencial, em consequência que não está claro se a atividade de *M. aquifolium* é equivalente à atividade da *M. ilicifolia*. Exemplificando, foi observado-se que a *M.aquifolium* reduzia as lesões gástricas induzidas por etanol, mas em contrapartida aumentava os efeitos ulcero gênicos de lesões induzidas por indometacina e betanecol Souza *et al* (1991 citado por

ANTUNES, E. R. M *et al* 2020), apesar disso, examinou-se que ambas as espécies foram eficientes para o tratamento de distúrbios gástricos influenciados por indometacina e estresse por controle do frio. Assim, esses resultados contraditórios demonstram a necessidade de estudar os dois juntos porque, até mesmo diferenças sutis na composição podem afetar sua atividade, salienta-se que a questão de saber se essas espécies são intercambiáveis deve-se encontrar uma resposta em estudos futuros comparando a atividade das duas espécies simultaneamente.

Em uma revisão feita por Tabach, R *et al* (2017 apud SANTOS *et al*, 2009) mostrou que a *M. ilicifolia* aplicada em úlceras pépticas e gastrite parece envolver múltiplos mecanismos de ação ainda não totalmente esclarecidos, que podem estar relacionados a mais de um conjunto de princípios ativos. Taninos e Terpenos foram elucidados como ingredientes ativos principais que podem proteger o estômago e a mucosa, regulando a secreção de ácido clorídrico no estômago, englobando também efeito antibacteriano contra a *Helicobacter pylori*, uma bactéria que geralmente é relacionada a gastrites e úlceras.

Por conseguinte, conforme o estudo farmacológico e toxicológico de Tabach *et al*, 2017, em sua revisão de estudos destacou a *M. ilicifolia* como uma das espécies mais estudadas, com inúmeros estudos sobre seu potencial farmacológico e propriedades antiulcerogênicas, como um extrato bruto, em fração ou até mesmo como um componente isolado, se é deixado claro que a mesma torna-se de grande interesse como planta medicinal. Todavia, em contrapartida com os estudos pré-clínicos farmacológicos, o estudo toxicológico envolvendo a *M. ilicifolia* são escassos e mostram uma lacuna do estudo desta planta.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão os resultados do presente estudo se é possível averiguar que a Espinheira Santa de fato possui atividade gastroprotetora, e capacidade de diminuir a secreção gástrica, tendo relevante ação terapêutica, principalmente suas ações contra úlcera gástrica, com eficácia farmacológica de segurança e comprovada. Vale ressaltar que devido à falta de estudos, não é recomendado para crianças e não deve ser usado por mulheres grávidas, como estudos têm mostrado uma diminuição significativa no número de embriões, por terem uma atividade estrogênica, que podem interferir na receptividade do útero com o embrião. Foi mostrado que a espinheira santa possui diversas atividades farmacológicas que vão desde funções anti-inflamatórias a ações antioxidantes a de destaque principal como atividade antiulcerogênica, cuja ação pode ser comparada à ação da ranitidina e da cimetidina.

Assim como todo desenvolvimento e descobrimento de um potencial princípio ativo de uma planta, seus estudos e pesquisas partem de um fundamento multidisciplinar no qual envolvem diversos testes experimentais e preliminares que buscam extração e descobrimento de toda sua capacidade curativa para saúde, feito de várias etapas que custam tempo e investimento, em virtude do emprego popular das espécies de *Maytenus* para o tratamento doenças inflamatórias no geral, é fundamental estudos de propriedades farmacológicas e a caracterização de seus compostos químicos no extratos infusões, ou em sua forma farmacêutica a ser utilizada, fazendo-se necessários para definir e elucidar uma forma segura, de eficácia e que não possua toxicidades, devendo ser está uma das principais bases a se levar em conta no desenvolvimento de novos medicamentos a partir de produtos naturais.

Vale sublinhar que a prática de utilização de plantas medicinais, principalmente no Brasil é um assunto muito comum, e que na maioria das vezes é utilizado sem acompanhamento, ou assistência de um profissional da saúde, isto é, o médico e farmacêutico, denominado de automedicação está prática de utilização é muitas vezes utilizada pelo saber popular, o que pode causar diversas consequências que em vez de auxiliar pode ajudar em si no prognóstico da doença, posto isto, se é de suma importância a realização de pesquisas como estas e a informação e esclarecimento para o público, que ajudam assim a auxiliar a prevenção da automedicação e a buscar de forma correta o auxílio de um profissional certo para indicar ou auxiliar no tratamento e utilização do extrato da planta ou medicamento.

A utilização de plantas medicinais por/em pacientes oncológicos tem crescido acentuadamente, todavia os estudos que correspondem a sua toxicidade ou interação dos medicamentos ou com o tratamento quimioterápico são escassos, fazendo que haja uma grande barreira entre os profissionais de saúde e a indicação de uso para a mesma. É de suma importância a orientação da utilização dos pacientes oncológicos a plantas medicinais, uma vez que, o seu tratamento deve ser controlado para evitar interações medicamentosas e toxicidades em relação a terapia quimioterápica que por si só, em suma já é agressiva. Assim a conscientização e constante pesquisa para abrangência de conhecimento de sua utilização e interações é o futuro para abrir portas para novas maneiras de tratamento que visam tirar proveito de toda capacidade e eficácia que a espinheira santa e outras plantas medicinais têm a oferecer.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, C.; BARBIERI, R.L.; RIBEIRO, M.V.; LOPES, C.V.; HECK, R.M. **Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss.): saber de erveiros e feirantes em Pelotas - RS.** Revista brasileira de plantas medicinais. v.17. p.722-729, 2015.
- ALMEIDA, Gabriela S. **Revisão de literatura sobre o uso da espinheira-santa - *maytenus ilicifolia* mart. Ex. Reissek no tratamento da úlcera péptica.** São Paulo; v.43, 2017.
- ALVES, Erica Assis; TAVARES, Gabriel Guimarães; BORGES, Leonardo Luiz. **Importância da atenção farmacêutica para a quimioterapia antitumoral.** Revista Brasileira Militar de Ciências, v. 6, n. 15, 2020.
- ALVES, T.; MOREIRA, T. M.; VALENTINI, S. R.; CLESLEI, F. Z.; FURLAN, M. **Friedelin in *Maytenus ilicifolia* Is Produced by Friedelin Synthase Isoforms.** São Paulo. v. 23 (3). p.700, 2018.
- AMARAL, A. C. F.; SIMÕES, E. V.; FERREIRA, J. L. P. **Coletânea científica de plantas medicinais.** Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005. p. 125-146.
- ANDRADE, S. F.; LEMOS, M.; COMUNELLO, E.; NOLDIN, V. F.; FILHO, V. C.; NETO, R. **Evaluation of the antiulcerogenic activity of *Maytenus***

robusta (Celastraceae) in different experimental ulcer models. Journal of Ethnopharmacology. v.113, edição 2, p.252-257, 2007.

ANTUNES, E. R. M.; DUARTE, R. S.; MORITZ, T.; SAWAYA, A. C. H. F. **Differentiation of two *Maytenus* species and their hybrid via untargeted metabolomics.** Culturas e produtos industriais. V.158, p.113014, 2020.

ARAÚJO, E.C. *et al.* **Uso de plantas medicinais pelos pacientes com câncer de hospitais da rede pública de saúde em João Pessoa (PB).** Revista Espaço para a Saúde, Londrina, v.8, n.2, p.44-52, jun. 2007

BAGGIO, C. H.; FREITAS, C. F.; *et al.* **Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H⁺, K⁺ -ATPase activity and formation of nitric oxide.** Epub. v.113, p.433-40, 2007.

BECKER J, NARDIN JM. **Utilização de antieméticos no tratamento antineoplásico de pacientes oncológicos.** Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde. 2011; 2(3):18-22.

BONASSA, EMA. **Enfermagem em Terapêutica Oncológica.** 3^a Ed. São Paulo (SP): Atheneu; 2005.

BOSSOLANI, M. P. **Mecanismos moleculares da atividade antissecretora ácida gástrica e antiúlcera de frações isoladas de *Maytenus ilicifolia* Mart. e *Maytenus aquifolium* Mart.** p75. Dissertação (Mestrado em Farmacologia), Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2000.

BRANDÃO, H. N.; DAVID, J. P.; COUTO, R. D.; NASCIMENTO, J. A. P.; DAVID, J. M. **Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas.** Quim. Nova. v. 33, n. 1, p. 1359 – 1369, 2010.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria MS/GM n. 971, de 3 de maio de 2006. **Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNCPI) no Sistema Único de Saúde.** Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 4 mai. 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. **Formulário Terapêutico Nacional 2010.** Rename 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Instituto Nacional de Câncer.** Estimativa/2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos.**

Brasília, 2006. Disponível em:
http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fitoterapia_no_sus.pdf. Acesso em: 17 fev. 2021.

BRAY, F. *et al.* **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries**. CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken, v. 68, n. 6, p. 394-424, Nov. 2018.

CAETANO, Louise Fernandes. **O câncer e sua prevenção: percepção de discentes do Curso de Medicina da Universidade Federal da Paraíba**. 2018.

CAETANO, Natália Lima de Barros *et al.* **Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos por pacientes em tratamento antineoplásico: possíveis interações**. 2016.

CALOU, Iana Bantim Felício *et al.* **A atividade gastroprotetora da *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium***. Revista Saúde & Ciência Online, v. 3, n. 2, p. 33-42, 2014.

CHABARIBERI, R. A.; REGINA, A. O.; POZZI.; ALESSANDRA, C. S.; ZERAIK.; LUIZA M.; YARIWAKE, J. H. **Determinação espectrométrica dos flavonóides das folhas de *Maytenus* (Celastraceae) e de *Passiflora* (Passifloraceae) e comparação com método CLAE-UV**. Rev. bras. Farmacognosia. J. pharmacogn. v.19(4). p.860-864, 2009.

CIRIO, G. M.; DONI FILHO, L.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G.; ZANIN, S. M. W. **Inter-relação de parâmetros agronômicos e físicos de controle de qualidade de *Maytenus ilicifolia*, Mart. Ex. Reiss (espinheira-santa) como insumo para a indústria farmacêutica**. Visão Acadêmica, Curitiba, v. 4, n. 2, p. 67-76, jul./dez. 2003. Disponível em:
<<http://ojs.c3sl.ufpr.br/ojs2/index.php/academica/article/view/525/438>>. Acesso em: 12 ago. 2021.

DA FARMACOPÉIA, Comissão Permanente de Revisão. Brasileira. **Farmacopéia Brasileira**, 5º ed, supl. 2, 2017.

DE MORAES JESUS, Wilker Marlon; DA CUNHA, Tarcísio Neves. **Estudo das propriedades farmacológicas da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) e de duas espécies adulterantes**. Revista Saúde e Desenvolvimento, v. 2, n. 1, p. 20-46, 2012.

DE MORAES, Lorena Gomes; ALONSO, Araci Molnar; OLIVEIRA-FILHO, Eduardo Cyrino. **Plantas medicinais no tratamento do câncer: uma breve revisão de literatura**. Universitas: Ciências da Saúde, v. 9, n. 1, p. 77-99, 2011

DELL'ANTONIO, Larissa Rodrigues *et al.* **O uso de plantas medicinais por mulheres com diagnóstico de câncer de mama em um programa de reabilitação**. Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research, v. 17, n. 4, p. 85-97, 2015.

DUTRA, R.; MARIA, M.; CAMPOS.; SANTOS A. R.; JOÃO B.; CALIXTO. **Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives**. Pharmacological Research. v.112, p.4-29, 2016.

ELMAN I, Pinto e Silva MEM. **Crianças portadoras de leucemia linfóide aguda: análise dos limiares de detecção dos gostos básicos**. Rev Bras Cancerol. 2007; 53(3):297- 303.

FILHO, Garcia. Câncer colorretal: tratamento quimioterápico adjuvante e na doença metastática. In: Guimarães JRQ. **Manual de Oncologia**. 2ª ed. São Paulo (SP): BBS Editora; 2006.

FONSECA, A. P. N. D.; SILVA, G. D. F.; CARVALHO, J. J; SALAZAR, G. D. C. M.; DUARTE, L. P.; SILVA, R. P; JORGE, R. M.; TAGLIATI, C. A.; ZANI, C. L.; ALVES, T. M. A.; PERES, V.; VIEIRA FILHO, S. A. **Estudo fitoquímico do decocto das folhas de *Maytenus truncata* Reissek e avaliação das atividades antinociceptiva, antiedematogênica e antiulcerogênica de extratos do decocto**. Química Nova, São Paulo, v. 30, n. 4, p. 842-847, jul. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n4/a16v30n4.pdf>>. Acesso em: 10 ago. 2021.

FORMIGONI, M.L. **Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals**. Journal of Ethnopharmacology. v.34, Issue 1, p.21-27, 1991.

FRANCISCO, MFR. **Abordagem não farmacológica no controle de náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia**. Onco News. 2008; 2(6):12-6.

GIANINI, Marcelo Márcio Siqueira *et al*. **Câncer e gênero: enfrentamento da doença**. São Paulo: Universidade Católica de São Paulo, 2004.

GONZALEZ, F. G. PORTELA, T. Y;; STIPP, EJ.; STASI, LC. **Antiulcerogenic and analgesic effects of *Maytenus aquifolium*, *Sorocea bomplandii* and *Zolernia ilicifolia***. J Ethnopharmacol, v.77 inssue 1, 2001.

GROPPO, MILTON & ERBERT, CÍNTIA. **Flora da Serra do Cipó, Minas Gerais: Celastraceae Sensu Lato**. Boletim de Botânica. 33. 2015. DOI: 10.11606/issn.2316-9052.v33i0p15-27.

HINOJOSA, W. I.; QUIRÓZ, M. A; *et al*. **Anti-*Helicobacter pylori*, gastroprotective, anti-inflammatory, and cytotoxic**. Journal of Ethnopharmacology. v.155, Issue 2, p.1156-1163, 2014.

HUSSEIN, A.A.; SOUZA, B.M.C.; COLDEBELLA, P.F.; SHIMABUKU Jr, R.S.; LEITE, N.K. **Comparação do teor de taninos entre duas espécies de espinheira-santa (*Maytenus aquifolium* Mart.e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) cultivadas no Horto Medicinal do Refúgio Biológico Bela Vista - RBBV da Itaipu Binacional - Foz do Iguaçu, PR – Brasil**. Rev. bras. plantas med; v.17 capítulo 3, p.385-391, 2015.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa da incidência de mortalidade por câncer no Brasil**. Epidemiologia e estimativa. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/regpop/2003/versaofinal.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2020
 Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**. – Rio de Janeiro: INCA, 2019.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Disponível em: <<http://www-cie.iarc.fr/htdocs/indexes/vol17index.html>>. Acesso em: 01 nov. 2020.
 JESUS, Wilker M.; CUNHA, Tarcísio N.; **Estudo das propriedades farmacológicas da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) e de duas espécies adulterantes**. Revista Saúde e Desenvolvimento. Vol. – nº1. Jan/jun 2012.

LATORRE, MRD. Epidemiologia dos tumores da infância. In: Camargo B, Lopes LF. **Pediatria oncológica: noções fundamentais para pediatria**. São Paulo: Lemar; 2000.

MACHADO, Sheila Mara; SAWADA, Namie Okino. **Avaliação da qualidade de vida de pacientes oncológicos em tratamento quimioterápico adjuvante**. Texto contexto - enferm., Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 750-757, Dec. 2008. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400017&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 25 de nov de 2020.
<https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400017>.

MARIOT, M. P; BARBIERI, R. L. **Divergência genética entre acessos de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek e *M. aquifolium* Mart.) com base em caracteres morfológicos e fisiológicos / Genetic divergence among espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. and *M. aquifolium* Mart.) accessions based on morphological and physiological traits**. Rev. bras. plantas med. v.12, capítulo 3, p.243-249, 2010.

MARQUES, LE.; REGO, D.S. **Efeito gastroprotetivo da *MAYTENUS LLICIFOLIA* E *MAYTENUS AQUIFOLIUM* em pacientes oncológicos submetidos à quimioterapia**. Universidade Potiguar, Mossoró. 2020.

MARTINEZ, Marcos Antonio Rodrigues *et al.* **Genética molecular aplicada ao câncer cutâneo não melanoma**. An. Bras. Dermatol., Rio de Janeiro, v. 81, n. 5, p. 405-419, Oct. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962006000500003&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 08 de nov de 2020
<https://doi.org/10.1590/S0365-05962006000500003>.

MARTINS, Monik Compagnoni; GARLET, Tânea Maria Bisognin. **Desenvolvendo e divulgando o conhecimento sobre plantas medicinais**. Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental, v. 20, n. 1, p. 438-448, 2016.

MONTANARI, T.; BEVILACQUA, E. **Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. on pregnant mice**. Contraception, v. 65, n. 2, p.171-175, 2002. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010782401003018>>. Acesso em: 8 ago. 2021.

NASCIMENTO, V. T.; LACERDA, E. U.; MELO, J. G.; LIMA, C. S. A.; AMORIM, E. L. C.; ALBUQUERQUE, U. P. **Controle de qualidade de produtos à base de plantas medicinais comercializados na cidade do Recife-PE: erva-doce (*Pimpinella anisum* L.), quebra-pedra (*Phyllanthus* spp.), espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.) e camomila (*Matricaria recutita* L.)**. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Botucatu, v. 7, n. 3, p. 56-64, 2005. Disponível em: <http://www.ibb.unesp.br/servicos/publicacoes/rbpm/pdf_v7_n3_2005/artigo8_v7_n3.pdf>. Acesso: 11 ago. 2021.

NEGRI, M. L. S. **Secagem das folhas de espinheira-santa – *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. sob diferentes temperaturas e influência nos teores de polifenóis, na atividade antioxidante e nos aspectos microbiológicos**. 2007. 95 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2007. Disponível em <<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/1884/12096/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O%20DEFINITIVA.pdf>>. Acesso em: 01 de nov. 2021

OKANO, C. R. M.; LEITÃO FILHO, H.F. O gênero *Maytenus* (Celastraceae) no Brasil extraamazônico. In: REIS, M.S.; SILVA, S.R. (Organ.). **Conservação e uso sustentável de plantas medicinais e aromáticas: *Maytenus* spp., espinheira-santa**. Brasília: IBAMA, 2004. p.11-51.

OLIVEIRA, L.A.R.; MACHADO, R.D.; RODRIGUES, A.J.L. **Levantamento sobre o uso de plantas medicinais com a terapêutica anticâncer por pacientes da Unidade Oncológica de Anápolis**. Rev. bras. plantas med., Botucatu, v. 16, n. 1, p. 32-40, Mar. 2014. Available from http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-05722014000100005&lng=en&nrm=iso. access on 25 Nov. 2020. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722014000100005>.

RANG, H.P.; DALE, M.M. **Farmacologia**. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001

ROCHA, J.N.; JOHANSSON, L.A.P. S.; MIRANDA, L.V.; LOPES, G.C.; DINIZ, A.; MELLO, J.C.P.; SOUZA, J.R.P. **Desenvolvimento de *Maytenus ilicifolia* e de seus polifenóis totais sob condição de sombreamento e poda / Shadowing and pruning on the development and polyphenol contents in *Maytenus ilicifolia***. Rev. bras. plantas med. v.16. capítulo 3, p.663-669, 2014. Sanger GJ, Andrews PI. **Treatment of nausea and vomiting gaps in our knowledge**. Auton Neurosci. 2006; 129(1-2):3-16.

SANTOS, S. C.; MELLO, J. C. P. Taninos. In: SIMÕES, C. M. O.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 2. ed. Florianópolis: Ed. da UFSC; Porto Alegre: Ed. da UFRGS, 2004. cap. 2. p. 29-43.

SANTOS-OLIVEIRA, Ralph; COULAUD-CUNHA, Simone; COLAÇO, Waldeciro. **Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 19, p. 650-659, 2009.

- SEN, Saikat.; CHAKRABORTY, Raja. **Chapter 19 - Herbs, Gastrointestinal Protection, and Oxidative Stress.** Gastrointestinal Tissue. Oxidative Stress and Dietary Antioxidants. Inssue 19. p. 259-274, 2017.
- SOARES, L. A.; OLIVEIRA, A. L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R. **Development and validation of a LC-method for determination of catechin and epicatechin in aqueous extractives from leaves of Maytenus ilicifolia.** Journal Pharmaceutical and Biomedical Analysis, v. 36, n. 4, p. 787-790, 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0731708504004121>>. Acesso em: 9 ago. 2021.
- SOUZA-FORMIGONI, M. A. O.; OLIVEIRA, M. G. M.; MONTEIRO, M. G.; SILVEIRA-FILHO, N. G.; BRAZ, S.; CARLINI, E. A. **Antiulcerogenic effects of two Maytenus species in laboratory animals.** Journal of Ethnopharmacology, v. 34, n. 1, p. 21-27, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1753784>>. Acesso em: 10 ago. 2021.
- STRIPPOLI, S.; LORUSSO, V.; ALBANO, A.; GUIDA, M. **Herbal-drug interaction induced rhabdomyolysis in a liposarcoma patient receiving trabectedin.** Complementary and Alternative Medicine, v.13, p.199-203, 2013.
- Suspensão de Importação de Insumo Farmacêutico: RANITIDINA. **ANVISA.** 26. set. 2019 Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2019/suspensa-importacao-do-insumo-farmacutico-ranitidina>. Acesso em: 01 de nov. 2020.
- TABACH, R.; CARLINI, E.; MOURA, Y. G. **Um novo extrato de Maytenus ilicifolia Mart. ex Reiss.** (Toxicologia clínica – Fase I) Avaliação em seres humanos. Revista Racine, v. 71, p. 38-42, 2002.
- TABACH, Ricardo.; ALMEIDA, Joaquim M. D.; CARLINI, Elisaldo A. **Pharmacological and Toxicological Study of Maytenus ilicifolia Leaf Extract. Part I - Preclinical Studies.** Phytother Res. v.31. Issue 6. P. 915-920, 2017.
- TABACH, Ricardo.; ALMEIDA, Joaquim M. D.; CARLINI, Elisaldo A. **Pharmacological and Toxicological Study of Maytenus ilicifolia Leaf Extract Part II-Clinical Study (Phase I).** Phytother Res. v.31, issue 6, p.921-926, 2017.
- TIBERTI, Luciana A.; *et al.* **Identification of flavonols in leaves of Maytenus ilicifolia and M. aquifolium (Celastraceae) by LC/UV/MS analysis.** Journal of Chromatography B, v. 846, p.378–384, 2007.
- VEIGA, VF. **Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do RJ: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população.** Rev Bras Farmacog. 2008; 18(2):308-13.
- VELOSO, Clarice C.; SOARES, Gutemberg L.; PEREZ, Andrea C.; *et al.* **Pharmacological potential of Maytenus species and isolated constituents, especially tingenone, for treatment of painful inflammatory diseases.** Revista Brasileira de Farmacognosia. v.27, issue 4, p.533-540, 2017.

VERHOEF, M.; BOON, H.; PAGE, S. **Talking to cancer patients about complementary therapies: is it the physician's responsibility?** *Curr Oncol*, v. 15, p. 88-93, 2008.

VERVLOET, L. A. **Espinheira Santa**. *Jornal Brasileiro de Fitomedicina*, v.1, n.1, p.16-21, 2003.

VIEIRA, Rita de Cassia Franz. **Estudo do uso de plantas medicinais e/ou produtos à base de plantas medicinais como tratamentos complementares, por pacientes atendidos no Centro de Pesquisa Oncológicas – CEPON/SC**. 2008. 176f. Dissertação (Mestrado em Farmácia). Programa de Pós-graduação em Farmácia, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

WONFOR, Ruth,; NATOLI, Manuela,; PARVEEN, Ifat. **Anti-inflammatory properties of an extract of *M. ilicifolia* in the human intestinal epithelial Caco-2 cell line**. *Epub*. v.14; issue 209, p.283-287, 2017.

YARIWAKE, J.H. *et al*. Variabilidade sazonal de constituintes químicos (triterpenos, flavonóides e polifenóis) das folhas de *Maytenus aquifolium* Mart. (Celastraceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, São Paulo, v.15, n.2, p.162-168, 2005.