

Maytenus ilicifolia Mart.ex Reissek e *Maytenus aquifolia* Mart.**IDENTIFICAÇÃO****Família**Celastraceae.⁽¹⁾**Nomenclatura popular**Espinheira-santa.^(2,3,4)**Parte utilizada/órgão vegetal**Folhas.^(2,4)**INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS**Antidispéptico, antiácido e protetor da mucosa gástrica.^(2,4)**CONTRAINDICAÇÕES**

Não deve ser usado durante a gravidez, lactação^(2,4) e em crianças menores de seis anos.⁽⁴⁾ Há indícios que o uso de espinheira-santa causa redução do leite materno.⁽⁵⁾ O uso interno da espinheira-santa é contraindicado durante a lactação.

PRECAUÇÕES DE USO

Não deve ser usado durante a gravidez e lactação.^(2,4) Suspenda o uso quando da realização de exames de medicina nuclear.^(6,7)

EFEITOS ADVERSOS

Alguns casos raros de hipersensibilidade são descritos.⁽⁴⁾ Não foram relatados, até o momento, efeitos adversos graves ou que coloquem em risco a saúde dos pacientes utilizando extratos de *M. ilicifolia* nas doses recomendadas. Raramente, podem ocorrer casos de hipersensibilidade. Nesse caso, deve ser suspenso o uso e acompanhado o paciente.⁽⁸⁾

Nos estudos clínicos realizados foram descritos um caso de aumento do apetite com o uso do medicamento e um relato de mal estar indefinido, boca seca, gosto estranho na boca, náusea, tremor nas mãos e poliúria, mas isso ocorreu em sujeitos de pesquisa que receberam dosagens até 10 vezes maior que a usual humana.^(8,9) No estudo foi descrito redução do leite materno.⁽¹⁰⁾

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Nenhum estudo foi desenvolvido avaliando a interação de extratos de *M. ilicifolia* com medicamentos. A legislação brasileira não recomenda a administração concomitante de *M. ilicifolia* com bebidas alcoólicas e outros medicamentos.⁽¹¹⁾

Compostos polifenólicos podem ser precursores de quinonas ou de intermediários quinonametídeos que são inativadores das CYP.⁽¹²⁾ Da mesma forma, a pristimerina, um triterpenoide quinonametídeo também pode agir como inibidor da CYP alterando o efeito de diversos medicamentos.⁽¹³⁾

Testes *ex vivo* mostraram que quercetina, kaempferol e outros compostos fenólicos podem modular a atividade da PgP (Fosfoglicolato fosfatase), alterando o metabolismo de outros medicamentos. Assim, plantas medicinais que os contenham devem ser evitadas por usuários de polifarmácia.⁽⁶⁾

Pode ocorrer interação com esteróides anabolizantes, metotrexato, amiodarona e cetoconazol, por possível dano hepático, e com imunossupressores por apresentar efeitos antagonistas.⁽⁷⁾

FORMAS FARMACÊUTICAS

Cápsulas ou comprimidos contendo extrato seco.
(4) Infuso: 3 g de folhas secas em 150 mL de água (q.s.p.).⁽²⁾

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E POSOLOGIA (DOSE E INTERVALO)

Oral. Uso adulto e infantil acima de 12 anos. Extrato seco: tomar 860 mg de duas a três vezes ao dia.⁽⁴⁾

Infuso: 3 g para 150 mL. Tomar 150 mL do infuso, logo após o preparo, três a quatro vezes ao dia.⁽²⁾

TEMPO DE UTILIZAÇÃO

Não foram encontrados dados descritos na literatura consultada sobre o tempo máximo de utilização. O tempo de uso depende da indicação terapêutica e da evolução do quadro acompanhada pelo profissional prescritor. Estudo clínico avaliado propõe a utilização por 28 dias.⁽⁹⁾

SUPERDOSAGEM

Não há relatos de intoxicações por superdosagem de *M. officinalis*. Plantas ricas em fenóis totais, como a *M. ilicifolia*, quando usadas em doses excessivas, podem causar irritação da mucosa gástrica e intestinal, gerando vômitos, cólicas intestinais e diarreia.⁽¹⁴⁾

PRESCRIÇÃO

Fitoterápico isento de prescrição médica.

PRINCIPAIS CLASSES QUÍMICAS

Terpenos, flavonoides, e taninos.^(4-8,15-18)

INFORMAÇÕES SOBRE SEGURANÇA E EFICÁCIA

Ensaio não-clínicos

Farmacológicos

Devido à larga utilização popular de *M. ilicifolia* no tratamento de úlceras gástricas, a maior parte dos estudos farmacológicos não clínicos desenvolvidos encontra-se nessa área. Em doze estudos foram avaliados diferentes extratos em concentrações variáveis nos diversos modelos de indução de úlcera gástrica (indometacina, estresse por imobilização a frio, etanol, aspirina e reserpina), em mucosa de rato, camundongo e sapo, tanto em estudos agudos como crônicos. Em todos os estudos foram avaliadas as folhas, sendo sete exclusivos de *M. ilicifolia*, um com amostras separadas de *M. ilicifolia* e *M. aquifolia* e um estudou uma amostra de iguais proporções das duas espécies.⁽²¹⁻²³⁾ Com os estudos obteve-se efeito antiulcerogênico relevante, comparável à cimetidina. Também foi relatado significativo aumento no volume de secreção e pH gástrico com os extratos testados em relação ao controle, provavelmente pelos polifenóis presentes, flavonoides e taninos predominantemente nos extratos aquosos e esteroides e triterpenos nos extratos acetônicos e acetato de etila.^(9,14)

Embora ainda desconhecido, o mecanismo de ação da *M. ilicifolia* na hiperacidez pode estar relacionado a sua interferência na liberação e efetividade das substâncias secretogogas ácido-base.⁽¹⁹⁾ Foi observada potente redução da hipersecreção gástrica acompanhada por redução na liberação de NO₂, sugerindo importante papel do mecanismo óxido nítrico dependente.⁽²⁰⁾ Sugere-se que a inativação da bomba H⁺K⁺ ATPase e a modulação das interações NO₂-dependente são os principais mecanismos de ação gastroprotetora.^(20,21) Com o estudo demonstrou-se que a diminuição da secreção basal ocorre de maneira dose-dependente na mucosa gástrica de sapos, por ação inibitória dos receptores histamínicos H₂, o que foi também demonstrado à cimetidina, conhecido antagonista dos receptores da histamina H₂.⁽¹⁹⁾ Essa ação pode estar relacionada com os taninos condensados do extrato.^(19,22) Triterpenos ativos em *Maytenus* sp. são capazes, também, de estimular a produção de fatores de proteção, como muco, ou de manter o nível ótimo de prostaglandinas gástricas na mucosa.⁽²³⁾

Flavonoides de *M. ilicifolia*, incluindo quercetina e catequinas apresentaram efeito antiulcerogênico e/ou inibidor da secreção ácido-gástrica tanto *in vivo* como *in vitro*.⁽²⁰⁾ Ainda, frações contendo tri e tetraglicosídeos flavônicos mauritianina e o derivado tetraglicosilado do kaempferol podem estar relacionadas ao efeito gastroprotetor da espécie.⁽²⁴⁾

Extratos liofilizados teriam melhor efeito que os nebulizados, devido ao calor aplicado nessa técnica que pode degradar alguns ativos presentes, como os taninos condensados.⁽²⁵⁾

Com o estudo demonstrou-se efeito protetor marcadamente pronunciado para o liofilizado administrado intraperitonealmente, o que demonstra que o efeito produzido pela administração do extrato de *M. ilicifolia* pode ser sistêmico, favorecendo ainda mais seu perfil de utilização. Esse efeito se manteve com extratos obtidos de folhas coletadas há mais de um ano, mostrando estabilidade dos constituintes ativos.⁽²⁶⁾ Essa manutenção da ação também foi confirmada em outros estudos, que avaliaram extratos obtidos de folhas colhidas há 16 meses e que avaliaram extratos de folhas coletadas há 15 meses.^(22,27)

Toxicológicos

O extrato não se mostrou tóxico em ratas prenhas e não interferiu no progresso do desenvolvimento embrionário-fetal.⁽²⁸⁾

Estudos de toxicologia não-clínica aguda foram realizados com abafados liofilizados utilizando tanto *M. ilicifolia* como *M. aquifolium*. Os estudos apontam aparente atoxicidade do extrato, mesmo em doses bem mais altas do que as utilizadas pelo homem. Nesses estudos empregou-se doses crescentes a partir da usualmente utilizada pelo homem.⁽¹⁴⁾

Estudos sobre a toxicidade de doses repetidas, sendo que em um utilizou-se exclusivamente *M. ilicifolia* e o outro *M. ilicifolia* e *M. aquifolium* em iguais proporções. No primeiro utilizou-se doses até 360 vezes maior que a humana, por até três meses, não encontrando efeitos tóxicos potenciais. No estudo com a associação, em dosagens também de até 360 vezes a utilizada pelo homem, não foram encontrados efeitos tóxicos, sugerindo segurança de uso dos extratos testados em animais por maior período de tempo.⁽¹⁴⁾

Ensaio clínicos

Farmacológicos

Num estudo clínico de fase II avaliou-se o efeito terapêutico do extrato de *M. ilicifolia* obtido das folhas, em pacientes com dispepsia alta não ulcerosa, tendo um grupo placebo comparativo e duplo-cego. O grupo tratado mostrou resultados efetivos quando comparado ao grupo que recebeu placebo.⁽²⁹⁾

Toxicológicos

Em dois estudos foram avaliados os efeitos de *M. ilicifolia* em seres humanos saudáveis, um com sete⁽³⁰⁾ e o outro com 24 sujeitos de pesquisa.⁽³¹⁾ Nos dois estudos não foram encontradas alterações significativas que pudessem contraindicar o uso da espécie vegetal.

No primeiro estudo foi testada a infusão utilizando-se o dobro da dose popular: 6 g/150 mL de água. Foi realizada a administração diária por 14 dias. O extrato não causou toxicidade, os voluntários não tiveram dificuldades em ingeri-lo e não relataram efeitos colaterais. Não houve alteração no ECG, nas dosagens bioquímicas, hematológicas e no exame de urina em relação às dosagens basais.⁽³⁰⁾ No segundo estudo foi testado o extrato aquoso, seco por aspersão, em 24 sujeitos, saudáveis (12 homens e 12 mulheres) por 6 semanas, doses crescentes intervaladas de uma semana: 0,10 g, 0,20 g, 0,50 g, 1,0 g, 1,5 g e 2,0 g. Doses de até 2,0 g foram bem toleradas, sem apresentar efeitos tóxicos e nem eventos adversos significativos. Dentre os encontrados, os mais comuns foram: boca seca, náuseas, tremor nas mãos e poliúria. Não houve alterações na avaliação neuropsicológica, exames laboratoriais (hematológicos, bioquímicos, hormonais e de sais) e função renal e hepática.⁽³¹⁾

REFERÊNCIAS

- (1) **TROPICOS**. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/6600621?tab=synonyms>>. Acesso em: 03maio 2016
- (2) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopéia Brasileira**. 1. ed. Brasília, DF: Anvisa, 2011. 126 p.
- (3) PESSUTO, M. B.; COSTA, I. C.; SOUZA, A. B.; NICOLI, F. M.; MELLO, J. C. P. Atividade antioxidante de extratos e taninos condensados das folhas de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. **Química Nova**, v. 32, p. 412-416, 2009.
- (4) D'IPPOLITO, J. A. C.; ROCHA, L. M.; SILVA, R. F. **Fitoterapia Magistral** – Um guia prático para a manipulação de fitoterápicos. São Paulo: Anfarmag, 2005. 194 p.
- (5) VIEIRA, L. S.; ALBUQUERQUE, J. M. **Fitoterapia tropical** - manual de plantas medicinais. Pará: Ministério da Educação e do Desporto, Faculdade de Ciências Agrárias do Pará, Serviço de Documentação e Informação, p. 113-114. 1998.
- (6) CARLINI, E. A.; FROCHTENGARTEN, M. L. Toxicologia clínica (Fase I) da Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: (CEME) CdM, editor. **Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras** (*Maytenus ilicifolia* "Espinheira-santa" e outras). Brasília. DF: CEME/MS, p. 67-73, 1988.
- (7) OLIVEIRA, J. F.; BRAGA, A. C.; OLIVEIRA, M. B.; AVILA, A. S.; CALDEIRA-DE-ARAÚJO, A.; CARDOSO, V. N. *et al.* Assessment of the effect of *Maytenus ilicifolia* (Espinheira santa) extract on the labeling of red blood cells and plasma proteins with technetium-99m. **Journal of ethnopharmacology**, v. 72, n. 1-2, p. 179-184, 2000.
- (8) TABACH, R.; CARLINI, E.A.; MOURA, Y.G. Um novo extrato de *Maytenus ilicifolia* Mart ex Reiss. **Revista Racine**, v. 71, n. 1, p. 38-41, 2002.
- (9) GEOCZE, S.; VILELA, M. P.; CHAVES, B. D. R.; FERRARI, A. P.; CARLINI, E. A. Tratamento de pacientes portadores de dispepsia alta ou de úlcera péptica com preparações de Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: (CEME) CdM, editor. **Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras** (*Maytenus ilicifolia* "Espinheira-santa" e outras). Brasília, DF: CEME/MS; p. 75-87, 1988.
- (10) SANTOS-OLIVEIRA, R.; COULAUD-CUNHA, S.; COLAÇO, W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. **Rev Bras Farmacog**, v. 19, n. 2b, 2009.
- (11) MURRAY, M.; Altered CYP expression and function in response to dietary factors: poten-

- tial roles in disease pathogenesis. **Current Drug Metabolism**, v. 7, n. 1, p. 67-81, 2006.
- (12) CHIELI, E.; HOMITI, N. Kidney proximal human tubule HK-2 cell line as a tool for the investigation of P-glycoprotein modulation by natural compounds. **Boletim Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas**, v. 7, n. 6, p. 282-95, 2008.
- (13) VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; MACIEL, M. A. M. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, v. 28, n. 3, p. 519-528. 2005.
- (14) CARVALHO, A. C. B. **Plantas medicinais e fitoterápicos: regulamentação sanitária e proposta de modelo de monografia para espécies vegetais oficializadas no Brasil**. 2011. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Programa em Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, DF, 2011. Disponível em: <http://repositorio.unb.br/bitstream/10482/8720/1/2011_AnaCec%C3%ADliaBezerraCarvalho.pdf>. Acesso em: 1º fev. 2015.
- (15) SANTOS, V. A. F. F. M.; LEITE, K. M.; SIQUEIRA, M. C.; REGASINI, L. O.; MARTINEZ, I.; NOGUEIRA, C. T.; GALUPPO, M. K.; STOLF, B. S.; PEREIRA, A. M. S.; CICARELLI, R. M. B.; FURLAN, M.; GRAMINHA, M. A. S. Antiprotozoal Activity of Quinonemethide Triterpenes from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). **Molecules**, v. 18, p. 1053-1062, 2013.
- (16) JORGES, R. M.; LEITE, J. P. V.; OLIVEIRA, A. B.; TAGLIATI, C. A. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, p. 93-100. 2004.
- (17) SANTOS, V. A. F. F. M.; SANTOS, D. P.; GAMBOA, I.; ZANONI, M. V. B.; FURLAN, M. Evaluation of Antioxidant Capacity and Synergistic Associations of Quinonemethide Triterpenes and Phenolic Substances from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). **Molecules**, 15, 6956-6973. 2010.
- (18) LEITE, J. P. V.; BRAGA, F. C.; ROMUSSI, G.; PERSOLI, R. M.; TABACH, R.; CARLINI, E. A.; OLIVEIRA, A. B. Constituents from *Maytenus Illicifolia* Leaves and Bioguided Fractionation for Gastroprotective Activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, p. 248-254, 2010.
- (19) FERREIRA, P. M.; OLIVEIRA, C. N.; OLIVEIRA, A. B.; LOPES, M. J.; ALZAMORA, F.; VIEIRA, M. A. 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, 2004.
- (20) BAGGIO, C. H.; FREITAS, C. S.; OTOFUJI, G. M.; CIPRIANI, T. R.; SOUZA, L. M.; SASSAKI, G. L. *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. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 113, n. 3, p. 433-40, 2007.
- (21) LOPES, G. C.; BLAINSKI, A.; SANTOS, P. V. P.; DICIAULA, M. C.; MELLO, J. C. P. Development and validation of an HPLC method for the determination of epicatechin in *Maytenus ilicifolia* (Schrad.) Planch., Celastraceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 5, p. 789-785, 2010.
- (22) CARLINI, E. A.; BRAZ, S. Efeito protetor do liofilizado obtido do abafado de *Maytenus* sp. (Espinheira-santa) contra úlcera gástrica experimental em ratos In: (CEME) CdM, editor. **Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (Maytenus ilicifolia “Espinheira-santa” e outras)**. Brasília, DF: CEME/MS, 1988.
- (23) LEWIS, D. A.; HANSON, P. J. Anti-ulcer drugs of plant origin. **Progress in Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 3, p. 201-231. 1991.
- (24) LEITE, J. P. V.; BRAGA, F. C.; ROMUSSI, G.; PERSOLI, R. M.; TABACH, R.; CARLINI, E. A. *et al.* Constituents from *Maytenus ilicifolia* leaves and bioguided fractionation for gastroprotective activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 2, p. 248-254, 2010.
- (25) MARTINS, A.G.; GUTERRES, S.S.; GONZÁLEZ ORTEGA, G. Anti-ulcer activity of spray-dried powders prepared from leaf extracts of *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 22, n. 1, p. 39-45, 2003.
- (26) MACAUBAS, C. I. P.; OLIVEIRA, M. G. M.; FORMIGONE, M. L. O.; SILVEIRA FILHO, N. G.; CARLINI, E. A. Estudo da eventual ação antiúlcera gástrica do bálsamo (Sedumsp), folha-da-fortuna (Bryofillumcalycinum), couve (Brassicaoleraceae) e da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*) em ratos. In: (CEME) CdM, editor. **Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (Maytenus ilicifolia “Espinheira-santa” e outras)**. Brasília, DF: CEME/MS, p. 5-20, 1988.
- (27) SOUZA-FORMIGONI, M. L.; OLIVEIRA, M. G.; 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.
- (28) COSTA, P. M.; FERREIRA, P. M. P.; BOLZANI, V. D.; FURLAN, M.; SANTOS, V. A. D. F. M.; CORSINO, J. *et al.* Antiproliferative activity of pristimerin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) in human HL-60 cells. **Toxicology in Vitro**, v. 22, n. 4, p. 854-863, 2008.

(29) GEOCZE, S.; VILELA, M. P.; CHAVES, B. D. R.; FERRARI, A. P.; CARLINI, E. A. Tratamento de pacientes portadores de dispepsia alta ou de úlcera péptica com preparações de Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: (CEME) CdM, editor. **Estudo de ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras** (*Maytenus ilicifolia* “Espinheira-santa” e outras). Brasília, DF: CEME/MS, p. 75-87, 1988.

(30) BUCCIARELLI, A.; MANCINI, M. M.; SKLIAR, M. Propriedades gastroprotectoras de plantas medicinales. Estudios fitoquímicos y farmacológicos. **Revista de la Asociación Médica de Bahía Blanca**. v. 17, n. 1, p. 3-9, 2007.

(31) TABACH, R.; CARLINI, E. A.; MOURA, Y. G. Um novo extrato de *Maytenus ilicifolia* Mart ex-Reiss. **Revista Racine**, v. 71, n. 1, p. 38-41, 2002.