

Estudo das propriedades farmacológicas da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) e de duas espécies adulterantes

Study of the pharmacological properties of espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) and of two adulterating species

Wilker Marlon de Moraes Jesus¹; Tarcísio Neves da Cunha²

¹ Bacharel em Farmácia e Bioquímica – Fesurv. Aluno de Farmacologia Clínica – Ibpx.

² Bacharel em Física e Mestre em Engenharia Biomédica – UFRJ. Professor do Ibpx.

RESUMO

A espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek) é um dos poucos fitoterápicos que possuem efeitos farmacológicos comprovados pela Central de Medicamentos (Ceme) do Ministério da Saúde do Brasil, havendo assim total segurança de seu uso. Entre esses efeitos, destaca-se a atividade antiulcerogênica. Porém, é morfologicamente parecida com outras duas espécies, que são a *Sorocea bonplandii* (conhecida popularmente como “mata-olho”) e a *Zollernia ilicifolia* (conhecida popularmente como “falsa espinheira-santa”), sendo estas comercializadas errônea e/ou adulteradamente no lugar da *M. ilicifolia*, podendo causar danos aos usuários. No estudo, comprovaram-se as atividades farmacológicas da *M. ilicifolia* e sua segurança e eficácia e, também, o risco do uso que as espécies adulterantes podem causar ao usuário.

Palavras-chave: *Maytenus ilicifolia*. Espinheira-santa. Adulteração. Fitoterápico.

ABSTRACT

The espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) is one of the few phytotherapeutic species which have pharmacological effects proven by Central of Medications (CEME) of the Ministry of Health in Brazil, there being total safety of its use. Among these effects, the antiulcerogenic activity stands out. However, it is morphologically similar to two other species, which are *Sorocea bonplandii* (popularly known as mata-olho) and *Zollernia ilicifolia* (popularly known as false espinheira-santa) and they are wrongly

and/or adulteratedly traded in place of *M. ilicifolia* which may cause harm to their users. In the study, the pharmacological activities of *M. ilicifolia* and its safety and effectiveness were proven, also, the risk which the adulterating species can cause to its user.

Key-words: *Maytenus ilicifolia*, espinheira-santa, adulteration, phytotherapeutic.

INTRODUÇÃO

A *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reissek é uma espécie da família *Celastraceae*, nativa da Região Sul do Brasil (NEGRI, 2007). É conhecida popularmente como “espinheira-santa”, “espinheira-divina”, “cancorosa”, “cancerosa” e “cancrosa” (BRASIL, 2011). Possui propriedades antiulcerogênicas comprovadas e, essas atividades farmacológicas estão ligadas aos grupos dos taninos e flavonoides (NEGRI, 2007). Também possui atividade antiespasmódica, anti-inflamatória e cicatrizante, entre outras (NASCIMENTO et al., 2005). De acordo com Di Stasi (2007), a espinheira-santa (*M. ilicifolia*) é típica da Mata Atlântica, localizada principalmente nas matas originais. Existem entre outras, as espécies *Sorocea bonplandii* (Baill.) W. C. Burger, Laranj. et Wess. Boer e a *Zollernia ilicifolia* (Brongn.) Vogel, duas plantas pertencentes a famílias muito diferentes da espinheira-santa, as quais são comumente utilizadas no lugar da *M. ilicifolia*.

A prática da substituição de plantas medicinais, seja ela intencional ou não, é muito comum no Brasil, o que leva, muitas vezes, as drogas de origem nativa ao descrédito (OLIVEIRA et al., 2005). Aliados a essa prática, fatores como a baixa qualidade e padronização de produtos comercializados, o uso errôneo de espécies, as adulterações, os contaminantes tóxicos, o uso indevido, as interações medicamentosas e as superdosagens motivaram uma preocupação por parte das autoridades sanitárias em relação à segurança, eficácia e qualidade da droga vegetal (MELO et al., 2004).

O objetivo deste trabalho é relatar as atividades farmacológicas, toxicológicas e dos constituintes químicos da espinheira-santa e ainda descrever o risco do uso errôneo das espécies adulterantes.

FAMÍLIA CELASTRACEAE E O GÊNERO MAYTENUS

A família *Celastraceae* contém 98 gêneros e aproximadamente 1.264 espécies, encontradas principalmente nas regiões tropicais. Os principais constituintes químicos isolados são os triterpenos pentacíclicos friedelânicos e quinoídicos, os sesquiterpenos, os secofriedelanos, os esteroides, os derivados agarofurânicos, os glicosídeos, as proantocianidinas, os flavonoides glicosilados, os alcaloides piridínicos sesquiterpênicos e as catequinas (FONSECA et al., 2007).

De acordo com Joly (1998), citado por Dias et al. (2005, p. 220), a família *Celastraceae* “apresenta plantas lenhosas, arbustivas ou arbóreas. As folhas são inteiras, sem estípulas com disposição oposta ou alterna. As flores são hermafroditas ou unissexuais, pequenas de simetria radial”.

Conforme Fonseca et al. (2007), a família *Celastraceae* possui espécies com grande importância terapêutica, pois apresentam uma grande variedade de atividades farmacológicas, como ação antiulcerogênica, inseticida, imunossupressora, ação curativa de feridas na pele, antirreumática, antibacteriana e tratamento de câncer de pele.

O gênero *Maytenus* possui cerca de 200 espécies tropicais; dentre estas, 76 espécies e 14 variedades são encontradas no Brasil, principalmente na Região Sul (NEGRI, 2007). É encontrado na floresta amazônica, na floresta atlântica, no cerrado, na restinga, na caatinga e no campo rupestre. Muitas espécies do gênero *Maytenus* são utilizadas na medicina popular, inclusive no Brasil, onde se destacam a *M. ilicifolia* e a *Maytenus aquifolium*. Morfologicamente, esse gênero é formado por árvores, arbustos ou subarbustos. As folhas têm forma variada, que podem ser crenada, serrada ou aculeada nas margens. Possuem flores inconspícuas, esverdeadas e fruto cápsula (CARVALHO-OKANO; LEITÃO-FILHO, 2004).

De acordo com Carvalho-Okano e Leitão-Filho (2004), o gênero *Maytenus* é considerado pantropical; cerca de 40% das espécies ocorrem no Brasil, sendo estas, na maioria, concentradas na América do Sul.

MAYTENUS ILICIFOLIA MART. EX REISS. (ESPINHEIRA-SANTA)

A *M. ilicifolia* é uma espécie da família *Celastraceae*, conhecida popularmente como “espinheira-santa”, “espinheira-divina”, “cancorosa”, “cancerosa” e “cancrosa” (BRASIL, 2011). É uma espécie nativa da Região Sul do Brasil, tendo ocorrência também na Argentina, na Bolívia, no Paraguai e no Uruguai (ALICE et al., 1995).

De acordo com Cirio et al. (2003), a espinheira-santa (*M. ilicifolia*) tem sua obtenção para fins comerciais a partir do extrativismo ou de plantas cultivadas, das quais são coletados os ramos e as folhas do terço superior em podas anuais. Essa espécie está ameaçada de extinção no Brasil, por ser explorada em regime basicamente extrativista (BATALHA et al., 2002). Seu nome popular deve-se ao fato de suas folhas possuírem bordas com espinhos e por possuir propriedades medicinais (MAGALHÃES, 2002). As folhas secas são inodoras e com sabor suave, levemente adstringente (BRASIL, 2011).

As plantas da espécie espinheira-santa (*M. ilicifolia*) ocorrem naturalmente e se desenvolvem em ambiente sombreado, em solos ricos em matéria orgânica, dispersa nas matas e com umidade de média a alta (CIRIO et al., 2003). O estudo fitoquímico da espinheira-santa determinou nas folhas a presença de flavonoides e taninos, e a maior parte dos flavonoides dessa planta se encontra na forma de heterosídeos (NEGRI, 2007).

De acordo com Cirio et al. (2003), as folhas de espinheira-santa (*M. ilicifolia*) possuem grande interesse farmacêutico. Isso ocorre em razão de essa planta apresentar comprovados efeitos sobre acidez e ulcerações do estômago. Essas duas atividades medicinais são comprovadas por pesquisas coordenadas pela Central de Medicamentos (Ceme) do Ministério da Saúde do Brasil (DI STASI, 2004).

Em seminário realizado sobre plantas medicinais, coordenado pelo Ceme em abril de 1986, foram selecionadas 74 espécies para estudo, dentre elas a espinheira-santa (*M. ilicifolia*). Após pesquisas pré-clínicas, clínicas e toxicológicas, em 1988 foi criado um relatório anual de atividades, no qual a *M. ilicifolia* ganhou destaque por ser a única espécie divulgada e publicada pelo Programa de Pesquisa de Plantas Medicinais, em dezembro do mesmo ano, dando início a parcerias que contribuiriam com seus estudos e abriria caminho para a propagação dos projetos realizados pelo Ceme. Posteriormente, as

pesquisas realizadas mostraram que essa espécie vegetal tem efeitos farmacológicos comprovados e também segurança quanto à sua toxicidade (BRASIL, 2006).

Segundo Nascimento et al. (2005), as folhas dessa planta são usadas por meio do processo de infusão, usualmente utilizadas em distúrbios estomacais. Além dessa função, citam-se outras atividades farmacológicas, tais como as capacidades anti-inflamatória, antiespasmódica, antiácida e cicatrizante. Ela é empregada no tratamento de úlceras e gastrites crônicas, feridas, ulcerações, acne e eczemas, quando utilizada oralmente. Pode ser encontrada no mercado sob diversas formas, como em extrato seco liofilizado, em tintura, cápsulas e droga *in natura* para uso na forma de chá. Aspectos culturais, como o estresse da planta causado por motivos ambientais ou por pragas, podem desqualificar a droga vegetal como insumo farmacêutico (CIRIO et al., 2003). É importante salientar que os métodos de controle de qualidade, os quais são baseados em características organolépticas, físico-químicas e microbiológicas, descritos na Farmacopeia Brasileira, são obrigatórios e qualificam ou desqualificam o insumo farmacêutico para uso em produção de medicamentos (CHIMIM et al., 2008).

Conforme Cirio et al. (2003), as propriedades curativas e cicatrizantes da espinheira-santa (*M. ilicifolia*) são comprovadas e foram comparadas a dois produtos da indústria farmacêutica, a ranitidina e a cimetidina. Também apresentou propriedades antimicrobianas para controle da presença da bactéria *Helicobacter pylori*, responsável por lesões no trato digestivo.

Os taninos condensados são os eleitos como constituintes químicos majoritários em extratos aquosos de *M. ilicifolia*, e estes são utilizados como marcadores no controle de qualidade de extratos e medicamentos fitoterápicos, por diversas técnicas de avaliação e desenvolvimento tecnológico (SOARES et al., 2004).

CONSTITUINTES QUÍMICOS DA ESPINHEIRA-SANTA

De acordo com Tiberti et al. (2006), as folhas de espinheira-santa (*M. ilicifolia*) possuem flavonoides heterosídicos, e as substâncias químicas dessa classe são o canferol-3-hexose, o canferol-3-ramno-hexose, o canferol-3-di-(ramno)-hexose, o canferol-3-

pentose-ramnose, o hiperosídeo (quercetina-3-Gal), a isoquercitrina (quercitina-3-Glu), a quercetina-3-ramno-hexose, a quercetina-3-di-(ramno)-hexose, a quercitrina (quercetina-3-ramnose) e a rutina (quercetina-3-Glu-ram). Nas substâncias químicas voláteis e semivoláteis, citam-se o estigmasterol, o esqualeno, a vitamina E, o fitol, o ácido dodecanoico e o acetato geranila (MOSSI et al., 2004).

Conforme Pessuto (2006), as folhas de espinheira-santa possuem taninos, e as substâncias químicas dessa classe são a epicatequina-(4 β →8)-catequina (Procianidina B₁) e a epicatequina-(4 β →8)-epicatequina (Procianidina B₂).

Entre os glucosídeos, a substância química encontrada nas folhas da espinheira-santa é o ilicifolinosídeo A, B e C (ZHU et al., 1998). Os triterpenos das folhas são o friedelan-3-ol e a friedelina (YARIWAKE et al., 2005). Já na raiz, os triterpenos são a cangoronina e a ilicifolina, e o sesquiterpeno é o poliéster sesquiterpenos oligonicotinados (ITOKAWA et al., 1993). A raiz possui também os triterpenos quinametídeos maitenina e pristimerina (NOSSAK et al., 2004).

Em estudos realizados por Mossi et. al (2009), os taninos contidos nos extratos de *M. ilicifolia* sofrem variações em seus teores de acordo com mudanças ambientais, tais como a temperatura e o clima, podendo interferir em até 95% da concentração desses compostos. Já os triterpenos friedelan-3-ona, friedelan-3-ol e friedelina não sofreram variações significativas com as variações ambientais estudadas.

Taninos

Em épocas antigas, as plantas ricas em taninos tinham importância no curtimento do couro, processo durante o qual se formam ligações com as fibras de colágeno existentes na pele e as hidroxilas fenólicas desses compostos, criando resistência à água, a abrasivos e ao calor. Os compostos com taninos são responsáveis pela característica adstringente em alguns frutos e formam complexos com as proteínas, caracterizando algumas atividades farmacológicas, fatores de controle de bactérias, fungos e insetos (SANTOS E MELLO, 2004).

Segundo Robbers et al. (1997), os taninos são grupos de substâncias quimicamente complexas, bastante difundidos nos vegetais, sendo localizados nas

folhas, nos frutos, no córtex e no caule, quando em grandes quantidades nas plantas. Quimicamente, essa classe é formada de polifenóis (simples e complexos), que, por não se cristalizarem, são difíceis de serem separados.

A classificação dos taninos se baseia na identidade dos núcleos fenólicos e na maneira como se unem, sendo divididos em duas classes: a classe dos taninos hidrolisáveis e a classe dos taninos não hidrolisáveis. Os membros da primeira classe são o ácido gálico e o ácido elágico, com seus derivados esterificados com glicose. Os taninos não hidrolisáveis são conhecidos também como “taninos condensados”. Podem ser designados como “pró-antocianidina”, pois com tratamento com ácido quente há o rompimento de algumas pontes de carbonos, tendo por fim monômeros antocianidínicos (ROBBERS et al., 1997).

As atividades farmacológicas dos taninos são devidas a três ações comuns aos dois grupos de taninos. Essas ações são: a habilidade de complexação com moléculas e também com macromoléculas (proteínas e polissacarídeos); a atividade antioxidante e sequestrante de radicais livres; e a complexação com íons metálicos, como ferro, manganês, cobre, alumínio, cálcio, entre outros. Em processos de cura de feridas, queimaduras e inflamações, os taninos ajudam na recuperação, formando uma camada protetora sobre a mucosa ou a pele, protegendo e deixando a recuperação natural do organismo (SANTOS E MELLO, 2004).

De acordo com Robbers et al. (1997), os taninos condensados são resultantes da condensação de dois flavon-3-óis ou mais (catequinas) ou de flavan-3,4-dióis (leucocianidina). Estes podem se polimerizar quando tratados com agentes hidrolíticos, produzindo os flobafenos, que são compostos insolúveis, na maioria das vezes de coloração vermelha.

As catequinas são sintetizadas a partir das leucoantocianidinas e, posteriormente, sofrem uma redução na posição C-4. O flavan-3,4-cis-diol-redutase é a enzima que catalisa essa reação. A proantocianidina é provavelmente originada a partir de leucoantocianidinas e catequinas por uma reação de condensação, porém essa enzima ainda não é conhecida (SANTOS; MELLO, 2004). São compostos cristalinos, incolores, solúveis em água, álcool e acetona, têm coloração verde na presença de sais de ferro, precipitam das suas soluções pelo bromo, cafeína e brucina, não possuem características

adstringentes, não curtem peles de animais, porém são absorvidas por elas e não precipitam com gelatinas (COSTA, 2000).

Flavonoides

Conforme Robbers et al. (1997), os flavonoides são uma classe de compostos químicos que estão entre os mais abundantes nos vegetais, com cerca de dois mil deles, encontrados tanto no estado livre como glicosídeos. Quimicamente, sua estrutura baseia-se em um esqueleto de carbono do tipo C₆-C₃-C₆. As principais classes pertencentes aos flavonoides são as flavonas, as flavanonas, os flavonóis, as antocianidinas e as isoflavonas. Existem também as auronas (anel heterocíclico de seis membros substituído por um anel de cinco membros) e as chalconas (forma isomérica de cadeia aberta). Ocorrem os derivados glicosilados, metilados, acilados, prenilados e sulfatados. Na biossíntese geral dos flavonoides participam a p-cumaroil-CoA e três unidades de malonil-CoA, intermediários fundamentais. Esses intermediários alongam a cadeia lateral da unidade fenilpropanoídica original, o fechamento do anel A produz a estrutura de chalcona, e a reação seguinte fecha o anel B.

Na natureza, os flavonoides foram atribuídos a diversas funções, como produtos do estresse de metabólitos, moléculas sinalizadoras e compostos antimicrobianos (ROBBERS et al., 1997).

Zuanazzi e Montanha (2004) relataram o uso dos flavonoides na proteção contra radiação UV e visível, propriedades antioxidantes, estrogênicas, alelopáticas, inibidores enzimáticos e proteção aos ataques de insetos, fungos, vírus e bactérias. Também são usados como pigmentos e fermentação de chás e, na terapêutica, apresentam atividades antitumorais e anti-inflamatórias, entre outras.

Segundo Hertog et al. (1992), a determinação quantitativa dos flavonoides é complicada, devido à presença de açúcares ligados à molécula principal e a outras moléculas em diferentes posições. Normalmente, os flavonoides heterosídicos têm a porção glicona ligada à posição 3 no anel C (ROBARDS et al., 2003). No doseamento, utilizam-se os métodos de espectrofotometria por CLAE (Cromatografia Líquida de Alta

Eficiência) e UV (Ultravioleta), utilizando a hidrólise ácida para a retirada da parte glicona (NEGRI, 2007).

ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS DA ESPINHEIRA-SANTA

A espinheira-santa (*M. ilicifolia*) é uma planta que possui atividades farmacológicas comprovadas, entre elas, a atividade antiulcerogênica. Essas atividades estão ligadas a substâncias químicas, que são os polifenóis (flavonoides e taninos) e os triterpenos. Há fatores como a composição química do solo onde essa planta está sendo cultivada, o local de plantio, a técnica de colheita, a secagem da planta e o processamento pós-colheita que influenciam diretamente nos teores de princípio ativo da planta, podendo, assim, gerar variações das atividades farmacológicas (NEGRI, 2007).

Atividade antiulcerogênica

Segundo Sousa-Formigoni et al. (1991), foi comprovada a atividade antiulcerogênica da espinheira-santa (*M. ilicifolia*) por experimentos feitos em ratos, nos quais os animais foram induzidos a terem úlceras gástricas por meio de indometacina e por estresse, quando estes foram submetidos a baixas temperaturas e por serem imobilizados. Após a aplicação de um extrato liofilizado de espinheira-santa, houve uma redução do número de úlceras e um aumento do volume e pH da secreção gástrica.

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

Conforme Tabach e Oliveira (2003), um experimento realizado em ratos em que se utilizou o extrato hidroalcoólico de *M. ilicifolia*, nas doses de 140, 280 e 420 mg/kg (via intraperitoneal), segundo modelo de indução de estresse em ratos, resultou em um

aumento significativo do volume e pH da secreção gástrica, confirmando a atividade antiulcerogênica dessa planta.

De acordo com Ferreira et al. (2004), foi realizado um trabalho com extrato aquoso de folhas de *M. ilicifolia* com o objetivo de avaliar a inibição de secreção gástrica estimulada por histamina em mucosa gástrica de sapos. Após essa experiência, concluiu-se que o extrato aquoso liofilizado reduziu a secreção ácida basal na mucosa gástrica isolada do sapo, por efeito antagônico de receptores H₂ da histamina, assim como a cimetidina e a ranitidina.

Segundo estudos realizados em extrato etanólico e extrato aquoso liofilizado de *M. ilicifolia*, foram isolados os componentes químicos mauritanina, trifolina, hyperina, epicatequina, canferol e galactiol. Destes, foi comprovado por meio de cromatografia líquida de alta eficiência que somente os compostos mauritanina e canferol possuem atividades sobre o volume e pH da secreção gástrica (de ratos), sendo glicosídeos de grande importância sobre o efeito gastroprotetor (LEITE et al., 2010).

O isolamento dos triterpenos friedelan-3 β -ol e friedelina a partir de folhas de *M. ilicifolia* confirmou que essas duas substâncias não foram capazes de diminuir úlceras gástricas, causadas por indometacina, em ratos (QUEIROGA et al., 2000).

Atividade antimicrobiana

O extrato etanólico de folhas de espinheira-santa (*M. ilicifolia*) inibiu, em testes realizados em meio BDA (Batata Dextrose Agar), 10% do crescimento micelial do fungo *Fusarium oxysporum*. Também inibiu o desenvolvimento do fungo *Colletotrichum acutatum* e estimulou o crescimento micelial de *Cylindrocladium spathulatum* (CUNICO et al., 2002).

De acordo com Portillo et al. (2001), extratos do caule de *M. ilicifolia* mostraram uma atividade contra os fungos *Microsporum gypseum* e *Trichophyton mentagrophytes*, porém as folhas não mostraram esse efeito.

Conforme estudos realizados por Mabe et al. (1999), os taninos derivados da catequina possuem atividades antibióticas sobre *Helicobacter pylori*. Já os compostos

friedelina e friedelan-3 β -ol possuem atividades contra o fungo *Aspergillus niger* e as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (SINGH e DUBEI, 2001).

Atividades abortiva e sobre a espermatogênese

De acordo com Montanari et al. (1998), o extrato etanólico de *M. ilicifolia*, quando administrado em altas doses em camundongos suíços, apesar de causar leves alterações, como células germinativas imaturas esfoliadas, mortes celulares ocasionais, aumento de gotículas lipídicas em células de Sertoli e inchamento de acrossomas, entre outras, não foi suficiente para acarretar danos à espermatogênese.

Já em testes realizados em camundongos (fêmeas e grávidas), administrando-se oralmente extrato hidroalcoólico (70%) de folhas de espinheira-santa (*M. ilicifolia*), observou-se um decréscimo significativo do número de embriões, indicando uma perda embrionária antes do período de implantação. Porém, não houve má-formação ou mortes fetais depois do período de implantação. Esse extrato possui atividade estrogênica, que pode interferir na receptividade uterina ao embrião (MONTANARI; BEVILAQUA, 2002).

Atividades antimutagênica e anticancerígena

Conforme Horn e Vargas (2003), o extrato aquoso de *M. ilicifolia* foi eficaz em aproximadamente 75% das doses testadas, exibindo boas respostas antimutagênicas ou um decréscimo sugestivo. Em estudos realizados por Queiroga et al. (2007), foi avaliada a fração ativa antiulcerogênica da *M. ilicifolia* na atividade anticancerígena, apresentando resultados citostáticos satisfatórios. De acordo com Itokawa et al. (1993), o composto pristimerina foi o mais eficiente na ação citotóxica, podendo ser útil no tratamento de tumores.

Atividades antinociceptiva e anti-inflamatória

De acordo com Nakamura et al. (1994), o extrato etanólico de folhas de *M. ilicifolia* contém uma fração de quercetina-3-O-glicosídeo, e essa substância química foi avaliada

pelo teste de ácido acético e formalina em ratos, obtendo-se resultados satisfatórios para atividades analgésicas e anti-inflamatórias.

Por meio de testes realizados em camundongos e ratos, foi provocado um edema nas patas desses animais por meio de injeção de 0,02 ml de formaldeído (solução a 0,92%), utilizando-se como controle solução salina. Após 120 minutos, foi aplicado extrato hexânico e acetato de etila das folhas (*M. ilicifolia*), administrados por via oral nas doses de 80, 160, 320 e 340 mg/kg. Os animais foram sacrificados após 4 horas. Em um segundo ensaio, foi administrada por injeção solução de carragenina a 1%, e os extratos da planta foram dados por via oral nas doses de 80, 160, 320 e 340 mg/kg. Os resultados obtidos mostraram uma atividade antinociceptiva para os dois extratos, principalmente nas doses de 320 e 340 mg/kg, sendo esse teste importante para uma alternativa clínica na terapêutica anti-inflamatória e antiulcerogênica (JORGE et al., 2004).

Atividades antioxidante e otoprotetora

De acordo com Mattei e Carlini (1998), um extrato aquoso liofilizado de espinheira-santa (*M. ilicifolia*) foi testado *in vitro* em homogenato de cérebro de ratos e exerceu uma importante atividade antioxidante, inibindo o processo de lipoperoxidação.

Usando-se extrato etanólico de *M. ilicifolia*, foi confirmado que a casca da raiz tem um poder antioxidante pelo fato de possuir em sua base compostos com a capacidade sequestradora de radicais livres (VELLOSA et al., 2006)

Conforme Santos et al. (2010), foram comprovadas propriedades antioxidantes dos extratos brutos e de componentes individuais de *M. ilicifolia*, por possíveis associações sinérgicas de substâncias fenólicas e triterpenos quinonametídeos, comparados à rutina como composto fenólico modelo.

De acordo Kasse et al. (2008), foi realizado um estudo com ratos (fêmeas) em que esses animais foram submetidos à substância cisplatina e, posteriormente, tratados com extrato de *M. ilicifolia* para avaliar a atividade otoprotetora da planta. Foram realizados e avaliados os exames de emissões otoacústicas por produtos de distorção, por potencial de tronco encefálico antes e depois de administração de cisplatina e, por fim, por microscopia eletrônica de varredura. Os resultados mostraram que, apesar de apresentar

atividades antioxidantes, a *M. ilicifolia* foi incapaz de bloquear o efeito citotóxico do composto químico administrado nas cobaias.

Segundo Negri et. al (2009), a atividade antioxidante do extrato etanólico de *M. ilicifolia* está intimamente ligada à sua temperatura de secagem. Testes realizados para avaliação do poder antioxidante, os quais foram os métodos de formação de complexo com fosfomolibdênio e atividade antioxidante em relação à redução de um radical, utilizando-se o DPPH (2,2-difenil-1-picnilhidrazila), em que foram levadas em consideração diferentes temperaturas usualmente utilizadas para secagem (40, 50, 60, 70 e 80°C), demonstraram melhor atividade antioxidante na temperatura de 40°C e, gradativamente, quanto maior a temperatura realizada nos testes, menor o poder antioxidante. Por fim, o estudo mostrou a importância do controle de temperatura para a melhor efetividade nesse quesito da planta.

Em estudos de Pessuto et al. (2009), foram avaliados extratos e compostos isolados de *M. ilicifolia* em relação à capacidade antioxidante. Os extratos brutos e semipurificados foram estudados por meio de ensaios de fosfomolibdênio (complexo) e de DPPH (2,2-difenil-1-picnilhidrazila), nos quais os resultados mostraram que a fração com acetato de etila teve melhor capacidade antioxidante em relação ao extrato bruto e fração aquosa, possivelmente por conter maior número de hidroxilas fenólicas (pela capacidade de sequestro dos radicais livres) e também em relação às substâncias trolox e vitamina C.

Outras atividades

De acordo com Baggio et al. (2009), a *M. ilicifolia* tem atividade sobre a motilidade gastrointestinal, pois apresentou em estudos uma potencial atividade em distúrbios gastrointestinais (por exemplo, diarreia). Os efeitos inibitórios no esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal foram revertidos por coadministração de betanecol, porém não pela coadministração de metoclopramida, concluindo, assim, interação muscarínica, e não dopaminérgica dos compostos da planta.

Conforme Rattmann et al. (2005), o estudo revela que as folhas de *M. ilicifolia* possuem substâncias com capacidade de relaxar os anéis intactos da aorta de ratos,

evento que supostamente parece envolver a produção de óxido nítrico, guanilato ciclase de ativação e de abertura do canal de potássio.

Segundo Crestani et al. (2009), foi realizado um estudo com extratos e frações semipurificadas de folhas de *M. ilicifolia*, investigando-se efeito hipotensor, monitorando-se a pressão arterial média e a frequência cardíaca em ratos anestesiados (teste *in vivo*). Os resultados mostraram que os flavonóis (catequina e epicatequina) e os flavonoides glicosilados, bem como os taninos, são os principais componentes das frações, e o efeito hipotensor se deve a um evento dependente da via ciclase do óxido nítrico/ciclase.

TOXICIDADE, EFEITOS ADVERSOS E CONTRAINDICAÇÃO DA ESPINHEIRA-SANTA

Foi realizado um estudo toxicológico com 24 voluntários, sendo 12 homens e 12 mulheres, de 20 a 40 anos de idade, selecionados previamente por meio de avaliação clínica, exames hematológicos e bioquímicos e avaliação psicomotora, com o objetivo de estabelecer um intervalo máximo de segurança no uso de *M. ilicifolia*. As doses foram administradas de maneira crescente e não houve um grupo controle, pois os exames iniciais foram considerados como valores basais para efeito comparativo. A dose inicial foi fixada em 100 mg por adulto, sendo administradas doses subsequentes de 200, 500, 1000, 1500 e 2000 mg, com intervalos de uma semana para cada dose. A análise dos resultados revelou que não houve efeitos significativos nos valores dos principais parâmetros hematológicos e bioquímicos, e também não foram observadas alterações nas funções hepáticas, pancreáticas e renais. Hormônios, lipídeos, glicose, sódio, potássio, cálcio e fósforo também mantiveram valores considerados normais (TABACH et al., 2002).

Em relação aos efeitos adversos, a *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 (TABACH et al., 2002). Porém, segundo Amaral et al. (2005), não é recomendado o uso pediátrico pela ausência de testes. Ensaios realizados em ratos mostraram perda

embrionária antes do período de implantação; portanto, essa planta não é recomendada em casos de gravidez (MONTANARI; BIVILACQUA, 2002).

De acordo com estudos realizados em camundongos, o abafado de *M. ilicifolia* foi administrado nesses animais em doses até 360 vezes maiores que a utilizada pelo homem, durante um período de dois a três meses. Como resultados, não houve mudanças no peso, comportamento, temperatura, parâmetros bioquímicos e hematológicos desses animais (OLIVEIRA; CARLINI, 1988).

PRINCIPAIS ESPÉCIES ADULTERANTES

Geralmente os marcadores morfológicos são utilizados para discriminar espécies; porém, existem espécies que têm sua morfologia altamente semelhante a outras, podendo, assim, ocorrer equívocos na classificação. Isso ocorre com a espinheira-santa (*M. ilicifolia*), uma vez que há várias espécies do mesmo gênero *Maytenus* com morfologia semelhante. Além disso, existem espécies de outros gêneros com a morfologia bastante semelhante, que é o caso das espécies conhecidas como “mata-olho” (*Sorocea bonplandii* (Baill.) W. C. Burger, Laranj. et Wess. Boer) e “falsa-espinheira-santa” (*Zollernia ilicifolia* (Brongn.) Vogel). A espécie *Z. ilicifolia* possui estípulas (estruturas com a forma de escama localizada no caule das plantas, junto à bainha das folhas), enquanto a espinheira-santa (*M. ilicifolia*) não. Para a espécie *S. bonplandii*, uma maneira de diferenciação é a quebra de um ramo ou de uma folha dessa espécie e, quando isso ocorre, há uma liberação da seiva na forma de um látex; o mesmo não ocorre com a *M. ilicifolia*. Porém, se os tecidos foliares estiverem secos, aumenta drasticamente a dificuldade na distinção entre essas duas espécies, sendo impossível a diferenciação na maioria dos casos. Esses fatores facilitam a comercialização de várias espécies que se passam pela verdadeira espinheira-santa. Isso ocorre tanto para o consumidor quanto para a indústria. Para a indústria, há um comprometimento do produto que afeta diretamente na qualidade e, no caso do consumidor, ele está sendo enganado (NODARI; GUERRA, 2004).

De acordo com Coulaud-Cunha et al. (2005), no mercado informal, como nas feiras livres, a espécie *M. ilicifolia* (*Celastraceae*), popularmente conhecida como “espinheira-

santa”, é vendida erroneamente, provavelmente pela espécie *S. bomplandii* (*Moraceae*), umas das espécies mais utilizadas em sua adulteração.

Conforme Perecin et al. (2004), as espécies *S. bomplandii* e *Z. ilicifolia* ainda não passaram por estudos genéticos e ecológicos que ofereçam segurança quanto aos seus usos para fins terapêuticos.

Sorocea bonplandii (Baill.) W. C. Burger, Laranj. et Wess. Boer – Moraceae

A *S. bonplandii*, espécie da família *Moraceae*, é uma árvore cujo tamanho varia de 6 a 12 metros, lactescente, perinófila, característica do sub-bosque florestal e de grande interesse farmacêutico, pois apresenta um valor medicinal similar ao da espinheira-santa (GONZALES et al., 2001). Essa espécie apresenta vasta distribuição, ocorrendo desde o sul até o nordeste brasileiro, e é uma promissora para o uso em planos de manejo florestal sustentável, particularmente para produtos florestais não madeireiros e também para a conservação da floresta Atlântica (BITTENCOURT et al. 2007).

O mata-olho, como é conhecida popularmente a *S. bonplandii*, apresenta semelhanças morfológicas com a espinheira-santa (*M. ilicifolia*) e, por isso, tem sido usado como espécie para falsificações no mercado fitoterápico. As folhas de *S. bonplandii* se diferem das folhas de *M. ilicifolia* por apresentarem células epidérmicas com paredes onduladas, parênquima paliçádico unisseriado, sistema vascular do pecíolo representado por vários feixes colaterais, fibras gelatinosas em abundância, tricomas tectores e glandulares e, por fim, laticíferos que ocorrem unicamente nessa espécie. Já a *M. ilicifolia* (espinheira-santa) possui células epidérmicas com paredes retas, parênquima paliçádico bisseriado, sistema vascular do pecíolo representado por feixe anficrival único e esclereides abundantes no caule (JACOMASSI; MACHADO, 2003).

De acordo com Coulaud-Cunha et al. (2005), existem alguns estudos e pesquisas fitoquímicas e farmacológicas que mostraram a presença de flavonoides e a ação analgésica e antiulcerogênica semelhante à da espinheira-santa (*M. ilicifolia*). Porém, não existem estudos comparativos de eficácia dessas duas espécies nem estudos toxicológicos da *S. bonplandii*, e isso leva a um risco para aqueles que inadvertidamente consomem essa espécie, pensando tratar-se da verdadeira espinheira-santa.

Zollernia ilicifolia (Brongn.) Vogel – Fabaceae

A *Z. ilicifolia* é uma planta da família *Fabaceae* (ALBERTON et al., 2002). Assim como a espinheira-santa (*M. ilicifolia*), possui efeitos no combate sobre úlceras e também como analgésico. De acordo com testes realizados em camundongos, essa planta não deve ser usada para fins terapêuticos, pois apresenta em sua composição química o glicosídeo cianogênico e este pode produzir efeitos tóxicos e levar à morte. Por esse motivo, deve-se tomar cuidados intensos para evitar a substituição por essa espécie e a comercialização desta como uma espinheira-santa (DI STASI, 2004).

De acordo com Coelho et al. (2007), foram realizados ensaios farmacológicos preliminares do extrato metanoico das folhas de *Z. ilicifolia* da família *Fabaceae*, e os resultados obtidos exibiram efeitos analgésicos e antiulcerogênicos. Nessa análise, foi comprovado que essa espécie possui flavonoides glicosilados, saponinas e glicosídeo cianogênico, sendo que os flavonoides e as saponinas são substâncias que apresentam na literatura a atividade antiulcerogênica. O glicosídeo cianogênico isolado nesse experimento foi a zierina.

Para Carvalho (1978), citado por Silva (2006), os glicosídeos cianogênicos são quimicamente definidos como glicosídeos de hidroxinitrilos (cianoidrinas). Quando estes são submetidos à diluição em ácidos quentes, eles sofrem hidrólise e liberam HCN (ácido cianídrico), acetona e glicose e, no caso de tecidos vegetais, sofrem ação da enzima linamarase. O HCN é uma substância muito tóxica e tem potente ação como inibidor de enzimas envolvidas na respiração celular. Essa intoxicação ocorre por meio da reação do íon cianeto com o íon férrico do citocromo oxidase, dando origem a um complexo cianeto-citocromo oxidase que é muito estável. Esse complexo interrompe o transporte de elétrons e causa uma paralisia da cadeia respiratória celular; assim, a hemoglobina não consegue liberar seu oxigênio para o citocromo oxidase (BUCK et al., 1983).

Conforme Vetter (2000), as plantas que contêm os componentes glicosídeos cianogênicos são consideradas muito tóxicas (quando usadas por via oral) e podem levar à morte. De fato, observou-se uma porcentagem significativa de mortes dos

camundongos quando estes foram submetidos a testes farmacológicos em que se utilizou esse componente (GONZALES et al., 2001).

CONCLUSÃO

A espinheira-santa (*M. ilicifolia*) é um fitoterápico de relevante ação terapêutica, principalmente antiulcerogênica, dada sua eficácia farmacológica e segurança. Vale lembrar que, por ausência de estudos, ela não é recomendada para crianças e não deve ser usada por gestantes, pois estudos em camundongos (fêmeas e grávidas) indicaram um decréscimo significativo do número de embriões, além de possuir atividade estrogênica, que pode interferir na receptividade uterina do embrião. Entre suas atividades farmacológicas, destaca-se a atividade antiulcerogênica, que pode ser comparada à ação da ranitidina e da cimetidina. Por ser morfológicamente parecida com as espécies *S. bonplandii* e *Z. ilicifolia*, ela é comumente confundida e até mesmo trocada intencionalmente.

A utilização de maneira errônea das espécies botânicas que não são a verdadeira espinheira-santa (*M. ilicifolia*) pode acarretar danos à saúde dos pacientes. Assim, conclui-se que essas espécies conhecidas como adulterantes podem trazer malefícios, pois ainda faltam estudos que comprovem suas atividades farmacológicas e, principalmente, a segurança terapêutica. Porém, não se deve descartar o uso dessas espécies, e sim realizar estudos mais concretos para que essas plantas, assim como a verdadeira espinheira-santa, possam auxiliar no tratamento farmacológico da população.

Este artigo propõe-se a oferecer subsídios ao estudo das propriedades farmacológicas da espinheira-santa e também apontar os malefícios que podem ocorrer com sua adulteração intencional ou não, mostrando que é imperativa a pesquisa das espécies conhecidas como adulterantes, para melhor avaliar as suas propriedades terapêuticas, antes de descartar seu uso.

REFERÊNCIAS

ALBERTON, M. D.; SOUZA, E. S.; FALKENBERG, D. B.; FALKENBERG, M. B. Identificação de marcadores cromatográficos de *Zollernia ilicifolia* e *Sorocea bonplandii* para o controle de qualidade de espinheira-santa. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 12, supl. 1, p. 9-11, 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v12s1/a05v12s1.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2011.

ALICE, C. B.; SIQUEIRA, N. C. S.; MENTZ, L. A.; SILVA, G. A. A. B.; JOSÉ, K. F. D. **Plantas medicinais de uso popular**: atlas farmacognóstico. 1. ed. Canoas: Ulbra, 1995. p. 117-119.

AMARAL, A. C. F.; SIMÕES, E. V.; FERREIRA, J. L. P. **Coletânea científica de plantas medicinais**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2005. p. 125-146.

BAGGIO, C. H.; FREITAS, C. S.; MAYER, B.; SANTOS, TWARDOWSCHY, A.; POTRICH, F. B.; CIPRIANI, T. R.; SOUZA, L. M.; SASSAKI, G. L.; IACOMANI, M.; MARQUES, M. C. A.; MESIAVELA, S. Muscarinic-dependent inhibition of gastric emptying and intestinal motility by fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart ex. Reissek. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 123, n. 3, p. 385-391, 2009. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874109001937>>. Acesso em: 23 set. 2011.

BATALHA, M. O.; MING, L. C.; NATES, J. F. D.; ALCÂNTARA, R. C. L.; CASTRO, D. M.; MACHADO, J. G.; LOURENZANI, A. E. B.; BARRETO, C. V. **Complexo agroindustrial de plantas medicinais e aromáticas no Estado de São Paulo**: Diagnóstico e proposição de ações e melhoria da eficiência e da complexidade. Sumário Executivo do projeto. São Carlos: UFScar/Unesp/Sebrae, 2002. 57 p.

BITTENCOURT, R.; RUSCHEL, A. R.; FERREIRA, D. K.; NODARI, R. O. *Sorocea bonplandii*: espécie promissora para o manejo e conservação da floresta atlântica. **Revista Brasileira de Biociências**, Porto Alegre, v. 25, supl. 1, p. 834-836, jul. 2007. Disponível em: <<http://www6.ufrgs.br/seerbio/ojs/index.php/rbb/article/viewFile/881/725>>. Acesso em: 1º set. 2011.

BOSSOLANI, M. P. **Mecanismos moleculares da atividade antissecretora ácida gástrica e antiúlcera de frações isoladas de *Maytenus ilicifolia* Mart. e *Maytenus aquifolium* Mart.** 2000. 75 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia), Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2000.

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: 3 set. 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. Brasília: Anvisa, 2011. 126 p. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/farmacopeiabrasileira/formulario_fitoterapico.htm>. Acesso em: 3 set. 2011

CARVALHO-OKANO, R. M.; LEITÃO-FILHO, H. F. O gênero *Maytenus* Mol. Emend. Mol (Celastraceae) no Brasil extra-amazônico. In: REIS, M. S.; SILVA, S. R. (Org.). **Conservação e uso sustentável de plantas medicinais e aromáticas: *Maytenus spp.***, espinheira-santa. Brasília: Ibama, 2004. p. 11-51.

CHIMIM, A.; LIMA, E. L.; BELTRAME, F. L.; PEREIRA, A. V; ESMERINO, L. A. Avaliação da qualidade de amostras comerciais de *Maytenus ilicifolia* (espinheira-santa) comercializadas no estado do Paraná. **Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 4, p. 591-597, 2008. Disponível em: <http://www.latamjpharm.org/resumenes/27/4/LAJOP_27_4_1_16.pdf>. Acesso em: 3 set. 2011.

CIRIO, G. M.; DONI FILHO, L.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G.; ZANIN, S. M. W. Inter-relação de parâmetros agrônômicos 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: 28 ago. 2011.

COELHO, R. G.; CALVO, T. R.; SANTOS, L. C.; DI STASI, L. C.; VILEGAS, W. Separation of toxic zierin from *Zollernia ilicifolia* by high speed countercurrent chromatography. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 9, n. 4, p. 39-43, abr. 2007. Disponível em: <http://www.ibb.unesp.br/servicos/publicacoes/rbpm/pdf_v9_n4_2007/artigo07_v9_n4.pdf>. Acesso em: 2 set. 2011.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. 5. ed. São Paulo: Ernesto Reichmann, 2000. v. 1.

COULAUD-CUNHA, S.; OLIVEIRA, R. S.; WAISSMANN, W. Venda livre se *Sorocea bomplandii* Bailon como espinheira-santa no município de Rio de Janeiro – RJ. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 14, supl. 1, p. 51-53, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v14s0/a19v14s0.pdf>>. Acesso em: 28 ago. 2009.

CRESTANI, S.; RATTMANN, Y. D.; CIPRIANI, T. R.; SOUZA, L. M.; IACOMINI, M.; KASSUYA, C. A. L.; MARQUES, M. C. A.; SILVA-SANTOS, J. E. A potent and nitric oxide-dependent hypotensive effect induced in rats by semi-purified fractions from *Maytenus ilicifolia*. **Vascular Pharmacology**, v. 1, n. 1, p. 57-63, 2009. Disponível em:

<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1537189109000391>>. Acesso em: 4 set. 2011.

CUNICO, M. M.; CIRIO, G. M.; MIGUEL, O. G.; MIGUEL, M. D.; MONTRUCCHIO, D. P.; AUER, C. G.; GRIGOLETTI JÚNIOR, A. Contribuição ao estudo da atividade antifúngica de *Maytenus ilicifolia* Mart ex Reiss., *Celastraceae*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 12. n. 2, p. 69-73. jul./dez. 2002. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v12n2/a03v12n2.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2011.

DI STASI, L. C. Aspectos químicos e farmacológicos da espinheira-santa: uma análise da utilidade dos dados. In: REIS, M. S.; SILVA, S. R. (Org.). **Conservação e uso sustentável de plantas medicinais e aromáticas: *Maytenus* spp., espinheira-santa**. Brasília: Ibama, 2004. p. 67-92.

DI STASI, L. C. **Plantas medicinais: verdades e mentiras: o que os usuários e os profissionais da saúde precisam saber**. São Paulo: Unesp, 2007. cap. 1. p. 19-36.

DIAS, J. F. G.; CIRIO, G. M.; MIGUEL, M. D.; MIGUEL, O. G. Contribuição ao estudo alelopático de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss., *Celastraceae*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 15, n. 3, p. 220-223, jul./set. 2005. Disponível em: <http://www.sbfgnosia.org.br/admin/pages/revista/artigo/arquivos/94-arquivo-220_223.pdf>. Acesso em: 31 ago. 2011.

FERREIRA, P. M.; OLIVEIRA, C. N.; OLIVEIRA, A. B.; LOPES, M. J.; ALZAMORA, F.; VIEIRA, M. A. R. 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. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15014995>>. Acesso em: 2 set. 2011.

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./ago. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v30n4/a16v30n4.pdf>>. Acesso em: 30 ago. 2011.

GONZALES, F. G.; PORTELA, T. Y.; STIPP, E. J.; DI STASI, L. C. Antiulcerogenic and analgesic effects of *Maytenus ilicifolia* (“espinheira-santa”), *Sorocea bomplandii* and *Zollernia ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 77, p. 41-47, 2001.

GUERRA, M. P.; NODARI, R. O. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: SIMÕES, C. M. O. et al. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. ed. Porto Alegre: Ed. da UFRGS; Florianópolis: Ed. da UFSC, 2004.

HERTOG, M. G. L.; HOLLMAN, P. C. H.; VENEMA, D. P. Optimization of quantitative HPLC determination of potentially anticarcinogenic flavonoids in vegetables and fruits. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 40, n. 9, p.1591-1598, 1992. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf00021a023>>. Acesso em: 4 set. 2011.

HORN, R. C.; VARGAS, V. M. F. Antimutagenic activity of extracts of natural substances in the *Salmonella*/microsona assay. **Mutagenesis**, v. 18, n. 2, p. 113-118, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12621065>>. Acesso em: 4 set. 2011.

ITOKAWA, H.; SHIROTA, O.; ICHITSUKA, K.; MORITA, H.; TAKEYA, K. Oligo-nicotinated sesquiterpene polyesters from *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Natural Products**, v. 56, n. 9, p. 1479-1485, 1993. Disponível em: <<http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/np50099a006>>. Acesso em: 2 set. 2011.

JACOMASSI, E.; MACHADO, S. R. Características de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek e *Maytenus aquifolia* Mart.) e mata-olho (*Sorocea bonplandii* (Baill.) Burg. Lanj & Boer.) para o controle de qualidade da matéria-prima. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 6. n. 11, p. 84-96, 2003. Disponível em: <http://www.ibb.unesp.br/servicos/publicacoes/rbpm/pdf_v6_n1_2003/artigo15_v6_n1.pdf>. Acesso em: 1º ago. 2011.

JORGE, R. M.; LEITE, J. P. V.; OLIVEIRA, A. B.; TAGLIATI, C. A. Evaluations of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 94, n. 1, p. 93-100, 2004. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874104002181>>. Acesso em: 4 set. 2011.

KASSE, C. A.; CRUZ, O. L. M.; IHA, L. C. N.; COSTA, H. O.; LOPES, E. C.; COELHO, F. O uso de *Maytenus ilicifolia* na prevenção da ototoxicidade induzida pela cisplatina. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 74, n. 5, p. 712-717, 2008. Disponível em: <www.scielo.br/pdf/rboto/v74n5/v74n5a12.pdf>. Acesso em: 2 set. 2011.

LEITE, J. P. V.; BRAGA, F. C.; ROMUSSI, G.; PERSOLI, R. M.; TABACH, R.; CARLINI, A.; OLIVEIRA, A. Constituents from *Maytenus ilicifolia* leaves and bioguided fractionatio for gastroprotective activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 21, n. 2, p. 248-254, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jbchs/v21n2/09.pdf>>. Acesso em: 1º set. 2011.

MABE, K.; YAMADA, M.; OGUNI, I.; TAKAHASHI, T. *In vitro* and *in vivo* activities of tea catechins against *Helicobacter pylori*. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 43, n. 7, p. 1788-1791, 1999. Disponível em: <<http://aac.asm.org/content/43/7/1788.full>>. Acesso em: 7 set. 2011.

MAGALHÃES, P. M. Agrotecnologia para cultivo de espinheira-santa. **PLMED – Plantas Medicinais – CPQBA – Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrônômicas**, Campinas, jan. 2002. Disponível em: <<http://www.cpqba.unicamp.br/plmed/artigos/agroespsant.htm>>. Acesso em: 29 ago. 2011.

MATTEI, R.; CARLINI, E. A. Propriedades antioxidantes (lipoperoxidação) da *Pfaffia paniculata*, *Heteropteris aphrodisiaca* e *Maytenus ilicifolia*. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15., 1998, Águas de Lindoia. **Anais do XV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil**. Águas de Lindoia, 1998. p. 54.

MELO, J. G.; NASCIMENTO, V. T.; AMORIM, E. L. C.; ANDRADE LIMA, C. S.; ALBUQUERQUE, U. P. Avaliação da qualidade de amostras comerciais de boldo (*Peumus boldus* Molina) pata-de-vaca (*Bauhinia* spp.) e ginko (*Ginkgo biloba* L.). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 14, n. 2, p. 111-120, jul./dez. 2004. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v14n2/a04v14n2.pdf>>. Acesso em: 1º ago. 2011.

MONTANARI, T.; CARVALHO, J. E.; DOLDER, H. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss on spermatogenesis. **Contraception**, v. 57, n. 2, p. 335-339, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9673841>>. Acesso em: 1º ago. 2011.

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: 3 set. 2011.

MOSSI, A. J.; CANSIAN, R. L.; CARVALHO, A. Z.; DARIVA, C.; OLIVEIRA, J. V.; MAZUTTI, M.; NASCIMENTO FILHO, I.; ECHEVERRIGARAY, S. Extraction and characterization of volatile compounds in *Maytenus ilicifolia*, using high-pressure CO₂. **Fitoterapia**, v. 75, n. 2, p. 168-178, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15030921>>. Acesso em: 4 set. 2011.

MOSSI, A. J.; MAZUTTI, M.; PAROUL, N.; CORAZZA, M. L.; DARIVA, C.; CANSIAN, R. L.; OLIVEIRA, J. V. Chemical variation of tannins and triterpenes in Brazilian populations of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. **Brazilian Journal of Biology**, v. 69, n. 2, p. 339-345, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/bjb/v69n2/15>>. Acesso em: 24 set. 2011.

NAKAMURA, M.; KAKASUMI, T.; MINAGAWA, Y.; YOSHIZAWA, T. *Maytenus ilicifolia* extracts, especially quercetin-3-O-glucoside, as analgesic and anti-inflammatory agents. **Japan Kokal Tokkyo Koho**, v. 96, p. 981,1994.

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: 29 ago. 2011.

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: 1º ago. 2011.

NEGRI, M. L. S.; POSSAMAI, J. C.; NAKASHIMA, T. Atividade antioxidante das folhas de espinheira-santa – *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss., secas em diferentes temperaturas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 2b, p. 553-556, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v19n2b/a07v192b.pdf>>. Acesso em: 7 set. 2011.

NOSSAK, A. C.; YARIWAKE, J. H.; BACCHI, E. M.; CAMPANA FILHO, S. P.; FERNANDES, J. B.; GUIMARÃES, L. F. L. HPLC-UV and LC-MS Analysis of Quinonemethides Triterpenes in Hydroalcoholic Extracts of “espinheira-santa” (*Maytenus ilicifolia* Martius, Celastraceae) leaves. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 15, n. 4, p. 582-586, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-50532004000400022>. Acesso em: 6 set. 2011.

OLIVEIRA, F. de; AKISUE, G.; AKISUE, M. K. **Farmacognosia**. São Paulo: Atheneu, 2005. p. 412.

OLIVEIRA, M. G. M.; CARLINI, E. A. Efeitos farmacológicos da administração aguda da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). In: CARLINI, E. A. (Coord.). **Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras (*Maytenus ilicifolia* “espinheira-santa” e outras)**. Brasília: Ceme/Afip, 1988. p. 37-48.

PERECIN, M. B.; STEENBOCK, W.; REIS, M. S. Genética de populações de espinheira-santa. In: REIS, M. S.; SILVA, S. R. (Org.). **Conservação e uso sustentável de plantas medicinais e aromáticas: *Maytenus spp.*, espinheira-santa**. Brasília: Ibama, 2004. p. 115.

PESSUTO, M. B. **Análise fitoquímica de extratos de folhas de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. e avaliação do potencial antioxidante.** 2006. 104 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2006.

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, n. 2, p. 412-416, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/qn/v32n2/v32n2a27.pdf>>. Acesso em: 2 set. 2011.

PORTILLO, A.; VILA, R.; FREIXA, B.; ADZET, T.; CAÑIGUERAL, S. Antifungal activity of Paraguayan plants used traditional medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 76, n. 1, p. 93-98, 2001. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874101002148>>. Acesso em: 3 set. 2011.

QUEIROGA, C. L.; BARBIERI, G. A.; GALIETA, M. X.; KÖHN, L.; RUIZ, A. L.; MONTANARI JUNIOR, I.; SILVA, C. C.; RIVEROS, J. M.; EBERLIN, M. N.; CARVALHO, J. E. Avaliação do potencial anticâncer de fração ativa antiulcerogênica de *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA, 30., 2007, Águas de Lindoia.

QUEIROGA, C. L.; SILVA, G. F.; DIAS, P. C.; POSSENTI, A.; CARVALHO, J. E. Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3 β -ol and friedelin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 72, n. 3, p. 465-468, 2000. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874100002373>>. Acesso em: 6 set. 2011.

RATTMANN, Y. D.; CIPRIANI, T. R.; SASSAKI, G. L.; IACOMINI, M.; RIECK, L.; MARQUES, M. C. A.; SILVA-SANTOS, J. E. Nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by extractive solutions and fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart ex Reissek (Celastraceae) leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 104, n. 3, p.385-391, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874105006549>>. Acesso em: 23 set. 2011.

ROBARDS, K. Strategies for the determination of bioactive phenols in plants, fruits and vegetables. **Journal of Chromatography A**, v. 1000, n. 1-2, p. 657-691, 2003. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002196730300058X>>. Acesso em: 6 set. 2011.

ROBBERS, J. E.; SPEEDIE, M. K.; TYLER, V. E. **Farmacognosia: biotecnologia.** São Paulo: Premier, 1997. p. 157-160.

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, V. A. F. F. M.; SANTOS, D. P.; CASTRO-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**, v. 15, n. 10, p. 6956-6973, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20938406>>. Acesso em: 3 set. 2011.

SILVA, M. A. A. **Avaliação nutricional da silagem da raiz de mandioca contendo ou não soja integral para suínos**, 2006. 85 f. Dissertação (Doutorado em Zootecnia), Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 2006. Disponível em: <<http://www.ppz.uem.br/producao/getdoc.php?id=66>>. Acesso em: 2 set. 2011.

SINGH, B.; DUBEY, M. M. Estimation of triterpenoids from *Heliotropium maifolium* Kohen ex Retz *in vivo* and *in vitro*: antimicrobial screening. **Phytotherapy Research**, v. 15, n. 3, p. 231-234, 2001. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ptr.759/abstract;jsessionid=04D17CBFA110118C98790D4F6EB1641D.do2to2>>. Acesso em: 5 set. 2011

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: 3 set. 2011.

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: 9 set. 2011.

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, R.; OLIVEIRA, W. P. Evaluation of the antiulcer activity of a dry extract of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. produced by a jet spouted bed dryer. **Pharmazie**, v. 58, p. 573-576, 2003.

TIBERTI, L. A.; YARIWAKE, J. H.; NDJOKO, K.; HOSTETTMANN, K. Identification of flavonols in leaves of *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium* (Celastraceae) by LC/UV/MS analysis. **Journal of Chromatography B**, v. 846, n. 1-2, p. 378-384, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1570023206007562>>. Acesso em: 4 set. 2011.

VELLOSA, J. C. R.; KHALIL, N. M.; FORMENTON, V. A. F.; XIMENES, V. F.; FONSECA, L. M.; FURLAN, M.; BRUNETTI, I. L.; OLIVEIRA, O. M. M. F. Antioxidant activity of *Maytenus ilicifolia* root bark. **Fitoterapia**, v. 77, n. 3, p. 243-244, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0367326X06000451>>. Acesso em: 8 set. 2011

YARIWAKE, J. H.; LANÇAS, F. M.; CAPPELARO, E. A.; VASCONCELOS, E. C.; TIBERTI, L. A.; PEREIRA, A. M. S.; FRANCA, S. C. Variabilidade sazonal de constituintes químicos (triterpenos, flavonóides e polifenóis) das folhas de *Maytenus aquifolium* Mart. (Celastraceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, João Pessoa, v. 15, n. 2, p. 162-168, abr./jun. 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v15n2/v15n2a16.pdf>>. Acesso em: 4. ago. 2011.

ZUANAZZI, J. A. S.; MONTANHA, J. A. Flavonoides. 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. 23. p. 577-614.

ZHU, N.; SHARAPIN, N.; ZHANG, J. Three glucosides from *Maytenus ilicifolia*. **Phytochemistry**, v. 47, n. 2, p. 265-268, 1998. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031942297005621>>. Acesso em: 4 set. 2011.