



ESPINHEIRA SANTA UM MODELO DE ESTUDO

**Ricardo Tabach – CEBRID
Joaquim Mauricio Duarte Almeida – UFSJ
Simpósio Fitoterapia no SUS
2017**

Espinheira santa

Maytenus ilicifolia Mart ex Reiss (Celastraceae)



Magalhães (2002)

- NOMES POPULARES:

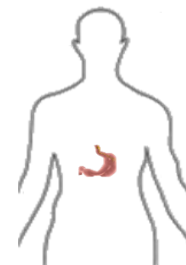
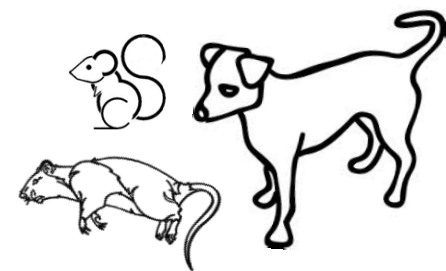
cancerosa, cancorosa, sombra de touro, espinheira divina, espinheira santa

- USO POPULAR:

anti-ulcerogênico, hiper acidez, dispepsias funcionais

Maytenus ilicifolia

- Espinheira Santa: porque pode ser considerada como um modelo de estudo?
- Informações etnofarmacológicas
- Estudos pré-clínicos
- Estudos clínicos



Maytenus ilicifolia: um pouco de história

- *“ a espinheira santa é analgésica, desinfetante, tonificante e cicatrizante. Nas gastralgias, acalma rapidamente a dor. Nas doenças lesionais do estômago – na gastrite crônica, na úlcera por exemplo – gasta o medicamento o maior prazo para as preparações, mas as melhoras se fazem sentir rapidamente. É tonificante, por que reintegra às suas funções o estômago dos dyspépticos, os hypotônicos e o intestino dos antônicos constipados. É porém cicatrizante, porque cicatriza as feridas. Desde a simples perturbação funcional às lesões da mucosa, o medicamento tem decidida ação curativa”*
- Comunicado do Dr Aloisio França à Sociedade de Medicina do Paraná - 1922

Maytenus ilicifolia: um pouco de história

- *Década de 20/30*: registros dos primeiros estudos (Silva Araújo e Lucas, 1930)
- *Indicações populares* → perturbações gastro-intestinais: hiperacidez, úlceras gástricas e duodenais, dispepsias funcionais.

Maytenus ilicifolia: um pouco de história

- Hoehne (1939)
- Stelffeld, 1954
- Bernardi & Wasicky, 1959
- Pereira e Campos, 1960
- Zelger, 1981
- Simões e col, 1986

***Maytenus ilicifolia*: um pouco de história**

- **Mato Grosso:** populações tradicionais (Van den Berg, 1980)
 - Parte utilizada: folhas e raízes
 - Indicações: anti-cancerígena, antiinflamatória e úlcera estomacal
- **Mato Grosso do Sul:** conhecedores de plantas medicinais (Van den Berg & Silva 1988)
 - Parte utilizada: folhas e raízes (chás)
 - Indicações: depurativo do sangue e infecções

***Maytenus ilicifolia*: etnofarmacologia**

- **Vale do Ribeira:** extratores de plantas medicinais (Born, 2000)

Parte utilizada: folhas

- indicações: tratamento de úlceras

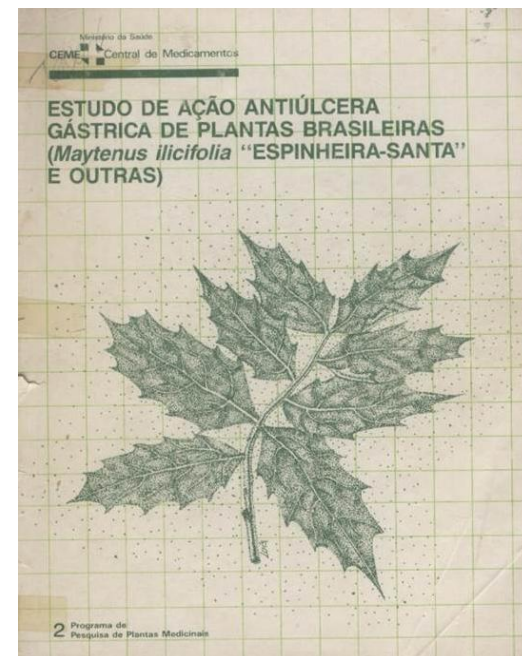
- **Países Sul Americanos:** anti-cancerígena, contraceptiva, cicatrizante, analgésica, antiasmática, emenagoga e anti-séptica (Gupta, 1995; Montanari *et al*, 1998).

Maytenus ilicifolia: estudos pré-clínicos

- 1980-1990: PESQUISA COM A PLANTA
- utilização de um abafado da ES
- *Estudos farmacológicos e toxicológicos pré-clínicos*
- marcante ação anti-úlceras

CEBRID X CEME 1988

- Carlini, E.A. & Braz, S. - Efeito protetor do liofilizado obtido do abafado de *Maytenus* sp (Espinheira-santa) contra a úlcera gástrica experimental em ratos. 21-35.
- Oliveira, M.G.M. & Carlini, E.A. - Efeitos farmacológicos da administração aguda da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). 37-48.
- Carlini, E. A.; Macaubas, C. I. P.; Oliveira, M.G.M.; Barbosa, V.P.- Toxicologia pré-clínica da Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). 49-66.
- Carlini, E. A. & Frochtengarten, M. L. - Toxicologia Clínica (Fase I) da Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). 67-73.
- Geocze, S.; Vilela, M.P.; Chaves, B.D.R.; Ferrari, A.P.; Carlini, E.A. - Tratamento de pacientes portadores com dispepsia alta ou úlcera péptica com preparações de Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). 75-87.



Journal of Ethnopharmacology, 34 (1991) 29–41
Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd.

29

Pharmacologic and toxicologic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals

Maria Gabriela M. Oliveira, Maristela Goldnadel Monteiro, Claudia Macaúbas, Valéria Pereira Barbosa and E.A. Carlini

Department of Psychobiology, Escola Paulista de Medicina, Rua Botucatu 862, 1º andar, C.P. 20399, CEP 04034, São Paulo, SP (Brazil)

(Accepted February 20, 1991)

Journal of Ethnopharmacology, 34 (1991) 21–27
Elsevier Scientific Publishers Ireland Ltd.

21

Antiulcerogenic effects of two *Maytenus* species in laboratory animals

Maria Lucia Oliveira Souza-Formigoni, Maria Gabriela M. Oliveira, Maristela Goldnadel Monteiro, Nylson Gomes da Silveira-Filho, Sandra Braz and E.A. Carlini

Department of Psychobiology, Escola Paulista de Medicina, Rua Botucatu 862, 1º andar, C.P. 20399, CEP 04034, São Paulo, SP (Brazil)

Departamento de Psicobiologia¹, Universidade Federal de São Paulo, and Laboratório de Processos Farmacêuticos², Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

Evaluation of the anti-ulcerogenic activity of a dry extract of *Maytenus ilicifolia* Martius ex. Reiss produced by a jet spouted bed dryer

R. TABACH¹, W. P. OLIVEIRA²

Received January 7, 2003, accepted February 5, 2003

*Prof. Dr. Wanderley Pereira de Oliveira, Laboratório de Processos Farmacêuticos, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Avenida do Café S.J.N. – Bairro Monte Alegre, 14040-903 – Ribeirão Preto – SP, Brazil
wpoliv@fcfrp.usp.br*

Pharmazie 58: 573–576 (2003)

Maytenus ilicifolia: patente japonesa

ADENDO 1

L# ANSWER 4 OF 6 WPINDEX COPYRIGHT 1997 DERWENT INFORMATION LTD

AN 96-306480 [31] WPINDEX

TI Antiulcer agent for e.g. oral admin - comprises alcohol extract of *Maytenus ilicifolia*.

DC B04

PA (NIMF) NIPPON MEKTRON KK

PI JP 08133982 A 960528 (9631)* 4 pp A61K035-78

ADT JP 08133982 A JP 94-295547 941104

PRAI JP 94-295547 941104

IC ICM A61K035-78

AB JP08133982 A UPAB: 960808

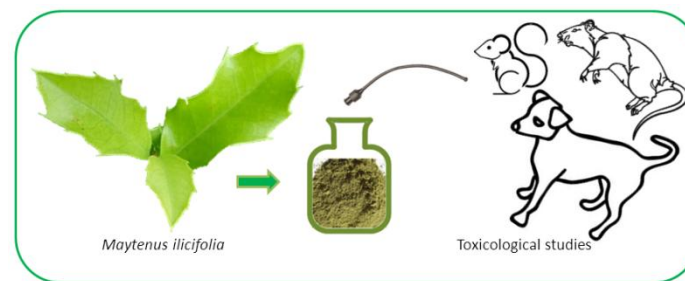
Agent comprises alcohol extract of *Maytenus ilicifolia*. Dosage is about 0.1-200 mg/kg, oral and parenteral admin. *Maytenus ilicifolia*, a *Celastraceae* Brazilian folk medicine, is extracted with alcohol (e.g. MeOH, EtOH and n-BuOH) and used to prepare pharmaceutical preps. (e.g. oral and parenteral, including injections and nasal preps.)

ADVANTAGE: stimulation of defensive factor with low toxicity without adverse reactions.

In an example, in 30 L of hot MeOH, 3.2 kg of dried *Maytenus ilicifolia* was extracted twice and evaporated to give 153.3 g of extract.

The extract was partitioned with CHCl₃ and water. The aq. layer was purified with an ion exchange resin column chromatography with various eluents. MeOH eluate showed antiulcer effect against HCl-EtOH induced gastric ulcer in rat at ratios of 0.06 +/- 0.03 at a dose of 250 mg/kg and 3.62 +/- 2.31 at a dose of 125 mg/kg. While corresp. rate with cetraxata was 2.35 +/- 0.67 and 1.24 +/- 0.45, respectively.

PHYTOTHERAPY RESEARCH
Phytother. Res. (2017)
 Published online in Wiley Online Library
 (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ptr.5818



Pharmacological and Toxicological Study of *Maytenus ilicifolia* Leaf Extract. Part I – Preclinical Studies

Ricardo Tabach,^{1,4*} Joaquim M. Duarte-Almeida^{1,3*}  and Elisaldo A. Carlini^{1,2}

¹Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (Cebrid), Departamento de Medicina Preventiva, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, Brazil

²Programa de Pós Graduação em Biologia Química, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP (Diadema Campus), Diadema, Brazil

³Laboratório de Fitoquímica e Produtos Naturais, Universidade Federal de São João del Rei, UFSJ, São João del Rei, Brazil

⁴Universidade de Santo Amaro, UNISA, São Paulo, Brazil

One of the Brazilian medicinal plants most cited in ethnopharmacological surveys for the treatment of ulcers and gastric diseases was evaluated for its efficacy and toxicity. *Maytenus ilicifolia* leaf extract (MIE) was acutely and chronically (180 days) administered to rats, mice, and dogs. Acute tests were antiulcer effect and toxicological trials (observational pharmacological screening, LD50, motor coordination, sleeping time and motor activity). Chronic tests were the following: weight gain/loss and behavioral parameters in rats and mice; estrus cycle, effects on fertility, and teratogenic studies in rats and mutagenic features in mice, in addition to the Ames and micronucleus test. The following parameters were assessed in dogs: weight gain/loss, general physical conditions, water/food consumption, and anatomopathological examination of the organs subsequent to the 180-day treatment. The results showed a clear antiulcer activity for MIE from 70 mg/kg and an absence of toxicological effects in the three animal species, even if given in high doses or over a long period. The present results confirm the antiulcer property and absence of toxicological effects in three animal species of MIE, which is in line with its current popular medicinal use. Copyright © 2017 John Wiley & Sons, Ltd.

PHYTOTHERAPY RESEARCH

Phytother. Res. (2017)

Published online in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ptr.5816



Pharmacological and Toxicological Study of *Maytenus ilicifolia* Leaf Extract Part II—Clinical Study (Phase I)

Ricardo Tabach,^{1,4*} Joaquim M. Duarte-Almeida^{1,3*}  and E.A. Carlini^{1,2}

¹Centro Brasileiro de Informações sobre Drogas Psicotrópicas (Cebrid)—Departamento de Medicina Preventiva, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, Brazil

²Programa de Pós Graduação em Biologia Química, Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP (Diadema Campus), São Paulo, Brazil

³Laboratório de Fitoquímica e Produtos Naturais, Universidade Federal de São João del Rei, UFSJ, São Paulo, Brazil

⁴Universidade de Santo Amaro, UNISA, São Paulo, Brazil

Maytenus ilicifolia is a plant widely used in South American folk medicine as an effective anti-dyspeptic agent, and the aim of this study was to evaluate their clinical and toxicological effects in healthy volunteers in order to establish its maximum safe dose. We selected 24 volunteers (12 women and 12 men) between 20 and 40 years of age and put them through clinical/laboratory screening and testing to ascertain their psychomotor functions (simple visual reaction, speed and accuracy, finger tapping tests). *M. ilicifolia* tablets were administered in increasing weekly dosages, from an initial dose of 100 mg to a final dose of 2000 mg. The volunteers' clinical and biochemical profiles and psychomotor functions were evaluated weekly, and they also completed a questionnaire about any adverse reactions. All subjects completed the study without significant changes in the evaluated parameters. The most cited adverse reactions were xerostomia (dry mouth syndrome) (16.7%) and polyuria (20.8%), with reversal of these symptoms without any intervention during the study. The clinical Phase I study showed that the administration of up to 2000 mg of the extract was well tolerated, with few changes in biochemical, hematological or psychomotor function parameters, and no significant adverse reactions. Copyright

Maytenus ilicifolia: estado da arte

🌿 Caminho percorrido \Rightarrow uso e o conhecimento a respeito da planta, partindo da **indicação popular**, e mencionando itens como:

- Distribuição geográfica
- Caracterização anatômica
- Plantio e comercialização
- Perfil fitoquímico / farmacologia
- Estudos pré-clínicos e clínicos
- Mecanismos de ação

🌿 E finalizando com o medicamento.

Medicamentos fitoterápicos no SUS



Isoflavona de soja



valeriana



Espinheira santa





Farmacopeia brasileira 5^a ed.

ESPINHEIRA SANTA Maytenis folium

Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek – CELASTRACEAE ; 09912

A droga vegetal é constituída pelas folhas secas da espécie, contendo no mínimo, 2,0 % de taninos totais, expressos em pirogalol (C₆H₆O₂; 126,11), dos quais no mínimo 2,8 mg/g equivalem a epicatequina (C₁₅H₁₄O₆; 290,3).

CARACTERÍSTICAS

Características organolépticas. As folhas secas são inodoras, levemente amargas e adstringentes.

DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA

Folhas simples, inteiras, de formato oval-lanceolado quando jovens, passando a elíptico-lanceolado com o amadurecimento. Lâmina com 2,1 cm a 9,0 cm (raramente até 15,0 cm) de comprimento, e 1,0 cm a 3,1 cm (raramente até 7,0 cm) de largura, coriáceas a subcoriáceas, glabras, com ápice mucronado, base aguda a obtusa, penínervias, com nervura principal proeminente na face abaxial. A nervação é do tipo craspedódroma mista, com nervuras secundárias partindo em ângulo agudo em relação à principal, terminando na margem da lâmina, ou ramificando-se nas proximidades dela, ou ainda seguindo em direção à margem, onde se reúnem com a superior subsequente, formando arcos. Na margem foliar, tanto as nervuras secundárias quanto as que delas partem, unem-se com a nervura marginal, formando projeções pontiagudas, de 9 a 14 unidades por folha, dispostas mais frequentemente, na metade apical da lâmina. As aréolas são predominantemente retangulares, com terminações ramificadas. Pecíolo curto, com 0,2 cm a 0,5 cm de comprimento. Nas amostras secas, a face adaxial do limbo mostra-se relativamente mais escura que a abaxial, esbranquiçada.

926 Farmacopeia Brasileira, 5ª edição

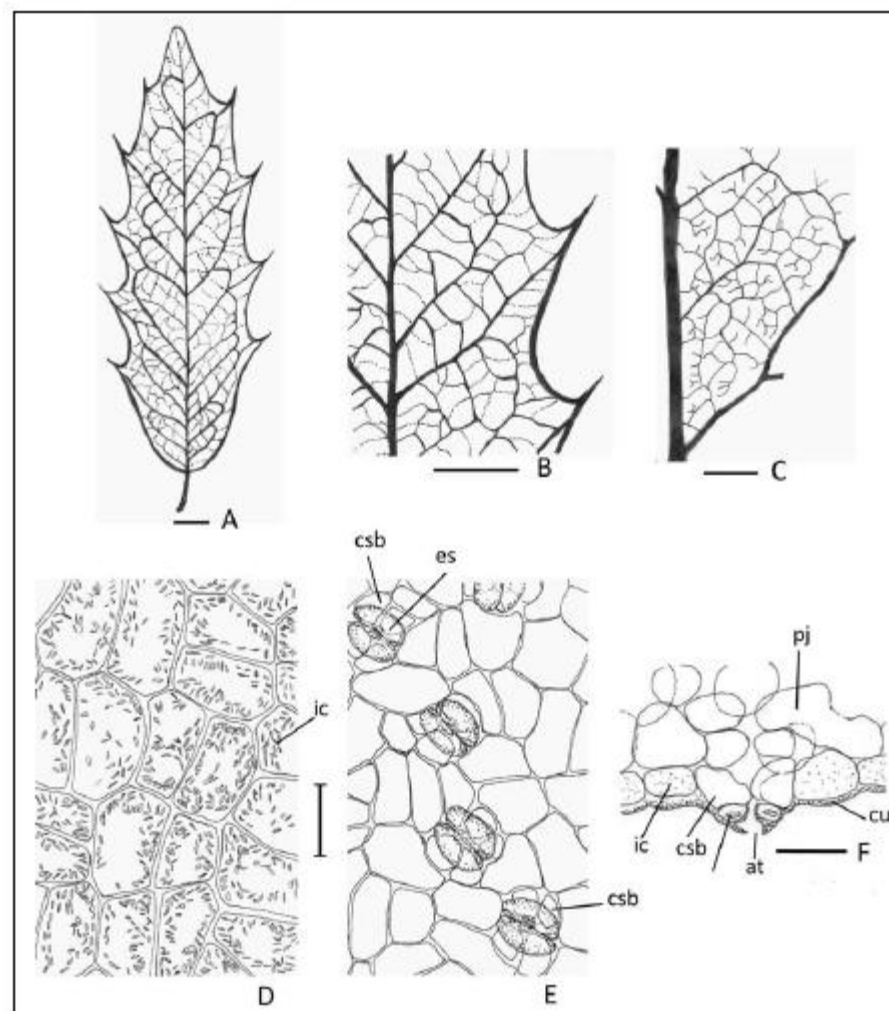


Figura 1 – Aspectos macroscópicos e microscópicos em *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek

66 *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek e *Maytenus aquifolia* Mart.

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) Suspende 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

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



Consumo médio de cápsulas para distúrbios gástricos Secretaria Municipal de Saúde – Prefeitura de São Paulo

	mês	ano
omeprazol	20.177.250	242.127.000
espinheira santa	250.000	3.000.000

Fonte: Ata De Registro de Preço Nº 337/2015-SMS-G - PMSP

Considerações finais

- **Planejamento na distribuição**
- **Divulgação entre prescritores/pacientes**
- **Capacitação dos prescritores**





Obrigado

rta Bach@unifesp.br
maudall@ufs.j.edu.br

