

MONTEVERDIA ILICIFOLIA: UM PROTETOR GÁSTRICO

Mateus Roviero da Silva¹
Gabriel Alencar Manzotti²
Simone Schenkel Scheid³
Wilsandrei Cella⁴
Zilda Cristiani Gazim⁵
Suelen Pereira Ruiz⁶
Juliana Silveira do Valle⁷
Maria Graciela Iecher Faria⁸

SILVA, M. R. da.; MANZOTTI, G. A.; SCHEID, S. S.; CELLA, W.; GAZIM, Z. C.; RUIZ, S. P.; VALLE, J. S. do.; FARIA, M. G. I. *Monteverdia ilicifolia*: um protetor gástrico. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. Umuarama. v. 26, n. 3, p. 1248-1266, set./dez. 2022.

RESUMO: *Monteverdia ilicifolia*, conhecida popularmente como espinheira-santa, é uma planta da família Celastraceae de relevante ação terapêutica devido às suas propriedades medicinais, principalmente a sua atividade gastroprotetora, possuindo efeitos comprovados sobre acidez e úlceras estomacais. Desta forma o objetivo deste trabalho foi encontrar na literatura evidências para o uso terapêutico da *M. ilicifolia*, como uma alternativa frente aos fármacos sintéticos disponíveis na indústria farmacêutica voltados para o tratamento de problemas estomacais. Foi utilizado no presente trabalho a base de dados Google acadêmico. Os distúrbios estomacais afetam milhares de pessoas, influenciando de forma negativa na qualidade de vida da população e gerando prejuízos ao sistema de saúde. Os fármacos com atividade sobre a secreção da acidez gástrica são as medicações mais prescritas para essas enfermidades, destacando-se os antagonistas do receptor H₂ de histamina e os inibidores da bomba de prótons, amplamente utilizados para o tratamento de úlceras e gastrite. Com o tempo, esses medicamentos passaram a ser indiscriminadamente utilizados, prática que põem em risco a saúde íntegra dos pacientes, mediante aos diversos efeitos adversos que esses medicamentos podem causar. As plantas medicinais têm sido aplicadas na terapia de diversas doenças em toda a história da humanidade. Nesse contexto, a espinheira-santa surge como uma alternativa segura e eficaz para a prevenção e tratamento dessas patologias. Dentre os compostos bioativos que podem

DOI: [10.25110/arqsaude.v26i3.20229006](https://doi.org/10.25110/arqsaude.v26i3.20229006)

¹Discente do curso de graduação em Farmácia. Universidade Paranaense (UNIPAR) – Umuarama.

E-mail: mateus.202780@edu.unipar.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0534-9706>

² Discente do curso de graduação em Farmácia. Universidade Paranaense (UNIPAR) – Umuarama.

E-mail: g.manzotti@edu.unipar.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6795-0444>

³ Mestre em Biotecnologia Aplicada à Agricultura e discente do programa de Pós-graduação em Biotecnologia Aplicada a Agricultura pela Universidade Paranaense (UNIPAR) - Umuarama. E-mail: simone.scheid@edu.unipar.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8219-5379>

⁴ Mestre em Ciências da Saúde Pública e discente do programa de Pós-graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos pela Universidade Paranaense (UNIPAR) - Umuarama. E-mail: w.cella@edu.unipar.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8107-3062>

⁵ Doutora em Ciências Farmacêuticas e docente do programa de Pós-graduação em Biotecnologia Aplicada a Agricultura e Programa de Pós-graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos pela Universidade Paranaense (UNIPAR) – Umuarama. E-mail: cristianigazim@prof.unipar.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0392-5976>

⁶ Doutora em Ciências de Alimentos e docente do programa de Pós-graduação em Biotecnologia Aplicada a Agricultura pela Universidade Paranaense (UNIPAR) - Umuarama. E-mail: suelenruiz@prof.unipar.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1094-174X>

⁷ Doutora em Processos Biotecnológicos e docente do programa de Pós-graduação em Biotecnologia Aplicada a Agricultura e Programa de Pós-graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos pela Universidade Paranaense (UNIPAR) - Umuarama. E-mail: jvalle@prof.unipar.br Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9463-5378>

⁸ Doutora em Biotecnologia Aplicada à Agricultura e docente do programa de Pós-graduação em Biotecnologia Aplicada a Agricultura pela Universidade Paranaense (UNIPAR) - Umuarama. E-mail: gracielaiecher@prof.unipar.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-5363-2894>

desempenhar a atividade gastroprotetora, destacam-se os taninos, triterpenos e flavonóides. Os estudos analisados demonstram que a *M. ilicifolia* possui relevante ação terapêutica, com potencial para substituir os fármacos usualmente empregados no tratamento de úlceras e gastrite.

PALAVRAS-CHAVE: Espinheira-santa; Gastroprotetor; Polifenóis.

MONTEVERDIA ILICIFOLIA: A GASTRIC PROTECTOR

ABSTRACT: The *Monteverdia ilicifolia*, popularly known as espinheira-santa, is a plant of the Celastraceae's family with relevant therapeutic action due to its medicinal properties, mainly its gastroprotective activity, and possesses proven effects on acidity and stomach ulcers. The aim of this work was to find in the literature evidence for the therapeutic use of *M. ilicifolia*, as an alternative to the synthetic drugs available in the pharmaceutical industry for the treatment of stomach problems. The academic Google database was used in this work. Stomach disorders affect thousands of people, negatively influencing the population's quality of life and causing damage to the health system. The drugs with activity on gastric acid secretion are the most prescribed medications for these diseases, especially histamine H2 receptor antagonists and proton pump inhibitors, widely used for the treatment of ulcers and gastritis. Over time, these drugs began to be used indiscriminately, a practice that jeopardizes the health of patients, due to the various adverse effects that these drugs can cause. Medicinal plants have been applied in the therapy of various diseases throughout human history. In this context, the espinheira-santa emerges as a safe and effective alternative for the prevention and treatment of these pathologies. Among the bioactive compounds that can perform a gastroprotective activity, tannins, triterpenes, and flavonoids stand out. The analyzed studies demonstrate that *M. ilicifolia* has relevant therapeutic action, with the potential to replace the drugs usually used in the treatment of ulcers and gastritis.

KEYWORDS: Espinheira-santa; Gastroprotection; Polyphenols.

MONTEVERDIA ILICIFOLIA: PROTECTOR GÁSTRICO.

RESUMEN: *Monteverdia ilicifolia*, conocida popularmente como espinheira-santa, es una planta de la familia Celastraceae de relevante acción terapéutica por sus propiedades medicinales, principalmente su actividad gastroprotectora, con efectos probados sobre la acidez y las úlceras estomacales. Así, el objetivo de este trabajo fue encontrar evidencia en la literatura para el uso terapéutico de *M. ilicifolia*, como alternativa a las drogas sintéticas disponibles en la industria farmacéutica destinadas al tratamiento de problemas estomacales. En este trabajo se utilizó la base de datos académica de Google. Los trastornos estomacales afectan a miles de personas, influyendo negativamente en la calidad de vida de la población y provocando daños en el sistema de salud. Los fármacos con actividad sobre la secreción ácida gástrica son los más prescritos para estas enfermedades, especialmente los antagonistas de los receptores H2 de histamina y los inhibidores de la bomba de protones, muy utilizados para el tratamiento de úlceras y gastritis. Con el tiempo, estos medicamentos comenzaron a utilizarse de forma indiscriminada, práctica que pone en riesgo la salud de los pacientes, debido a los diversos efectos adversos que estos fármacos pueden ocasionar. Las plantas medicinales se han aplicado en la terapia de diversas enfermedades a lo largo de la historia humana. En este contexto, la espinheira-santa surge como una alternativa segura y eficaz para la prevención y el tratamiento de estas patologías. Entre los compuestos bioactivos que pueden realizar actividad gastroprotectora destacan los taninos, los triterpenos y los flavonoides. Los estudios analizados demuestran que *M. ilicifolia* tiene una acción terapéutica relevante, con potencial para reemplazar los fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento de úlceras y gastritis.

PALABRAS CLAVE: Espinheira-santa; Gastroprotector; Polifenoles.

1. INTRODUÇÃO

Os problemas estomacais apresentam alta prevalência dentre a população, causando cotidianamente diversas limitações, o que impacta negativamente na qualidade de vida, além de representarem um prejuízo ao sistema de saúde (LOMBARDO, 2021). O estômago secreta diariamente cerca de 2,5 litros de suco gástrico, sendo essa produção fundamental para promoção da digestão proteolítica dos alimentos, absorção de nutrientes e eliminação de agentes patógenos, há uma série de mecanismos secretores e protetores que colaboram para garantir a integridade da mucosa gástrica, tais como: ácido clorídrico, pepsina e fator intrínseco, além de bicarbonato e muco, estimulados por prostaglandinas, contudo fatores exógenos como alcoolismo, tabagismo e anti-inflamatórios podem romper essas barreiras protetoras no estômago, causando um desequilíbrio desses mecanismos homeostáticos, tendo ligação com o desenvolvimentos de patologias como úlcera péptica e gastrite, caracterizadas por feridas ou inflamação da parede estomacal, respectivamente (RANG, DALE, 2016).

Os moduladores da acidez gástrica são as principais profilaxias para o tratamento dessas doenças, sendo uma prática frequentemente aplicada dentro das unidades de terapia intensiva e fora dela, representados pela classe dos antagonistas do receptor H₂ e dos inibidores da bomba de prótons. Os antagonistas do receptor H₂ atuam na ligação do receptor de histamina na célula parietal para inibir a secreção gástrica, resultando no aumento do pH gástrico, enquanto os inibidores da bomba de prótons bloqueiam a secreção ácida se ligando irreversivelmente a bomba H⁺/K⁺ ATPase localizada na célula parietal, ocasionando também o aumento do pH do suco gástrico (CHAVES; NIVIA, 2015). Desde a introdução no mercado, os antagonistas do receptor H₂ têm levantado preocupações em relação aos seus efeitos adversos devido ao potencial de supressão ácida, incluindo hipersecreção ácida por rebote, má absorção de vitaminas, hipergastrinemia, ginecomastia, galactorreia e perda de libido em uso por períodos prolongados, além dos mais comuns como diarreia ou constipação, tonturas, vômitos e cefaleia, outro fator importante se dá pelas interações medicamentosas envolvendo essa classe, influenciando na absorção de inúmeros fármacos (SCHUBERT, 2010; SANTOS; RAO, 2016)

Ao passar dos anos a utilização dos inibidores da bomba de prótons passou a acontecer de forma indiscriminada, seja por prescrição de tratamentos além do recomendado, para prevenção de aparecimento de sintomas digestivos provenientes da utilização de outros medicamentos ou mesmo pela automedicação, o que contribuiu para essa classe se tornar uma das mais utilizadas no mundo (MORSCHER; MAFRA; EDUARDO, 2018). O uso prolongado tem se tornado cada vez mais comum, porém muitas vezes sem as indicações e orientações necessárias, levando ao desconhecimento dos efeitos adversos importantes causados por essa prática que tem gerado preocupação na atenção primária como: deficiências nutricionais (vitamina B12, ferro),

hipomagnesemia, hipergastrinemia, infecções entéricas por *Clostridium difficile*, síndrome da hipersecreção ácida por rebote, maior propensão a fraturas ósseas e osteoporose, maior suscetibilidade a pneumonia, além de apresentar interações com diversas classes de medicamentos (SHEEN; TRIADAFILOUPOS, 2011)

As plantas medicinais têm sido uma importante alternativa para terapêutica de inúmeras doenças, representando uma fonte diversificada de matérias primas para descobertas farmacêuticas, apresentam grande potencial terapêutico devido a abundância de princípios ativos, baixo custo de produção, fácil acesso e ainda, de relatar poucos efeitos colaterais relacionados ao uso, desempenhando papel relevante no dia-a-dia de muitas pessoas (BARROS *et al.*, 2021). *Monteverdia ilicifolia*, conhecida popularmente como espinheira-santa - em alusão as suas folhas com extremidades pontiagudas e suas propriedades terapêuticas - é uma das plantas medicinais brasileiras mais citadas nas literaturas etnofarmacológicas destinada ao tratamento de distúrbios gástricos como úlceras e gastrite, cujo possui ação comprovada pelo Ministério da Saúde e registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (OLIVEIRA; BARROS; LIMA, 2022)

A espinheira-santa pode ser utilizada para tratamento de diversas doenças, devido ao baixo risco de efeitos colaterais e toxicidade, além da grande variedade de metabólitos presentes na planta, culminando em propriedades anti-inflamatórias, analgésica, antisséptica, antineoplásica, antioxidante, antimicrobiana, antiprotozoária, antiespasmódica, cicatrizante e principalmente antiulcerogênica (JESUS; CUNHA, 2012). De acordo com Mariño *et al.* (2019) a atividade gastroprotetora está associada especialmente à presença de polifenóis (taninos e flavonóides) e triterpenos, atuando em sinergia para exercer esse efeito, ou seja, ação medicamentosa é proveniente da interação entre esses compostos. Assim, o objetivo deste trabalho é relatar as atividades farmacológicas dos constituintes químicos da espinheira-santa, analisando os benefícios em tratamentos de úlceras e gastrite como uma alternativa às terapêuticas convencionais.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A breve revisão foi realizada a partir de artigos indexados entre 2010 e 2022 em bibliotecas virtuais internacionais e o Google Acadêmico. Foram utilizados como descritores: *Monteverdia ilicifolia*, espinheira-santa, protetor gástrico e bioativos.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Doenças estomacais

As doenças estomacais são consideradas questões importantes de Saúde Pública, pois são frequentemente associadas a perda de qualidade de vida, improdutividade no trabalho, além dos gastos utilizados nos tratamentos de complicações oriundas desses problemas. A principal função do

estômago é promover a digestão, quando o alimento chega ao lúmen do estômago, o ácido clorídrico (HCl) é secretado pelas células parietais, com o estímulo da gastrina, ele transforma o pepsinogênio em pepsina, formando assim o suco gástrico, responsável por digerir proteínas e facilitar a absorção (WU, 2019). A integridade da mucosa gástrica é preservada devido a um equilíbrio entre os fatores agressivos endógenos, como ácido clorídrico, pepsina e ácidos biliares, exógenos, como álcool, tabagismo e drogas anti-inflamatórias; e uma série de mecanismos protetores, como fosfolipídios, prostaglandinas, barreira endotelial, angiogênese, além de mediadores endoteliais (SALAM, *et al.*, 2001).

O aumento excessivo de suco gástrico pode ocasionar problemas aos indivíduos, desencadeando os distúrbios estomacais (AZIZ, 2011). Dentre os mais comuns podemos destacar a gastrite e as úlceras pépticas. A gastrite é uma inflamação da mucosa do estômago com grande prevalência na população mundial, oriunda de presença de células inflamatórias que pode ser caracterizada como aguda, crônica ou bacteriana (AGUIAR *et al.*, 2002). As úlceras pépticas, também chamadas de gástricas, são erosões ou feridas no tecido que reveste o estômago devido à hipersecreção de ácido clorídrico e pepsina, sobrecarregando a capacidade da mucosa de se manter íntegra, afetando os componentes do tecido epitelial e conjuntivo, o que ocasiona a perda tecidual de determinada área (gastrointestinal) exposta ao suco gástrico (GRUN *et al.*, 2020; GOMÉZ; CORDERO, 2015). As úlceras são lesões crônicas encontradas no geralmente no duodeno e estômago, aparecem de maneira isoladas e medem em sua maioria menos de 4 cm de diâmetro de lesão na mucosa, se estendendo até dentro da submucosa (HERNANDES, 2010).

Nas últimas décadas, houve um aumento expressivo no uso de medicamentos relacionados ao desenvolvimento de gastrites e de úlceras, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), agentes antiplaquetários como ácidos acetilsalicílicos (AAS) e alguns inibidores seletivos da recaptção de serotonina (BARKUN; LEONTIADIS, 2010). Dentre os fatores causadores da doença estão o estresse, uso contínuo de anti-inflamatórios não esteroidais, fatores genéticos, fumo, má nutrição, abuso de álcool, infecção por *Helicobacter pylori*, além dos fatores endógenos que contribuem para o aparecimento dessas lesões (CALOU *et al.*, 2014)

Helicobacter pylori é uma bactéria gram negativa com capacidade de colonizar a mucosa gástrica e as células epiteliais. Considerada um patógeno que é capaz de produzir substâncias que neutralizam o ácido estomacal, permitindo então sua locomoção dentro do estômago até se encontrar com a mucosa estomacal onde a acidez é menos intensa (ÁLVARES *et al.*, 2006). É considerada uma infecção de alta prevalência entre os seres humanos, principalmente em países subdesenvolvidos, estima-se que cerca de metade da população mundial esteja infectada por *Helicobacter pylori* (NIEDERLE; MOREIRA, 2010). Até os dias de hoje não existe um planejamento terapêutico que forneça grande taxa de sucesso contra a infecção causada pela *H. pylori* porém compreendemos que

para cc. Uma alternativa que é a mais utilizada nos dias de hoje é o esquema tríplice, que é um método composto por um inibidor da bomba de prótons (omeprazol 20 mg), claritromicina 500 mg e amoxicilina 1.000 mg, duas vezes ao dia por 14 dias. Sendo assim, é de extrema importância cuidar de fatores etílicos, evitando a ingestão de bebidas alcoólicas que podem causar um rompimento na barreira da mucosa gástrica e facilitar a locomoção do patógeno presente, a fim de prevenir também eritemas e erosões. (VERGUEIRO *et al.*, 2008).

3.2 Tratamentos convencionais

A terapêutica atual para tratamento das principais doenças estomacais tem apresentado custo elevado, efeitos adversos, além de que a prevalência pode ser recorrente e os sintomas voltarem ao término do tratamento (BARROS *et al.*, 2021). Os principais estimulantes da secreção de ácido pelas células parietais são acetilcolina, histamina e gastrina que interagem com os receptores específicos localizados na membrana basolateral da célula parietal, promovendo a liberação controlada desse ácido (SCHUBERT, 2010). Segundo Rang e Dale (2016), a acetilcolina é um neurotransmissor liberado a partir de neurônios pós ganglionares, atua estimulando os receptores M3 muscarínicos presentes na superfície das células parietais. A histamina é o principal estimulador parácrino do ácido gástrico, sendo encontrada principalmente nas células enterocromafins similares, localizadas próximo às células parietais, proporcionando a liberação basal constante de histamina, que é mediada pelo por meio dos receptores H2 (CIENFUEGOS, 2010) A gastrina é secretada a partir das células G e estimula principalmente de forma indireta por meio por receptores colecistoquinina-2 (CCK-2), presentes nas células enterocromafins similares, estimulando a liberação de histamina (BARROS *et al.*, 2021). De acordo com Santos e Rao (2016) em níveis basais, a secreção de ácido gástrico é de 1-5 mEq/h, podendo chegar até 6-40 mEq/h, durante uma estimulação máxima. A bomba de prótons (H⁺ /K⁺ -ATPase) é uma enzima presente na membrana apical da célula parietal, sendo responsável pela excreção do ácido clorídrico pelas células parietais, essa produção ácida ocorre na troca de H⁺ e K⁺, processo que consome ATP. A compreensão da regulação da secreção do ácido gástrico, levou ao desenvolvimento de terapias com supressores de ácido, principalmente nas décadas de 70 e 80, com os antagonistas do receptor de histamina H2 e os inibidores da bomba de prótons, respectivamente; revolucionando o tratamento dos distúrbios relacionados a produção em excesso de ácido, como a úlcera péptica (SCHUBERT, 2010).

3.2.1 Antagonistas do receptor de histamina H2

Os antagonistas do receptor de histamina H2 são uma classe de medicamentos muito utilizados, seja de maneira isolada ou associados com outros fármacos, para tratamento de casos de hipersecreção de ácidos gástricos, podendo destacar na prática clínica a cimetidina, ranitidina,

famotidina e nizatidina (SANTOS; RAO, 2016). A respeito composição química desses três fármacos, vale ressaltar que são análogos da histamina, no caso da cimetidina ela mantém em sua estrutura o anel imidazólico da histamina, podendo ser substituído por furano para ranitidina ou então por um anel tiazol quando se produz a famotidina (MARANHÃO *et al.*, 1993). Esses agentes inibem de forma seletiva a secreção de ácido gástrico, bloqueando competitiva e reversivelmente a ligação da histamina aos receptores H₂ presentes na membrana basolateral das células parietais, de modo que reduz a concentração de íons de hidrogênio e o volume gástrico (HUANG; HUNT, 2001). Esse mecanismo culmina da redução da secreção gástrica e aumento do pH gástrico, o que leva esses fármacos a aumentar a concentração sérica de gastrina, além de diminuir a atividade péptica devido a limitação da capacidade de secretar pepsinogênio (SANTOS; RAO, 2016).

Os efeitos adversos mais comuns, relacionados a esses medicamentos, incluem diarreia, cefaleia, náuseas tonturas, dores musculares, alopecia e hipergastrinemia, ainda em pacientes com função renal comprometida, pode-se observar letargia, sonolência e confusão mental, além de poder provocar sintomas de galactorrêia na mulher e de ginecomastia no homem, devido ao aumento das concentrações séricas de prolactina (ARAI; GALLERANI, 2011; CHAVES; NIVIA, 2015). Outros efeitos indesejáveis importantes, que limitam o uso de antagonistas do receptor H₂, são hipersecreção de ácido por rebote, após cessar a administração do medicamento, além do rápido desenvolvimento de tolerância, que não pode ser contornado com o aumento de dose, pois essa prática não consegue atingir o mesmo efeito anti-secretor anteriormente constatado (HUANG; HUNT, 2001). Os estudos de Santos e Rao (2016) mostram que devido a elevação do pH gástrico, os bloqueadores H₂ têm características de interferir na absorção de outros fármacos, como por exemplo, a cimetidina diminui a absorção de cetoconazol, enquanto a metoclopramida pode limitar a absorção desses bloqueadores, inviabilizando o uso concomitante desses fármacos, por ser o protótipo mais antigo da classe, a cimetidina é quem apresenta mais interações medicamentosas e efeitos colaterais.

3.2.2 Inibidores da bomba de prótons (IBPs)

Os inibidores da bomba de prótons são os principais fármacos utilizados para o tratamento de distúrbios ácido-pépticos e cicatrização de úlceras, onde atuam por meio do bloqueio irreversível da enzima H⁺ /K⁺ -ATPase na superfície da secretora da célula parietal gástrica, o que resulta na supressão de ácido gástrico, sendo os representantes desse grupo o omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol, esomeprazol e dexlansoprazol (LIMA; FILHO, 2014). Derivados de benzimidazóis substituídos, têm estrutura base similares e não demonstram discrepâncias terapêuticas significativas, esse grupo atua como pró-fármacos, sendo necessária sua ativação em meio ácido, devido a característica de ser uma base fraca, se acumulam nos canalículos das células parietais, onde são convertidos e ativados para exercer seu efeito terapêutico (STEDMAN; BARCLAY, 2000). Esses

inibidores tem o objetivo de bloquear a secreção ácida no estômago, resultando no aumento do pH do suco gástrico, diferenciando de outros tratamentos pois inibem apenas a última etapa da produção do ácido gástrico independente da natureza do estímulo das células parietais, essa particularidade confere aos IBPs a primeira opção de tratamento (MORSCHER; MAFRA; EDUARDO, 2018). Diferente dos antagonistas do receptor de H₂, eles não apresentam o aspecto de tolerância devido a sua característica intrínseca de bloqueio, porém, os IBPs desenvolvem o mesmo mecanismo de hipersecreção por rebote, que pode ser explicado pela hipertrofia e hipersecreção das células parietais, podendo ocasionar sintomas como azia e dispepsia (CIENFUEGOS, 2010). Os efeitos adversos mais comuns observados em pacientes que utilizam essa classe são cefaleia, diarreia, dor abdominal, rash cutâneo, náuseas, constipação e flatulência (SANTOS; RAO, 2016). Ao cessar a inibição da produção de ácido gástrico oriunda de IBPs, o mecanismo que promove a formação ácida tende a se sobrecarregar e atuar de modo ainda mais intenso para compensar a baixa produção anterior, o que pode relacionar o uso prolongado de omeprazol com a proliferação de células e tumores carcinoides (BRAGA; SILVA; ADAMS, 2011). Nos últimos anos vem sendo observado o aumento da prescrição e uso indiscriminado desses medicamentos, além do uso prolongado, que segundo pesquisadores, podem acarretar no surgimento de vários efeitos adversos graves que implicam na perda de qualidade de vida do paciente (MORSCHER; MAFRA; EDUARDO, 2018). Essa redução na produção de ácido gástrico associada ao uso de IBPs podem cumular em uma série de alterações como: demência, devido a diminuição da absorção de vitamina B₁₂, que atua diretamente sobre o sistema nervoso; a má absorção de cálcio induz o risco de fraturas ósseas; susceptibilidade de infecções por *Clostridium difficile*, ocasionada por disbiose intestinal; pode ocorrer o crescimento de bactérias aeróbias no estômago, que posteriormente são capazes de colonizar o pulmão, com potencial de causar pneumonia, desenvolvimento de anemias devido à deficiência de ferro e vitamina B₁₂, além de estar relacionado com nefrite intersticial aguda, doença renal crônica e aguda (VAEZI; YANG; HOWDEN, 2017). Segundo Santos e Rao (2016) o fato dessas drogas em sua maioria serem metabolizadas no fígado pelas enzimas CYP2C19 e CYP3A4 do citocromo P450, desencadeia o risco de interação com outros fármacos, inibindo a metabolização hepática de fármacos como diazepam, fenitoína e varfarina, pela inibição competitiva do CYP2C19, entre outros fármacos, que podem ser inibidos ou potencializar as concentrações séricas dos IBPs, essa relação é mais observada em terapias com omeprazol e esomeprazol.

3.3 Espinheira santa

As plantas medicinais representam um importante recurso natural para o homem. O uso de plantas com propriedades farmacológicas têm despertado interesse crescente na indústria farmacêutica, além de desempenhar um papel importante na saúde pública, principalmente em países

em desenvolvimento (CARNEIRO *et al.*, 2020). Dentre as plantas de interesse, encontram-se as pertencentes à família *Celastraceae*, que é composta por cerca de 100 gêneros diferentes e aproximadamente 1264 espécies espalhadas pelo mundo. O gênero *Monteverdia* é um dos maiores dessa família, sendo a espécie *Monteverdia ilicifolia* uma das principais do gênero devido ao seu interesse medicinal (SANTANA *et al.*, 2021). *M. ilicifolia*, possui como sinônimos *Maytenus ilicifolia*, *Maytenus officinalis*, *Maytenus muelleri*, *Maytenus macrodonta*, *Maytenus castaneiformis*, *Maytenus castaneaeformis* e *Maytenus acanthophylla* var. *euostos*. É uma espécie nativa da América do Sul, conhecida popularmente por espinheira-santa, cancorosa, espinheira-divina, erva-cancrosa, erva-santa ou cancerosa, devido a presença de espinhos nas margens de suas folhas e suas propriedades medicinais (CNCFlora, 2012).

A espinheira-santa é caracterizada como um subarbusto com tamanho que pode variar entre 2 e 5 metros de altura que podem formar touceiras perenes, seu tronco é lenhoso e suas folhas pontiagudas e irregulares medem entre 4 e 12 centímetros de comprimento, tem galhos angulosos sendo tetra ou multi carenados, enquanto seus frutos orbiculares apresentam uma coloração vermelho-alaranjado (PAULINO *et al.*, 2019). O fruto é como uma cápsula que contém de duas a três válvulas reflexas com duas a quatro sementes ariladas, e as flores são pequenas e de coloração amarelo-esverdeada e padrão básico de cinco pétalas, reunidas em inflorescências que podem agrupar até 20 flores (PÉRICO *et al.*, 2018).

Monteverdia ilicifolia apresenta uma composição fitoquímica complexa devido a variedade de substâncias bioativas presentes em sua estrutura que agregam interesse medicinal a essa espécie. Segundo Paulino *et al.* (2019) os constituintes primários encontrados incluem terpenos (maitenina, tingenona, isotenginona II, congorosinas A e B, ácido maitenóico), triterpenos (friedelan-3-ol e friedelina), flavonóides (mauritanina, trifolina, hiperina, afzelechin, epiafzelechin, quercetina, quercitrina, rutina, kaempferol, galocatequina, epicatequina e catequinas), óleos essenciais (fridenolol), taninos, especialmente gálicos (epicatequina, epigalocatequina e epigalocatequina-galato), glicolipídeos (monogalactosildiácilglicerol, digalactosildiácilglicerol, trigalactosildiácilglicerol, tetragalactosildiácilglicerol e sulfoquinovosildiácilglicerol) e, por último, alcalóides (maiteína, maitanprina e maitesina). O uso popular dessa planta indica que o consumo ocorre principalmente através do preparo chás, infusão das folhas ou diretamente sobre a pele, para atividade cicatrizante, todavia, já existem disponíveis no mercado produtos em formas de tinturas e cápsulas, além de extrato secos liofilizados, sendo fabricados geralmente a partir das folhas, cascas e raízes, partes onde se concentram em maioria os compostos que têm despertado interesse da indústria farmacêutica (ALVES, 2021).

Devido a esta variedade de metabólitos que podem ser encontrados nesta planta, a espinheira santa é um fitoterápico reconhecido oficialmente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária

(ANVISA), sendo tradicionalmente utilizada para tratamentos de distúrbios estomacais, principalmente gastrites e úlceras gástricas, o efeito antiulcerogênico está relacionado a presença de polifenóis totais, mais precisamente aos taninos (GUARINO; MOLINA; BARBIERI, 2019). O Formulário de fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (2021) indica o modo de uso para atividade gastroprotetora. Quando na forma de chá, deve-se preparar uma decocção utilizando entre 1 e 2g da folha em 150mL de água e ingerir 150 mL do infuso duas horas após o almoço e a noite, podendo ser administrado até 4 vezes ao dia. Para a forma de cápsulas, é recomendado tomar de duas a três cápsulas, duas vezes ao dia, antes do almoço e jantar, sendo que o extrato seco utilizado para a formulação deve conter ao menos 3,1% de taninos totais.

O estudo realizado por Holnik *et al.* (2015) analisou dois lotes de *M. ilicifolia*, o primeiro foi coletado com o tempo seco, após um longo período de estiagem, enquanto no segundo o tempo estava mais úmido. Os resultados mostraram que o primeiro lote obteve média de 6,95% de polifenóis totais e 6,70% no segundo, enquanto as concentrações de taninos foram de 3,49% no primeiro lote e 4,30% no segundo, valores que estão dentro das especificações da Farmacopeia Brasileira. O presente estudo ainda analisou os mesmos constituintes na espécie *M. aquifolium*, resultando em uma média de 84,35% de taninos a mais para *M. ilicifolia*, concluindo que não deve haver intercambialidade entre as duas espécies, tendo em vista que ambas têm sido comumente confundidas, sendo utilizada para alterações devido às semelhanças das mesmas (CERPIS, 2019).

Há relatos que a ação terapêutica da espinheira-santa apresenta eficácia para diversas doenças, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, cicatrizantes, atividade antitumoral, antineoplásica, antiprotozoária, analgésica e antimicrobiana, que são oriundos da presença de variadas substâncias químicas em sua composição, como taninos, flavonoides, esteroides, triterpenos e polifenóis (Tabela 1). Porém, sua principal indicação é para proteção gástrica, auxiliando na má digestão e no tratamento de gastrites e úlceras, devido à atividade de proteção de mucosa estomacal, cicatrizante, anti-ulcerogênica, anti-inflamatória e antigástrica, aplicações que estão relacionadas principalmente com a presença de triterpenos, taninos e flavonóides (FILHO; MODESTO, 2019). Apesar da comprovada atividade contra úlceras e gastrites, o mecanismo de ação ainda não está conclusivamente elucidado, podendo envolver mais de um mecanismo, que provavelmente está associado a mais de um grupo de metabólitos ativos, é sabido que os taninos, principalmente a epigalocatequina e os óleos essenciais, especialmente o fridenelol, estão entre os principais ativos que podem proteger a mucosa gástrica a partir da regulação do ácido clorídrico no estômago, além de exercer ação bacteriostática contra *Helicobacter pylori*, bactéria responsável por causar úlceras e gastrites (TABACH; ALMEIDA; CARLINI, 2017).

Tabela 1 - Resumo das classes químicas, metabólitos e atividades biológicas encontradas em estudos com *Monteverdia ilicifolia*

Parte da Planta	Classe do Composto	Metabólito	Ação Biológica	Referência
Folhas	Alcalóides, flavonóides, taninos e saponinas	não especificado	Antimicrobiana, antifúngica, antioxidante, anti-inflamatória, anti-ulcerogênica, antitumoral.	VARGAS <i>et al.</i> , 2020
Folhas	Flavonóides, esteróides, taninos e alcalóides	não especificado	Antibacteriana, anti-inflamatória, antioxidante, anti-espasmódica, anticancerígena, laxativa, antiulcerogênica, expectorante, diurética.	COLACITE, 2015
Folhas	Taninos	ácido gálico, epicatequina	Antioxidante, antimicrobiana, anticarcinogênica, anti-inflamatória, antiviral.	OLIVEIRA, 2016
	Ácido fenólico	ácido cafeico		
	Flavonóides	catequina, rutina, quercitrina, quercetina e kaempferol		
Folhas	Ácidos graxos saturados Ácidos graxos insaturados Triterpenos	ácido palmítico ácido oleico escaleno	Redução de colesterol total, LDL, triglicerídeos, aumento de HDL, antioxidante, anticancerígena, hipoglicemiante.	SCHINDLER <i>et al.</i> , 2021
Folhas	Alcalóides, glicosídeos, cumarinas, flavonóides, taninos, saponinas e triterpenos	não especificado	Analgésica, anestésica, antifúngica, expectorante, antibacteriana, antiplasmódica, antitumoral, antiviral, cicatrizante, anti-inflamatória, hepatoprotetora, anti-ulcerogênica.	SOUZA <i>et al.</i> , 2021
Raízes	Saponinas, taninos e alcalóides	não especificado	Hipocolesterolemiantes, expectorantes, antitumorais, antiplasmódicos, antimicrobianos, antibacterianos, citotóxicos, cicatrizantes, antifúngicos, diuréticos, anti-inflamatórios.	PEREIRA; KAFER; WYREPKOWSKI, 2022
Raízes	Triterpenos quinonametídeos	maitenina e 22- β -hidroximaitenina	Antifúngica, anti-inflamatória, antiprotozoária, antioxidante, antimicrobiana, antitumoral.	HERNANDES <i>et al.</i> , 2020
Cascas das raízes	Alcalóides piridínicos sesquiterpênicos	Ilicifoliuninas A e B, aquifoliunina E-I e maiteína	Antiprotozoária, anti-HIV, citotóxica, imunossupressora	SANTOS <i>et al.</i> , 2012

Parte da Planta	Classe do Composto	Metabólito	Ação Biológica	Referência
Raízes	Triterpenos quinonametídeos	pristimerina e maitenina	Antioxidante, antibiótica, antiproliferativa, antitumoral, antimalárica.	ZAMBON, 2012
Cascas das raízes	Alcalóides piridínicos sesquiterpênicos	Aquifoliunina E-I e maiteína	Citotóxica, anti-HIV, antiprotozoária, antitumoral.	ZAMBON, 2012

Os triterpenos influenciam na estimulação da produção de muco ou prostaglandinas da mucosa gástrica em níveis elevados, enquanto os compostos antioxidantes como os taninos e flavonóides podem desempenhar ação contra lesões estomacais, em que diz respeito à proteção gástrica e cicatrização de úlceras, de modo geral, esses compostos interagem e exercem o efeito terapêutico (MARIÑO *et al.*, 2019). Os taninos ainda podem formar complexos com proteínas e/ou polissacarídeos, capazes de desenvolver uma camada protetora sobre os tecidos lesionados, seja sobre a pele ou na mucosa estomacal, reparando o local afetado de maneira natural (FILHO; MODESTO, 2019). Através dos estudos de Annuk *et al.* (1999) fora observado um mecanismo contra a bactéria *H. pylori*, envolvida comumente em quadros de ulceração e inflamação da mucosa gástrica (gastrite), demonstrando que os taninos gálicos presentes em diferentes plantas medicinais exercem efeito bacteriostático contra essa bactéria, a partir da deformação da membrana, aumentando a permeabilidade, de modo que haja a perda de eletrólitos e água pelo agente patogêno, além de que alguns polifenóis relacionados a taninos e flavonóides dificultam a aderência e fixação da bactéria na mucosa gástrica, inviabilizando sua ação patogênica.

De acordo com Brasil (2006) em 1988 para a publicação do segundo volume da série “Programa de Pesquisa de Plantas Mediciniais”, promovido pela Central de Medicamentos (Ceme) do Ministério da Saúde, foram analisadas quatro espécies de plantas utilizadas para problemas gástricos, os estudos pré-clínicos realizadas em ratos demonstraram que dentre essas espécies, apenas a *Maytenus ilicifolia* apresentou efeitos significativos de proteção da mucosa gástrica contra úlceras, sendo análogo ao efeito proporcionado pela cimetidina. A partir da comprovação da ação terapêutica, foram realizados os estudos de toxicologia clínica de fase I, onde foi relatado que a espinheira-santa é atóxica para o ser humano quando utilizado da maneira medicinal tradicional, além de não apresentar efeito depressor sobre o sistema nervoso central, conferindo segurança para sua utilização (OLIVEIRA; CUNHA; COLAÇO, 2009).

Em 2009 a espécie foi incluída na Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao Sistema Único de Saúde (Renisus), cujo o intuito é orientar e elaborar estudos e pesquisas para que os fitoterápicos presentes nesta lista possam contribuir para assistência farmacêutica de forma segura e eficaz (BRASIL, 2009). A presença da espinheira-santa nessa relação, contribuiu para a inclusão da mesma na Relação Nacional de Medicamentos essenciais (RENAME), que contempla os medicamentos utilizados no âmbito do SUS, visando atender as necessidades da população e promovendo seu uso racional (BRASIL, 2022).

As atividades farmacológicas da *M. ilicifolia* foram comprovadas a partir de estudos e experimentos em ratos induzidos ao estresse, que confirmaram esses efeitos, constatando que a espinheira-santa exerce efeito protetor da mucosa estomacal proveniente do mecanismo de aumento do volume e pH do suco gástrico, neutralizando e cicatrizando as úlceras (ANJOS, 2019). Os estudos

pré-clínicos realizados por Tabach, Almeida e Carlini (2017) demonstraram que o extrato da *M. ilicifolia* reduziu significativamente a taxa de ulceração em ratos, induzidas por contenção e baixas temperaturas, além de proporcionar o aumento do pH e redução da acidez do suco gástrico, vale ainda ressaltar que a administração crônica por 90 dias não alterou os parâmetros bioquímicos séricos, tampouco apresentou efeitos tóxicos ou teratogênicos. Essa redução da acidez é resultado da inibição da secreção gástrica estimulada pela histamina, ou seja, a espinheira-santa atua como um antagonista do receptor de H2 de histamina, ação análoga à da cimetidina e ranitidina, além de inibir o efeito da gastrina.

4. CONCLUSÃO

De acordo com a literatura pesquisada, concluiu-se que a espinheira-santa é um fitoterápico de relevante ação terapêutica proveniente de suas propriedades farmacológicas e que apresenta de fato efeitos gastroprotetores, onde sua atividade antiulcerogênica está associada ao mecanismo de aumento do pH e do volume da secreção gástrica, contribuindo para redução de problemas estomacais, incluindo a cicatrização de úlceras e controle da gastrite. Segundo estudos supracitados, essa planta possui alto perfil de segurança, sem demonstrar toxicidade e efeitos colaterais graves, enquadrando-se como uma alternativa comprovada e eficaz à disposição da população para substituição os tratamentos convencionais usados excessivamente, os quais têm ocasionado efeitos adversos preocupantes que impactam na qualidade de vida do paciente. Vale ressaltar que ainda são necessários estudos para elucidar o mecanismo de ação da *M. ilicifolia*.

REFERÊNCIAS

ABDEL-SALAM, O. M. Czimmer J, Debreceni A, Szolcsanyi J, Mozsik G. Gastric mucosal integrity: gastric mucosal blood flow and microcirculation. **An overview. J Physiol Paris**, v. 95, p. 105-127, 2001.

ABDUL-AZIZ, Karolin Kamel. Comparative evaluation of the anti-ulcer activity of curcumin and omeprazole during the acute phase of gastric ulcer—efficacy of curcumin in gastric ulcer prevention against omeprazole. **Food and Nutrition Sciences**, v. 2, n. 6, 2011.

AGUIAR, Délia Cristina Figueira et al. Expressão dos antígenos ABH e Lewis na gastrite crônica e alterações pré-neoplásica da mucosa gástrica. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 39, p. 222-232, 2002.

ÁLVARES, Mônica Maria Demas et al. Características da gastrite crônica associada a *Helicobacter pylori*: aspectos topográficos, doenças associadas e correlação com o status cagA. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 42, p. 51-59, 2006.

ALVES, Tales Prado. **Extração de compostos bioativos das folhas de espinheira santa (Monteverdia aquifolia) via tecnologia supercrítica utilizando cossolventes e extração assistida por ultrassom**. 2021. 127 f. Tese (Doutorado em Engenharia Química) - Universidade Estadual do Oeste do Paraná, Toledo, 2021

ANJOS, Tissiane dos. **Análise Farmacognóstica da Droga Vegetal: Espinheira-santa (Maytenus ilicifolia)**. 2019. 33 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharel em Farmácia) - Faculdade Guairacá, Guarapuava, 2019

ARAI, A. E.; GALLERANI, SANDRA MARIA CONTIN. Uso crônico de fármacos inibidores da bomba de prótons: Eficácia clínica e efeitos adversos. **Monografia (Especialização em Farmacologia)–Centro Universitário Filadélfia–Londrina**, 2011.

AGUILA GÓMEZ, Mauricio Vicente; NAVA CORDERO, Karim. Úlcera gástrica perforada, ¿qué camino a seguir?: presentación de un caso y revisión de la literatura. **Revista Médica La Paz**, v. 21, n. 2, p. 54-59, 2015.

ANNUK, Heidi et al. Effect on cell surface hydrophobicity and susceptibility of *Helicobacter pylori* to medicinal plant extracts. **FEMS Microbiology Letters**, v. 172, n. 1, p. 41-45, 1999.

BARKUN, Alan; LEONTIADIS, Grigorios. Systematic review of the symptom burden, quality of life impairment and costs associated with peptic ulcer disease. **The American journal of medicine**, v. 123, n. 4, p. 358-366. e2, 2010.

BARROS, Monique Emanuela Frutuoso Xavier et al. Estudo da toxicidade aguda e da atividade gastroprotetora da *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 41481-41507, 2021.

BRAGA, Muriele Picoli; DA SILVA, Cristiane de Bona; ADAMS, Andréa Inês Horn. Inibidores da bomba de prótons: revisão e análise farmacoeconômica. **Saúde (Santa Maria)**, p. 19-32, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira**. 2. Ed. Brasília, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt->

br/assuntos/farmacopeia/formulario-fitoterapico/arquivos/2021-fffb2-final-c-cap2.pdf. Acesso em: 19 ago. 2022.

BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RENISUS–Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS**. Espécies vegetais. 2009. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sctie/daf/pnpmf/ppnpmf/arquivos/2014/renisus.pdf>. Acesso em: 7 set. 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. **A fitoterapia no SUS e o Programa de Pesquisas de Plantas Medicinais da Central de Medicamentos**. Ministério da Saúde, 2006. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/fitoterapia_no_sus.pdf. Acesso em: 20 jul. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação nacional de medicamentos essenciais: RENAME**. 2. Ed. Brasília, 2022. Disponível em: <https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>. Acesso em: 7 set. 2022.

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

CARNEIRO, Vaneza Paula Poplawski et al. Perfil dos Agentes comunitários de saúde de um município do estado do Paraná e sua relação com plantas medicinais. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 2902-2918, 2020.

CERPIS. FARMÁCIA VIVA DO CERPIS. Roda de Conversa sobre Plantas Medicinais: Espinheira-santa. 2019. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/1118391/FOLHETO-ESPINHEIRA-SANTA.pdf/a5e3cf82-2294-ff73-c1b9-0a2e960ac4a6?t=1652136748034>. Acesso em: 07 set. 2022.

CHAVES, Ninfa Marlén; NIVIA, Diego A. Uso de inhibidores de la bomba de protones y antagonistas de los receptores H2 de histamina como profilaxis en úlceras por estrés: ¿una práctica justificada?. **Revista Colombiana de Enfermería**, v. 11, p. 82-92, 2015.

CIENFUEGOS, Alfredo. Serie de la fisiología a la clínica: Secreción gástrica e inhibidores de bomba de protones. **Revista colombiana de Gastroenterología**, v. 25, n. 1, p. 94-98, 2010.

CNCFlora. *Maytenus ilicifolia* in Lista Vermelha da flora brasileira versão 2012.2 Centro Nacional de Conservação da Flora. Disponível em: <http://www.cncflora.jbrj.gov.br/portal/pt-br/profile/Maytenus%20ilicifolia>. Acesso em: 10 ago. 2022.

COLACITE, Jean. Triagem fitoquímica, análise antimicrobiana e citotóxica e dos extratos das plantas: *Schinus terebinthifolia*, *Maytenus ilicifolia* Reissek, *Tabebuia avellaneda*, *Anadenanthera colubrina* (vell.) Brenan. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 3, p. 509-516, 2015.

FILHO, José Luis Alves Feitosa; MODESTO, Karina Ribeiro. Alcaçuz e espinheira-santa no tratamento de gastrite. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 2, n. Esp. 2, p. 268-273, 2019.

GRÜN, Luana et al. Úlcera gástrica em canino. **Salão do Conhecimento**, v. 6, n. 6, 2020.

GUARINO, E.; MOLINA, A. R.; BARBIERI, R. L. **Distribuição potencial de Espinheira-santa (*Monteverdia ilicifolia* e *M. aquifolia*) e sua relação com os bancos ativos de germoplasma da Embrapa**. Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento – Pelotas: Embrapa Clima Temperado, Pelotas, RS, 2019. 15p. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/207833/1/Boletim-328.pdf>. Acesso em: 19 ago. 2022.

HERNANDES, Camila et al. Anticancer activities of the quinone-methide triterpenes maytenin and 22- β -hydroxymaytenin obtained from cultivated *Maytenus ilicifolia* roots associated with down-regulation of miRNA-27a and miR-20a/miR-17-5p. **Molecules**, v. 25, n. 3, p. 760, 2020.

HERNANDES, Leandro Santoro. **Farmacologia e fitoquímica dos extratos de *Pothomorphe umbellata* (L.) Miq., direcionadas à atividade antiúlcera**. 2010. 110 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

HOLNIK, P. R. et al. Comparação do teor de taninos entre duas espécies de espinheira-santa (*Maytenus aquifolium* Mart. e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) cultivadas no Horto Medicinal do Refúgio Biológico Bela Vista-RBBV da Itaipu Binacional-Foz do Iguaçu, PR-Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, p. 385-391, 2015.

HUANG, Jia-Qing; HUNT, Richard H. Pharmacological and pharmacodynamic essentials of H₂-receptor antagonists and proton pump inhibitors for the practising physician. **Best practice & research Clinical gastroenterology**, v. 15, n. 3, p. 355-370, 2001.

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

LIMA, Ana Paula Vaz de; FILHO NETO, M. D. A. Efeitos em longo prazo de inibidores da bomba de prótons. **BJSCR**, v. 5, n. 3, p. 45-49, 2014.

LOMBARDO, Márcia. Fitoterápicos na atenção básica de problemas gastrointestinais. **Revista Ciência e Saúde On-line**, v. 6, n. 1, 2021.

MARANHAO, Marcius Vinicius Mulatinho et al. Antagonistas H₂ da Histamina e Anestesia. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 43, n. 4, p. 283-288, 1993.

MARIÑO, Patrícia Albano et al. Triagem fitoquímica e doseamento de polifenóis totais e flavonóides em diferentes amostras de espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.). **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 2, p. 1049-1062, 2019.

MORSCHER, Carine Franco; MAFRA, Denise; EDUARDO, José Carlos Carraro. Inibidores da bomba de prótons e sua relação com a doença renal. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, p. 301-306, 2018.

NIEDERLE, Ricardo; MOREIRA, Angélica Cristiane. O perigo pode estar no estômago: *Helicobacter pylori*—Aspectos Epidemiológicos, Patológicos, de Tratamento e Preventivos. **Revista Contexto & Saúde**, v. 10, n. 19, p. 59-66, 2010.

OLIVEIRA, Maria Isabella Gomes de; DE BARROS, Neuza Biguinati; LIMA, Luci Vieira Catellane. Etnofarmacológica: atividade gastroprotetora de dois compostos naturais para tratamentos de úlceras

gástricas Ethnopharmacology: gastroprotective activity of two natural compounds for gastric ulcer treatment. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 3, p. 20249-20262, 2022.

OLIVEIRA, Raul Moreira. **Análise fitoquímica e avaliação das atividades antioxidante e antimicrobiana de Maytenus ilicifolia (Mart. ex Reissek)**. 2016. 57 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica Toxicológica) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2016.

PAULINO, Niraldo et al. Development of effervescent medical powder containing Maytenus ilicifolia extract Mart. ex Reissek for treatment of gastric disorders. **International Journal of Phytocosmetics and Natural Ingredients**, v. 6, n. 1, p. 14-14, 2019.

PEREIRA, Hercules Abie; KAFER, Giovana Aparecida; WYREPKOWSKI, Carlos César. Triagem fitoquímica de plantas medicinais do bioma Pampa, da microregião da campanha ocidental do Estado do Rio Grande do Sul Phytochemical screening of medicinal plants of the Pampa biome, the micro-region of West Campaign of Rio Grande do Sul. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 4, p. 28045-28054, 2022.

PÉRICO, Larissa Lucena et al. Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek. In: **Medicinal and aromatic plants of South America**, v. 5, p. 323-335, 2018

RANG, H.P.; RITTER, J.M.; FLOWER, R.J.; HENDERSON, G. Farmacologia. 8. Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 1939 p.

SANTANA, Rebeca Oliveira de et al. Aspectos botânicos, fitoquímicos e citotóxicos de espécies vegetais pertencentes às famílias Moraceae, Asteraceae, Theaceae, Malvaceae, Junglandaceae, Celastraceae e Illiciaceae: uma revisão da literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 17, p. e155101724331-e155101724331, 2021.

SANTOS, Flávia Almeida; RAO, Vietla Satyanarayana. FÁRMACOS PARA O CONTROLE DA ACIDEZ GÁSTRICA E PROTETORES DA MUCOSA. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Flavia-Santos-14/publication/310792175_Farmacos_para_o_Controle_da_Acidez_Gastrica_e_Protetores_da_Mucosa/links/58c70e2f92851cd9c146ae13/Farmacos-para-o-Controle-da-Acidez-Gastrica-e-Protetores-da-Mucosa.pdf. Acesso em: 29 mai. 2022.

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

SANTOS, Vânia AFFM et al. Antiprotozoal sesquiterpene pyridine alkaloids from Maytenus ilicifolia. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 5, p. 991-995, 2012.

SCHINDLER, Monica Santin Zanatta et al. Characterization of the chemical profile and the effects of ethanolic extracts of Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek on glucose metabolism in normal hyperglycemic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 276, p. 114173, 2021.

SCHUBERT, Mitchell L. Gastric secretion. **Current opinion in gastroenterology**, v. 26, n. 6, p. 598-603, 2010.

SHEEN, Edward; TRIADAFILOPOULOS, George. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. **Digestive diseases and sciences**, v. 56, n. 4, p. 931-950, 2011.

SOUZA, Ana Beatriz Nascimento et al. Fitoterapicos no SUS: pesquisa por colorimetria de dois fitoterapico uncaria tomentosa, Maytenus ilicifolia e Punica Granatum. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 5, p. 23575-23590, 2021.

STEDMAN, C. A. M.; BARCLAY, M. L. Comparison of the pharmacokinetics, acid suppression and efficacy of proton pump inhibitors. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, v. 14, n. 8, p. 963-978, 2000.

TABACH, Ricardo; DUARTE-ALMEIDA, Joaquim M.; CARLINI, Elisaldo A. Pharmacological and toxicological study of Maytenus ilicifolia leaf extract. part I–preclinical studies. **Phytotherapy Research**, v. 31, n. 6, p. 915-920, 2017.

VAEZI, Michael F.; YANG, Yu-Xiao; HOWDEN, Colin W. Complications of proton pump inhibitor therapy. **Gastroenterology**, v. 153, n. 1, p. 35-48, 2017.

VARGAS, João Olavo Severo de et al. Avaliação do potencial antibacteriano e antifúngico de Maytenus ilicifolia (Mart. ex Reissek) oriunda da região do Bioma Pampa. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 9, p. 66364-66376, 2020.

VERGUEIRO, Carmen Silvia Vieitas et al. Soroprevalência e fatores associados à infecção pelo Helicobacter pylori em doadores de medula óssea de São Paulo. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 11, p. 196-203, 2008.

WU, Chun-Ying. Initiatives for a healthy stomach. **Current Treatment Options in Gastroenterology**, v. 17, n. 4, p. 628-635, 2019.

ZAMBON, Raul Sgarbosa. **Identificação Simultânea de Triterpenos Quinonametídeos e Alcalóides Piridínicos Sesquiterpênicos em Maytenus ilicifolia por CLAE – DAD**. 2012. 79 f. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Farmácia-Bioquímica) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2012.

Recebido em: 24/10/2022

Aceito em: 25/11/2022