

Metabólitos secundários e propriedades medicinais da espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. e *M. aquifolium* Mart.)

MARIOT, M.P.¹; BARBIERI, R.L.²

¹Engenheiro Agrônomo, Dr., prof. do Conjunto Agrotécnico "Visconde da Graça"/Universidade Federal de Pelotas (mariot@ufpel.tche.br) – Av. Ildfonso Simões Lopes, 2791, Pelotas-RS, CEP: 96.060-290; ²Bióloga, Dr., pesquisadora da Embrapa Clima Temperado (barbieri@cpact.embrapa.br) – BR 392, km 78, caixa postal 403, Pelotas-RS, CEP: 96.001-970 (endereço para correspondência).

RESUMO: *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium* são espécies medicinais nativas do Brasil, popularmente conhecidas como espinheira-santa. Elas apresentam ação farmacológica contra gastrite e úlcera gástrica comprovada, com eficiência semelhante ao medicamento cimetidina. Entre os metabólitos secundários que estas espécies apresentam, destacam-se os pertencentes aos grupos dos triterpenos, flavonóides e taninos. Os diversos compostos presentes na espinheira-santa, bem como estudos farmacológicos são apresentados nesta revisão. A influência do clima sobre a produção de metabólitos secundários em espinheira-santa foi identificada em alguns trabalhos. As informações referentes à interação genótipo x ambiente com relação a estes compostos e o estudo de parâmetros genéticos para caracteres de interesse agrônômico são importantes para o melhoramento genético da espinheira-santa.

Palavras-chave: triterpenos, flavonóides, taninos, farmacologia, melhoramento genético

ABSTRACT: **Secondary metabolites and medicinal properties of espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss. e *Maytenus aquifolium* Mart.).** *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium* are Brazilian medicinal species, commonly known as espinheira-santa. They have proved their pharmacologic action against gastritis and gastric ulcer, similarly to cimetidine medication. Among secondary metabolites that these species have, there are highlighted the triterpenes, flavonoids, and tannins group's components. The several compounds present in espinheira-santa as well as pharmacologic studies are presented in this review. The environmental influence to secondary metabolites production in espinheira-santa was identified at some works. Information about genotype x environment interaction related with these compounds and genetic parameters studies of agronomics characters were important to espinheira-santa genetic breeding.

Key words: triterpenes, flavonoids, tannin, pharmacology, genetic enhancement

INTRODUÇÃO

Maytenus ilicifolia Mart. ex Reiss. e *Maytenus aquifolium* Mart., espécies medicinais autóctones (nativas), com maior ocorrência no Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, pertencentes à família Celastraceae, são popularmente conhecidas como espinheira-santa ou cancorosa. Estas espécies apresentam propriedades medicinais para problemas de gastrite e úlcera gástrica comprovadas por pesquisas coordenadas pelo CEME (Central de Medicamentos) do Ministério da Saúde do Brasil (Di

Stasi, 2004). A espinheira-santa tem sido intensamente explorada nas populações naturais e a crescente demanda, devido ao seu alto valor medicinal, tem levado a um extrativismo predatório, resultando em uma perda da variabilidade genética. Por este motivo, a espinheira-santa é considerada como prioritária para coleta e conservação (Vieira, 1999). Neste sentido, visando a conservação da variabilidade genética, a Embrapa Clima Temperado implantou um banco ativo de germoplasma de *M. ilicifolia* e *M. aquifolium*, que

Recebido para publicação em 07/12/2005

Aceito para publicação em 23/07/2006

conta com acessos oriundos de vários locais do Rio Grande do Sul.

Apesar da indicação para o tratamento de gastrite e úlcera gástrica, existem relatos de eficácia das espécies de espinheira-santa para outras doenças. Uma ampla revisão sobre o uso tradicional e atual da espinheira-santa foi realizada por Scheffer (2004). Apesar da grande utilização pela população brasileira, no país não há patentes relacionadas com *Maytenus*, mas a *World Intellectual Propertie Organization* – WIPO (Organização Mundial de Propriedade Intelectual), em seu banco de dados, revela o registro de sete patentes que envolvem *M. ilicifolia*. Além dos trabalhos relacionados à elucidação da importância farmacológica das espécies de espinheira-santa, estudos vêm sendo realizados para elucidar quais metabólitos secundários estão envolvidos na ação terapêutica. Este trabalho tem, portanto, o objetivo de apresentar uma revisão bibliográfica sobre os diversos compostos presentes na espinheira-santa, bem como estudos da ação farmacológica de *M. ilicifolia* e *M. aquifolium*, além de discutir aspectos relacionados ao melhoramento genético de plantas medicinais.

Propriedades medicinais de espinheira-santa: uso popular e estudos científicos

A espinheira-santa é empregada no tratamento de problemas estomacais (gastrites e úlceras) (Lorenzi & Matos, 2002). As pesquisas com as espécies de espinheira-santa – *M. ilicifolia* e *M. aquifolium* – foram iniciadas na década de 60, estimuladas pela sua eficácia no tratamento de úlceras e até mesmo do câncer. Estudos iniciais revelaram que elas contêm compostos bioativos que mostraram potente ação anti-tumoral e anti-leucêmica em doses muito baixas. Na medicina tradicional o emplastro de suas folhas é usado no tratamento do câncer de pele. O decocto das folhas é usado em lavagens para o mesmo tratamento. *M. ilicifolia* tem sido usada popularmente no Brasil para tratamento de câncer (Fox, 1991). Entretanto, seu uso mais popular é no tratamento de úlceras, indigestão, gastrites crônicas e dispepsia, conforme mostrado em trabalho desenvolvido por Carlini (1988). Jorge et al. (2004) observaram que extratos hexano e etilacetato de *M. ilicifolia* – que promovem um aumento do volume gástrico e do pH no estômago – apresentam ação anti-ulcerogênica e antiinflamatória. Foi observado por Ferreira et al. (2004) que o extrato de folhas de *M. ilicifolia* reduz a secreção ácida na mucosa gástrica de rãs, com efeito semelhante ao medicamento cimetidina.

M. ilicifolia tem se tornado conhecida e usada na medicina herbalística dos EUA, onde o extrato de suas folhas vem sendo empregado para úlceras, para recomposição da flora intestinal e inibição de

bactérias patogênicas, como laxante, para eliminar toxinas através dos rins e pele e para regular a produção do ácido clorídrico do estômago (Lorenzi & Matos, 2002; Melo et al., 2001).

Extratos do caule de *M. ilicifolia* mostraram atividade anti-fúngica contra *Microsporium gypseum* e *Trichophyton mentagrophytes*, mas as folhas não mostraram o mesmo efeito (Portillo et al., 2001). Esta espécie é utilizada como contraceptivo por populações indígenas e do meio rural no Paraguai, e como abortivo por mulheres do nordeste da Argentina (Montanari et al., 1998). Os autores estudaram o efeito do extrato etanólico de folhas de *M. ilicifolia* sobre a espermatogênese em ratos, não tendo sido mostrado efeito significativo sobre a formação dos espermatozoides. Foi observado por Montanari & Bevilacqua (2002) que o extrato de folhas desta espécie causou uma perda na pré-implantação embriônica em ratos, mas sem efeito sobre a implantação ou organogênese. A atividade estrogênica do extrato sugere que ele pode estar interferindo com a receptividade uterina ao embrião. Entretanto, os efeitos não foram uniformes entre os animais, sendo que, em alguns, nenhuma alteração foi observada, nem mesmo na fase de pré-implantação do embrião. Isto significa que, no caso das mulheres, o aborto poderia ocorrer em algumas e em outras não.

Existem várias espécies medicinais do gênero *Maytenus* – além de *M. ilicifolia* e *M. aquifolium* – que vêm sendo amplamente estudadas, como *M. senegalensis*, *M. macrocarpa* e *M. canariensis* (Di Stasi, 2004). O autor cita alguns trabalhos com estas espécies. *M. senegalensis* apresenta atividade antimalárica, leishmanicida e inibitória sobre a replicação do vírus HIV-1 (através da ação da pristimerina). *M. canariensis* apresenta atividade antibacteriana, antifúngica e inseticida. *M. macrocarpa* apresenta compostos com ação citotóxica e leishmanicida. Foi evidenciada por Kennedy et al. (2001), a ação leishmanicida de *M. magellanica* e *M. chubutensis*.

Características morfoanatômicas e fenológicas

A espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reiss) foi descrita por Carvalho-Okano (1992) como um sub-arbusto ou árvore, ramificado desde a base, podendo atingir uma estatura de até 5 m, com ramos novos glabros, angulosos, tetra ou multicarenados. As folhas são congestas, coriáceas, glabras, com estípulas incospícuas, limbo com 2,2 a 8,9 cm de comprimento e 1,1 a 3,0 cm de largura, nervuras proeminentes na face abaxial, de forma elíptica, com a margem inteira ou com espinhos em número de um a vários, distribuídos regular ou irregularmente no bordo, geralmente concentrados na metade apical de um ou de ambos os semilimbos. As inflorescências

ocorrem em fascículos multifloros. As flores possuem sépalas semicirculares e ciliadas, com pétalas ovais e inteiras, estames com filetes achatados na base, estigma capitado, séssil ou com estilete distinto, ovário saliente ou totalmente imerso no disco carnoso. As flores são monóclinas, porém há evidências fortes de que muitas de suas flores sejam funcionalmente diclinas. O fruto é uma cápsula bivalvar, orbicular, com pericarpo maduro de coloração vermelho-alaranjada. As sementes são eretas, suborbiculares, elipsóides ou obovais, às vezes angulosas, em número variável de 1 a 4 por fruto, envoltas inteiramente pelo arilo. A testa é rija, lisa e brilhante, em geral, com coloração castanha ou negra. O endosperma é abundante, o embrião é axial com cotilédones planos, membranáceos e eixo hipocótilo-radícula reto e curto. O arilo é succulento, de coloração branca, cobrindo toda a semente.

Um estudo morfoanatômico desta espécie foi ainda realizado por Lula et al. (2001). Segundo os autores, *M. ilicifolia* apresenta epiderme adaxial e abaxial glabras, com células poligonais, de paredes levemente espessadas, retas e cutícula de aspecto granuloso. Foi observada a presença de cristais prismáticos nas células epidérmicas e também de ráfides. Os estômatos estão restritos à epiderme abaxial e, com frequência, apresentam cinco células subsidiárias, muito pouco diferenciadas das células epidérmicas comuns. Em corte transversal, as epidermes se apresentam uniestratificadas, com células baixas e tabulares, e cutícula relativamente espessa. O mesófilo é dorsiventral, com duas camadas de parênquima paliçádico. O parênquima lacunoso é relativamente compacto, com cerca de seis a sete camadas de células. As nervuras menores e as terminações vasculares apresentam uma bainha de fibras esclerenquimáticas.

As sementes de *M. ilicifolia* podem ser classificadas como ortodoxas e estocadas a -20°C por um longo período em câmara fria (Eira et al., 1995).

M. aquifolium, também conhecida como espinheira-santa, é descrita por Carvalho-Okano (1992) como um arbusto ou árvore medindo cerca de 1,5-12 m de altura. Apresenta ramos novos glabros, cilíndrico-achatados; folhas cartáceas, glabras; pecíolo com 0,5-1,0 cm de comprimento; estípulas inconspícuas; limbo com 6,0-19,0 cm de comprimento e 2,0-6,0 cm de largura; nervura primária proeminente em ambas as faces; nervuras secundárias subsalientes; forma elíptica ou mais comumente oblongo-elíptica; base aguda ou obtusa; ápice agudo a obtuso com mucron; margem com muitos espinhos, serrada. A inflorescência é em fascículos multifloros, apresentando pedicelos florais com 0,4-0,7 cm de comprimento. As sépalas são ovais com cerca de 0,4 cm de comprimento e 0,3 cm de largura. Os estames apresentam filetes achatados na base. O

estigma é séssil ou com estilete distinto; ovário saliente ou imerso totalmente no disco carnoso. O fruto é uma cápsula bivalvar, orbicular; o pericarpo maduro apresenta coloração castanho-avermelhada.

O florescimento de espinheira-santa ocorre entre os meses de setembro a dezembro e a frutificação de outubro a fevereiro (Carvalho-Okano, 1992). A frutificação ocorre durante um período relativamente longo, iniciando no Estado do Rio Grande do Sul, seguido por Santa Catarina e por último, o Paraná (Scheffer & Araújo, 1998). As espécies de espinheira-santa são alógamas.

Os estudos da ação farmacológica da espinheira-santa têm sido realizados utilizando principalmente as folhas, pois é a parte da planta que normalmente é utilizada pela população nas infusões ou pela indústria farmacêutica para elaboração de medicamentos. Alguns estudos foram feitos com a raiz, pois existem relatos do uso esporádico desta parte da planta por algumas pessoas para o tratamento de doenças. Em um levantamento do uso da espinheira-santa pelas comunidades rurais, Mariot (2005) identificou um agricultor que utiliza o chá das raízes da espinheira-santa para o tratamento de diabetes.

Com relação à localização da produção de metabólitos secundários nas plantas de espinheira-santa, Corsino et al. (2000), ao estudarem a biossíntese de triterpenóides em *M. aquifolium*, identificaram que as folhas produzem 3b-friedelanol e friedelina (friedelano) e raízes acumulam maitenina e pristimerina (quinonametídicos). Os triterpenos derivados de friedelano, uma vez biossintetizados nas folhas, são translocados para as raízes e posteriormente transformados nos triterpenóides quinonametídicos, que apresentam ação antitumor. Estes triterpenóides não foram encontrados em folhas, somente em raízes. Os flavonóides são encontrados em todos os órgãos das plantas (Zuanazzi, 2001). Existem flavonóides que são encontrados em um órgão e em outros não, ou quando existe o mesmo composto em mais de um órgão, este pode apresentar diferentes concentrações. Estes compostos estão localizados nos vacúolos, cloroplastos e cromoplastos (Cardoso et al., 2001). Os taninos ocorrem nos vacúolos e plastídios (Salisbury & Ross, 1992).

Aspectos químico-biológicos

Os compostos com ação bioativa de importância na farmacologia são produzidos através da biossíntese dos metabólitos secundários, que está esquematizado na Figura 1. Nesta figura pode ser observada a formação dos principais metabólitos identificados na espinheira-santa, como os taninos, flavonóides e terpenos, grupo em que estão inseridos os triterpenos.

O gênero *Maytenus* é rico em espécies com potencial medicinal, tendo sido identificados vários compostos com ação farmacológica. Di Stasi (2004) em uma revisão sobre compostos bioativos em espécies de *Maytenus*, relata a presença de pristimerina, um triterpeno do tipo friedelano com ação antimalárica e compostos fenólicos com atividade inibitória sobre a replicação do vírus HIV-1 em *M. senegalensis*. Em *M. canariensis* foram isoladas nor-triterpenos com atividade antibiótica e sesquiterpenos,

com atividade inseticida. *M. macrocarpa* apresenta nor-triterpenos, denominados macrocarpinas, os quais são citotóxicos, sesquiterpenos com atividade leishmanicida e triterpenos do tipo friedelano. Triterpenóides do tipo friedelano também foram isolados desta espécie por Chavez et al. (1998). Foi evidenciado por Kennedy et al. (2001), a ação leishmanicida de sesquiterpenos isolados de *M. magellanica* e *M. chubutensis*.

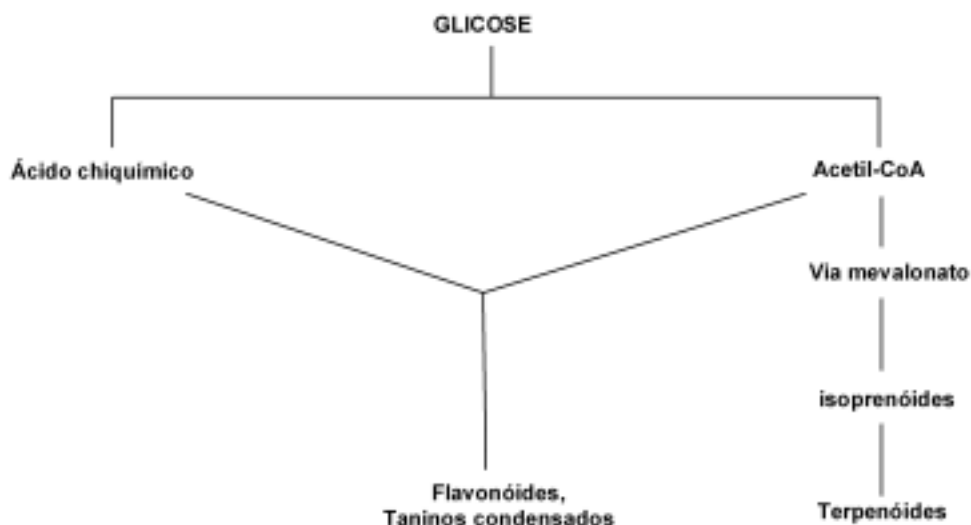


FIGURA 1. Representação simplificada do ciclo biossintético dos metabólitos secundários terpenóides, flavonóides e taninos condensados, que ocorrem em espinheira-santa (adaptado de Santos, 2001).

Entre os compostos bioativos em espinheira-santa (*M. ilicifolia* e *M. aquifolium*), que podem ter ação antiulcerogênica e anti-gástrica, destacam-se os triterpenos. Os triterpenóides são compostos constituídos basicamente de trinta unidades de carbono – seis isoprenos (Cardoso et al., 2001). A maioria possui em sua constituição hidroxilas que podem ser glicosiladas, produzindo os heterosídeos cardiotônicos, importantes agentes terapêuticos para doenças cardiovasculares e as saponinas. Biossinteticamente são derivados de condensação de duas moléculas de farnesilpirofosfato (FPP) unidas cauda-cauda, produzindo o esqualeno, precursor acíclico desta classe de compostos (Figura 2). A provável ciclização da molécula de esqualeno leva à formação da estrutura básica dos triterpenóides, o ciclopentanohidrofenantreno, importante precursor dos esteróides vegetais e animais e das saponinas triterpênicas. As saponinas triterpenóides apresentam três tipos de estruturas básicas: oleanos, ursanos e lupanos.

Os triterpenos denominados cangoronina e ilicifolina foram identificados por Itokawa et al. (1991) em *M. ilicifolia*. Eles são do tipo friedelano e foram fracionados junto com outros sete triterpenos já conhecidos. Os autores mostraram que alguns destes

compostos têm ação citotóxica, como, por exemplo, a pristimerina – que foi a mais eficiente –, indicando que podem ser úteis no tratamento de tumores. Trabalho semelhante foi desenvolvido por Shiota et al. (1994), que elucidaram a estrutura de alguns triterpenos aromáticos. Estes compostos mostraram atividade citotóxica moderada contra um número de linhagens de células de tumor cultivadas. As estruturas de outros dois triterpenos dímeros, denominados cangorosina A e cangorosina B, foram elucidadas por Shiota et al. (1997) em extrato de raízes de *M. ilicifolia*. Quatro novos triterpenóides – maytefolina A-C (1-3) e uvaol-3-cafeate (4) –, além de outros triterpenos, foram isolados de folhas de *M. ilicifolia* por Ohsaki et al. (2004). Os autores identificaram a ação citotóxica do triterpenóide eritrodíol.

Apesar de a literatura destacar os triterpenos como os principais compostos bioativos em espinheira-santa, Corsino et al. (1998b) destacaram que a família Celastraceae é uma fonte rica de sesquiterpenos. Os autores isolaram e elucidaram a estrutura química de dois sesquiterpenos, a aquifoliulina E-I e a aquifoliulina E-II. Ao verificarem a ação citotóxica do extrato de *M. aquifolium* em mutantes de *Saccharomyces*

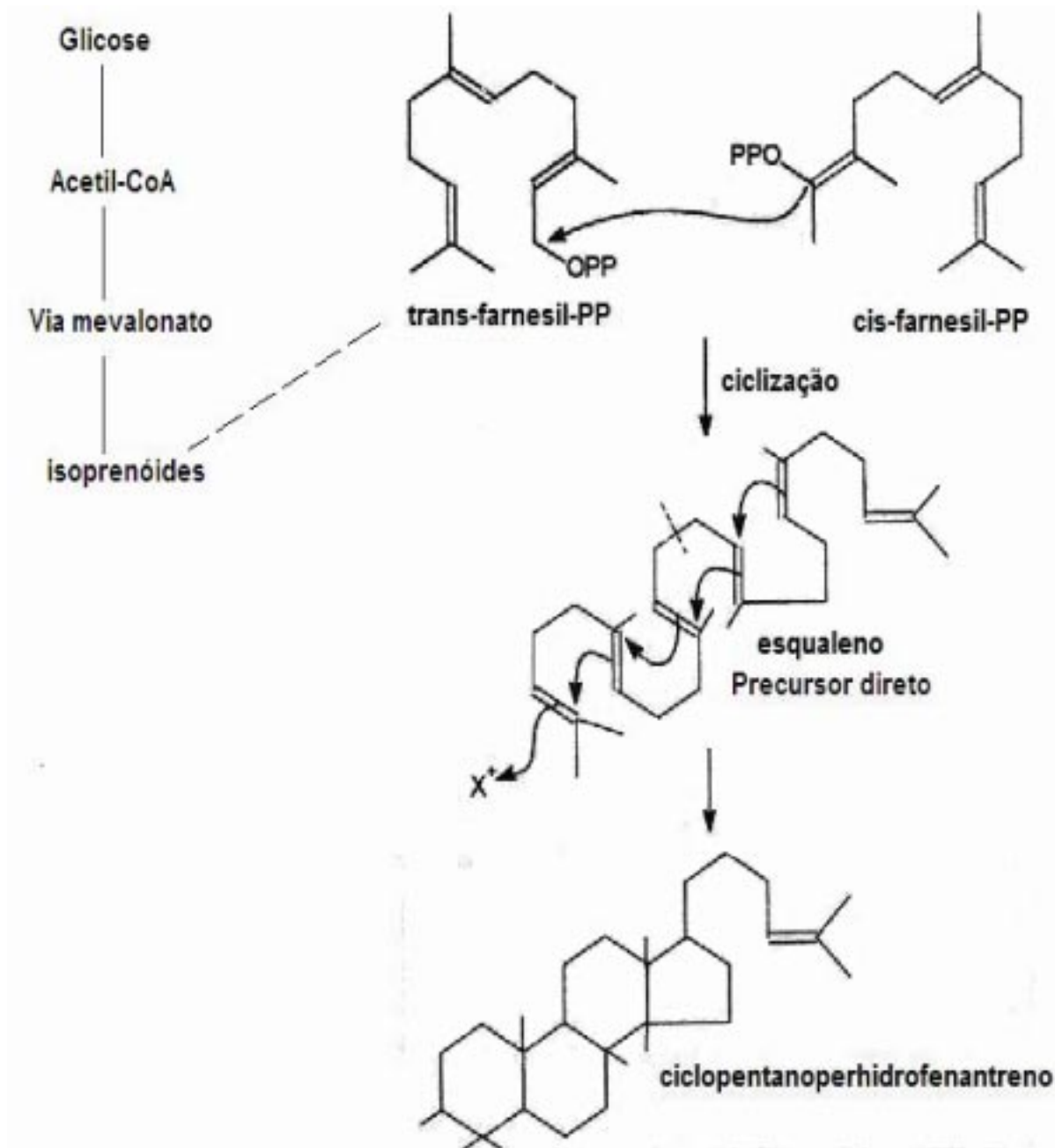


FIGURA 2. Biossíntese de triterpenóides (adaptado de Cardoso et al., 2001).

cerevisiae, eles sugeriram que os sesquiterpenos podem ser os principais responsáveis por causar pequenos danos no DNA. Em outro trabalho, Corsino et al. (1998c) isolaram e elucidaram a estrutura de outros dois sesquiterpenos, a aquifoliulina E-III e a aquifoliulina E-IV.

Os triterpenos maitenina e 22 β -hidroximaitenina são membros de um pequeno grupo de produtos naturais peculiares às espécies das famílias Celastraceae e Hippocrateaceae com potencial anti-câncer (Corsino et al., 1998a). A ligação da maitenina ao DNA sugere uma interação celular que pode elucidar a atividade antitumor. Os autores mostraram que estes compostos são efetivos contra

carcinoma epidermóide. Foi identificada a ação antiúlcera gástrica da espinheira-santa em ratos, com ação semelhante ao medicamento cimetidina. Dois triterpenos já relatados na literatura, o friedelan-3-ol e o friedelan-3-on foram identificados em extrato de *M. ilicifolia*, sendo sugeridos como substâncias bioativas no tratamento das enfermidades estomacais.

Os autores acima citados isolaram e identificaram maitenina e 22 β -hidroximaitenina a partir de calos oriundos de explantes de folhas de *M. aquifolium* – através de HPLC – cultivados em dois meios de cultura com diferentes concentrações de cinetina. O rendimento dos triterpenos no meio com

menor concentração de cinetina foi maior do que no outro. A cultura de tecidos parece então ser uma fonte contínua e estável de compostos de espécies de *Maytenus*, conforme proposto por Pereira et al. (1993). Os autores estabeleceram um protocolo para organogênese total de plântulas de *M. ilicifolia* de matrizes selecionadas para produção de compostos para estudos fitoquímicos, utilizando como explante gemas axilares.

Derivados dos triterpenos friedelano são típicos das famílias Celastraceae e Hippocrateaceae (Buffa Filho et al., 2002). Estes autores, através do desenvolvimento de um método HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) fase-reversa para a quantificação de triterpenos em cinco tipos morfológicos de *Maytenus ilicifolia*, identificaram os compostos 20 α -hidroximaitenina e 22 α -hidroximaitenina em baixa concentração além de maitenina, celastrol e pristimerina em alta concentração.

Os triterpenos friedelan-3-ol, friedelina (Figura 3) e compostos polifenólicos presentes em *M. ilicifolia* e *M. aquifolium* são citados por Cordeiro et al. (1999) como componentes eficientes no tratamento de úlceras e gastrites estomacais. Os autores caracterizaram triterpenos de extratos – obtidos por extração direta com etilacetato – de folhas destas duas espécies, através de HRGC-MS (cromatografia gasosa de alta resolução e espectrometria de massas). O perfil cromatográfico foi semelhante para ambas as espécies, diferindo na concentração relativa de alguns compostos. Estes dois triterpenos foram também destacados por Vilegas et al. (1995) e Lanças et al. (1997) como os mais importantes nas

duas espécies de espinheira-santa para o tratamento de úlcera gástrica. Os primeiros propuseram uma técnica rápida para identificar friedelan-3-ol e friedelina – através de cromatografia gasosa com alta temperatura de capilaridade em coluna polar –, o que permite a distinção entre extratos alcoólicos aquosos de espinheira-santa autênticos e falsos (quando são misturadas folhas de outras espécies, como de *Sorocea bomplandii*). Os últimos desenvolveram um método para extração de princípios ativos em espinheira-santa, através de uma adaptação do SFE (extração com fluido supercrítico), com baixo custo. Através da utilização do CO₂ e etanol 10% como fluido extrator, conseguiram resultados satisfatórios na obtenção dos triterpenos. O sistema SFE desenvolvido pelos autores foi mais eficiente, sendo uma alternativa aos outros métodos, por ser mais rápido, além de permitir uma flexibilidade de escolha do fluido extrator entre gases ou solventes líquidos a condições ambientes. Mossi et al. (2004), ao caracterizarem quimicamente extratos de *M. ilicifolia* – obtidos através da utilização de CO₂ em alta pressão – observaram que a temperatura de extração e a densidade do solvente exerceram um efeito importante sobre o rendimento líquido do extrato e a distribuição química dos compostos voláteis, ao contrário do tamanho de partícula e da taxa de fluxo de CO₂. Apesar dos triterpenos friedelan-3-ol e friedelina terem sido destacados como sendo compostos eficientes no tratamento anti-úlceras gástrica, Queiroga et al. (2000), em pesquisa realizada com ratos, mostraram que estes triterpenos não apresentam esta ação farmacológica.

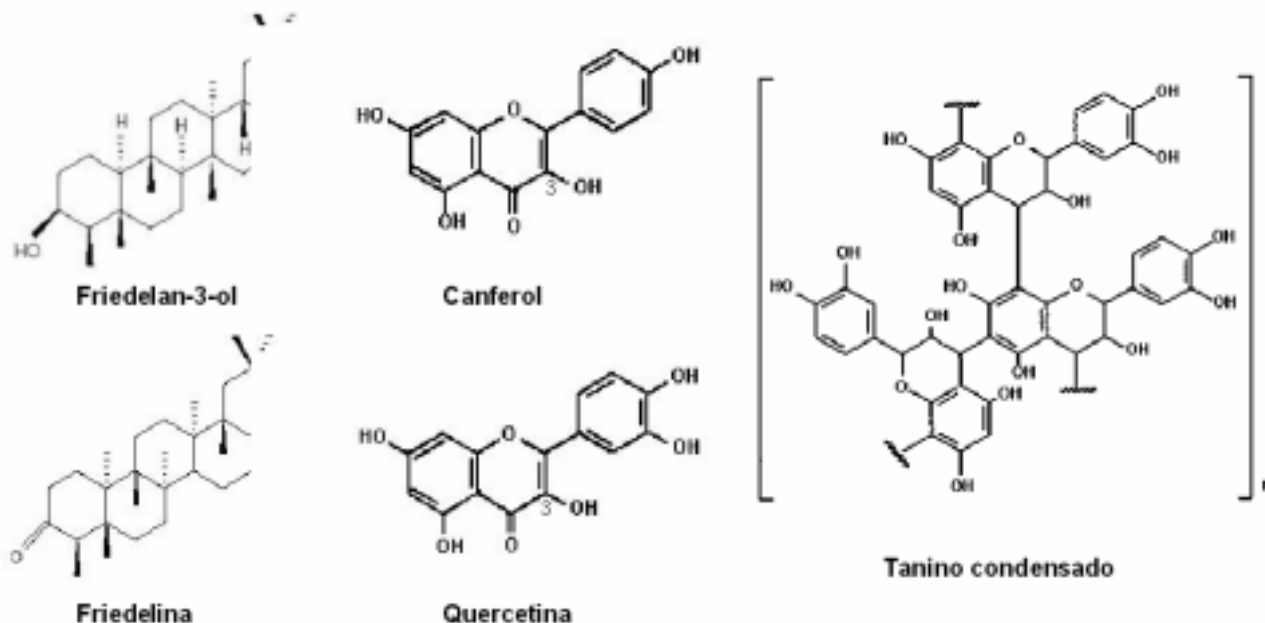


FIGURA 3. Estrutura molecular dos triterpenos friedelan-3-ol e friedelina (Mossi, 2003), dos flavonóides canferol e quercetina e do tanino condensado (Cardoso et al., 2001) encontrados em espinheira-santa.

Os taninos e flavonóides são compostos fenólicos presentes em espinheira-santa que também podem ter ação em doenças estomacais (Gonzales et al., 2001).

Os taninos são compostos de sabor adstringente, derivados de fenilpropanos, capazes de formar complexos com proteínas, açúcares e alcalóides indólicos (Cardoso et al., 2001). Dividem-se em duas categorias: derivados de esqueletos (C6-C1)_n, chamados de taninos hidrosolúveis, e derivados de esqueletos (C6-C3-C6)_n, chamados de taninos condensados (Figura 3) ou proantocianidinas. Os taninos hidrolizáveis possuem rotas biossintéticas ainda desconhecidas. Sabe-se que seu precursor é o ácido gálico ou seu dímero de condensação, o ácido elágico. Os taninos condensados são biossintetizados pelas condensações de derivados de ácido chiquímico e unidades de malonil-CoA, levando à formação das catequinas. Estas são importantes precursoras das proantocianidinas (taninos condensados) e antocianidinas. Caracterizam-se por serem oligômeros e polímeros formados pela policondensação de duas unidades flavonoídicas (flavan-3-ol e flavan-3,4-diol), portanto, também são considerados compostos flavonóides, sendo também denominados de flavolanas, diferenciando-se dos taninos hidrolizáveis por não possuírem resíduos glicosídeos em sua estrutura. Segundo o autor, entre as atividades farmacológicas que os taninos condensados apresentam – quando complexados com proteínas –, destacam-se a proteção da mucosa do estômago em tratamento de úlcera péptica, as propriedades antiinflamatórias e cicatrizantes, e o bloqueio da formação da placa dental através da inibição da glicosiltransferase, produzida por bactérias bucais.

Através de estudo fitoquímico em extrato de *M. aquifolium*, Gonzales et al. (2001) identificaram triterpenos, taninos e flavonóides. Em testes de laboratório, os autores mostraram a ação antiulcerogênica e analgésica do extrato desta espécie. Eles destacaram que os triterpenos apresentam habilidade na estimulação da síntese de muco ou manutenção do conteúdo de prostaglandina – componente com atividade antiulcerogênica – da mucosa gástrica em altos níveis. Foi sugerido ainda que componentes antioxidantes como os taninos e os flavonóides, podem ter ação contra lesões gástricas.

Os flavonóides existem em abundância no reino vegetal, encontrados em sua maioria nas angiospermas (Cardoso et al., 2001). Caracterizam-se estruturalmente por serem polifenólicos derivados de C6-C3-C6, ligados na orientação cabeça-cauda, e que podem conter, como substituintes, hidroxilas ou seus derivados funcionais, tais como ésteres, metoxilas, além de glicosídeos, isoprênicos, presos em posições específicas dos anéis. Os flavonóides

têm como precursores a fenilalanina e a acetil-CoA. São originados de reações de derivados do ácido chiquímico e derivados do acetato. Os flavonóides são divididos nas seguintes classes: flavonas, flavonóis, antocianinas e isoflavonóides, esta última restrita à família Fabaceae. Os compostos mais importantes encontrados nos vegetais, para cada uma das três primeiras classes são: flavonas – apigenina e luteolina; flavonóis – canferol, quercetina, miricetina e galangina; antocianinas – cianidina e malvidina.

Ao analisarem quantitativamente, por HPLC, flavonóides em infusão aquosa de folhas de *M. ilicifolia* e *M. aquifolium*, Leite et al. (2001) identificaram um novo composto deste grupo na primeira espécie. Os autores destacaram que os flavonóides podem mediar uma variação de mecanismos relacionados à atividade anti-câncer, anti-tumor e anti-oxidante, esta última relacionada à característica anti-úlceras. Os flavonóides tetra-glicosilados são úteis como marcadores químicos para o controle de qualidade em *Maytenus*.

Dois novos tetraglicosídeos – pertencentes aos grupos dos 3-O-glicosídeos de quercetina e canferol, que são os mais importantes entre os flavonóides – foram isolados por Vilegas et al. (1999) a partir da infusão de folhas de *M. aquifolium*. Os flavonóides quercetina e canferol estão representados na Figura 3, com indicação dos grupos hidroxila (3) que são glicosilados para formar os 3-O-glicosídeos de quercetina e canferol. Os autores identificaram a ação anti-úlceras da infusão de espinheira-santa, em que o aumento da dose levou ao decréscimo do número de úlceras em ratos, sendo a dose de 800 mg kg⁻¹ a mais eficiente. A maior atividade foi verificada em úlceras do tipo III, que são as mais severas. Foi ainda destacado que o isolamento de flavonóides poliglicosilados da infusão de *M. aquifolium* será útil para validação destes componentes como marcadores químicos, como já anteriormente descrito por Vilegas et al. (1998) – que distinguiram, através da técnica HPTLC (*High Performance Thin Layer Chromatographic*), amostras autênticas de *M. ilicifolia* e *M. aquifolium* e amostras alteradas com *Sorocea bomplandii*, uma espécie muitas vezes confundida com a espinheira-santa, devido à morfologia similar da folha.

Influência do ambiente na produção de compostos bioativos e perspectivas para o melhoramento genético de espinheira-santa

A influência do ambiente na produção de polifenóis totais, polifenóis não tanantes e taninos em *M. ilicifolia* foi estudada por Radomski (1998), tendo sido observado que a luminosidade é o principal fator que influencia na produção destes compostos. Plantas que se encontram em pleno sol apresentam maior concentração destas substâncias. As correlações entre luminosidade e polifenóis totais

(0,83), polifenóis não tanantes (0,92) e taninos (0,78) foram altas e significativas.

Foram observadas diferenças na morfologia foliar e na concentração de taninos em folhas de *M. ilicifolia* de diferentes procedências no Rio Grande do Sul (Bernardi & Wasicki, 1959). Folhas de plantas desenvolvidas a pleno sol eram menores, com espinhos nas margens em número reduzido, e apresentavam maior concentração de taninos. Em plantas de espinheira-santa desenvolvidas em ambiente com alta luminosidade, Radomski (1998) observou que as folhas das plantas eram mais amareladas, mais espessas e com espinhos mais pronunciados, caracterizando formas típicas de adaptação de plantas de sombra expostas à luz solar total. A autora avaliou a área foliar, o peso de folhas e o peso específico de folhas em ambientes com diferentes intensidades luminosas. A área foliar foi menor e o peso específico das folhas foi maior nas plantas desenvolvidas a pleno sol, quando comparadas às dos outros ambientes, com menor luminosidade. O peso específico de folhas apresentou altas correlações para concentração de polifenóis totais (0,87), polifenóis não tanantes (0,82) e taninos (0,83). Estes compostos contribuem para o incremento da biomassa foliar. Radomski et al. (2004) relata a grande influência do ambiente sobre a composição fitoquímica da espinheira-santa, como concentrações diferenciadas de taninos e polifenóis totais em plantas coletadas em ambientes diferentes. A autora destaca também que os ramos de *M. ilicifolia* podem contribuir com uma parcela significativa na produção de compostos fitoterápicos, como taninos e polifenóis totais.

Em trabalho envolvendo a análise fitoquímica em populações de *M. ilicifolia* do Mato Grosso do Sul, Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul, Mossi (2003) observou uma grande variabilidade – que foi maior dentro das populações – para concentração dos metabólitos secundários limoneno, geraniol acetato, ácido palmítico, fitol, esqualeno, vitamina E, stigmasterol, friedelan-3-ol, friedelin, friedelan-3-one. Através de análise de agrupamentos (UPGMA), o autor não identificou uma relação entre os grupos formados e as características ambientais dos locais de coleta, o que pode indicar uma maior influência das variáveis locais, como microclima, insolação, condições nutricionais do solo, idade da planta, entre outros, sobre a concentração dos compostos analisados, do que as condições macroambientais.

Foram observadas por Buffa Filho et al. (2002), diferenças nas concentrações de triterpenos entre plantas com morfologia de folha diferentes, sendo que os compostos 22 β -hidroximaitenina e celastrol foram encontrados em plantas de dois tipos morfológicos.

O melhoramento genético em plantas medicinais visa produzir variedades que possuam alto rendimento de substâncias desejadas e que as mantenham em níveis conhecidos, para padronizar a dosagem quando da aplicação farmacológica (Oliveira et al., 2003). É importante o aumento da massa seca e/ou fresca, ou, ainda, o aumento do teor de princípios ativos em determinado órgão vegetal, de modo que estas características sejam mantidas nas gerações seguintes. O produto do melhoramento de plantas medicinais é o princípio ativo ou o fitocomplexo. Outros objetivos são: resistência a pragas e doenças, e tolerância a condições adversas de ambiente.

Como o ambiente tem grande influência na produção de metabólitos secundários, a interação genótipo x ambiente é um fator importante para ser analisado no melhoramento de plantas medicinais. A possibilidade do melhor genótipo em um ambiente não o ser em outro influencia o ganho de seleção e dificulta a recomendação de cultivares com ampla adaptabilidade (Cruz & Regazzi, 2001). O conhecimento da herdabilidade dos caracteres de interesse também é fundamental, para que a seleção seja aplicada com sucesso, de forma que o valor fenotípico de um caráter possa servir como guia para o valor genético (aditividade) (Carvalho et al., 2001).

Em teste de progênies realizado com espinheira-santa, Mariot (2005) identificou uma alta herdabilidade para todos os caracteres (velocidade de emergência, estatura de planta diâmetro à base do caule, taxa de crescimento, tamanho de folha e número de espinhos/folha), o que evidencia o forte controle do fator genético sobre o fenótipo. O autor observou ainda altos valores para os coeficientes de variação genéticos (CV_G), que, aliado aos baixos valores para os coeficientes de variação devido ao erro experimental (CV_E), proporcionaram índices maiores que 1,0 para o quociente (relação CV_G/CV_E) em todas as variáveis analisadas, o que é um bom indicador para seleção em programas de melhoramento. Este resultado é importante para a seleção com base em caracteres relacionados com o crescimento, pois a espinheira-santa é considerada de crescimento lento.

O tamanho de folha em espinheira-santa, caso apresente relação com o aumento da biomassa e maior concentração de metabólitos secundários que tenham ação farmacológica, pode ser um caráter importante de se considerar na seleção em programas de melhoramento. Os altos índices dos parâmetros genéticos evidenciados em trabalho desenvolvido por Mariot (2005) mostram a eficiência na seleção para estes caracteres. Considerando a necessidade de uniformidade nos teores de princípios ativos exigidos pelas indústrias farmacêuticas e o fato da espinheira-santa ser de fecundação cruzada, os programas de melhoramento desta espécie, que vise atender estas

exigências, deve utilizar a propagação vegetativa. Estudos relacionados à cultura de tecidos de *M. ilicifolia* e *M. aquifolium* tornam-se, portanto, fundamentais.

Na área de biotecnologia, foi citado por Corsino et al. (1998a) o uso de *Agrobacterium* como vetor para aumentar a produção de triterpenos em programa de melhoramento genético de espinheira-santa.

O conhecimento da associação entre caracteres é de grande importância nos trabalhos de melhoramento, principalmente se a seleção em um deles apresenta dificuldades, em razão da baixa herdabilidade, e/ou tenha problemas de medição e identificação (Cruz & Regazzi, 2001). Para tanto, o melhorista pode estimar as correlações fenotípicas e genotípicas, o que pode contribuir no processo de seleção. No caso das espécies medicinais, esta ferramenta é muito importante, devido ao alto custo das análises para determinar e quantificar metabólitos secundários com potencial farmacológico, como as que envolvem cromatografia. Em espinheira-santa, a morfologia foliar está relacionada com os tipos e a concentração de triterpenos (Buffa Filho et al., 2002), portanto, se for identificada correlação entre estes caracteres, a seleção indireta através da morfologia foliar pode vir a ser uma boa estratégia de seleção.

Considerações finais

As espécies de espinheira-santa são promissoras para o tratamento de gastrite e úlcera gástrica. Além disso, as indicações populares para o tratamento de outras doenças – como observado em estudo etnobotânico realizado por Mariot (2005) – evidenciam o potencial medicinal de *M. ilicifolia* e *M. aquifolium*. Neste sentido, é importante que a pesquisa farmacológica identifique a ação do extrato destas espécies para outras enfermidades.

A revisão deste trabalho mostra os diversos compostos encontrados na espinheira-santa, com ação principalmente para problemas digestivos, com destaque para triterpenos e os polifenóis flavonóides e taninos. Na verdade, é o complexo de compostos presentes na planta que interagem e promovem a ação medicamentosa. A avaliação dos teores destes compostos, em mais de um ambiente, são importantes para identificar a interação genótipo x ambiente, o que dará suporte aos programas de melhoramento.

O cultivo de espinheira-santa pode ser uma alternativa de produção agrícola, principalmente para pequenas propriedades. Além de atender a demanda da indústria farmacêutica, o que geraria renda para o produtor rural, esta atividade contribuiria para conservação *in situ* das espécies, pela redução do extrativismo. A inserção da espinheira-santa na matriz

agrícola reduziria, portanto, a erosão genética e o risco de extinção de *M. ilicifolia* e *M. aquifolium*.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- BERNARDI, H.H.; WASICKY, M. **Algumas pesquisas sobre a “Espinheira Santa” ou “Cancerosa” *Maytenus ilicifolia*, Martius, usada como remédio popular no Rio Grande do Sul.** Santa Maria: URS, 1959. 46p.
- BUFFA FILHO, W. et al. Quantitative determination of cytotoxic friedo-nor-oleanane derivatives from five morphological types of *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae) by reverse-phase high-performance liquid chromatography. **Phytochemical Analysis**, v.13, p.75-8, 2002.
- CARDOSO, M.G. et al. **Metabólitos secundários vegetais: visão geral química e medicinal.** Lavras: Editora da UFLA, 2001. 81p.
- CARLINI, E.A. (Coord.). **Estudo da ação antiúlcera gástrica de plantas brasileiras: *Maytenus ilicifolia* (Espinheira-santa) e outras.** Brasília: CEME/AFIP, 1988. 87p.
- CARVALHO, F.I.F. et al. **Estimativas e implicações da herdabilidade como estratégia de seleção.** Pelotas: Editora da UFPel, 2001. 99p.
- CARVALHO-OKANO, R.M. **Estudos taxonômicos do gênero *Maytenus* mol. emend. Mol. (Celastraceae) do Brasil extra-amazônico.** 1992. 253p. Tese (Doutorado em Ciências-Biologia Vegetal)-Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- CHAVEZ, H. et al. Friedelane triterpenoids from *Maytenus macrocarpa*. **Journal of Natural Products**, v.61, n.1, p.82-5, 1998.
- CORDEIRO, P.J.M.; VILEGAS, J.H.Y.; LANÇAS, F.M. HRGC-MS analysis of terpenoids from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium* (“espinheira-santa”). **Journal of Brazilian Chemical Society**, v.10, n.6, p.523-6, 1999.
- CORSINO, J. et al. Quantitative determination of maitenin and 22 β -hydroxymaitenin in callus of *Maytenus aquifolium* (Celastraceae) by reverse phase high performance liquid chromatography. **Phytochemical Analysis**, v.9, p.245-7, 1998a.
- CORSINO, J. et al. Bioactive sesquiterpene pyridine alkaloids from *Maytenus aquifolium*. **Phytochemistry**, v.48, n.1, p.137-40, 1998b.
- CORSINO, J. et al. Further sesquiterpene pyridine alkaloids from *Maytenus aquifolium*. **Phytochemistry**, v.49, n.7, p.2181-3, 1998c.
- CORSINO, J. et al. Biosynthesis of friedelane and quinonemethide triterpenoids is compartmentalized in *Maytenus aquifolium* and *Sdalacia campestris*. **Phytochemistry**, v.55, p.741-8, 2000.
- CRUZ, C.D.; REGAZZI, A.J. **Modelos biométricos aplicados ao melhoramento genético.** 2.ed. Viçosa: Editora da UFV, 2001. 390p.
- 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. 204p.
- EIRA, M.T.S.; DIAS, T.A.B.; MELLO, C.M.C. Comportamento

- fisiológico de sementes de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*) no armazenamento. **Horticultura Brasileira**, v.13, n.1, p.32-34, 1995.
- FERREIRA, P.M. et al. A lyophilized aqueous extract of *Maytenus ilicifolia* leaves inhibits histamine-mediated acid secretion in isolated frog gastric mucosa. **Planta**, v.219, n.2, p.319-24, 2004.
- FOX, B.W. Medicinal plants in tropical medicine – 2 – Natural products in cancer treatment from bench to the clinic. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v.85, p.22-5, 1991.
- GONZALES, F.G. et al. Antiulcerogenic and analgesic effects of *Maytenus aquifolium*, *Sorocea bomplandii* and *Zolernia ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.77, p.41-7, 2001.
- ITOKAWA, H. et al. Triterpenes from *Maytenus ilicifolia*. **Phytochemistry**, v.30, n.11, p.3713-6, 1991.
- JORGE, R.M. et al. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Ethnopharmacology**, v.94, n.1, p.93-100, 2004.
- KENNEDY, M.L. et al. Chemo sensitization of a multidrug-resistant *Leishmania tropica* line by new sesquiterpenes from *Maytenus megellanica* and *Maytenus chubutensis*. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.44, n.26, p.4668-76, 2001.
- LANÇAS, F.M. et al. Novas aplicações de sistemas SFE "home made". I - Plantas medicinais brasileiras. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.17, n.4, p.413-7, 1997.
- LEITE, J.P.V. et al. Isolation and HPLC quantitative analysis of flavonoid glycosides from Brazilian beverages (*Maytenus ilicifolia* and *M. aquifolium*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.49, p.3796-801, 2001.
- LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2002. 512p.
- LULA, J.F.; SOUSA, H.C.; MESSIAS, M.C.T.B. Estudo morfoanatômico de *Maytenus ilicifolia* Mart. (Celastraceae), conhecida como espinheira-santa, para contribuição na elaboração de uma monografia a ser incluída na farmacopéia brasileira. In: Seminário de Iniciação Científica, 8., 2000. Ouro Preto. **Anais... Ouro Preto: UFOP**, 2000. Disponível em: <http://www.ufop.br/pesquisa/sic/anais/resicv01.htm>.
- MARIOT, M.P. **Recursos genéticos de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* e *M. aquifolium*) no Rio Grande do Sul. Pelotas-RS**, 2005. 131p. Tese (Doutorado em Agronomia – Fitomelhoramento) – Universidade Federal de Pelotas, Pelotas.
- MELO, S.F. et al. Effect of the *Cymbopogon citratus*, *Maytenus ilicifolia* and *Baccharis genistelloides* extracts against the stannous chloride oxidative damage in *Escherichia coli*. **Mutation Research**, v.496, p.33-8, 2001.
- MONTANARI, T.; CARVALHO, J.E.; DOLDER, H. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss. on spermatogenesis. **Contraception**, v.57, p.335-9, 1998.
- MONTANARI, T.; BEVILACQUA, E. Effect of *Maytenus ilicifolia* Mart. on pregnant mice. **Contraception**, v.65, p.171-5, 2002.
- MOSSI, A.J. **Variabilidade genética e de compostos voláteis e semi-voláteis em *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss.** 2003. 101p. Tese (Doutorado em Ciências – Ecologia e Recursos Naturais) - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos.
- MOSSI, A.J. et al. Extraction and characterization of volatile compounds in *Maytenus ilicifolia*, using high-pressure CO₂. **Fitoterapia**, v.75, n.2, p.168-78, 2004.
- OLIVEIRA, J.E.Z.; AMARAL, C.L.F.; CASALI, V.W.D. **Recursos genéticos e melhoramento de plantas para o Nordeste brasileiro: recursos genéticos e perspectivas do melhoramento de plantas medicinais**. Disponível em: <http://www.cpatsa.embrapa.br/serviços/catalogo/livro/melhoramento.doc>. Acesso em: 20 set 2003.
- OHSAKI, A. et al. Four new triterpenoids from *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Natural Products**, v.67, n.3, p.469-71, 2004.
- PEREIRA, A.M.S. et al. Pharmacologically active compounds in plant tissue culture of *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). **Acta Horticulturae**, v.333, p.205-10, 1993.
- PORTILLO, A. et al. Antifungal activity of Paraguayan plants used in traditional medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v.76, p.93-8, 2001.
- QUEIROGA, C.L. et al. Evaluation of the antiulcerogenic activity of friedelan-3b-ol and friedelin isolated from *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v.72, p.465-8, 2000.
- RADOMSKI, M.I. **Caracterização ecológica e fitoquímica de *Maytenus ilicifolia* Mart. em populações nativas no município da Lapa - Paraná**. 1988. 97p. Dissertação (Mestrado em Agronomia – Ciência do Solo) - Faculdade de Agronomia, Universidade Federal do Paraná, Curitiba.
- RADOMSKI, M.I.; PERECIN, M.I.; STEENBOCK, W. Aspectos ecológicos de espécies 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. 204p.
- SALISBURY, F.B.; ROSS, C.W. **Plant Physiology**. Belmont : Wadsworth Publishing Company, 1991. 682p.
- SANTOS, R.I. Metabolismo básico e origem dos metabólitos secundários. In: SIMÕES, C.M.O. et al. (Org.) **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, 2001. p.333-64.
- SCHEFFER, M.C.; ARAUJO, J.A. Observações sobre a frutificação de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*) na região sul do Brasil. In: SIMPÓSIO DE PLANTAS MEDICINAIS DO BRASIL, 15., 1998, Águas de Lindóia. **Resumos... São Paulo: UNIFESP**, 1998.
- SCHEFFER, M.C. Uso tradicional e atual de espécies de *Maytenus*. In: REIS, M.S.; SILVA, S.R. (Org.). **Conservação e uso sustentável de plantas medicinais e aromáticas: *Maytenus* spp., espinheira-santa**. Brasília: IBAMA, 2004. 204p.
- SHIROTA, O. et al. Revised structures of cangorosins, triterpene dimers from *Maytenus ilicifolia*. **Journal of Natural Products**, v.60, n.2, p.111-5, 1997.
- SHIROTA, O. et al. Cytotoxic aromatic triterpenes from *Maytenus ilicifolia* and *Maytenus chuchuhuasca*. **Journal of Natural Products**, v.57, n.12, p.1675-81, 1994.
- VIEIRA, R.F. Conservation of medicinal and aromatic plants in Brazil. In: JANICK, J. (Ed.). **Perspectives on new crops and new uses**. Alexandria: ASHS Press, 1999. p.152-9.

VILEGAS, J.H.Y.; LANÇAS, F.M.; ANTONIOSI FILHO, N.R. High temperature capillary GC analysis of phytopreparations of "espinheira-santa" (*Maytenus ilicifolia* M. and *Maytenus aquifolium* M. – Celastraceae), a brazilian antiulcer plant. **Chromatographia**, v.40, n.5/6, p.341-4, 1995.

VILEGAS, J.H.Y. et al. Characterization of adulteration of "espinheira-santa" (*Maytenus ilicifolia* and *Maytenus aquifolium*, Celastraceae) hydroalcoholic extracts with *Sorocea bomplandii* (Moraceae) by high-performance thin layer chromatography. **Phytochemical Analysis**, v.9,

p.263-6, 1998.

VILEGAS, W. et al. Isolation and structure elucidation of two new flavonoid glycosides from the infusion of *Maytenus aquifolium* leaves. Evaluation of the antiulcer activity of the infusion. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.47, p.403-6, 1999.

ZUANAZZI, J.A.S. Flavonóides. In: SIMÕES, C.M.O. et al. (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Porto Alegre: Editora da UFRGS/Editora da UFSC, 2001. p.499-526.