Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Avaliação da qualidade de amostras comerciais de Espinheira Santa (Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek)

Quality evaluation of commercial samples of "Espinheira Santa" (Maytenus ilicifolia Mart. ex Reissek)

***Diego Igor Alves Fernandes de Araújo*[1]**
***Ericka Maria de Farias Moreira*[2]**
***Lívia Paloma Gomes Leite*[3]**
***Thamires Silva de Araújo*[4]**
***Rubens Leite Ramalho*[5]**
***Marillya Raquel Rodrigues Martins*[6]**
***Raimundo Orlando da Silva Júnior*[7]**
***Sarah Monique Morais da Silva*[8]**

RESUMO: *Maytenus ilicifolia* Mart ex Reissek é uma espécie vegetal que pertence à família Celastraceae, também conhecida popularmente como "maiteno" ou "espinho-de-deus", apresenta distribuição na América do Sul. Na medicina popular, as suas folhas são utilizadas na forma de infuso para o tratamento de gastrites e úlceras. Estudos fitoquímicos destacam a presença de flavonoides, taninos e triterpenos em sua composição, os quais são responsáveis pela sua ação farmacológica. O presente estudo teve como objetivo avaliar o teor de flavonoides e compostos fenólicos totais em extratos produzidos a partir de amostras comerciais de espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) adquiridas no município de João Pessoa-PB. Quatro amostras comerciais das folhas da espécie foram adquiridas em estabelecimentos na cidade de João Pessoa-PB, sendo duas em loja de produtos naturais (A e B), uma em farmácia de manipulação (C) e a última em feira livre (D). Foram realizados ensaios microbiológicos e após a obtenção dos extratos etanólicos, foram realizados os ensaios de quantificação de flavonoides totais e compostos fenólicos totais através de metodologias espectrofotométricas. Observou-se que a amostra D (EEMI-D) apresentou os maiores teores de FT (70,96 µg EQ/mg extrato ± 0,80) e CFT (300,27 µg EAG/mg extrato ± 0,29), enquanto a amostra C (EEMI-C) exibiu os menores resultados (44,06 µg EQ/mg extrato ± 0,61 e 194,07 µg EAG/mg extrato ± 0,86) entre as avaliadas. Diversos fatores podem interferir, na produção destes compostos, como região geográfica de plantio, variação à exposição solar, pluviometria, método de cultivo e fertilização aplicados, cultivar analisados ou espécies analisadas. Os dados obtidos revelaram variações nos teores dos metabólitos avaliados, o que pode vir a influenciar nos benefícios esperados quando de sua administração. Devido à ampla difusão do consumo de produtos naturais no Brasil, incluindo os de ação farmacológica comprovada através de estudos científicos, verifica-se a necessidade de intensificar o processo de controle de qualidade dos mesmos.
PALAVRAS-CHAVES: Espinheira Santa. Fitoterápico. Controle de qualidade.

ABSTRACT: *Maytenus ilicifolia* Mart ex Reissek is a plant species that belongs to the family Celastraceae, also popularly known as "maiteno" or "thorn-of-god", has distribution in South America. In folk medicine, its leaves are used in the form of infuse for the treatment of gastritis and ulcers. Phytochemical studies highlight the presence of flavonoids, tannins and triterpenes in its composition, which are responsible for its pharmacological action. The present study aimed to evaluate the content of flavonoids and total phenolic compounds in extracts produced from commercial samples of holy spinach (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) acquired in the city of João Pessoa-PB. Four commercial samples of the leaves of the species were acquired in establishments in the city of João Pessoa-PB, two in a natural products store (A and B), one in a compounding pharmacy (C) and the last one in a free market (D). Microbiological assays were performed and after obtaining the ethanol extracts, the quantification assays of total flavonoids and total phenolic compounds were performed through spectrophotometric methodologies. It was observed that the sample D (EEMI-D) presented the highest contents of FT (70.96

[1] Farmacêutico pela Universidade Federal da Paraíba; Doutor em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos; Docente do Centro Universitário de Patos – UNIFIP. Email: diegoaraujo@fiponline.edu.br. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8032-6240

[2] Discente do Curso de Bacharelado em Farmácia pela Faculdade São Francisco da Paraíba – FASP. erickamoreira7@gmail.com

[3] Farmacêutica pela Faculdade São Francisco da Paraíba - FASP. Email: liapaloma123@gmail.com

[4] Discente do Curso de Bacharelado em Farmácia pela Faculdade São Francisco da Paraíba – FASP. thamisilva541@gmail.com

[5] Farmacêutico pela Faculdade Nova Esperança – FACENE. Email: rubensleiteramalho@gmail.com

[6] Discente do Curso de Bacharelado em Farmácia pela Faculdade São Francisco da Paraíba – FASP. marillya.raquel@gmail.com

[7] Farmacêutico pela Faculdade São Francisco da Paraíba - FASP. Email: junior79@outlook.com.br

[8] Discente do Curso de Bacharelado em Farmácia pela Faculdade São Francisco da Paraíba – FASP. moniquesarah123@gmail.com

µg EQ/mg extract ± 0.80) and CFT (300.27 µg EAG/mg extract ± 0.29), while sample C (EEMI-C) showed the lowest results (44.06 µg EQ/mg extract ± 0.61 and 194.07 µg EAG/mg extract ± 0.86) among those evaluated. Several factors can interfere in the production of these compounds, such as geographic region of planting, variation in sun exposure, rainfall, method of cultivation and fertilization applied, cultivar analyzed or species analyzed. The data obtained revealed variations in the contents of the metabolites evaluated, which may influence the expected benefits when administered. Due to the wide diffusion of the consumption of natural products in Brazil, including those of proven pharmacological action through scientific studies, there is a need to intensify the process of quality control of the same.
KEYWORDS: Holy Spinner. Herbal medicine. Quality control.

INTRODUÇÃO

Desde a antiguidade, os seres humanos utilizam produtos naturais como as plantas, microorganismos e organismos marinhos para o tratamento de suas enfermidades (JAMSHIDI-KIA; LORIGOOINI; AMINI-KHOEI, 2018). O reino vegetal apresenta uma grande importância etnomedicinal, pois as substâncias químicas produzidas pelos vegetais, a partir do seu metabolismo secundário, são as responsáveis por causar os efeitos benéficos ao homem. Sabendo desta importância e observando a grande diversidade de substâncias químicas produzidas pelas espécies vegetais, estes metabólitos secundários podem servir como modelos de novas moléculas alvo para aplicações farmacológicas, podendo vir a se tornar novos medicamentos (XIE *et al.,* 2018).

O Brasil encontra-se em uma posição privilegiada, com uma das maiores biodiversidades do planeta, possuindo cerca de 170 a 210 mil espécies, aproximadamente 13% do total no mundo. Dentre estas, as plantas estão representadas por 34.916 espécies das quais 19.187 são endêmicas (PRADO *et al.*, 2015). Além disso, existe um vasto uso e conhecimento popular de plantas medicinais para o tratamento de diversas doenças.

Entre as principais espécies de uso medicinal conhecidas no país, encontra-se a espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart ex Reissek). Pertencente à família Celastraceae, também conhecida popularmente como “maiteno”, “cancorosa” ou “espinho-de-deus”, apresenta distribuição no sul do Brasil, Uruguai, Paraguai e norte da Argentina, sendo considerada uma espécie nativa (BIRAL; LOMBARDI, 2020). Na medicina popular as suas folhas são utilizadas na forma de infuso para o tratamento de gastrites e úlceras (AGRA; FREITAS; BARBOSA-FILHO, 2007). Estudos fitoquímicos destacam a presença de flavonoides, taninos e triterpenos em sua composição (ARAÚJO *et al.*, 2020), os quais são responsáveis pela sua ação farmacológica (SANTOS-OLIVEIRA; COULAUD-CUNHA; COLAÇO, 2009).

Os medicamentos à base de plantas, diferentemente dos medicamentos de origem sintética, são pouco estudados do ponto de vista da padronização química, avaliação farmacológica e toxicológica, devido à falta de integração da cadeia de produção dos fitoterápicos. A ausência de tecnologias apropriadas, a dificuldade de obtenção de matérias-primas com a qualidade desejada e a inexistência de metodologias e especificações de controle de qualidade para a maioria das espécies conhecidas ameaçam a segurança do consumo destes produtos (BHUSNURE *et al*., 2019).

Por se tratar de um gênero importante para o uso popular apresentando um grande potencial farmacológico para o tratamento das doenças gastrointestinais, como também por apresentar uma grande riqueza de metabólitos secundários, torna-se interessante a realização de estudos com espécies do gênero *Maytenus*. Diante do exposto, buscou-se avaliar a qualidade microbiológica do material vegetal, teor de flavonoides e compostos fenólicos totais em extratos produzidos a partir de amostras comerciais de espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek) adquiridas no município de João Pessoa-PB.

MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo pode ser caracterizado como uma pesquisa de natureza experimental com abordagem quantitativa analítica e de procedimentos técnicos laboratoriais sendo realizado nos Laboratórios Multiusuário VIII das Faculdades Nova Esperança (FACENE) e Oncofarmacologia da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

As amostras (folhas secas) de espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.) utilizadas neste estudo foram obtidas no comércio de João Pessoa/PB. As duas primeiras foram adquiridas em loja de produtos naturais (amostra A, Lote: L258E, Validade: 10/2022) e (amostra B, Lote: 043RS, Validade: 04/2022), a terceira em uma farmácia de manipulação (amostra C, Lote: 3180, Validade: 06/2022) e a quarta obtida da feira livre do bairro de Jaguaribe, com um "raizeiro" (amostra D, Sem lote, Validade: Indeterminada).

Os materiais vegetais secos foram pulverizados e tamisados para padronização do tamanho de partícula no intervalo de > 600 µm e < 1200 µm. Em seguida, foram submetidos à avaliação microbiológica para quantificação do número total de microrganismos mesofílicos e pesquisa de patógenos (Bactérias gram-negativas bile tolerantes, *Escherichia coli, Salmonella sp., Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus e Candida albicans)* conforme metodologias preconizadas pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição (BRASIL, 2019a).

Posteriormente, foram submetidos ao processo de maceração com 500 mL de etanol 95%, por 3 intervalos de 48 horas. As soluções extrativas foram filtradas e concentradas em rotaevaporador modelo

Q344V1 (Quimis®, Brasil) sob pressão reduzida à temperatura de 40°C. Após a evaporação do solvente, os extratos etanólicos secos (EEMI-A; EEMI-B; EEMI-C; EEMI-D) foram armazenados em recipientes âmbar em temperatura ambiente.

O teor de flavonoides totais (FT) foi determinado pelo método espectrofotométrico proposto por Schmidt e Ortega (1983), utilizando a técnica de complexação com cloreto de alumínio ($AlCl_3$). Para a realização do teste, 100 µL da solução metanólica dos extratos de *Maytenus ilicifolia* (1mg/mL) foram tratados com 100 µL da solução de cloreto de alumínio (2,5%). As amostras foram distribuídas em placas de 96 poços e após 30 minutos de incubação ao abrigo da luz, as absorbâncias foram medidas em espectrofotômetro (PowerWave HT, BioTek®, USA) a 425 nm. Os resultados do teor de flavonoides totais foram expressos como equivalentes de quercetina (µg EQ/mg de extrato) (Sigma-Aldrich, USA), calculados por meio de uma curva padrão construída com concentrações que variaram de 10 a 250 µg/mL do marcador. As análises foram realizadas em triplicata.

A concentração de compostos fenólicos (CFT) nos extratos etanólicos de *Maytenus ilicifolia* foram determinadas através do método espectrofotométrico desenvolvido por Singleton e colaboradores (1999). Brevemente, 120 µL da solução metanólica dos extratos de *M. ilicifolia* (1 mg/mL) foram misturados à 500 µL do reagente Folin-Ciocalteau (diluído 1:10) e 400 µL de solução de carbonato de sódio 7,5% (m/v). Após 2 horas de incubação no escuro e à temperatura ambiente, as amostras foram distribuídas em placas de 96 poços e as absorbâncias foram medidas em espectrofotômetro (PowerWave HT, BioTek®, USA) a 765 nm. As análises foram realizadas em triplicata. Os resultados do teor de CFT foram expressos como equivalentes de ácido gálico (µg EAG/mg de extrato) (Sigma-Aldrich, USA), calculados por meio de uma curva padrão construída com concentrações que variaram de 7,5 a 500 µg/mL do referido marcador.

Os dados foram analisados no software Microsoft Excel® 2016 por análise de variância unidirecional (ANOVA) seguida do teste de Tukey considerando $p<0,05$ como nível de significância, bem como o teste T para dois grupos considerando $p<0,05$ como nível de significância. Os resultados foram expressos como média ± desvio padrão relativo (DPR%).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos através das metodologias farmacopéicas de “Determinação do número total de microrganismos mesofílicos” e pesquisa de patógenos “Bactérias gram-negativas bile tolerantes”,

"*Escherichia coli*", "*Salmonella*", "*Pseudomonas aeruginosa", "Staphylococcus aureus" e "Candida albicans*" para as drogas vegetais de *Maytenus ilicifolia* estão apresentado na Tabela 1.

A determinação da contaminação microbiológica dos materiais vegetais de *M. ilicifolia* demonstrou estar em conformidade com todos os limites estabelecidos pela Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (PINTO; KANEKO; OHARA, 2010; BRASIL, 2019a), para a droga vegetal (rasurada ou triturada) que não será submetida a pré-tratamento que reduza a carga microbiana. Conforme as especificações, as análises para determinação de microrganismos mesofílicos totais devem apresentar valores inferiores a 100.000 UFC/g para a contagem de bactérias totais e 1000 UFC/g para a contagem de fungos e leveduras totais. Além disso, foi realizada a pesquisa por patógenos como bactérias gram-negativas bile tolerantes, *Escherichia coli, Salmonella, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus e Candida albicans*.

A avaliação microbiológica de drogas vegetais tem por objetivo assegurar o consumo apropriado e a obtenção de produtos de qualidade, garantindo a ausência ou o controle de patógenos, o que atesta a sua eficácia e utilidade (GINDRI; LAPORTA; SANTOS, 2012). Em geral, as matérias-primas de origem natural são mais suscetíveis a apresentarem problemas de contaminação. Diversos fatores, como poluição na água de irrigação, atmosfera, solo, condições de coleta, manipulação, secagem, estocagem e a microbiota natural, desempenham um papel crucial e devem ser cuidadosamente considerados, pois podem ocasionar elevados níveis de contaminação microbiana, em algumas situações, patogênicos, que têm potencial para comprometer não apenas a integridade do material em questão, mas também a saúde do usuário final (KOSALEC; CVEK; TOMIĆ, 2009; ALEGBELEYE; SINGLETON; SANT'ANA, 2018).

Tabela 1. Teores de contaminação microbiana para as drogas vegetais de *Maytenus ilicifolia*.

	Bactérias mesofílicas	**Fungos e leveduras**	**Bactérias gram-negativas bile tolerantes**	***Escherichia coli***	***Salmonella***	***Pseudomonas aeruginosa***	***Staphylococcus aureus***	***Candida albicans***
Amostra	<100.000 UFC/g*	<1000 UFC/g*	<1000 UFC/g*	Ausente*	Ausente*	Ausente**	Ausente**	Ausente**
A	922	580	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
B	754	624	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
C	998	606	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
D	825	602	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente

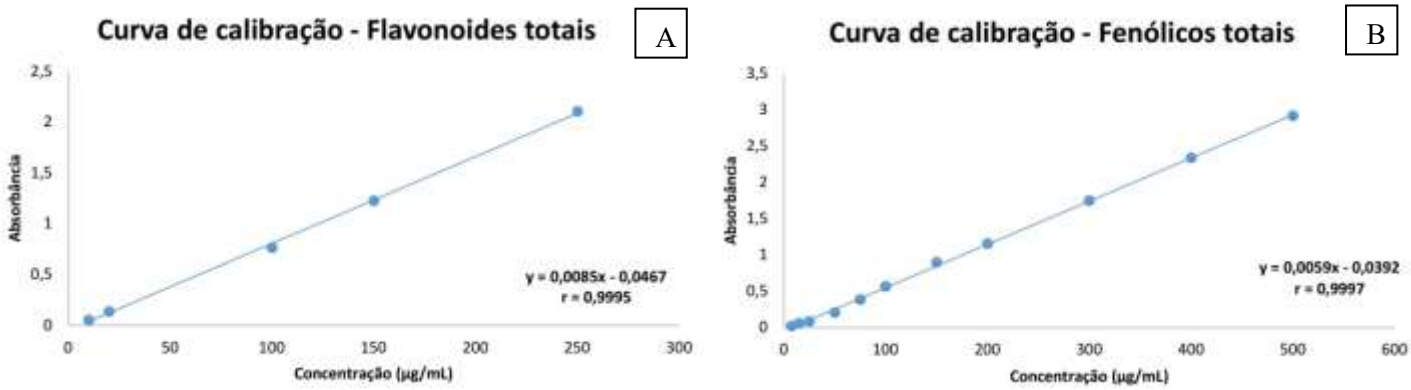
Legenda: *(BRASIL, 2019a); **PINTO; KANEKO; OHARA, 2010.

Fonte: Araújo, 2023.

A contaminação em fitoterápicos é uma questão persistente ao longo do tempo, e o monitoramento microbiológico desses produtos é fundamental para embasar as ações de Vigilância Sanitária. Nesse contexto, o acompanhamento constante desses medicamentos constitui uma ferramenta relevante para assegurar a qualidade, segurança e eficácia desses produtos (DE SOUSA LIMA et al., 2020).

As curvas de calibração, equações das retas e os coeficientes de correlação linear (r) obtidos através da leitura das soluções dos padrões de Quercetina e Ácido gálico são apresentados na Figura 1.

Figura 1. Curva de calibração com padrão Quercetina para flavonoides totais (A). Curva de calibração com padrão ácido gálico para compostos fenólicos totais (B).



Fonte: Dados dos autores (2022).

Os resultados obtidos através dos métodos para o doseamento de FT e CFT dos extratos etanólicos secos de *M. ilicifolia* (EEMI) estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Teores de FT e CFT dos EEMI (A-D).

	Flavonoides Totais (FT)			**Compostos Fenólicos Totais (CFT)**		
Amostra	**Resultados (n = 3) (µg EQ/mg de extrato)**	**Média**	**DPR (%)**	**Resultados (n = 3) (µg EAG/mg de extrato)**	**Média**	**DPR (%)**
A	55,22 54,38 54,52	58,70	1,03	249,65 247,38 247,08	248,03	0,57
B	63,18	64,34	1,57	274,51	275,77	0,48

	65,01			275,67		
	64,83			277,14		
	44,36			192,16		
C	43,85	44,06	0,61	195,23	194,07	0,86
	43,97			194,81		
	70,31			301,25		
D	71,32	70,96	0,80	299,89	300,27	0,29
	71,27			299,66		

Legenda: EQ: Equivalentes de Quercetina; EAG: Equivalentes de Ácido gálico; DPR: Desvio padrão relativo.

Fonte: Dados dos autores (2022).

Os resultados obtidos de FT foram comparados para verificar se existiam diferenças estatísticas significativas (95%). Foi possível observar diferença entre os extratos obtidos dos diferentes fornecedores (Fcalc 887,4; p 1,97 x 10^{-10} <0,05). Em seguida, realizou-se o teste t de student que confirmou a diferença entre os tratamentos (tcalc 19,09; p 8,81 x 10^{-10} <0,05). A análise estatística dos dados de CFT também demonstrou haver diferença entre todas as amostras (Fcalc 3457; p 8,68 x 10^{-13} <0,05); (tcalc 21,36; p 2,63 x 10^{-10} <0,05). O pós-teste de Tukey confirmou todas as diferenças observadas anteriormente.

Após as análises, foi possível constatar a riqueza polifenólica da espécie *M. ilicifolia*. Em relação às amostras analisadas, observou-se que D (EEMI-D) apresentou os maiores teores de FT (70,96 µg EQ/mg extrato ± 0,80) e CFT (300,27 µg EAG/mg extrato ± 0,29), enquanto a amostra C (EEMI-C) exibiu os menores resultados (44,06 µg EQ/mg extrato ± 0,61 e 194,07 µg EAG/mg extrato ± 0,86) entre as avaliadas.

Os flavonoides e demais compostos fenólicos como taninos, ácidos fenólicos constituem classes extensamente distribuídas no reino vegetal e apresentam diversas funções biológicas e propriedades farmacológicas. Estes grupos tem sido amplamente relatados no gênero *Maytenus*, sendo o responsável por diversas indicações populares. Entre as quais destacam-se a atividade antiulcerogênica, antimicrobiana, anti-inflamatória, antinociceptiva, entre outras (MAGALHÃES *et al.,* 2016; TABACH; DUARTE-ALMEIDA; CARLINI, 2017).

Diversos fatores podem interferir, quantitativamente, na produção de dos flavonoides e fenólicos, como região geográfica de plantio, variação à exposição solar, pluviometria, método de cultivo e fertilização aplicados, cultivar analisados, espécies

analisadas, defesa à herbivoria, o que justificaria os diferentes valores observados entre as amostras deste estudo. Os compostos fenólicos exibem propriedades antimicrobianas e antioxidantes que ajudam as plantas a evitar infecções patogênicas, bem como a proteger os principais tecidos dos efeitos tóxicos de espécies reativas de oxigênio. A rápida suprarregulação de genes na via fenilpropanóide e o acúmulo de fenólicos podem ser observados em resposta ao estresse ambiental (BABENKO *et al.,* 2019).

Mariot *et al.* (2008), verificaram que uma maior quantidade de luz proporcionou um incremento na produção de polifenóis totais em plantas de *M. ilicifolia*. Também constataram uma relação inversa entre a produção de taninos e lignina, indicando que a espécie apresenta uma regulação interna para a produção racional das substâncias fenólicas, cujas vias de síntese são ativadas ou desativadas em função de fatores ambientais, em particular da qualidade e da intensidade de energia luminosa.

Os maiores teores de flavonoides presentes nas folhas da espécie reforçam a importância da classe de metabólitos para a proteção à exposição solar, visto são potentes sequestrantes de espécies reativas de oxigênio que evitam a peroxidação lipídica e eliminam os radicais livres, especialmente aqueles que possuem um grupo catecol no anel B do esqueleto dos flavonoides como os derivados de Quercetina (AGATI *et al.,* 2020).

Em estudos realizados por Radomski e Bull (2010), avaliando diferentes formas de cultivo e exposição solar da espécie *M. ilicifolia*, foi possível observar a maior incidência de fenólicos totais nos extratos aquosos referentes aos grupos cultivados à pleno sol (19%), enquanto os grupos beneficiados à sombra, apresentaram os menores teores destes compostos (8%). O local da coleta também pode interferir no teor dos compostos fenólicos. De acordo com o estudo realizado por Schindler *et al.* (2020), utilizando a espécie *M. ilicifolia*, foi possível verificar diferentes índices de metabólitos a partir de distintas origens do material vegetal. Os valores obtidos dos extratos etanólicos das folhas variaram de 273 mg EAG/g extrato a 551 mg EAG/g extrato.

Apesar das diferenças de valores de FT e CFT observadas para a espécie em estudo, todas as seriam consideradas aprovadas no controle de qualidade para a avaliação de FT, visto que a monografia oficial da espécie preconiza valores acima de 0,28% de flavonoides nas amostras analisadas, considerando-as aptas ao consumo (BRASIL, 2019). Não existem valores de referência para os CFT.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Não foram observadas contaminações microbiológicas significativas nas amostras analisadas, atestando a sua segurança de consumo. Os ensaios de FT e CFT confirmaram a riqueza do conteúdo polifenólico presente nos extratos da espécie *M. ilicifolia*. Os dados obtidos revelaram variações nos teores dos metabólitos avaliados, o que pode vir a influenciar nos benefícios esperados quando de sua administração. Devido à ampla difusão do consumo de produtos naturais no Brasil, incluindo os de ação farmacológica comprovada através de estudos científicos, verifica-se a necessidade de intensificar o processo de controle de qualidade dos mesmos, considerando as distintas variações no processo de cultivo, produção e comercialização aos que estão sujeitos. Os achados deste estudo inferem uma lacuna no controle de qualidade de produtos naturais comercializados em estabelecimentos de saúde.

REFERÊNCIAS

AGATI, G. *et al.* Are Flavonoids Effective Antioxidants in Plants? Twenty Years of Our Investigation. **Antioxidants**, v. 9, n. 11, 1098, 2020. DOI: 10.3390/antiox9111098.

ALEGBELEYE, O. O., SINGLETON, I., SANT'ANA, A. S. Sources and contamination routes of microbial pathogens to fresh produce during field cultivation: A review. **Food microbiology**, v. 73, p. 177–208, 2018. https://doi.org/10.1016/j.fm.2018.01.003

ARAÚJO, D. I. A. F. *et al.*, Determination of flavan-3-ols by high-performance liquid chromatographyphotodiode array, antioxidant potential, antimicrobial activity, and pharmacognostic evaluation of *Maytenus obtusifolia* (Mart.) leaves. **Pharmacognosy Research,** v. 12, n. 3, p. 313-21, 2020. DOI: 10.4103/pr.pr_9_20.

BABENKO, L. M. *et al.* Phenolic compounds in Plants: biogenesis and functions. **Ukr. Biochem. J.,**v. 91, n. 3, 2019. DOI : 10.15407/ubj91.03.005.

BHUSNURE, O. G. *et al.,* Standardization and Quality Evaluation of Herbal Drugs. **Journal of Drug Delivery and Therapeutics**, v. 9, n.3-s, p. 1058-1063, 2019. DOI: 10.22270/jddt.v9i3-s.2941.

BIRAL, L., LOMBARDI, J.A. **Celastraceae** *in* Flora do Brasil 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2020. Disponível em: https://floradobrasil2020.jbrj.gov.br/FB6762. Acessado em: 17/07/2022.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira**, 6 ed., vol. 2. Brasília-DF, 2019b.

DE SOUSA LIMA, C. M., FUJISHIMA, M. A. T., DE PAULA LIMA, B., MASTROIANNI, P. C., DE SOUSA, F. F. O., & DA SILVA, J. O. Microbial contamination in herbal medicines: a serious health hazard to elderly consumers. **BMC complementary medicine and therapies**, v. 20, n. 1, p. 17, 2020. https://doi.org/10.1186/s12906-019-2723-1

GINDRI, A. L.; LAPORTA, L. V.; SANTOS, M. R. Controle microbiológico de drogas vegetais comercializadas na região central do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 14, n. 3, p. 563-570. DOI: 10.1590/S1516-05722012000300020.

JAMSHIDI-KIA, F.; LORIGOOINI, Z.; AMINI-KHOEI, H. Medicinal plants: Past history and future perspective. **Journal of Herbmed Pharmacology**, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2018.

KOSALEC, I., CVEK, J., TOMIĆ, S. Contaminants of medicinal herbs and herbal products. **Arhiv za higijenu rada i toksikologiju**, v. 60, n. 4, p. 485–501, 2009. https://doi.org/10.2478/10004-1254-60-2009-2005

MARIOT, M.P. *et al.* Variabilidade em matrizes de acessos de espinheira-santa. **Ciência Rural**, v.38, n.2, p.351-357, 2008.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; OHARA, M. T**. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos**. São Paulo: Atheneu; 2010.

PRADO J., *et al*. Diversity of ferns and lycophytes in Brazil. **Rodriguésia**, v. 66, n. 4, p. 1073-1083, 2015.

RADOMSKI, M. I.; BULL, L. T. Caracterização ecológica e fitoquímica de quatro populações naturais de *Maytenus ilicifolia* no Estado do Paraná. **Pesquisa Florestal Brasileira**, v. 30, n. 61, p. 1-16, 2010.

SANTOS-OLIVEIRA, R.; COULAUD-CUNHA, S.; COLAÇO, W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 2b, p. 650-659, 2009. DOI:10.1590/S0102-695X2009000400025.

SCHINDLER, M. S. Z.; *et al.* Phytochemical Characterization and In vitro Effects of Extracts Produced from Different *Maytenus ilicifolia* Matrices on the Activity of Intestinal Disaccharidases. **European Journal of Medicinal Plants**, v. 31, n. 14, p. 32-44, 2020. DOI: 10.9734/ejmp/2020/v31i1430315.

SCHMIDT, P. C.; ORTEGA, G.G. Passionsblumenkraut. bestimmung des gesamt flavonoid gehaltes von Passiflorae herba. **Deutsche Apotheker Zeitung**, v. 133, p. 17-26, 1983.

TABACH, R.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; CARLINI, E. A., Pharmacological and Toxicological Study of *Maytenus ilicifolia* Leaf Extract. Part I – Preclinical Studies. **Phytotherapy Research**, v. 31, p. 915–920, 2017.

XIE, J.; ZHANG, A.; SUN, H.; YAN, G.; WANG, X. Recent advances and effective strategies in the discovery and applications of natural products. **Royal Society of Chemistry**, v. 8, p. 812-824, 2018.