

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
BIOLÓGICAS: FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA

Maitê Scherer da Silva

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO DE  
*MONTEVERDIA ILICIFOLIA* COMO ESTRATÉGIA DE MANEJO  
DA DISPEPSIA NA DOENÇA DE REFLUXO  
GASTROESOFÁGICO: DADOS PRELIMINARES**

Porto Alegre, 2023

Maitê Scherer da Silva

**ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO DUPLO CEGO DE  
*MONTEVERDIA ILICIFOLIA* COMO ESTRATÉGIA DE MANEJO  
DA DISPEPSIA NA DOENÇA DE REFLUXO  
GASTROESOFÁGICO: DADOS PRELIMINARES**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Terapêutica.

Orientadora: Profa. Dra. Ionara Rodrigues Siqueira

Porto Alegre, 2023

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente quero agradecer a Deus e meus guias espirituais que não me abandonaram durante os momentos em que precisei, e que me trouxeram até aqui.

A minha orientadora, professora Dra. Ionara Rodrigues Siqueira, meu sincero agradecimento por acreditar no meu potencial, pelos ensinamentos, pela confiança, e pelo acolhimento em seu grupo de pesquisa. Agradeço particularmente à professora Dra. Caroline Dani, que dedicou seu tempo também nesse período, transmitindo seu conhecimento e expertise, me auxiliando bastante durante esse processo.

Agradeço às minhas colegas do grupo de pesquisa, sempre dispostas a me ajudar (Andressa Rodrigues, Bruna Seolin, Caroline Dani, Eduarda Vieira, Gabriela Meirelles, Giana Corsac, Jorge, Lolita, Maicon Moraes, Priscila Agra, Rebeca Vargas, Silvia) vocês foram pessoas de generosidade ímpar compartilhando seu conhecimento comigo e com todo o grupo, todas(os) vocês foram muito importantes na minha trajetória,

Agradeço a minha família pelo apoio e incentivo de sempre; a minha mãe Sônia, que me incentivou a ir em frente e não desistir enquanto ouvia minhas lamúrias sobre a sobrecarga do trabalho e estudos; ao meu pai Cláudio, que sempre me incentivou a estudar e não parar de aprender, pois diz que quanto mais coisas eu souber, melhor vou levando a vida; ao meu Irmão Eric, o melhor irmão do mundo, homem inteligente, sensato, trabalhador incansável e com um domínio em tecnologias da informação, planilhas e português, que facilitou minha vida em muitos momentos...Amo muito todos vocês, sempre foram minha base, obrigada!

Aos amigos que fizeram parte desta caminhada e de algum modo me auxiliaram em cada momento de desespero, em especial ao Luan Prado, por me fazer rir enquanto pensava que ia chorar; ao Bruno Medeiros, pelas escutas, prescrições e apoio; a Scheila Kopceski por me ouvir e acalantar com sua maneira doce e acolhedora de ser; a amiga que fiz durante o mestrado, Priscila Agra, que foi outra grande incentivadora nesse processo.

A minha psicóloga Letícia Silveira pelo incentivo a analisar as questões pelo lado da aprendizagem e superação,

As minhas colegas farmacêuticas Dra. Rebeca de Vargas Antunes Schunck e Fabiana Rassia, que me inseriram no mundo acadêmico (mestrado) e me ajudaram muito neste período.

A minha coordenadora, Claudiane Faccin, por sempre ter uma palavra de incentivo, e mais do que isso, auxiliar de todos os modos possíveis para que eu conseguisse concluir essa etapa.

Ao Município de Igrejinha e especialmente à secretária de saúde na época, Dra. Realda Simone do Amaral a melhor gestora de saúde pública que conheci e tive a oportunidade de trabalhar, conviver e aprender, uma pessoa incrível, maravilhosa, inteligente, justa com todos, correta, sempre em busca de inovação; eu me orgulho de ter trabalhado contigo e agradeço todo apoio e incentivo. Ao atual secretário de Saúde de Igrejinha, o Sr. Vinício Jair Wallauer por ter me permitido continuar, eu te desejo saúde, sabedoria e sucesso na sua gestão, conte comigo para dar continuidade à excelente saúde pública que temos em Igrejinha.

A toda a equipe de colegas da Unidade de Saúde Morada Verde de Igrejinha, vocês foram fundamentais para eu conseguir vencer essa etapa, por todo apoio, incentivo, pela dedicação e carinho, agradeço a compreensão de todos nos momentos que precisei estar ausente.

Agradeço ao PPG Farmacologia e Terapêutica pela oportunidade ter sido aluna e por todos os conhecimentos compartilhados e transmitidos durante essa caminhada.

## RESUMO

*Monteverdia ilicifolia*, popularmente conhecida como espinheira-santa, é utilizada na medicina popular brasileira na prevenção ou tratamento de doenças gástricas, entre elas a dispepsia. Nosso objetivo é comparar o efeito de extrato seco padronizado de folhas de *M. ilicifolia* com um inibidor da bomba de prótons, no manejo da dispepsia na doença de refluxo gastroesofágico (DRGE). Este é um ensaio clínico duplo cego, randomizado, duplo simulado, de não inferioridade. Até o momento 86 pacientes foram incluídos e alocados em 3 grupos experimentais: 20 mg omeprazol; 400 mg *M. ilicifolia* ou 860 mg *M. ilicifolia*. Cápsulas foram disponibilizadas pela empresa SUSTENTEC®, usando uma estratégia de escalonamento. Indivíduos foram instruídos a tomar 3 cápsulas, duas vezes por dia por 28 dias. Desfechos clínicos foram determinados antes e no final do estudo, usando questionários de sintomas de DRGE (QS- GERD) e de impacto da azia na qualidade de vida (HBQOL). O desfecho primário é o somatório de escores no GERD-QS. A adesão ao tratamento foi similar entre os grupos experimentais. Todos os grupos melhoraram os escores de ambos os questionários (média e desvio padrão: momento inicial

24.208±0,935; momento final 9,703±1,1716). Nossos resultados preliminares sugerem que as cápsulas com extrato padronizado de folhas de *M. ilicifolia* (400 e 860 mg) não são inferiores às cápsulas contendo o tratamento padrão, omeprazol. Este trabalho traz evidências preliminares, considerando que o ensaio está em andamento, sobre a potencial eficácia de *M. ilicifolia* no manejo da DRGE.

**Palavras-chave:** Ensaio Clínico, *Monteverdia ilicifolia*, *Maytenus ilicifolia*, Doença do Refluxo Gastroesofágico, dispepsia, azia.

## ABSTRACT

*Monteverdia ilicifolia*, popularly known as “espinheira-santa”, has been used for gastroprotective properties, including in dyspepsia and gastric ulcers. Our objective is to compare the effects of standardized dry extract from leaves of *M. ilicifolia* with proton pump inhibitor, omeprazole in the management of dyspepsia related to gastroesophageal reflux disease (GERD). This is a double-blind, randomized, non-inferiority and double dummy clinical trial. At this moment, 86 patients who referred GERD symptoms in Basic Health Units of the State of Rio Grande do Sul were included. Patients are allocated into three groups: 20 mg omeprazole, 400 mg *M. ilicifolia* or 860 mg *M. ilicifolia*. Capsules were provided by SUSTENTEC®, using a scale-up approach. Participants were instructed to take capsules twice a day for 28 days weeks. Clinical outcomes were obtained at the beginning and at the end of the study, using GERD symptoms (QS- GERD) and about the impact of heartburn symptoms on life quality (HBQOL) questionnaires, and medical records. The primary outcome measure is the GERD-QS total score. The adherence was similar among experimental groups. All groups improved both GERD-QS and HBQOL scores (mean±standard error (SE): initial moment: 24.208±0,935; final moment: 9,703±1,1716). Our preliminary results suggest that capsules with a standardized dry extract from leaves of *M. ilicifolia* at 400 or 860 mg are non-inferior to

omeprazole, a proton pump inhibitor. Our work brings early evidence, considering that the trial is ongoing, of the potential efficacy of *M. ilicifolia* in the management of GERD.

**Keywords:** Clinical trial, *Maytenus ilicifolia*, *Monteverdia ilicifolia*, Gastroesophageal Reflux Disease, heartburn, dyspepsia.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fisiopatologia da dispepsia funcional.....	18
Figura 2: <i>Monteverdia ilicifolia</i> Mart. ex Reissek: folha.....	24
Figura 3: Aspectos macroscópicos, microscópicos e microscópicos do pó em <i>Monteverdia ilicifolia</i> Mart. ex Reissek.....	25

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estratégias farmacológicas no manejo da DRGE.....	20
Tabela 2: Composição química do extrato de M. ilicifolia.....	26

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

ANOVA- Análise de Variância

ANVISA- Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CEP-UFRGS-Comissão de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul

CEP HCPA- Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

CNPQ-Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

COMPESQ- Comissão de Pesquisa da Faculdade de Educação

°C- graus Celsius

ECIT- Departamento de Ciência e Tecnologia

DRGE - Doença do Refluxo Gastroesofágico

EDA-Endoscopia digestiva alta

EUA- Estados Unidos da América

GERD- Gastroesophageal Reflux Disease

GIS- Gastroesophageal impact scale

GSRS- gastrointestinal symptom rating scale

IBPs: inibidor da bomba de prótons

MS- Ministério da Saúde

ml: mililitro

QOLRAD- quality of life in reflux and dyspepsia

RGE- Refluxo Gastroesofágico

RS: Rio Grande do Sul

RDQ- reflux symptoms

SCTIE- Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo de Saúde

SUS - Sistema Único de Saúde

pH- potencial hidrogeniônico

PNPIC: Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares

µL: microlitro

WHO-UMC: World Health Organization - Uppsala Monitoring Centre

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>14</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b>	<b>17</b>
2.1 DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO	17
2.2 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO	18
2.3 ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS NA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO	20
2.4 MEDICINA TRADICIONAL E COMPLEMENTAR	21
2.5 <i>MONTEVERDIA ILICIFOLIA</i>	23
2.5.1 Composição química da <i>Monteverdia ilicifolia</i>	25
2.5.2 Mecanismos de ação da <i>Monteverdia ilicifolia</i>	26
2.5.3 Segurança no uso da <i>Monteverdia ilicifolia</i>	28
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>30</b>
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS COMPLEMENTARES AO DESCRITO NO ARTIGO</b>	<b>32</b>
<b>5. ARTIGO CIENTÍFICO</b>	<b>35</b>
<b>6. CONCLUSÕES GERAIS</b>	<b>67</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>68</b>
<b>ANEXO 1</b>	<b>75</b>
<b>ANEXO 2</b>	<b>76</b>
<b>ANEXO 3</b>	<b>78</b>
<b>ANEXO 4</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO 5</b>	<b>84</b>
<b>ANEXO 6</b>	<b>87</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é considerada uma das afecções digestivas com alto potencial de prejudicar a qualidade de vida dos indivíduos e de maior prevalência nos países ocidentais; estima-se que a DRGE acomete cerca de 20% da população adulta mundial (FORD, MARWAHA, SOOD, MOAYYEDI, 2015). No Brasil, a prevalência é de aproximadamente 12% (MORAES-FILHO *et al.*, 2002).

A pirose (azia) é caracterizada por desconforto ou sensação de queimação do manúbrio esternal à base do pescoço. A duração e a frequência da pirose são preditores de esofagite e fortes indicadores de DRGE (DENT *et al.*, 1998). Ocorrem casos em que o refluxo induz a um processo inflamatório na mucosa esofágica. Nesta doença observa-se a regurgitação do conteúdo gástrico para o esôfago, chamada de refluxo, e frequentemente para a boca, com dor ou dificuldade de deglutição.

O diagnóstico e o tratamento da DRGE são relevantes, pois além da melhora da qualidade de vida dos pacientes, podem reduzir os custos em saúde e o risco de carcinoma esofágico relacionado ao Esôfago de Barrett (MORAES-FILHO *et al.*, 2005). O tratamento farmacológico é usualmente o mais comum aos portadores da DRGE, com especial destaque aos inibidores da bomba de prótons (IBP). No entanto, os mesmos apresentam efeitos adversos consideráveis, como alterações na flora bacteriana, infecções entéricas, destruição de glândulas gástricas, hipomagnesemia, hipocalcemia, hiperplasia, metaplasia intestinal e deficiência de eletrólitos (STRAND, KIM, PEURA; 2017; KINOSHITA, ISHIMURA, ISHIHARA, 2018; PAZ *et*

al, 2020).

Diante disso, a Política Nacional de Fitoterápicos (2006) destaca a importância das plantas medicinais na pesquisa farmacológica e no desenvolvimento de medicamentos (BRASIL, 2006). O uso dessas plantas apresenta um potencial ainda inexplorado, e sua utilização é garantida pelo objetivo de promover o desenvolvimento social e econômico sustentável com base em recursos renováveis. Acredita-se que novos conhecimentos e necessidades poderão encontrar soluções no reino vegetal, por meio da descoberta de novas atividades terapêuticas ou aplicações, tanto na tecnologia farmacêutica quanto no desenvolvimento de fitoterápicos mais eficientes. (SCHENKEL et al., 2003).

Neste contexto, a *Monteverdia ilicifolia* conhecida como Espinheira-santa, popularmente é utilizada para sintomas de dispepsia no Brasil e demonstrou propriedades de ação anti-refluxo em estudo com modelo animal (BAGGIO et al., 2007). *M. ilicifolia* contém várias substâncias bioativas com diferentes mecanismos de ação. Os relatos que seguem, fornecem boa indicação do potencial mecanismo de ação antirrefluxo da espécie. É relevante descrever que uma fração rica em flavonoides de *M. ilicifolia* reduziu a lesão gástrica induzida tanto por indometacina quanto por etanol em animais (ratos) através da administração intraperitoneal dessa fração que reduziu a hipersecreção ácida e inibiu *in vitro* a atividade da bomba de prótons (BAGGIO et al., 2007).

O presente estudo avaliou o efeito anti-refluxo da *M. ilicifolia* em portadores dos sintomas da DRGE, comparando com o fármaco padrão, o inibidor da bomba de prótons (omeprazol). Este trabalho faz parte do projeto guarda-chuva intitulado: “Ensaio clínico randomizado duplo cego de *M. ilicifolia* como

estratégia no tratamento da doença de refluxo gastroesofágico”, contemplado pelo CNPq, chamada CNPq/MS/SCTIE/Decit Nº 19/2018 – Fitoterápicos. Trata-se de estudo multi e interdisciplinar cujos objetivos são desenvolver cápsulas contendo o extrato seco da referida espécie; determinar o seu efeito anti refluxo em ensaio clínico duplo cego; estudar o potencial de interação farmacocinética e avaliar o impacto sobre a microbiota bucal.



## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é uma condição em que o conteúdo do estômago, como ácido e sucos digestivos, retorna do estômago para o esôfago. Ressalta-se que o refluxo gastroesofágico é relacionado ao relaxamento transitório do esfíncter esofágico inferior na ausência de deglutição. Este padrão anormal de contratilidade esofagiana e a hipomotilidade mantém o material refluxado, ácido e com pepsina, no lúmen do esôfago (MORAES-FILHO, 2002).

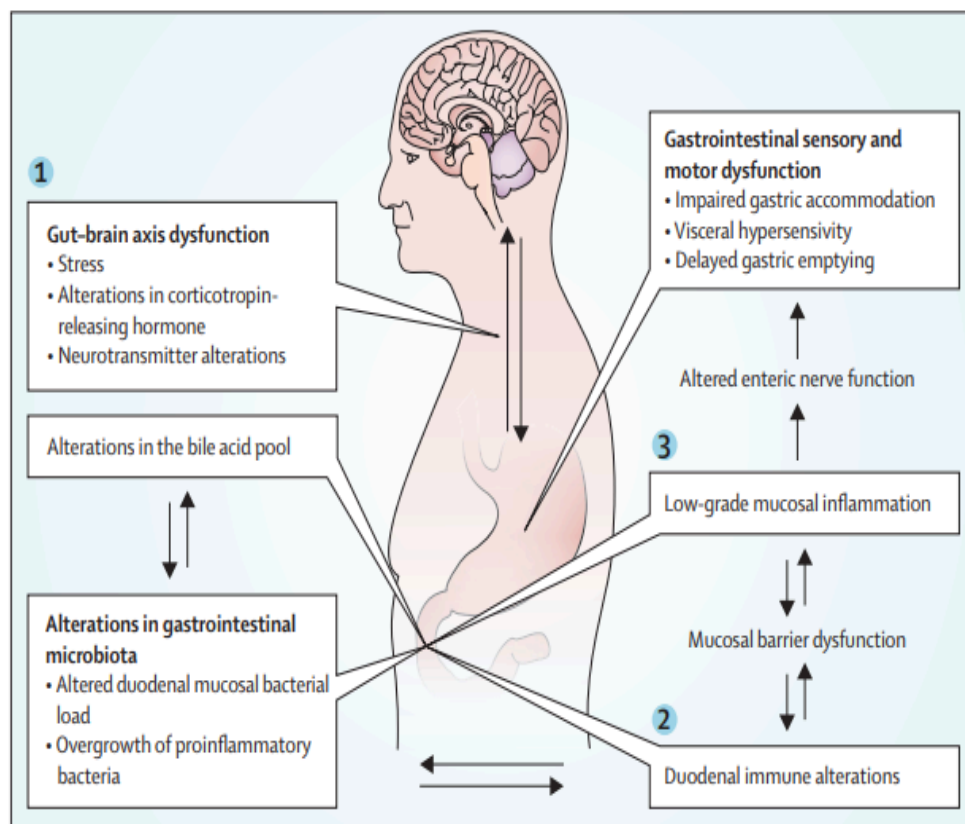
Os sintomas da DRGE são usualmente crônicos e recidivantes, podendo precipitar tosse e/ou asma pela microaspiração do conteúdo gástrico nos pulmões. Além de ser uma das enfermidades gastrointestinais mais prevalentes, a DRGE também pode provocar dor torácica, disfagia, dor epigástrica, inchaço abdominal, náuseas, erosões dentárias, laringite e eructação (ZHANG et al., 2019).

Existem várias abordagens teóricas e perspectivas de pesquisa relacionadas à DRGE e, a mesma possui várias formas de apresentação clínica, conforme a Figura 1. A característica típica da DRGE é apresentar os sintomas como pirose e regurgitação. É importante ressaltar que outros distúrbios, como úlcera péptica, gastrite e ocasionalmente neoplasias, também podem apresentar um desses sintomas. No entanto, quando essas queixas estão presentes simultaneamente, há probabilidade superior a 90% de o paciente ter DRGE (NASI, MORAES-FILHO, CECCONELLO, 2006).

O refluxo gastroesofágico (RGE) pode estar associado a outras manifestações clínicas. Além dos sintomas tradicionais,

como azia e regurgitação, também se considera a dor torácica não relacionada a problemas cardíacos, a sensação de ter um "nó na garganta" (globus faríngeo) e as manifestações respiratórias, como tosse e asma brônquica, assim como os sintomas otorrinolaringológicos: disfonia e sensação de pigarro; todos podem ser consequências da DRGE (NASI, MORAES-FILHO, CECCONELLO, 2006).

Figura 1: Fisiopatologia da dispepsia funcional



Fonte: FORD, Alexander C. *et al*, 2020.

## 2.2 DIAGNÓSTICO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

Existem duas abordagens iniciais possíveis para pacientes com DRGE: o tratamento empírico (teste terapêutico) e o

tratamento baseado na confirmação diagnóstica da condição por meio de exames complementares (NASI, MORAES-FILHO, CECCONELLO, 2006). É importante ter um conhecimento atualizado sobre a doença do refluxo gastroesofágico e suas diversas apresentações clínicas para realizar um diagnóstico adequado. Os sintomas típicos da DRGE são a pirose e a regurgitação. No entanto, como já citado, outras condições clínicas, como úlcera péptica, gastrite e possivelmente neoplasias, também podem ser confundidas com um desses sintomas. De acordo com a literatura, estima-se que quando essas queixas estão presentes em conjunto, a probabilidade de o indivíduo ter DRGE é superior a 90%. Como exames complementares pode-se citar a impedância, biópsia esofágica, pHmetria esofágica e ultrassonografia endoscópica (NASI, MORAES-FILHO, CECCONELLO, 2006).

Um estudo realizado na Espanha incluiu 4574 pacientes para avaliar se o questionário *Reflux Disease Questionnaire (RDQ)* foi útil para identificar a DRGE em atendimentos realizados em unidades de atenção primária. Foi destacado que os questionários podem ser usados na atenção básica pelos médicos para diagnóstico da DRGE com base no Consenso de Montreal, sendo um instrumento rápido, de baixo custo e não-invasivo (REY *et al*, 2014).

Os questionários padronizados são uma interessante estratégia como abordagem inicial para analisar a resposta do tratamento e consistem em informações sobre: os sintomas de refluxo (“reflux symptoms”, RDQ), severidade dos sintomas de refluxo (“gastrointestinal symptom rating scale”, GSRS), sintomas da doença de refluxo gastroesofágico (GERD impact scale, GIS), sintomas digestivos e qualidade de vida (“quality of life in reflux and dyspepsia”, QOLRAD). Diante disso, utilizamos esses

instrumentos em nosso estudo para avaliar os sintomas da DRGE antes e após o tratamento proposto.

### 2.3 ESTRATÉGIAS FARMACOLÓGICAS NO MANEJO DA DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO

As estratégias farmacológicas no manejo da DRGE incluem (Tabela 1): inibidores da bomba de prótons (IBP), chamados também de antissecretores, já que reduzem a secreção ácida para o lúmen do estômago; antagonistas de receptores H2, uma vez que a ligação de histamina a receptores H2 nas células oxínticas aumenta a secreção ácida e o uso de antagonistas impede esse estímulo; agentes pró-cinéticos, que aceleram o esvaziamento gástrico, reduzindo o conteúdo no local e assim, possibilidade de refluxo. (DONNELLAN *et al.*, 2004).

Tabela 1: Estratégias farmacológicas no manejo da DRGE ((DONNELLAN *et al.*, 2004):

<b>Classe:</b>	<b>Fármacos:</b>	<b>Ação:</b>
Inibidores da bomba de prótons	omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol.	Reduzem a secreção ácida para o lúmen do estômago.
Antagonistas de receptores H2	ranitidina	Impede o aumento da secreção ácida.
Agentes pró-cinéticos	metoclopramida, domperidona, eritromicina	Aceleram o esvaziamento gástrico.

Os primeiros são agentes antagonistas dopaminérgicos do receptor D2 (metoclopramida também é agonista de receptor serotoninérgico 5HT4 e antagonista de 5HT3), enquanto a

domperidona é agonista de motilina; e o sucralfato é um agente de barreira, um sal de hidróxido de alumínio de sucrose octasulfato, que polimeriza em ambiente ácido  $\text{pH} < 4$ , o que parece proteger a mucosa evitando a esofagite induzida pelo refluxo. Uma revisão sistemática demonstrou que todas as estratégias são eficientes, com certa superioridade dos inibidores da bomba de prótons, contudo estes induziram maiores efeitos adversos (DONNELLAN *et al.*, 2004).

Com base no mecanismo de ação dos inibidores da bomba de prótons (IBPs), a redução do ácido gástrico pode resultar em diversos efeitos adversos, incluindo infecção gastrointestinal, câncer gástrico, pneumonia, aumento da espessura da mucosa gástrica, alterações no microbioma intestinal, deficiência de ferro e vitamina B12, formação de pólipos gástricos e ocorrência de peritonite bacteriana (KINOSHITA, ISHIMURA, ISHIHARA, 2018).

Uma questão interessante é que os inibidores da bomba de prótons modulam somente os sintomas da doença de refluxo gastroesofágico dependentes do ácido. Foi demonstrado que o omeprazol reduziu a acidez, mas não o número de eventos de refluxo (VELA *et al.*, 2001). Assim, estratégias *multi-target*, que agem atuando em múltiplos alvos simultaneamente, como as plantas medicinais podem ser interessantes para o tratamento da doença de refluxo gastroesofágico.

## 2.4 MEDICINA TRADICIONAL E COMPLEMENTAR

Na década de 1970, a OMS (Organização Mundial da Saúde) estabeleceu o programa de Medicina Tradicional e Complementar (MTC), incentivando os Estados-membros a desenvolverem políticas públicas nessa área como um recurso importante para a saúde, especialmente na prevenção e controle

de doenças crônicas relacionadas aos hábitos de vida. A OMS divulgou o relatório da terceira pesquisa global sobre MTC em 2019, onde apresentou o progresso da MTC nas últimas duas décadas, como a promulgação de leis e regulamentos sobre MTC e medicamentos fitoterápicos. De acordo com o relatório, 88% dos países membros da OMS (acima de 170 países) certificaram formalmente o uso de produtos da MTC, com a acupuntura sendo a prática mais relatada (113 países), seguida pela fitoterapia (110 países) (WORDL HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Na sua estratégia global para medicina tradicional e medicina complementar e alternativa no período de 2002 a 2005, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reiterou o compromisso de promover o desenvolvimento de políticas públicas com o objetivo de integrá-las ao sistema oficial de saúde de seus 191 estados-membros. Em 2016, o Ministério da Saúde (MS) incluiu a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS, a fim de atender às perspectivas de natureza técnica, política, social, econômica e cultural. A PNPIC teve o intuito de conhecer, apoiar, incorporar e experimentar as práticas já em andamento na rede pública de diversos municípios e estados, dentre elas, o uso de plantas medicinais e fitoterapia (BRASIL, 2006).

Conforme um estudo comparando sistemas que regulam medicamentos tradicionais, identificou-se que mais de 80% da população mundial utiliza terapias da MTC, o que vem aumentando, já que há evidências do benefício dessas práticas no manejo de doenças. Além disso, os produtos e serviços da MTC apresentam impactos econômicos, com estimativas de crescimento de 7% ao ano, cujo mercado global deverá atingir US\$ 5 trilhões até 2050 (LIANG; *et al.*, 2021).

As plantas medicinais desempenham um papel crucial na pesquisa farmacológica e no desenvolvimento de medicamentos, não apenas quando seus componentes são utilizados diretamente como agentes terapêuticos, mas também como matérias-primas para síntese ou como modelos para compostos farmacologicamente ativos (BRASIL,2006). Estudos apontaram o efeito terapêutico no manejo da dispepsia de algumas espécies de plantas, como *Cydonia oblonga*, *Ceratonia siliqua* e *Monteverdia ilicifolia*. (ZOHALINEZHAD *et al*, 2015; LUCA *et al*, 2023; TABACH, DUARTE-ALMEIDA, CARLINI, 2017).

Há evidências de que as plantas medicinais podem ser úteis no manejo da DRGE. Dentre eles, um ensaio clínico realizado com crianças de 0 a 8 anos de idade comparando a eficácia do xarope de marmelo - *Cydonia oblonga* - (dose de 0,6 ml/kg/dia) com xarope de omeprazol (dose de 1 ml/kg/dia), demonstrando eficácia no manejo dos sintomas desta condição de forma comparável ao omeprazol (ZOHALINEZHAD *et al*, 2015). *Cydonia oblonga* é uma planta medicinal usada para tratar uma série de complicações de saúde. Um estudo analisou sua composição fitoquímica e identificou quercetina e catequina (ABED *et al*, 2022). Outra planta citada em uma revisão foi a *Ceratonia siliqua* (alfarrobeira, pão-de-jóão, pão-de-são-jóão, figueira-de-pitágoras e figueira-do-egito) com potencial efeito na melhora de episódios de regurgitação em lactentes (SALEHI *et al.*, 2017). A *Ceratonia siliqua* é comum na região do Mediterrâneo, apresentando também os compostos quercetina e kaempferol (LUCA *et al*, 2023).

## 2.5 MONTEVERDIA ILICIFOLIA

Neste contexto, *M. ilicifolia* contém várias substâncias

bioativas com diferentes mecanismos de ação, algumas em comum com as citadas acima, despertando o interesse na sua ação na DRGE. A planta é nativa da região sul da América do Sul, pertencente à família Celastraceae. *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek é sinônimo da *Monteverdia ilicifolia* (Mart. ex Reissek) Biral (figura 2) (FLORA E FUNGA DO BRASIL, 2022). É popularmente conhecida por diferentes nomes na América do Sul, como “espinheira santa”, “espinheira-divina”, “maiteno”, “salva-vidas”, “sombra-de-touro”, “erva-cancerosa”, “cancerosa”, “espinho-de-deus”, “três-espinhos” e “cinco-espinhos” (MARIOT; BARBIERI, 2010), apresentando aspectos macroscópicos e microscópicos (Figura 3) conforme identificado na farmacopeia brasileira.

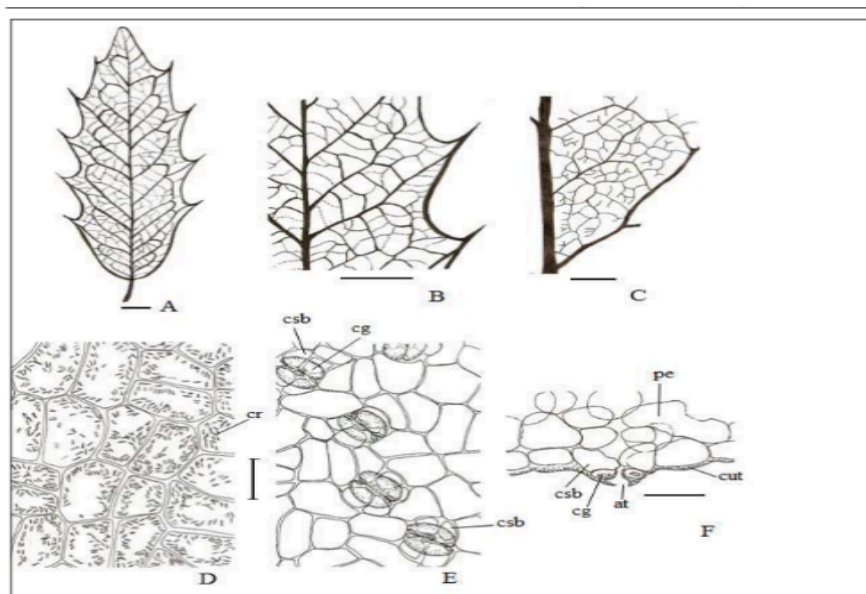
Figura 2: *Monteverdia ilicifolia* Mart. ex Reissek: folha



FONTE: (Disponível em: <https://www.gbif.org/pt/occurrence/2974454475>. Acesso em 03/08/23).

Figura 3: Aspectos macroscópicos, microscópicos e microscópicos do pó em *Monteverdia ilicifolia* Mart. ex Reissek





As escalas correspondem em A e B a 5 mm; em C a 1 mm; em D, E e F a 30  $\mu\text{m}$ .

A – aspecto geral da lâmina foliar. B – detalhe da nervação foliar na face adaxial, em vista frontal. C – detalhe de porção da lâmina foliar, na face adaxial, em vista frontal, mostrando as aréolas e terminações xilêmicas. D e E – detalhe parcial da epiderme voltada para a face adaxial e abaxial, respectivamente, em vista frontal: idioblasto cristalífero (ic); célula subsidiária (csb); estômato (es). F – detalhe parcial da lâmina foliar, em secção transversal, mostrando um estômato: parênquima esponjoso (pj); cutícula (cu); átrio supra-estomático (at); célula-guarda (cg); célula subsidiária (csb); idioblasto cristalífero (ic).

Fonte: Farmacopeia Brasileira, 2019

### 2.5.1 Composição química de *Monteverdia ilicifolia*

Do ponto de vista da sua composição química foram identificados 4 flavonóides livres, 29 flavonóis glicosídeos e 8 taninos. Os glicosídeos apresentaram de um a quatro monossacarídeos tendo quercetina e kaempferol como principais agliconas, e os taninos foram compostos por catequina/epicatequina e/ou afzelequina/epiafzelequina (Tabela 2) (BAGGIO *et al.*, 2009).

Tabela 2: Composição química do extrato de *M. ilicifolia* conforme BAGGIO *et al.*, 2009:

Composição:	Fração:
Flavonóides livres:	Catequina Epicatequina Quercetina Kaempferol
Monoglicosídeos de flavonol:	Glucose/galactose-Miricetina Arabinose-Quercetina Glucose/galactose-Kaempferol
Diglicosídeos de flavonol:	Glucose/Galactose- Glucose/galactose-Quercetina Ramnose-Glucose/galactose-Quercetina Ramnose-Glucose/galactose-Kaempferol Ramnose-Arabinose-Quercetina Ramnose-Arabinose-Kaempferol
Triglicosídeos de flavonol:	Ramnose-Ramnose-Glucose/galactose-Quercetina Ramnose-Ramnose-Glucose/galactose-Kaempferol
Tetraglicosídeos de flavonol :	Ramnose-Glucose/galactose-Ramnose-Gal-Quercetina Ramnose-Glucose/galactose-Ramnose-Gal-Kaempferol
Taninos:	(E)Afzelequina/epiafzelequina;- (E)Catequina- (E)Catequina (E)Afzelequina/epiafzelequina;- (E)Catequina (E)Catequina-(E)Catequina (E)Afzelequina/epiafzelequina;- (E)Afzelequina-(E)Catequina

### 2.5.2 Mecanismos de ação gastroprotetora de *Monteverdia ilicifolia*

Um estudo *in vitro* concluiu que uma fração rica em flavonoides de *M. ilicifolia* inibiu a atividade da bomba de prótons

e reduziu a hipersecreção ácida (BAGGIO *et al.*, 2007). Além disso, os pesquisadores relataram que a administração intraperitoneal deste extrato rico em flavonoides (concentração de 8,3 g, administrado em 10, 30 e 100 mg/kg conforme os três grupos de ratas selecionadas) diminuiu a velocidade de esvaziamento gástrico e os movimentos intestinais, o que pode explicar o uso de *M. ilicifolia* como antidiarreico. Tendo em vista que a influência da porção foi anulada pelo betanecol, os pesquisadores acreditam que esta está associada a um efeito antimuscarínico (BAGGIO *et al.*, 2009).

Em contraste, Souza e colaboradores (2016) descreveram que dois flavonóides triglicosídeos isolados de folhas de *M. ilicifolia* apresentaram atividade anticolinesterásica em modelo experimental *in vitro*. Esta propriedade poderia estar relacionada à motilidade e aumento da velocidade de esvaziamento gástrico.

Polissacarídeos hidrossolúveis diferentes foram identificados de *M. ilicifolia*, e apresentaram atividade antiúlcera: ácido poligalacturônico (CIPRIANI *et al.*, 2009), arabinogalactano tipo II (CIPRIANI *et al.*, 2004) e um heteroxilano acídico (CIPRIANI *et al.*, 2008). Ao considerarmos o mecanismo de ação de fármacos usados em clínica, podemos concluir que estes compostos teriam ação semelhante aos anticulcerosos agentes de barreira. Terpenóides com propriedades antiulcerosas também foram descritos nesta espécie (VILEGAS *et al.*, 1991).

Um estudo *in vitro* identificou atividades inibitórias significativas de extratos e frações, inclusive de extração aquosa de *M. ilicifolia*, contra cepas de *Helicobacter pylori*; assim como também, uma inibição da atividade de urease que permitiria a bactéria sobreviver à secreção ácida (de Paula *et al.*, 2021; de Paula *et al.* 2023). As ações de *M. ilicifolia* contra *Helicobacter pylori* podem ter mecanismos potenciais de ação em benefícios

clínicos na dispepsia, já que pacientes com dispepsia funcional que testaram positivo para *Helicobacter pylori* podem ter alguns benefícios com a terapia de erradicação da bactéria (FORD, et al, 2020). Podemos inferir que metabólitos secundários, como compostos fenólicos, e metabólitos primários, incluindo polissacarídeos, podem estar relacionados a melhorias induzidas por *M. ilicifolia* nos sintomas clínicos de DRGE aqui descritos.

### 2.5.3 Segurança no uso da *Monteverdia ilicifolia*

Há trabalhos publicados avaliando parâmetros de segurança, além de eficácia, de *M. ilicifolia*. Um grupo de pesquisadores realizou um estudo pré-clínico com ratas prenhas, para avaliar os efeitos teratogênicos e da fertilidade diante do uso da espécie, além de características mutagênicas em camundongos. Foram selecionados 4 grupos de 10 fêmeas, cada uma recebeu 70, 140 ou 280 mg/ml de extrato seco diluído em água *M. ilicifolia* por v.o antes e durante a gestação. Ao final do estudo, os resultados das análises do laboratório de Genotoxicidade da UFRGS não encontraram sinais de mutagenicidade cromossômica com o uso do fitoterápico. O mesmo grupo de pesquisa em um ensaio clínico de Fase I, demonstrou que a administração de até 2000 mg (inicial de 100 mg aumentando semanalmente) de extrato seco de *M. ilicifolia* não induziu efeitos adversos, bioquímicos, hematológicos e psicomotores significantes. As reações adversas mais citadas foram xerostomia (que pode estar relacionada com atividade antimuscarínica) e poliúria (TABACH, DUARTE-ALMEIDA, CARLINI, 2017).

O que contrasta com inibidores da bomba de prótons (IBPs), como o omeprazol, que costumam ser a primeira escolha

para o tratamento da DRGE. Existem várias preocupações sobre a prescrição inadequada dos IBPs, uso excessivo e efeitos adversos, principalmente quando usados de maneira prolongada. O mecanismo de ação dos IBPs, que provoca uma redução da acidez gástrica, traz alterações na flora bacteriana, redução da absorção de minerais, cálcio, ferro, magnésio, infecções entéricas e neoplasia gástrica. Além disso, também há relação dos IBPs com risco de fratura óssea, especialmente fratura de quadril, e mais recentemente, com demência (FOSSMARK, MARTINSEN, WALDUM, 2019; PAZ et al, 2020; POLY et al, 2019).

Além dos relatos apresentados até o momento de reações adversas leves e apresentar benefícios relacionados com o manejo dos sintomas da DRGE em suas propriedades medicinais, a *M. ilicifolia* promove também auxílios econômicos e sociais decorrentes do seu uso, que são observados nos sistemas de saúde. Fitoterápicos contendo extrato de *M. ilicifolia* fazem parte do RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) do Brasil de 2022 (MEIRELLES et al, 2022).

### 3. OBJETIVOS

O objetivo geral é estudar o potencial de *M. ilicifolia* como estratégia antirrefluxo no tratamento da doença de refluxo gastroesofágico em pacientes de Unidades de Saúde, no estado do Rio Grande do Sul, especificamente de Porto Alegre, Igrejinha e Nova Petrópolis.

#### 3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar o efeito de 28 dias de tratamento com cápsulas contendo extrato seco padronizado de folhas de *M. ilicifolia* em pacientes com sintomas de doença de refluxo gastroesofágico, comparando com tratamento padrão, inibidor da bomba de prótons.

Avaliar a eficácia de duas doses de extrato seco padronizado de folhas de *M. ilicifolia*, comparando com omeprazol.

Determinar o impacto de 28 dias de intervenção sobre a intensidade de sintomas globais de refluxo gastroesofágico, avaliados pelo somatório do escore obtido com o questionário validado para a língua portuguesa que analisa os sintomas de refluxo gastroesofágico (*Reflux symptoms* QS-GERD).

Estudar o impacto de 28 dias de intervenção sobre a intensidade de sintomas de refluxo gastroesofágico, avaliados pelos escores obtidos em diferentes perguntas com o questionário validado para a língua portuguesa que analisa os sintomas de refluxo gastroesofágico (*Reflux symptoms* QS-GERD).

Avaliar o impacto de 28 dias de intervenção sobre a

qualidade de vida na azia, determinando o escore total e escores de questões individuais no questionário validado para a língua portuguesa *Heartburn Specific Quality of Life*-HBQOL.

Investigar a adesão ao tratamento com as diferentes intervenções.

Determinar a não inferioridade de eficácia das cápsulas de *M. ilicifolia* comparando com o tratamento padrão, inibidor de bomba de prótons, omeprazol.

#### 4. MATERIAIS E MÉTODOS COMPLEMENTARES AO DESCRITO NO ARTIGO

Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico, duplo-cego e controlado. Os critérios de inclusão do estudo foram pacientes de 18 a 80 anos que passaram por avaliação médica e apresentaram pelo menos um dos sintomas de dispepsia descritos: regurgitação; gosto de fluido azedo ou amargo na boca; e/ou dor epigástrica; e/ou dor em queimação. Os elegíveis foram esclarecidos sobre os objetivos, métodos e liberdade de declinar da participação sem quaisquer prejuízos de atendimento, sigilo, riscos e benefícios estimados, e após concordância, assinam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, inclusive consentindo de acesso aos seus prontuários. Responderam os questionários (*Reflux symptoms* QS-GERD -sintomas de refluxo gastroesofágico e *Heartburn Specific Quality of Life*-HBQOL- a azia específica na qualidade de vida) no 1º e 28º dia do estudo, recebendo no início as cápsulas idênticas para o tratamento com orientações sobre o uso. Também responderam o questionário que caracteriza os participantes (Anexos 1, 2 e 3).

Os pacientes que participaram do estudo foram randomizados em blocos, considerando como blocos cada Unidade de Saúde participante. A aleatorização foi feita por um pesquisador que utilizou a plataforma virtual ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)), a qual forneceu uma lista de randomização, contendo a alocação de tratamento. Este método de randomização já foi utilizado anteriormente (ENGMAN *et al.*, 2009; PAPAICONOMOU *et al.*, 2018). Os códigos gerados pela lista da randomização, acima descritos, estavam no formato de etiquetas autoadesivas que foram coladas nos seguintes materiais: lista de randomização, Termo de Consentimento Livre e



Esclarecido (Anexo 4), questionários e tubos de coleta contendo as amostras do referido paciente.

Foram disponibilizadas cápsulas idênticas nos aspectos físicos (cor, tamanho, forma) e na apresentação da embalagem secundária em “blisters”. A composição continha omeprazol ou extrato seco de *M. ilicifolia*. O desenvolvimento tecnológico, obtenção e caracterização do extrato seco e encapsulamento do extrato de *M. ilicifolia* foi coordenado pela Professora Valquíria Bassani (Centro de Desenvolvimento Tecnológico da Faculdade de Farmácia – UFRGS, detalhes do escalonamento no Anexo 5). Foram utilizadas cápsulas gelatinosas N° 0 opacas de cor verde-branco para veicular as doses de extrato seco de Espinheira Santa, sendo que as condições da maior dose do estudo clínico (860 mg/dose) de resíduo seco da solução extrativa foram utilizadas para a definição da quantidade de cápsulas. Definiu-se como padrão para a posologia do estudo clínico, a utilização de três cápsulas gelatinosas N° 0 opacas de cor verde-branco que foram utilizadas para veicular as doses de 860 e 400 mg de resíduo seco de *M. ilicifolia* e o fármaco controle positivo (omeprazol – 20 mg).

Os pacientes foram orientados a deglutir as cápsulas duas vezes ao dia, com pelo menos meio copo de água, 30 minutos a uma hora antes do café da manhã e da janta. O número de tomadas seguiu a base descrita em um estudo duplo cego, com 23 pacientes com diagnóstico de dispepsia alta não ulcerada, que durou 28 dias (CARLINI and FROCHTENGARTEN, 1988; GEOCZE *et al.*, 1988, apud SANTOS-OLIVEIRA, 2009).

Foram considerados, então, 3 grupos experimentais: inibidor da bomba de prótons, omeprazol 20 mg; cápsulas contendo extrato seco de *M. ilicifolia* conforme estudo duplo cego (GEOCZE *et al.*, 1988, apud SANTOS-OLIVEIRA, 2009) na dose

de 400 mg ou cápsulas contendo extrato seco de *M. ilicifolia* 860 mg conforme memento fitoterápico. O tratamento teve duração de 28 dias. Juntamente com as cápsulas os participantes receberam um folheto informativo de orientações sobre o uso das cápsulas (Anexo 6).

O cálculo amostral foi realizado a partir de dados que obtivemos ao iniciar as primeiras coletas e tomando por base um dos instrumentos de pesquisa, o Questionário de Sintomas na Doença do Refluxo Gastroesofágico (QS-DRGE) validado, observamos que o desvio médio dos dados ficou em torno de 8,68 (somando e dividindo os SE p0 e p1). Considerando uma margem de não inferioridade em u.m. (-5), um poder de 80%, nível de significância de 5% e perdas e recusas de 10%. Com isso, e a diferença de 1p encontrada entre os grupos, o tamanho amostral fica em torno de 61 por grupo (considerando já o percentual de perdas). Totalizando um total de 183 participantes, considerando os três braços do projeto. O cálculo foi realizado pela ferramenta PSS Health versão on-line (LEOTTI et al., 2022).

## 6. CONCLUSÕES GERAIS

Os dados preliminares demonstrados neste trabalho sugerem que as cápsulas com extrato seco das folhas de *M. ilicifolia* em ambas as doses, 400 mg e 860 mg, administradas duas vezes ao dia, não apresentaram inferioridade em relação ao omeprazol, já que a intensidade dos sintomas da DRGE e seus impactos na qualidade de vida foram melhorados por todas as intervenções após os 28 dias de tratamento. Até onde sabemos, este é o primeiro ensaio clínico multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado avaliado para comparar os efeitos de *M. ilicifolia* com o controle positivo (omeprazol). Considerando que o estudo está em andamento, nosso trabalho traz evidências preliminares da potencial eficácia de *M. ilicifolia* no manejo da DRGE, sugerindo a continuidade do estudo.

## REFERÊNCIAS

ABED, S.N., *et al.* Phytochemical composition, antibacterial, antioxidant and antidiabetic potentials of *Cydonia oblonga* Bark. MDPI Molecules, v. 27, n. 6360, p. 1-14, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/19/6360>. Acesso em: 03 jul. 2023.

BAGGIO, Cristiane Hatsuko, *et al.* Muscarinic- dependent inhibition of gastric emptying and intestinal motility by fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart ex. Reissek. Journal of ethnopharmacology, v. 123, n. 3, p. 385-391, 2009. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874109001937?via%3Dihub>. Acesso em: 02 jul. 2023.

BAGGIO, C.H., *et al.* Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase activity and formation of nitric oxide. Journal of Ethnopharmacology, v. 113, n. 3, p. 433-440, 2007. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874107003133?via%3Dihub>. Acesso em: 03 jul. 2023

BRASIL. Ministério da Saúde. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde, 60 p., 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 301, de 21 de agosto de 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 26, 13 de maio de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da diretoria colegiada – RDC nº 17, 16 de abril de 2010.

CIPRIANI, T.R., *et al.* Influence of molecular weight of chemically sulfated citrus pectin fractions on their antithrombotic and bleeding effects. Thrombosis and haemostasis, v. 102, n. 05, p. 860-866, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19404539/>. Acesso em 04 jul. 2023.

CIPRIANI, T.R., *et al.* Acidic heteroxylans from medicinal plants and their anti-ulcer activity. Carbohydrate Polymers, v. 74, n. 2, p.

274-278, 2008. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/244330064\\_Acidic\\_heteroxylans\\_from\\_medicinal\\_plants\\_and\\_their\\_anti-ulcer\\_activity](https://www.researchgate.net/publication/244330064_Acidic_heteroxylans_from_medicinal_plants_and_their_anti-ulcer_activity). Acesso em: 08 jul. 2023.

CIPRIANI, T.R., *et al.* An arabinogalactan isolated from the medicinal plant *Maytenus ilicifolia*. *Journal of Natural Products*, v. 67, n. 4, p. 703- 706, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15104510/>. Acesso em: 05 jul. 2023

CARLINI, E. A. and FROCHTENGARTEN, M. L. *Toxicologia clínica (Fase I) da espinheira-santa (Maytenus ilicifolia)*. Brasília Distrito Federal, p. 67-73, 1988.

DE PAULA, M.N., *et al.* An In Vitro and In Silico Investigation about *Monteverdia ilicifolia* Activity against *Helicobacter pylori*. *MDPI Antibiotics*, v. 12, n. 1, 46 p., 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/1/46>. Acesso em: 05 agost. 2023.

DE PAULA, M.N., *et al.* Anti-adhesive Activity of *Maytenus ilicifolia* Against *Helicobacter pylori*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 31, n. 5, 2021. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/356770483\\_Anti-adhesive\\_Activity\\_of\\_Maytenus\\_ilicifolia\\_Against\\_Helicobacter\\_pylori](https://www.researchgate.net/publication/356770483_Anti-adhesive_Activity_of_Maytenus_ilicifolia_Against_Helicobacter_pylori). Acesso em: 06 agost. 2023.

DENT, J., *et al.* An evidence-based appraisal of reflux disease management—the Genval Workshop. Report. *Gut*, v. 44, n. suppl 2, p. S1-S16, 1998.

DONNELLAN, C., *et al.* Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n. 4, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15846653/>. Acesso em 04 jul. 2023.

ENGMAN, M., *et al.* Mifepristone for treatment of uterine leiomyoma. A prospective randomized placebo controlled trial. *Hum Reprod*. 24: 1870– 1879. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19389793/>. Acesso em 04 agost. 2023.

Farmacopeia Brasileira. 6ª edição. Volume II – Monografias; Plantas Medicinais; Brasília, 2019.

FORD, Alexander C., *et al.* Functional dyspepsia. *The lancet*. Published online October 10, 2020. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33049222/> Acesso em: 29 jul. 2023.

FORD, A.C., MARWAHA, A., SOOD, R., MOAYYEDI, P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 2015; 64: 1049–57. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25147201/>. Acesso em 30 jul. 2023

FORNARI, F., *et al.* Questionário de sintomas na doença do refluxo gastroesofágico. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 14, n. 4, p. 263-267, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/tzZ9pgGGQb5DnYk3VBRXDrK/>. Acesso em 20 jun. 2023.

FOSSMARK, R.; MARTINSEN, T.C.; WALDUM, H.L. Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors—Evidence and Plausibility. *Int. J. Mol. Sci.*, v. 20, 5203, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6829383/>. Acesso em 30 jun. 2023.

FLORA E FUNGA DO BRASIL. *Monteverdia ilicifolia* (Mart. ex Reissek) Biral, Celastraceae. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB605053>. Acesso em 31 jul. 2023.

GEOCZE, S. *et al.* Tratamento de pacientes portadores de dispepsia alta ou de úlcera peptica com preparações de Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*) 75–87, 1988.

KINOSHITA, Y.; ISHIMURA, N.; ISHIHARA, S. Advantages and Disadvantages of Long-term Proton Pump Inhibitor Use. *Journal Neurogastroenterology and Motility*, v. 24, n. 2, pág. 182, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605975/>. Acesso em 15 jul. 2023.

LEOTTI, V.B. *et al.* PSS heath: Como calcular tamanho de amostra para testar relações de variáveis com um desfecho binário. *Clinical and Biomedical Research*. N. 42, v. 2, p. 412-419, 2022. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/126843>. Acesso em: 05 abril 2023.

LIANG, Z.; *et al.* Advancing the Regulation of Traditional and Complementary Medicine Products: A Comparison of Five Regulatory Systems on Traditional Medicines with a Long History of Use. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021, p. 5833945, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8566035/>. Acesso em 04 jul. 2023.

LUCA, M. *et al.* Ceratonia siliqua L. Pod Extract: From Phytochemical Characterization to Liposomal Formulation and Evaluation of Behaviour in Cells. *MDPI Antioxidants*, v.12, n. 1209, p. 1-19, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/12/6/1209>. Acesso em: 05 maio 2023.

LUO, A. H. *et al.* Microbial profiles in saliva from children with and without caries in mixed dentition. *Oral diseases*, v. 18, n. 6, p. 595-601, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22458262/> Acesso em: 05 maio 2023.

MARIOT, M.P; BARBIERI, R.L. Divergência genética entre acessos de espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek e *M. aquifolium* Mart.) com base em caracteres morfológicos e fisiológicos. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 12, p. 243–249, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/pNysc9sTPhkhNFZwFrng4rh/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em 06 maio 2023.

MEIRELLES, G.C; *et al.* Phytochemistry and Pharmaceutical Technology Studies on *Monteverdia ilicifolia* (*Maytenus ilicifolia*): a Traditionally Used Medicinal Plant. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 32, p. 859–870, 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/39393>. Acesso em 06 agost 2023.

MORAES-FILHO, J.P.P., *et al.* Brazilian Consensus on Gastroesophageal Reflux Disease: proposals for assessment, classification, and management. *American Journal of Gastroenterology* v. 97, p. 241–248, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11866257/>. Acesso em 05 maio 2023.

MORAES-FILHO, Joaquim Prado P. *et al.* Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arquivos de gastroenterologia*, v. 42, n. 2, p. 122-127, 2005. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/BxRthvtJVQnzFrKXH57HH6P/?lang=en>. Acesso em 05 abril 2023.

NASI, A.; MORAES-FILHO, J. P. P. ;CECCONELLO, I. Gastroesophageal reflux disease: an overview. *Arquivos de gastroenterologia*, v. 43, n. 4, p. 335, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17406765/>. Acesso em: 05 abril 2023.

PAPAICONOMOU, K *et al.* Mifepristone treatment prior to insertion of a levonorgestrel releasing intrauterine system for improved bleeding control – a randomized controlled trial. *Human Reproduction*. v.33, No.11 pp. 2002–2009, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30295731/>. Acesso em 05 agost 2023.

PAZ, M.F.C.J. *et al.* Pharmacological Effects and Toxicogenetic Impacts of Omeprazole: Genomic Instability and Cancer. *Hindawi. Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. V. 2020, p.1- 21, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7146093/>. Acesso em: 15 jul. 2023.

PEREIRA, G.I.N., *et al.* Tradução e validação para a língua portuguesa (Brasil) de instrumentos específicos para avaliação de qualidade de vida na doença do refluxo gastroesofágico. *Epidemiologia Clínica Arquivos de Gastroenterologia*, v. 44, n. 2, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/CgKDC4FDvVBb4cYH8wFzGjm/>. Acesso em 05 abril 2023.

POLY, T.N.; *et al.* Proton pump inhibitors and risk of hip fracture: A meta-analysis of observational studies. *Osteoporosis International*. v. 30, p. 103–114, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30539272/>. Acesso em 29 jul. 2023.

REY, *et al.* Is the reflux disease questionnaire useful for identifying GERD according to the Montreal definition?, v. 14, n. 17, p. 1-11, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3976092/>. Acesso em: 31 jul 2023.

SALEHI, Mehdi, *et al.* Medicinal plants for management of gastroesophageal reflux disease: A review of animal and human studies. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, v. 23, n. 2, p. 82-95, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27996295/>. Acesso em: 03 jul. 2023.

SANTOS-OLIVEIRA, R., *et al.* Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. *Revista Brasileira de Farmacognosia Brazilian Journal of Pharmacognosy*, v. 19, n. 2, p. 650-659, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/bFJZWPwj5kTDCXmtnYRHwYB/>. Acesso em 05 maio 2023.



SCHENKEL, Eloir Paulo; GOSMANN, Grace; PETROVICK, Pedro Ros. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: SIMÕES, Cláudia Maria Oliveira (Org.) et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. rev. ampl. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/ Editora da UFSC, 2003, cap. 15, p. 371-400.

SOUZA, Lauro M. *et al.* Differentiation of flavonol glucoside and galactoside isomers combining chemical isopropylideneation with liquid chromatography–mass spectrometry analysis. *Journal of Chromatography A*, v. 1447, p. 64-71, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27109198/>. Acesso em: 31 jul. 2023.

STRAND, D. S.; KIM, D. PEURA, D. A. 25 Years of Proton Pump Inhibitors: A Comprehensive Review. *Gut and Liver*, Vol. 11, No. 1, p. 27-37, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27840364/>. Acesso em: 31 jul. 2023.

TABACH, Ricardo; DUARTE-ALMEIDA, Joaquim M.; CARLINI, E. A. Pharmacological and Toxicological Study of *Maytenus ilicifolia* Leaf Extract. Part I –Preclinical Studies. *Phytotherapy Research*, v. 31, n. 6, p. :915-920, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480612/>. Acesso em 13 maio 2023.

TABACH, Ricardo; DUARTE-ALMEIDA, Joaquim M.; CARLINI, E. A. Pharmacological and Toxicological Study of *Maytenus ilicifolia* Leaf Extract Part II— Clinical Study (Phase I). *Phytotherapy Research*, v. 31, n. 6, p. 921-926, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28480515/>. Acesso em: 13 maio 2023.

VELA, Marcelo F. *et al.* Simultaneous intraesophageal impedance and pH measurement of acid and nonacid gastroesophageal reflux: effect of omeprazole. *Gastroenterology*, v. 120, n. 7, p. 1599-1606, 2001. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0016508501428782>. Acesso em 05 jul. 2023.

VILEGAS, Wagner *et al.* Diterpenic adducts from *Xylopi* species. *Phytochemistry*, v. 30, n. 6, p. 1869-1872, 1991.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO global report on traditional and complementary medicine 2019. World Health Organization, 2019.

ZHANG, J., *et al.* *Jianpi Qinghua* granule combined with half-dose omeprazole for nonerosive reflux disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial study protocol. *Phytomedicine*, v. 15, n. 88, p. 1-20, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0944711321001264>. Acesso em 06 maio 2023.

ZOHALINEZHAD, M. E. *et al.* Effects of *Quince syrup* on clinical symptoms of children with symptomatic gastroesophageal reflux disease: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. v. 21, n. 4, p. 268-276, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26573454/>. Acesso em: 07 maio 2023.

## ANEXO 01

### 1. Número do Prontuário:

**Questionário 2.** Questionário de sintomas na doença do refluxo gastroesofágico (QS-DRGE) (Fornari *et al*, 2004).

1. Quanto o incomoda sua azia?	0	1	2	3	4	5
2. Sente azia quando está deitado?	0	1	2	3	4	5
3. Sente azia quando está em pé?	0	1	2	3	4	5
4. Sente azia após as refeições?	0	1	2	3	4	5
5. A azia altera seus hábitos de alimentação?	0	1	2	3	4	5
6. A azia acorda você durante o sono?	0	1	2	3	4	5
7. Você sente dificuldade para engolir?	0	1	2	3	4	5
8. Você sente dor ao engolir?	0	1	2	3	4	5
9. Se você precisa tomar remédio, isso atrapalha seu dia-a-dia?	0	1	2	3	4	5
10. Volta líquido ou alimento em direção à boca?	0	1	2	3	4	5
11. Qual o grau de satisfação com sua situação atual?	muito satisfeito	satisfeito	neutro	insatisfeito	muito insatisfeito	incapacitado
<p>Escore:            0= não sinto;            1=sinto mas não me incomoda;            2=sinto, mas não todos os dias            3=sinto e me incomoda todos os dias;            4= sinto e isso atrapalha o que eu faço durante o dia;            5=sinto e os sintomas não me deixam fazer nada</p>						

## ANEXO 02

**Questionário 3. Questionário HBQOL em português (Brasil). (Pereira *et al*, 2007)**

Este questionário pode ser completado de forma rápida e fácil. As questões a seguir são sobre a maneira como os seus sintomas de azia têm afetado a sua qualidade de vida  
COLOQUE UM "X" NO QUADRADINHO COM A MELHOR RESPOSTA PARA CADA PERGUNTA.

1. Durante a semana passada você teve algum dos problemas a seguir com seu trabalho ou outra atividade regular diária por causa da sua azia? (Por favor responda SIM ou NÃO para cada pergunta, colocando um "X" no quadradinho)

	Sim (2)	Não (1)
a. Reduziu a quantidade de tempo que você gastava no trabalho ou em outras atividades.		
b. Conseguiu fazer menos do que gostaria.		
c. Ficou limitado no tipo de trabalho ou outras atividades.		
d. Teve dificuldade em executar o trabalho ou outras atividades.		

	Nenhum pouco (1)	Discretamente (2)	Moderadamente (3)	Bastante (4)	Extremamente (5)
2. Durante a semana passada o quanto a sua azia interferiu com as suas atividades sociais normais, com a família, amigos, vizinhos ou grupos?					

	Nenhuma (1)	Muito Leve (2)	Leve (3)	Moderada (4)	Severa (5)
3. Quanto de dor em queimação você teve durante a semana passada?					

	Nenhum pouco (1)	Discretamente (2)	Moderadamente (3)	Bastante (4)	Extremamente (5)
4. Durante a semana passada o quanto a azia interferiu com o seu trabalho normal (incluindo ambos os trabalhos externos e da casa)?					

	Nenhum pouco do tempo (1)	Um pouco do tempo (2)	Algum tempo (3)	Uma boa parte do tempo (4)	A maior parte do tempo (5)	O tempo todo (6)
5. Durante a semana passada que quantidade de tempo a azia interferiu com o seu sono?						
6. Durante a semana passada que quantidade de tempo você teve problemas para pegar no sono ou para ficar dormindo a noite toda por causa da sua azia?						
7. Em que quantidade de tempo durante a semana passada a azia fez com que você mudasse o tipo de comida ou a quantidade que você comia?						
8. Em que quantidade de tempo durante a semana passada a azia fez a comida parecer nenhum pouco apetitosa ou gostosa?						
9. Em que quantidade de tempo, durante a semana passada a azia reduziu a sua disposição?						

Durante os últimos 30 dias...	Nenhum pouco do tempo (1)	Um pouco do tempo (2)	Algum tempo (3)	Uma boa parte do tempo (4)	A maior parte do tempo (5)	O tempo todo (6)
10. Em que quantidade de tempo a azia impediu que você fizesse o tipo de coisa que outras pessoas da sua idade fazem?						

Durante os últimos 30 dias	Nenhum pouco (1)	Discretamente (2)	Moderadamente (3)	Bastante (4)	Extremamente (5)
11. Em média quanta dor a azia lhe causou?					
12. O quanto a azia tem lhe preocupado ou afligido?					

**ANEXO 3****Questionário 1. Caracterização da população de estudo.**

1. Número do Prontuário:
2. Idade (anos):
3. Peso: Kg
4. Altura: cm
5. Gênero: ( ) Masculino ( ) Feminino ( ) Outra classificação
6. Estado civil: solteiro/a ( ) casado/a ( ) divorciado/a ( ) viúvo/a ( )
7. Escolaridade:  
( ) ensino fundamental (1º. Grau) incompleto  
( ) ensino fundamental (1º. Grau) completo  
( ) ensino médio  
(2ºgrau) incompleto  
( ) ensino médio (2ºgrau) completo  
( ) Superior Incompleto  
( ) Superior Completo
8. Fumante? ( ) nunca, pular para questão nº10 ( ) Ex fumante ( ) fumante
9. Quantidade de cigarros que fuma por dia: \_
10. Ingera bebida alcoólica? ( ) Não, pular para questão nº12 ( ) Sim
11. ( ) 1 vez por semana ( ) 2 vezes por semana ( ) 3 vezes por semana ( ) 4 ou mais vezes por semana
12. Você tem? ( ) dor de garganta frequente, ( ) rouquidão ( ) pigarro ( ) sensação de bola na garganta ( ) tosse
13. Medicação de uso contínuo:  

---
14. Faz exercício físico? ( ) Não ( ) Sim  
Quantas vezes por semana: \_\_\_\_\_
15. Ocupação:
16. Você faz uso de plantas medicinais? ( ) Sim ( ) Não ( ) Às vezes ( ) Nunca
17. Quais plantas são usadas?

## ANEXO 04

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Prezado(a) Senhor(a), estamos conduzindo uma pesquisa que se chama “Ensaio clínico randomizado duplo cego de *Monteverdia ilicifolia* como estratégia no tratamento da doença de refluxo gastroesofágico”. Sua participação neste estudo é muito importante, pois torna possível encontrar outros tratamentos, neste caso sobre plantas medicinais com estudos científicos descrevendo se tem atividade ou não. Pretendemos estudar e comparar o efeito de um medicamento feito de planta usada popularmente, a espinheira santa (nome na ciência, *Monteverdia ilicifolia*), com o tratamento que se usa, o omeprazol. Neste trabalho vamos avaliar o efeito sobre sintomas relacionados ao estômago, como azia e o refluxo ácido na boca.

Como o(a) senhor(a) apresenta sintomas que se enquadram no grupo que pretendemos estudar, gostaríamos de convidá-lo(a) para participar deste estudo. Caso aceite, você será inserido por sorteio em um dos grupos deste estudo e receberá cápsulas o que chamamos de extrato seco da planta *Monteverdia ilicifolia* ou cápsulas do medicamento usado, o omeprazol. Essas cápsulas devem ser engolidas com pelo menos meio copo de água, sendo pela manhã 30 minutos a uma hora antes do café da manhã e à noite, 30 minutos a uma hora antes da janta (conforme a orientação do seu médico). O estudo terá duração de 4 semanas, na qual você receberá a quantidade de cápsulas necessárias para completar o estudo. O(a) senhor(a) não saberá a qual grupo de tratamento participará (grupo espinheira santa dose 1, grupo espinheira santa dose 2 ou grupo omeprazol). Durante o tratamento, pesquisadores vinculados ao projeto, poderão lhe telefonar, uma vez por semana, e fazer perguntas sobre o número de cápsulas restantes, possíveis desconfortos e sensações. Estas perguntas irão tomar cerca de 5 minutos do seu tempo. Para fazer o estudo, precisamos saber sobre os seus sintomas, então serão aplicados questionários no início e no final do tratamento. Também

será coletada saliva. Para a coleta da saliva, você cuspirá num frasco que será fornecido. Para evitar erros, é necessário limpar bem a boca, escovando os dentes e passando fio dental, assim vamos coletar antes e depois da escovação (serão no total 4 amostras de cuspe, no início e no final do estudo, cada um antes e depois da escovação). Um enfermeiro ou um profissional capacitado passará no interior da sua boca um objeto semelhante a um cotonete. Acreditamos que isso poderá durar aproximadamente 15 minutos. As amostras de saliva serão armazenadas no Departamento de Farmacologia no Instituto de Ciências Básicas da Saúde da UFRGS (ICBS-UFRGS) Porto Alegre, RS. O material coletado será encaminhado para estudarmos o modo que os medicamentos estão agindo no corpo. A saliva e o material do cotonete serão utilizados para avaliar o refluxo do ácido do estômago para a boca e a flora (microbiota) da boca. Devemos salientar que desconfortos podem ocorrer. Caso tenha alguma dúvida ou para qualquer contato urgente que necessite fazer, poderá telefonar gratuitamente ou enviar mensagem de texto para o número XXXX, contato disponível 24 horas e/ou se dirigir a sua Unidade de Saúde. Algumas reações já foram descritas com o uso de omeprazol ou a planta, como dor de cabeça, diarreia, prisão de ventre, dor abdominal, náusea, gases, vômito, refluxo, infecção respiratória, tontura, erupção na pele, fraqueza excessiva, dor nas costas, tosse, sonolência, boca seca, gosto estranho na boca, tremor da mão, dor nas articulações das mãos, eliminação de um grande volume de urina (poliúria), urgência em urinar e ardência ou queimação ao (cistite). Ao final da pesquisa, os questionários serão mantidos em arquivo e as amostras de saliva que restarem serão mantidas congeladas por pelo menos 5 anos e poderão ser utilizadas para novas avaliações sobre o efeito do tratamento. Se você concordar com o armazenamento, conforme Resolução CNS 441/2011, novos objetivos deverão ser analisados por um Comitê de Ética em Pesquisa e o você poderá ser contatado para reconseguir. Como descrito acima, sua participação é essencial para o estudo. Assim, faça um X se você concordar com os itens abaixo:

( ) Aceito que minhas amostras restantes sejam armazenadas para



investigações futuras.

( ) Aceito que se houver qualquer dúvida, os pesquisadores olhem o prontuário e/ou questionem a equipe de saúde.

O(a) senhor(a) é livre para decidir por participar ou não do estudo, e sua recusa não implicará em prejuízo a seu atendimento nesta Unidade de Saúde. Deixamos claro que a qualquer momento você poderá desistir de participar da pesquisa e retirar seu consentimento sem qualquer prejuízo, inclusive para armazenamento de suas amostras a qualquer tempo. Não haverá despesa para sua participação neste projeto, e danos sofridos, seja de ordem patrimonial ou extrapatrimonial, pela participação no projeto de pesquisa com o uso das cápsulas poderá incidir em indenização. O senhor receberá uma via deste termo de consentimento, sendo que a qualquer momento o seu consentimento em participar deste estudo poderá ser retirado. Todas as informações obtidas estarão à sua disposição se assim desejar.

As informações coletadas neste estudo serão publicadas com finalidade científica de forma anônima, ou seja, sem divulgação de nomes ou outra forma de identificação das pessoas envolvidas. As informações coletadas serão divulgadas em conjunto, a fim de garantir o sigilo, impedindo a sua identificação. Todos os formulários receberão códigos, sem registro do nome do participante, sendo as informações guardadas sob a responsabilidade do pesquisador principal.

Eu, \_\_\_\_\_, fui informado(a) dos objetivos e da justificativa da pesquisa de forma clara e detalhada, bem como o uso das cápsulas, responder a questionários e do procedimento de coleta de saliva a que serei submetido(a). Recebi uma via deste termo de consentimento bem como a garantia de resposta a dúvidas ou esclarecimentos relacionados à pesquisa e da segurança da confidencialidade dos dados obtidos.

Local e data:

---

Paciente ou responsável (nome legível):

---

Assinatura:

---

Nome do Pesquisador que aplicou o TCLE (nome legível):

---

Assinatura do Pesquisador que aplicou o TCLE:

---

Pesquisador responsável: Prof<sup>a</sup>. Dra. Ionara Rodrigues Siqueira (Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, telefone (51) 3308 3121.

Assinatura:

---

Se houver dúvidas quanto a questões éticas, o senhor(a) poderá entrar em contato com:

Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (CEP/UFRGS), telefone (51) 3308 3738, endereço de e-mail: [etica@propesq.ufrgs.br](mailto:etica@propesq.ufrgs.br); ou Prédio Anexo I da Reitoria Sala 311 - Campus Centro UFRGS, de segunda a sexta, das 08:00 às 12:00 e das 13:00 às 17:00h.

Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), que excepcionalmente avaliou este estudo, telefone (51) 3359 7640, endereço de e-mail [cep@hcpa.edu.br](mailto:cep@hcpa.edu.br); ou no 2º andar do HCPA, sala 2229, de segunda à

sexta, das 8h às 17h.

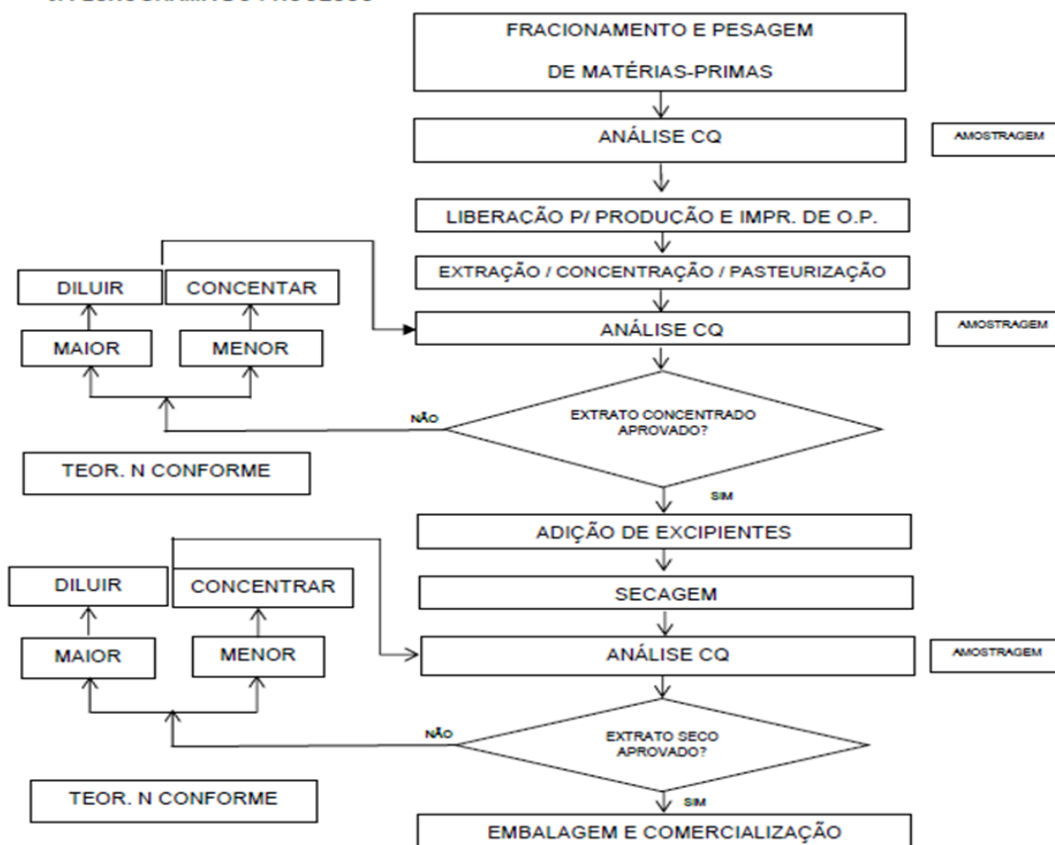
Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição - GHC (Daniela Montano Wilhelms, Coordenadora-geral) pelo telefone 3357-2813, endereço Av. Francisco Trein 326, Centro de Educação Tecnológica e Pesquisa em Saúde – CETPS (ESCOLA TÉCNICA GHC), Gerência de Ensino e Pesquisa, das 08h às 12h e das 14h:30min às 15:30h.

Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria Municipal de Saúde de Porto Alegre – CEP SMSPA, telefone (51) 3289 5517, endereço de e-mail [cep\\_sms@hotmail.com](mailto:cep_sms@hotmail.com); ou rua Capitão Montanha, 27 – 6º andar – Centro Histórico.

## ANEXO 5

**ESCALONAMENTO – PRODUÇÃO INDUSTRIAL EXTRATO SECO DE *M. ilicifolia* – SUSTENTEC**  
**Processos e Qualidade das cápsulas**

## 6. FLUXOGRAMA DO PROCESSO



Forma Farmacêutica	Pó
Grau	Farmacêutico
Cuidados de Conservação	Conservar em temperatura ambiente (abaixo de 30 °C), na embalagem original e ao abrigo da luz.
Validade	24 meses
Nomenclatura Botânica Completa	<i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reissek
Parte da Planta Utilizada	Folhas
Líquido Extrator	Água
Conservantes	Não utiliza
Adjuvantes	Amido / Dióxido de Silício
Método de Secagem	Spray Dryer
Embalagem para Retém de Amostras	Saco em polietileno envolto por sacos de papel Kraft
Embalagem para Comercialização	Saco em polietileno envolto por sacos de papel Kraft

## 2. ESPECIFICAÇÃO DO PRODUTO – EXTRATO SECO DE ESPINHEIRA SANTA

ANÁLISE	ESPECIFICAÇÃO
Composição do Extrato	Nome Botânico = <i>Maytenus ilicifolia</i> Mart. Ex Reissek Parte utilizada = folhas; Relação droga:extrato = 8,0 – 12,0:1
Aspecto <sup>1</sup>	Pó fino e higroscópico e homogêneo, de cor pardo-escuro, com odor e sabor característicos.
Solubilidade <sup>1</sup>	Solúvel em água
Umidade <sup>1</sup>	Máx. 6,0%
pH (Sol. a 10%) <sup>1</sup>	5,0 – 6,0
Densidade Aparente <sup>1</sup>	0,400 - 0,800 g/mL
Granulometria <sup>1</sup>	Min. 90% ≤ 80 Mesh
Perfil cromatográfico por CCD <sup>1</sup>	Mancha de coloração bordô com Rf aproximado de 0,82 na amostra equivalente ao padrão de epicatequina, e aparecimento de outra banda bordô com Rf de 0,72 logo abaixo da epicatequina.
Teor de taninos totais calculados como pirogalol <sup>2</sup>	5,52 – 7,47% (6,5 ± 15,0%)
Teor de Epicatequina (CLAE) <sup>1</sup>	Min. 2,8%
Metais Pesados <sup>3</sup>	Chumbo: Máx. 5,0 ppm
	Cádmio: Máx. 1,0 ppm
	Mercurio: Máx. 0,1 ppm

	Arsênio: Máx. 5,0 ppm
Resíduo de Agrotóxicos <sup>4</sup>	Ausência para resíduo de pesticidas na Matéria Prima
Micotoxinas	N.A.
Bactérias aeróbias mesófilas <sup>1</sup>	Máx. 10 <sup>4</sup> UFC/g
Bolores e leveduras <sup>1</sup>	Máx. 10 <sup>2</sup> UFC/g
Outras Enterobactérias <sup>5</sup>	Máx. 100 NMP/g
<i>Escherichia coli</i> <sup>7</sup>	Ausência / g
<i>Samonella</i> sp <sup>5</sup>	Ausência /10g

<b>Parâmetro</b>	<b>Quantidade</b>	<b>Unidade</b>
Peso médio das capsulas (extrato seco)	368,46	mg
Composição do Extrato		
Resíduo Seco	76,9	%
Adjuvantes	23,1	%
Resíduo Seco / Capsula	283,35	mg
Resíduo Seco / Dose	860	mg
<b>Número de Cápsulas / Dose</b>	<b>3</b>	<b>Unid.</b>

## ANEXO 06 – Folheto informativo

### Pesquisa para comparação de cápsulas de extrato de espinheira santa e omeprazol



**Apresentações:** Cápsulas contendo extrato de espinheira santa (400mg ou 860mg) ou cápsulas contendo omeprazol (20 mg)

#### Identificação do medicamento fitoterápico:

Nomenclatura Botânica. Planta *Monteverdia ilicifolia* Mart. ex Reiss., Celastraceae

Nomenclatura Popular. Espinheira santa, cancerosa, cancorosa-de-sete-espinhos, cancosa, espinheira divina, espinho-de-Deus, maiteno, erva-cancrosa, erva-santa.

Parte utilizada: Folhas

#### Uso oral e adulto INFORMAÇÕES AO PACIENTE

- 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?** Cápsulas contendo extrato de espinheira santa ou omeprazol são indicados para tratamento de úlcera, azia e de refluxo gastroesofágico.
- 2. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?** Este medicamento é contraindicado para pacientes com alergia a algum dos componentes da fórmula.
- 3. COMO FUNCIONA?**

Omeprazol é um composto que atua no organismo inibindo uma proteína localizada no estômago, diminuindo a quantidade de ácido dentro do estômago. Deste modo, o omeprazol pode ser utilizado no tratamento de casos ou doenças onde ocorra uma produção excessiva de ácido no estômago.

A espinheira santa contém compostos com evidências de protegerem o estômago com diferentes formas de agir, diminuindo a quantidade de ácido dentro do estômago e agindo como agentes de barreira.

#### 4. POSOLOGIA. COMO USAR?

Uma dose equivale a duas cápsulas. As cápsulas devem ser engolidas juntamente com pelo menos meio copo de água. Uma cápsula 30 minutos a

uma hora antes do café da manhã e uma cápsula 30 minutos a uma hora antes da janta.

## **5. QUAIS OS MALES QUE PODE ME CAUSAR?**

Como acontece com todos os medicamentos, é possível a ocorrência de reações adversas.

Efeitos adversos descrito da literatura: dor de cabeça, diarreia, prisão de ventre, dor abdominal, náusea, gases, vômito, refluxo, infecção respiratória, tontura, erupção na pele, fraqueza excessiva, dor nas costas, tosse, sonolência, boca seca, gosto estranho na boca, tremor da mão, dor nas articulações das mãos, eliminação de um grande volume de urina (poliúria), urgência em urinar e ardência ou queimação ao (cistite).

Ao sentir reações de mal-estar ou desconforto causado pelo tratamento, dirija-se à uma Unidade Básica de Saúde.

## **6. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Na presença de reações adversas graves, como internação e incapacidade significativa, procure atendimento imediato e/ou telefone para o pesquisador responsável por este estudo, Prof. Ionara Rodrigues Siqueira Telefone (51) XXXXX

(Este telefone ficará disponível 24 horas por dia, 7 dias da semana, para recebimento de chamadas, não estará disponível para aplicativos de conversa/chat/bate-papo).

## **7. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA?**

Em caso de tomada excessiva, dirigir-se ao a sua Unidade Básica de Saúde de atendimento, levando a embalagem ou bula deste medicamento.

**Composição** – como descrito no termo de consentimento livre você poderá receber uma das formulações abaixo descritas, somente o pesquisador que coordena o projeto saberá qual cápsula/tratamento cada paciente estará fazendo uso.

### **Omeprazol 20 mg por cada cápsula contém:**

Omeprazol 20 mg Excipiente 2

cápsula

(Excipientes: lactose, glicose monoidratada, núcleo de amido e sacarose, ortofosfato hidrogenado dissódico, laurilsulfato de sódio, hipromelose, manitol, ftalato de hipromelose, álcool cetílico e ftalato de dietila).



**Espinheira Santa por cada cápsula contém:**

Extrato de Espinheira Santa (*Monteverdia ilicifolia*) 400 mg ou 860 mg

Excipiente amido e dióxido de silício

**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Omeprazol não deve ser administrado em conjunto com alguns medicamentos ou substâncias sem orientação médica, como clopidogrel, atazanavir, clorazepato, delavirdine, metotrexato.

Informe ao seu profissional de saúde todas as plantas medicinais e fitoterápicos que estiver tomando. Interações podem ocorrer entre produtos e plantas medicinais e mesmo entre duas plantas medicinais quando administradas ao mesmo tempo.

Informe ao seu médico se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

**8. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**

Caso ocorra o esquecimento da administração de uma dose deve tomar a dose esquecida logo que se lembre. Porém, se já se encontrar muito próximo do horário da dose seguinte, deve saltar a dose esquecida e tomar apenas a dose do horário seguinte, pois as doses nunca devem ser administradas a dobrar ou em horários muito próximos.

**9. ESTAS CÁPSULAS FAZEM MAL?**

Não, quando tomado sob indicação médica não faz mal. Porém, em alguns casos, podem verificar-se alguns efeitos adversos conforme descrito no item 5.

**10. ONDE E POR QUANTO TEMPO POSSO ESTE MEDICAMENTO?**

Acondicionar em temperatura ambiente, protegido da luz e umidade.

**11. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE PRODUTO?**

Pessoas com histórico de hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula não devem fazer uso do produto. Este produto é contraindicado para pessoas com hipersensibilidade e alergia a extratos de Espinheira santa ou outras plantas da família Celastraceae.

Este produto é contraindicado para menores de doze anos de idade devido a não existência de relatos de uso nesta faixa etária.

Este produto é contraindicado durante a amamentação e a gravidez, visto que pode diminuir a secreção de leite e pode provocar contrações uterinas.

## **12. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE PRODUTO?**

Em casos de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico. Não ingerir doses maiores do que as recomendadas.

Não há relatos na literatura sobre restrições específicas quanto ao uso ou adequação de posologia de espinheira santa em pacientes idosos.

A administração concomitante de espinheira santa com bebidas alcoólicas e outros medicamentos não são recomendados, pois não existem estudos disponíveis sobre as interações medicamentosas deste fitoterápico. Não há casos relatados que o uso deste produto interfira na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Caso os sintomas persistam ou piorem, ou apareçam reações indesejadas não descritas no folheto informativo, interrompa seu uso e procure orientação do profissional de saúde.

Este produto não deve ser utilizado por período superior ao indicado, ou continuamente, a não ser por orientação de profissionais de saúde.

Informe ao seu profissional de saúde todas as plantas medicinais e fitoterápicos que estiver tomando. Interações podem ocorrer entre produtos e plantas medicinais e mesmo entre duas plantas medicinais quando administradas ao mesmo tempo.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

## **13. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE PRODUTO?**

Armazenar em temperatura ambiente em local seco ao abrigo da luz.

Não use produto com prazo de validade vencido.

Para sua segurança, guarde o produto na embalagem original.

Uma vez retirada a cápsula da embalagem deve ser ingerida imediatamente, não utilize cápsulas que estiverem fora do “blister” por longo período.

## **14. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS: CÁPSULA DE COLORAÇÃO VERDE E BRANCA**

Antes de usar, observe o aspecto do produto. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Este produto deve ser mantido fora do alcance das crianças.

## **15. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE**

**PRODUTO?**

Armazenar em temperatura ambiente em local seco e ao abrigo da luz.

Não use produtos com prazo de validade vencido.

Para sua segurança, guarde o produto na embalagem original.

Uma vez retirada a cápsula da embalagem deve ser ingerida imediatamente, não utilize cápsulas que estiverem fora do blister por longo período.