

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
MEDICINA

SIMILARIDADE DOS COMPOSTOS BIOATIVOS DA *MAYTENUS ILICIFOLIA*
(ESPINHEIRA-SANTA) COM FÁRMACOS.

Estudantes: Hanna kayra Sá Teles de Oliveira
Sarah Cardoso Caldas

Orientador: Vinicius Barreto da Silva

Goiânia
2026

SIMILARIDADE DOS COMPOSTOS BIOATIVOS DA *MAYTENUS ILICIFOLIA* (ESPINHEIRA-SANTA) COM FÁRMACOS.

HANNA KAYRA SÁ TELES DE OLIVEIRA¹, SARAH CARDOSO CALDAS¹, VINICIUS BARRETO DA SILVA¹.

¹Escola de Ciências Médicas e da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.

RESUMO

A *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss, conhecida popularmente como Espinheira-Santa, é uma planta medicinal amplamente utilizada na medicina tradicional, sobretudo no tratamento de afecções do trato gastrointestinal, devido às suas propriedades gastroprotetoras, anti-inflamatórias, antioxidantes e antimicrobianas. Considerando a relevância terapêutica dessa espécie, o presente estudo teve como objetivo identificar fármacos com alto grau de similaridade estrutural em relação aos fitoquímicos da *M. ilicifolia*, visando ampliar a compreensão de seu potencial farmacológico. Trata-se de uma pesquisa baseada em modelagem molecular, na qual os compostos bioativos da planta foram selecionados a partir da literatura, tiveram seus códigos SMILES obtidos na plataforma PubChem e foram submetidos à triagem de similaridade no programa SwissSimilarity. Foram selecionadas apenas moléculas com índice de similaridade igual ou superior a 0,9, e os alvos moleculares e mecanismos de ação dos fármacos semelhantes foram identificados com auxílio da plataforma DrugBank. Os resultados demonstraram que vários compostos da *M. ilicifolia*, como quercitrina, isoquercitrina, hiperina, rutina, trifolina, epicatequina e ácido maitenoico, apresentam elevada similaridade com fármacos como diosmina, cianidanol, ácido desidrocólico, ácido obeticólico e ácido quenodesoxicólico. Esses fármacos estão relacionados a aplicações terapêuticas em doenças gastrointestinais, cardiovasculares, inflamatórias, hepáticas, neurodegenerativas e do trato reprodutivo. Os achados reforçam a plausibilidade farmacológica dos efeitos tradicionalmente atribuídos à Espinheira-Santa e indicam que seus fitoquímicos constituem fontes promissoras para a prospecção de novos compostos bioativos. Contudo, estudos experimentais e clínicos adicionais são necessários para validar a eficácia, segurança e aplicabilidade terapêutica desses compostos.

PALAVRAS-CHAVE: Fitoterapia, Farmacologia, gastrite.

INTRODUÇÃO:

A Espinheira-Santa tem origem no sul do Brasil, sendo também encontrada no Chile, Paraguai, Uruguai e Argentina (1). Existem três espécies conhecidas como Espinheira-Santa: *Maytenus ilicifolia* (Celastraceae), *Sorocea bonplandii* (Moraceae) e *Zollernia ilicifolia* (Leguminosae). A espécie *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss, descrita por Carvalho-Okano em 1992, é uma árvore de pequeno porte que pode atingir até 5 metros de altura, com ramos novos glabros e angulosos, folhas coriáceas de formato elíptico e margens inteiras ou espinhosas, geralmente na parte superior da lâmina foliar.

Entre os benefícios atribuídos à Espinheira-Santa, as indicações relacionadas ao trato gastrointestinal figuram entre as mais frequentemente empregadas, sobretudo como adjuvantes no manejo de afecções ácido-pépticas, processos inflamatórios da mucosa gástrica e sintomatologia dispéptica, incluindo epigastralgia. Tais efeitos podem ser explicados por sua ação gastroprotetora, onde atua inibindo a secreção de ácido gástrico pelo bloqueio da atividade da H^+/K^+ -ATPase gástrica (bomba de prótons), além de modular a formação de óxido nítrico, contribuindo para a proteção da mucosa estomacal (2). O fitoterápico também apresenta evidências de ação gastroprotetora e antiulcerogênica em modelos experimentais, propriedades importantes para a justificativa de seu uso tradicional em gastrite, dispepsia e úlceras (3-5).

Além disso, apresenta atividade anti-inflamatória e antinociceptiva, com evidências experimentais de redução de edema, dor e lesões gástricas, além de mecanismos compatíveis com modulação de mediadores inflamatórios e estresse oxidativo (6-8). As folhas de *M. ilicifolia* também são responsáveis por promover relaxamento total dos anéis de aorta em ratos, efeito que ocorre devido à produção de óxido nítrico dependente do endotélio. Esse processo ativa a guanilato ciclase solúvel e abre canais de potássio sem envolvimento de receptores endoteliais de muscarina, bradicinina ou histamina (9).

Reconhecendo a importância de plantas medicinais como a Espinheira Santa, em 2006 o Governo Federal do Brasil estabeleceu a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Assim, o Ministério da Saúde definiu diretrizes para priorizar pesquisas em fitoterapia e incentivar sua inclusão no SUS. A Portaria nº 971, de 3 de maio de 2006, do Ministério da Saúde, autorizou o uso de plantas medicinais e fitoterápicos como opções terapêuticas no SUS (10). Em 2009, foi criada a Rennis (Relação Nacional de Plantas

Medicinais de Interesse ao SUS), lista de plantas medicinais com potencial terapêutico, incluindo a Espinheira-Santa (*M. ilicifolia*), destacando o valor de propriedades medicinais.

Nesse contexto, investigar a semelhança entre as moléculas bioativas da *M. ilicifolia* e fármacos já estabelecidos representa uma estratégia relevante para ampliar a compreensão de seu potencial terapêutico. A análise de similaridade molecular pode fornecer indícios sobre possíveis alvos biológicos, mecanismos de ação e aplicações farmacológicas ainda não plenamente exploradas para a Espinheira-Santa, contribuindo para fundamentar cientificamente seu uso tradicional e orientar futuras pesquisas voltadas ao desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas ou até de novos fármacos inspirados nas características estruturais dos compostos bioativos da espécie vegetal (11,12). Assim, o objetivo deste trabalho consiste em identificar fármacos que apresentam alto grau de similaridade estrutural com os fitoquímicos da *M. ilicifolia*.

MÉTODOS

O desenho da pesquisa se caracteriza pelo emprego de técnicas de modelagem molecular para averiguar o potencial terapêutico dos ingredientes bioativos da espécie vegetal *Maytenus ilicifolia* a partir da seleção de alvos biológicos de interesse farmacológico. Os ingredientes bioativos escolhidos para a realização do estudo foram os descritos por Veloso e colaboradores (13).

Os códigos SMILES de cada ingrediente da espécie vegetal foram inicialmente obtidos por meio de pesquisa na plataforma PubChem (14), os quais funcionaram como informações de entrada para a triagem de similaridade realizada com o programa SwissSimilarity (15), com o intuito de selecionar moléculas bioativas semelhantes aos ingredientes ativos da planta medicinal. Foram filtradas moléculas bioativas com alto grau de similaridade em relação a cada uma das moléculas da *M. ilicifolia*, sendo selecionadas apenas moléculas com escore de similaridade igual ou maior que 0,9. Posteriormente, a plataforma DrugBank (16) foi utilizada para catalogar os alvos moleculares e mecanismos de ação associados às moléculas bioativas semelhantes aos ingredientes vegetais.

RESULTADOS

Os resultados obtidos através da busca por similaridade revelaram que vários bioativos da *M. ilicifolia* apresentam alto grau de similaridade com fármacos, os quais atuam majoritariamente em doenças cardiovasculares, neoplásicas, neurodegenerativas, do trato gastrointestinal e do trato reprodutor, o que reforça o amplo potencial terapêutico das moléculas bioativas da espécie vegetal (Tabela 1). Os mais altos graus de similaridade são observados com diosmina, cianidanol, ácido desidrocólico, ácido obeticólico e chenodiol, os quais apresentam índice de similaridade superior a 0,9 com vários dos agentes bioativos da *M. ilicifolia*, incluindo quercitrina, isoquercitrina, hiperina, rutina, trifolina, epicatequina e ácido maitenoico.

Tabela 1. Nível de similaridade das moléculas bioativas da espécie vegetal com fármacos. Mecanismos de ação e aplicações terapêuticas descritas para os fármacos similares aos bioativos da *M. ilicifolia*.

Fitoquímicos da <i>M. ilicifolia</i>	Fármacos similares	Índice de similaridade	Mecanismos de ação	Aplicações terapêuticas
Quercitrina Isoquercitrina Hiperina Rutina Trifolina	Diosmina	0,963 0,956 0,955 0,976 0,941	Agonista do receptor de hidrocarboneto arílico (AhR).	Doença cardiovascular, doença hepática esteatótica metabólica, úlcera péptica, insuficiência venosa, artrite reumatóide.
Maitenina	Gestrinona	0,750	Ações androgênica, anti-estrogênica e anti-progestogênica.	Endometriose.
Epicatequina	Cianidanol	0,999	Inibidor de COX-1 e de várias isoformas de anidrase carbônica, agonista do receptor de estrogênio beta.	Câncer, amiloidose, hepatite crônica e neuroproteção na doença de Parkinson.
Pristimerina	Acetato de megestrol	0,738	Agonista do receptor de progesterona.	Anorexia.
	Canrenona	0,701	Antagonista do receptor de mineralcorticoide.	Doenças cardiovasculares: Hiperaldosteronismo primário e estado edematoso causado por hiperaldosteronismo secundário.
Cangoronina	Canrenona	0,780	Antagonista do receptor de mineralcorticoide.	Doenças cardiovasculares: Hiperaldosteronismo primário e estado edematoso causado por hiperaldosteronismo secundário.
Ácido maitenoico	Ácido desidrocólico	0,995	Agente colerético.	Nenhuma indicação terapêutica aprovada.
	Ácido obeticólico	0,993	Agonista do receptor Farnesoide X (FXR).	Colangite biliar e fibrose associada a doença hepática esteatótica metabólica.
	Ácido quenodesoxicólico	0,991	Reduz os níveis de colesterol na bile.	Calculos biliares, xantomatose cerebrotendinosa.

DISCUSSÃO

Vários fitoquímicos descritos para *M. ilicifolia* apresentam alto grau de similaridade estrutural com a diosmina, um fármaco de amplo espectro terapêutico. Em modelo de lesão gástrica induzida por etanol em ratos, foi demonstrado que a diosmina reduz significativamente a gravidade das úlceras e a área de lesão da mucosa, diminuindo níveis de MPO e TNF- α ,

reduzindo a expressão de NF- κ B p65 e aumentando IL-10. A substância também atenua o estresse oxidativo, elevando GSH, reduzindo a peroxidação lipídica e estimulando defesas citoprotetoras como PGE₂ e NO. De forma semelhante, existem relatos de ação antiulcerogênica da diosmina, com redução da área de lesão, modulação de citocinas inflamatórias, menor peroxidação lipídica e preservação histológica da mucosa (17,18).

Além da proteção gastrointestinal, a diosmina exerce efeitos anti-inflamatórios sistêmicos. Estudos experimentais indicam redução de mediadores inflamatórios e melhora de parâmetros cognitivos em modelos de neuroinflamação induzida por LPS, ainda que parte da literatura disponível seja recente e demande confirmação adicional (19). Considerando a artrite, formulações contendo diosmina demonstraram redução de edema, dor e mediadores inflamatórios em modelo de poliartrite induzida por adjuvante de Freund (20). No sistema cardiovascular, estudo experimental demonstrou que a reperfusão pós-isquêmica com diosmina atenuou a lesão miocárdica por mecanismo dependente da óxido nítrico sintase (21). A presença, na Espinheira-Santa, de compostos estruturalmente semelhantes à diosmina, incluindo a quercitrina, isoquercitrina, hiperina, rutina e trifolina, ajuda a explicar parte de seus efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e gastroprotetores descritos na literatura e que definem os seus principais usos terapêuticos.

A gestrinona, por sua vez, foi estudada no manejo da endometriose, com ensaios clínicos e revisões sistemáticas indicando melhora de dor pélvica, dismenorreia e resposta morfológica em alguns contextos, embora com eventos adversos androgênicos e qualidade de evidência variável (22-24). Como a maitenina, um dos fitoquímicos principais da Espinheira-Santa, apresenta similaridade estrutural com a gestrinona, levanta-se apenas a hipótese de possível interação com vias hormonais ou moduladoras do trato reprodutivo feminino, hipótese que ainda não foi explorada clinicamente para *M. ilicifolia*.

Por outro lado, o cianidanol e compostos relacionados à classe das catequinas apresentam propriedades antioxidantes e imunomoduladoras descritas na literatura, enquanto a epicatequina é reconhecida como flavonoide com potencial anti-inflamatório e antioxidante, capaz de modular vias como NF- κ B, MAPK, JAK/STAT e Nrf2 em diferentes modelos experimentais (25,26). Como a epicatequina, um flavonoide presente em *M. ilicifolia*, pertence ao mesmo grupo estrutural, esses achados ajudam a fundamentar os efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios e imunomoduladores tradicionalmente atribuídos à Espinheira-Santa.

Outra substância de interesse é o acetato de megestrol, utilizado em síndrome anorexia-caquexia, com evidências de melhora do apetite e pequeno ganho ponderal, mas também com aumento de eventos adversos, como retenção hídrica e risco tromboembólico (27,28). Sua similaridade estrutural com a pristimerina, um triterpeno de *M. ilicifolia*, não permite inferir efeito orexígeno direto da planta, mas sugere uma hipótese de investigação sobre possíveis interações de triterpenos com vias hormonais ou metabólicas. A monografia da SES-DF (29) descreve reações adversas possíveis ao uso da Espinheira-Santa, o que reforça a necessidade de cautela, farmacovigilância e estudos específicos antes de extrapolar efeitos observados em fármacos sintéticos para compostos vegetais.

A canrenona é metabólito ativo relacionado à espironolactona e atua como antagonista do receptor mineralocorticoide, mecanismo relevante em condições associadas ao hiperaldosteronismo e à retenção hidrossalina (31,32). A semelhança estrutural entre a canrenona e triterpenos, como a pristimerina e a cangoronona, presentes em *M. ilicifolia*, sugere apenas uma possibilidade mecanística preliminar, ainda sem confirmação experimental direta para efeitos cardiovasculares análogos na espécie vegetal.

O ácido desidrocólico, derivado oxidado do ácido cólico, é descrito como agente colerético relacionado ao metabolismo e à excreção biliar (33). O ácido obeticólico, por sua vez, é agonista do receptor farnesoide X (FXR) e foi avaliado em ensaio clínico de fase 3 em colangite biliar primária, com redução de fosfatase alcalina e bilirrubina em parte dos pacientes, embora prurido tenha sido evento adverso frequente (34,35). A presença de fitoquímicos como o ácido maitenoico em *M. ilicifolia* aproxima estruturalmente a espécie vegetal de moléculas relacionadas ao metabolismo biliar, mas essa similaridade deve ser interpretada como hipótese farmacológica, e não como demonstração de equivalência terapêutica.

O ácido quenodeoxicólico (chenodiol), por sua vez, é um ácido biliar endógeno capaz de reduzir a saturação de colesterol na bile, favorecendo a dissolução de cálculos biliares ricos em colesterol. Também é considerado tratamento padrão para xantomatose cerebrotendínea, uma doença rara do metabolismo de ácidos biliares, especialmente quando instituído precocemente (36-38). A elevada similaridade estrutural entre o ácido quenodeoxicólico e o ácido maytenoico, presente em *M. ilicifolia*, sugere possível convergência funcional, mas os efeitos hepatogastroprotetores e antioxidantes atribuídos aos constituintes da planta devem ser sustentados por estudos farmacológicos próprios da espécie e de seus compostos isolados (39).

O perfil farmacológico da *M. ilicifolia* adquire maior relevância quando se considera o conjunto de fármacos que apresentam elevada similaridade estrutural com os ingredientes bioativos vegetais. Tal convergência estrutural reforça a plausibilidade mecanística das atividades anti-inflamatória, antioxidante, antiulcerogênica e gastroprotetora atribuídas ao fitoterápico, conforme descrito em estudos experimentais e revisões sobre *Maytenus* e seus constituintes isolados (13,40,41).

CONCLUSÃO

A análise de similaridade molecular realizada neste estudo demonstrou que diversos compostos bioativos da *Maytenus ilicifolia* apresentam elevada semelhança estrutural com fármacos já estabelecidos clinicamente, associados a aplicações terapêuticas em doenças gastrointestinais, cardiovasculares, inflamatórias, neurodegenerativas, hepáticas e do trato reprodutivo. Esses achados reforçam a plausibilidade farmacológica dos efeitos tradicionalmente atribuídos à Espinheira-Santa, especialmente suas atividades gastroprotetora, anti-inflamatória, antioxidante e antimicrobiana. Além disso, os resultados ampliam a compreensão do potencial terapêutico da espécie e indicam que seus fitoquímicos podem representar fontes promissoras para a prospecção de novos compostos bioativos. Entretanto, a similaridade estrutural, por si só, não confirma equivalência farmacológica, sendo indispensável a realização de estudos experimentais e clínicos que validem esses mecanismos, avaliem segurança, biodisponibilidade e eficácia, e consolidem o uso racional da *M. ilicifolia* no contexto terapêutico.

REFERÊNCIAS

1. Scheffer MC, Corrêa Júnior C, Graça LR. Aspectos da cadeia produtiva da espinheira-santa. In: Corrêa Júnior C, Graça LR, Scheffer MC, organizadores. Complexo agroindustrial das plantas medicinais, aromáticas e condimentares no Estado do Paraná: diagnóstico e perspectivas. Curitiba: EMATER-PR; 2004. p. 253-271.
2. Freitas CS, Baggio CH, Finau J, Anginoni M, Pizzolatti MG, Santos ARS, et al. Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss protects the gastric mucosa of rodents through

inhibition of both H^+,K^+ -ATPase activity and formation of nitric oxide. J Ethnopharmacol. 2007;113(3):433-440.

3. Jorge RM, Leite JPV, Oliveira AB, Tagliati CA. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. J Ethnopharmacol. 2004;94(1):93-100. doi:10.1016/j.jep.2004.04.019.

4. Calou IBF, Lima LAR, Ferreira JAN, Cerqueira GS. A atividade gastroprotetora da *Maytenus ilicifolia* e *Maytenus aquifolium*. Rev Saúde Ciênc. 2014;3(2):33-42.

5. Tabach R, Oliveira WP. Evaluation of the antiulcerogenic activity of a dry extract of *Maytenus ilicifolia* Martius ex Reiss produced by a jet spouted bed dryer. Pharmazie. 2003;58(8):573-576.

6. Veloso CC, Soares GLG, Perez AC, Rodrigues VG, Silva FC. Pharmacological potential of *Maytenus* species and isolated constituents, especially tingenone, for treatment of painful inflammatory diseases. Braz J Pharmacogn. 2017;27(4):533-540. doi:10.1016/j.bjp.2017.02.006.

7. Jorge RM, Leite JPV, Oliveira AB, Tagliati CA. Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenus ilicifolia*. J Ethnopharmacol. 2004;94(1):93-100. doi:10.1016/j.jep.2004.04.019.

8. Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. Proc Nutr Soc. 2010;69(3):273-278. doi:10.1017/S002966511000162X.

9. Rattmann YD, Cipriani TR, Sassaki GL, Iacomini M, Rieck L, Marques MCA, et al. Nitric oxide-dependent vasorelaxation induced by extractive solutions and fractions of *Maytenus ilicifolia* Mart ex Reissek (Celastraceae) leaves. J Ethnopharmacol. 2006;104(3):328-335.

10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. 60 p.

11. Zhang L, et al. The strategies and techniques of drug discovery from natural products. Pharmacol Ther. 2020. 216:107686.

12. Wang X, et al. Network pharmacology provides new insights into the mechanism of traditional Chinese medicine and natural products used to treat pulmonary hypertension. Phytomedicine. 2024;135:156062.

13. Veloso CC, Soares GLG, Perez AC, Rodrigues VG, Silva FC. Pharmacological potential of *Maytenus* species and isolated constituents, especially tingenone, for treatment of painful inflammatory diseases. *Braz J Pharmacogn*. 2017;27(4):533-540.
14. Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2025 update. *Nucleic Acids Res*. 2025;53(D1):D1516-D1525.
15. Zoete V, Daina A, Bovigny C, Michielin O. SwissSimilarity: a web tool for low to ultra high throughput ligand-based virtual screening. *J Chem Inf Model*. 2016;56(8):1399-1404.
16. Knox C, Wilson M, Klinger CM, Franklin M, Oler E, Wilson A, et al. DrugBank 6.0: the DrugBank Knowledgebase for 2024. *Nucleic Acids Res*. 2024;52(D1):D1265-D1275.
17. Arab HH, Salama SA, Omar HA, Arafa EA, Maghrabi IA. Diosmin protects against ethanol-induced gastric injury in rats: role of NF- κ B, TNF- α and IL-10. *Chem Biol Interact*. 2015;229:28-37.
18. Salamy M, Hamama Z, Issa R. The effect of hesperidin & diosmin mixture on gastric ulcers induced by indomethacin mice. *World Journal of Advance Healthcare Research*. 2025;9(10):137-141.
19. Adeniyi PA, et al. Diosmin attenuates LPS-induced neuroinflammation and cognitive deficits in rats. *Neurochem Int*. 2023.
20. Mehmood A, et al. Amelioration of Freund's adjuvant-induced polyarthritis by diosmin-loaded nanoparticles. *Inflammopharmacology*. 2025. doi:10.1007/s10787-025-01654-9.
21. de Almeida GKM, Jesus ICG, Mesquita T, Miguel-Dos-Santos R, Dos Santos PH, de Moraes ER, et al. Post-ischemic reperfusion with diosmin attenuates myocardial injury through a nitric oxide synthase-dependent mechanism. *Life Sci*. 2020;258:118188. doi:10.1016/j.lfs.2020.118188.
22. Hornstein MD, Gleason RE, Barbieri RL. A randomized double-blind prospective trial of two doses of gestrinone in the treatment of endometriosis. *Fertil Steril*. 1990;53(2):237-241. doi:10.1016/S0015-0282(16)53273-7.
23. The Gestrinone Italian Study Group. Gestrinone versus a gonadotropin-releasing hormone agonist for the treatment of pelvic pain associated with endometriosis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Fertil Steril*. 1996;66(6):911-919. doi:10.1016/S0015-0282(16)58682-8.

24. Pinto LPS, Ferrari G, Santos IK, Roesler CRM, Gindri IM. Evaluation of safety and effectiveness of gestrinone in the treatment of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(4):1045-1057. doi:10.1007/s00404-022-06846-0.
25. Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacol Rev*. 2000;52(4):673-751.
26. Yu H, Ning M, Long B, Ren M, Wang C, Wang Y, et al. (-)-Epicatechin and inflammation: unraveling the role of microbial metabolites and interindividual metabolic variability. *Front Microbiol*. 2026;17:1803543. doi:10.3389/fmicb.2026.1803543.
27. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R, Gonzalvez Perales JL, Bort-Martí S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(3):CD004310. doi:10.1002/14651858.CD004310.pub3.
28. Ruiz-García V, López-Briz E, Carbonell-Sanchis R, Bort-Martí S, González-Perales JL. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(3):444-452. doi:10.1002/jcsm.12292.
29. Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF). Monografia da Espinheira-santa (*Maytenus ilicifolia*). Brasília: SES-DF; 2019.
30. Veloso CC, Soares GLG, Perez AC, Rodrigues VG, Silva FC. Pharmacological potential of *Maytenus* species and isolated constituents, especially tingenone, for treatment of painful inflammatory diseases. *Braz J Pharmacogn*. 2017;27(4):533-540. doi:10.1016/j.bjp.2017.02.006.
31. Derosa G, Maffioli P. Long-term effects of canrenone in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ther*. 2018.
32. DrugBank Online. Canrenone. Edmonton: DrugBank; 2026.
33. PubChem. Dehydrocholic acid. Bethesda: National Library of Medicine; 2026.
34. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):631-643. doi:10.1056/NEJMoa1509840.
35. Trauner M, Nevens F, Shiffman ML, Drenth JPH, Bowlus CL, Vargas V, et al. Long-term efficacy and safety of obeticholic acid for patients with primary biliary cholangitis: 3-year

results of an international open-label extension study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4(6):445-453.

36. Islam M, Hoggard N, Hadjivassiliou M. Cerebrotendinous xanthomatosis: diversity of presentation and refining treatment with chenodeoxycholic acid. *Cerebellum Ataxias.* 2021;8:5. doi:10.1186/s40673-021-00128-2.

37. Matta A, Ory-Magne F, Levade T, Bonneville F, Ferrières J. Cerebrotendinous xanthomatosis: a literature review and case study. *Front Cardiovasc Med.* 2024;11:1496442. doi:10.3389/fcvm.2024.1496442.

38. Bourne T. Regulatory news: chenodiol for the treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: FDA approval summary. *J Inherit Metab Dis.* 2025. doi:10.1002/jimd.70051.

39. Veloso CC, Soares GLG, Perez AC, Rodrigues VG, Silva FC. Pharmacological potential of *Maytenus* species and isolated constituents, especially tingenone, for treatment of painful inflammatory diseases. *Braz J Pharmacogn.* 2017;27(4):533-540. doi:10.1016/j.bjp.2017.02.006.

40. Baggio CH, Freitas CS, Otofujii GM, Cipriani TR, Souza LM, Sasaki GL, et al. Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of H⁺,K⁺-ATPase activity and nitric oxide formation. *J Ethnopharmacol.* 2007;113(3):433-440.

41. Silva ADN, Costa IBN, Oliveira VM, Couto NC. Pharmacological actions and clinical applications of *Maytenus ilicifolia* (Espinheira Santa). *Res Soc Dev.* 2023;12(1):e3112139393. doi:10.33448/rsd-v12i1.39393.