

## Unha-de-gato [*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. e *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel.]: Um Panorama Sobre seus Aspectos mais Relevantes

### Cat's claw [*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. and *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel.]: An Overview of their more Relevant Aspects

Valente, L. M. M.

Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Centro de Tecnologia, Bloco A, 6º andar, 21910-240, Rio de Janeiro, RJ.

Correspondência: E-mail: valente@iq.ufrj.br

#### Unitermos

*Uncaria tomentosa*; *Uncaria guianensis*; plantas medicinais; atividade imunoestimulante; atividade antiinflamatória; fitoterápico.

#### Key words

*Uncaria tomentosa*; *Uncaria guianensis*; medicinal plants; immunostimulant activity; anti-inflammatory activity; phytopharmaceutical.

#### Resumo

As espécies *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. e *U. guianensis* (Aubl.) Gmel. da família botânica Rubiaceae, conhecidas no Brasil como unha-de-gato, são trepadeiras lenhosas de ocorrência na floresta Amazônica e outras áreas tropicais da América do Sul e Central. Elas têm sido usadas na medicina tradicional de diversas tribos indígenas por pelo menos dois mil anos para processos degenerativos e inflamatórios, úlceras gástricas, contracepção entre outros. Suas propriedades terapêuticas, a complexidade e diversidade estrutural de seus componentes e seus mecanismos de ação, assim como seus aspectos ecológicos e econômicos têm despertado nos últimos trinta anos o interesse de médicos, químicos, farmacólogos, botânicos, agrônomos e economistas. Esse trabalho apresenta um panorama dos principais aspectos envolvidos com as espécies, reunindo as informações mais relevantes a partir dos inúmeros artigos científicos publicados em revistas com corpo editorial, patentes, livros e vasto material da internet.

#### Abstracts

The species *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. and *U. guianensis* (Aubl.) Gmel. (Rubiaceae), known as cat's claw, are large woody vines occurring in the Amazon rain forest and other tropical areas of South and Central America. They have been used medicinally by indigenous peoples for at least two thousand years for several diseases. Their therapeutical properties, the structural complexity and diversity of their components and their mechanisms of action as well their ecologic and economic aspects have interested in the last thirty years physicians, pharmacologists, chemists, botanists, agronomists and economists. This work presents an overview of the main aspects concerned with these species, by congregating the more relevant informations from the several papers found in peer-review scientific journals, patents, books and the ample material at the internet.

## Introdução

As espécies *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. e *U. guianensis* (Aubl.) Gmel. da família botânica Rubiaceae são representantes do gênero *Uncaria* na América do Sul e Central (RIDS DALE, 1978). Ambas são conhecidas no Brasil como unha-de-gato por possuírem espinhos em forma de garras. Elas são trepadeiras perenes que se distinguem pela forma dos espinhos, características das folhas e cor das flores (OBREGÓN-VILCHES, 1997). A espécie *U. guianensis* é um cipó lenhoso ou arbusto rasteiro típico de florestas secundárias, podendo alcançar até 20 m de comprimento e 10 cm de diâmetro. Possui espinhos em forma de “chifre de carneiro” com a ponta dobrada para dentro que dificulta sua aderência às árvores.

Tem distribuição muito ampla na Amazônia abrangendo Bolívia, Brasil, Colômbia, Equador, Guiana, Guiana Francesa, Peru, Suriname e Venezuela. No Brasil, pode ser encontrada nos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Roraima, Rondônia e Tocantins. É conhecida também por outros nomes populares como *uña de gavilán*, *garabato*, *garabato colorado*, unha-de-lontra, espera-aí e outros.

A espécie *U. tomentosa* é um cipó lenhoso gigante, geralmente encontrado em florestas primárias ou já exploradas, ou ainda em florestas secundárias antigas. Pode alcançar até 35 m de comprimento e 5-40 cm de diâmetro na base. Possui espinhos semicurvados, pontiagudos e de consistência lenhosa, que facilitam sua aderência à casca e ramos das árvores. Sua distribuição é ampla na Amazônia e na América Central abrangendo Bolívia, Brasil, Colômbia, Costa Rica, Equador, Guatemala, Guiana, Guiana Francesa, Nicarágua, Panamá, Peru e Venezuela. No Brasil, essa espécie ocorre nos estados do Acre, Amapá, Amazonas e Pará. É conhecida também por outros nomes populares como, *garabato*, *garabato amarillo*, espera-aí e outros (MIRANDA et al., 2003; OBREGÓN-VILCHES, 1997; POLLITO, 2004; REVILLA, 2001).

De forma mais abrangente, as duas espécies são conhecidas em língua espanhola como *uña de gato* e em língua inglesa como *cat's claw*. Elas têm sido utilizadas medicinalmente pelas tribos dos Aguaruna,

Asháninka, Cashibo, Conibo e Shipibo do Peru e Asháninka, Boras and Kaíapor do Brasil por pelo menos 2000 anos sendo que a tribo indígena Asháninka da região central do Peru e do Acre (Brasil) possui a história registrada mais antiga de seus usos (AMAZONLINK).

A saga da transformação dessas duas espécies do uso por povos indígenas em locais ermos da floresta amazônica até o consumo em todo o mundo como fitoterápico, teve início na década de 1930 quando o jovem professor alemão Arturo Brell migrou para o Peru com o objetivo de lecionar em uma missão alemã na província de Chanchamayo localizada a cerca de 200 Km a leste de Lima. Seu interesse pela cultura e hábitos dos indígenas o transformou em aprendiz privilegiado, principalmente em relação ao uso das plantas medicinais. Dentre as muitas espécies que ele conheceu, duas plantas com semelhanças anatômicas entre si e conhecidas pelos espanhóis como *uña de gato*, chamaram sua atenção.

Os índios as consumiam principalmente na forma de chá das cascas do caule ou raízes para os processos degenerativos e inflamatórios, úlceras gástricas e outras disfunções e as mulheres utilizavam o decocto das raízes como contraceptivo (Quadro 1).

Brell experimentou o chá, tratou doentes com essas plantas e/ou formulações que as incluíam, enviou amostras para botânicos europeus e colaborou na década de 1960 no registro do uso das plantas medicinais peruanas junto com o professor americano Eugene Whitworth. No final da década de 1960, o jornalista e etnologista autodidata austríaco Klaus Keplinger, foi ao Peru em busca dos relatos das curas milagrosas das plantas peruanas e conheceu Luis Oscar Schuler, peruano de origem austríaca, que desenganado pelos médicos foi curado de um câncer no pulmão com ajuda da *uña de gato* sob a supervisão de um xamã da tribo Asháninka. O caso repercutiu muito na Europa e levou Keplinger, associando-se a pesquisadores alemães, a desenvolver os fundamentos das pesquisas que resultaram nos primeiros produtos fitoterápicos a base de unha-de-gato (JONES, 1995).

**Quadro 1 – Principais usos tradicionais e aplicações de *Uncaria tomentosa* e *Uncaria guianensis***

<b>Usos tradicionais (JONES, 1995)</b>	
<i>Uncaria tomentosa</i>	<i>Uncaria guianensis</i>
Abscesso	Câncer do trato urinário feminino
Artrite	Cirrose
Asma	Contraceção
Câncer	Diabetes
Contraceção	Desintéria
Efeitos colaterais de quimioterapia	Feridas
Febres	Gastrite
Feridas	Gonorréia
Fraqueza	Inflamações
Hemorragias	Problemas intestinais
Inflamações	Reumatismo
Inflamações no trato urinário	Tumores
Irregularidades menstruais	Úlcera gástrica
Limpeza dos rins	
Prevenção de doenças	
Purificação da pele	
Purificação do sangue	
Reumatismo	
Como revigorante	
Úlcera gástrica	
<b>Aplicações</b>	
<p>Além dos usos citados acima, por suas habilidades de limpar o trato intestinal, as plantas são indicadas para tratamento de várias doenças como: doença de Crohn, diverticulite, síndrome do cólon irritado, colites, hemorroidas, fístulas, vermes, melhora da flora intestinal.</p> <p>São também empregadas (especialmente <i>U. tomentosa</i>) para: artrites, bursites, reumatismo, herpes genital e herpes zoster, alergias, candidíases sistêmicas, lupus, fadiga crônica, intoxicação ambiental, coadjuvante em depressão e AIDS.</p> <p>Há relatos de associação de <i>U. tomentosa</i> com uxi-amarelo (<i>Endopleura uchi</i>) no tratamento de miomas e cistos uterinos.</p>	

### Principais atividades biológicas, constituintes químicos, princípios ativos

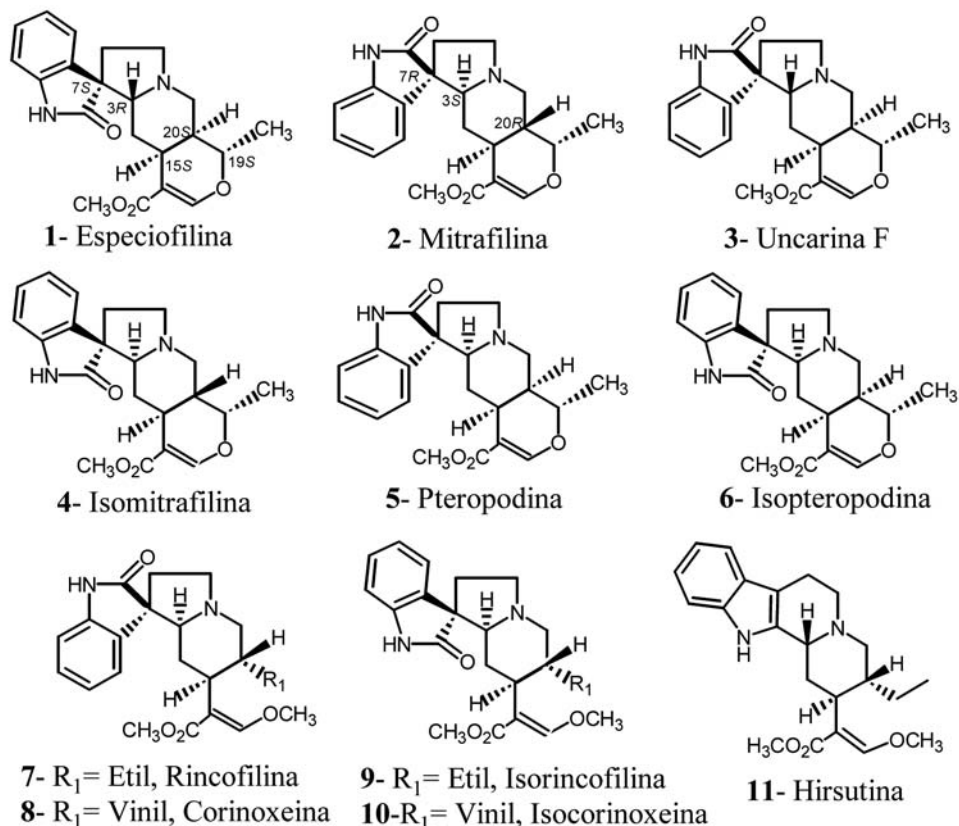
Na década de 1970, Phillipson e Hemingway (HEMINGWAY; PHILLIPSON, 1974; PHILLIPSON; HEMINGWAY, 1975) detectaram por cromatografia em camada delgada a presença de alcalóides oxindólicos e N-óxi-oxindólicos de estruturas similares nas duas espécies. Nesta mesma época, pesquisadores peruanos isolaram cinco alcalóides oxindólicos pentacíclicos 1,3-6 (Figura 1) da casca de uma *Uncaria sp.* e os testaram em alguns modelos farmacológicos (OBREGÓN-VILCHES, 1997). Mais tarde, Hildebert Wagner e colaboradores, da Universidade de Munique, Alemanha (WAGNER et al., 1985) estabeleceram que em culturas de células e em animais, quatro alcalóides oxindólicos presentes nas raízes de *U. tomentosa* (4-6 e 9) aumentavam a capa-

cidade das células em atacar, capturar e digerir organismos estranhos (fagocitose). Treze anos depois, Wurm e colaboradores (1998) mostraram que uma mistura dos alcalóides oxindólicos pentacíclicos (*POA = Pentacyclic Oxindole Alkaloid*): especiofilina (1), mitrafilina (2), uncarina F (3), isomitrafilina (4), pteropodina (5) e isopteropodina (6) (Figura 1) induzia células endoteliais a liberar determinado(s) fator(es) que promovia(m) uma significativa melhora na resposta imunológica e, que a adição de pequenas quantidades (1%) dos alcalóides oxindólicos tetracíclicos (*TOA = Tetracyclic Oxindole Alkaloid*): rincofilina (8) e isorincofilina (9) a esta mistura, reduzia, de forma dose-dependente, a atividade demonstrada. Esses resultados levaram à produção de extratos de unha-de-gato e sua comercialização como fitoterápico (Krallendorn®) (Quadro 2) na Áustria e Alemanha, e à geração de quatro patentes

(KEPLINGER et al., 1998; KEPLINGER; KEPLINGER, 1994; KEPLINGER et al., 1989; KEPLINGER et al., 1990); além de fomentarem no mundo todo o interesse pelo aprofundamento das pesquisas com estas

espécies. A partir desses estudos foi estabelecido que a eficiência do material vegetal e dos fitoterápicos derivados, em especial de *U. tomentosa*, seria dependente da quantidade e do perfil desses alcalóides.

**Figura 1** – Exemplos de alcalóides encontrados nas espécies *Uncaria tomentosa* (1-11) e *Uncaria guianensis* (1-10).



No entanto, recentemente, Winkler e colaboradores (2004), em contraste com os resultados obtidos por Wagner e colaboradores, demonstraram que quatro diferentes preparações derivadas de *U. tomentosa*: os fitoterápicos Krallendorn® e Saventaro® (Quadro 2), uma mistura contendo alcalóides oxindólicos pentacíclicos (2, 5 e 6) e uma mistura contendo alcalóides oxindólicos tetracíclicos (7-10) modulavam de maneira semelhante as rotas bioquímicas do sistema imunológico induzidas por  $\gamma$ -interferon. Os autores, diferentemente do trabalho de Wagner e colaboradores, realizaram seus experimentos na ausência de células endoteliais, concluindo que alcalóides pentacíclicos e tetracíclicos poderiam ter efeitos distintos em diferentes tipos de células, sendo portanto possível, que só apresentassem efeitos divergentes em células endoteliais.

Os alcalóides oxindólicos tetracíclicos e os alcalóides

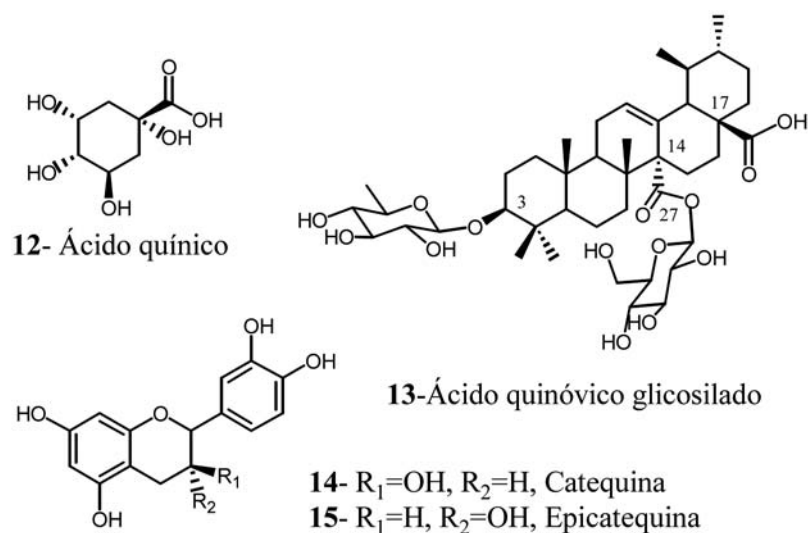
indólicos, também presentes em outras espécies do gênero *Uncaria*, possuem várias propriedades. Por exemplo: rincofilina (7) e hirsutina (11) possuem propriedades hipotensiva e vasodilatadora, mostrando ainda serem capaz de inibir a agregação de plaquetas e a trombose cerebral (HEITZMAM et al., 2005; JONES, 1995; TAYLOR, 2002). Além da atividade imunoestimulante, os alcalóides oxindólicos pentacíclicos apresentam também atividade citotóxica (HEITZMAM et al., 2005).

Baseados na forma como os nativos peruanos preparavam seus remédios a partir de unha-de-gato: cerca de 30 g das cascas moídas aquecidas a ebulição com 1 L de água durante no mínimo 15 min ou então aquecidas a ebulição durante pelo menos 1 h numa quantidade mínima de água [ingestão do chá quente, morno ou frio geralmente três vezes ao longo do dia.

Para usos contraceptivos: cerca de 5 Kg da raiz aquecidos com água a ebulição até o líquido se reduzir a um volume correspondente a uma xícara e ingestão do decocto resultante por três meses consecutivos durante o período menstrual] (JONES, 1995), um grupo de pesquisadores da Universidade de Lund, Suécia, liderados por Ronald W. Pero, desenvolveu um novo fitoterápico, à base do extrato aquoso liofilizado das cascas de *U. tomentosa* (C-MED-100®) (Quadro 2) (PERO, 2000). Esse extrato, praticamente isento de alcalóides (d"0,05%), foi capaz de inibir a proliferação de células tumorais e linfócitos primários sem indução

de apoptose ou morte celular; aumentar o potencial de regeneração celular por auxiliar significativamente a recuperação das células brancas do sangue de camundongos quando tratados com o quimioterápico doxorubicina e inibir a ativação do fator *NF-kB*. Esses resultados confirmaram as propriedades imunestimulante, antitumoral, antiinflamatória e reparadora do DNA de *U. tomentosa*. Os mesmos autores sugeriram que os componentes ativos seriam ésteres carboxi-alquílicos (8-10%) em especial o ácido quínico (12) (Figura 2) livre ou na forma de ésteres, quelatos ou sais (AKESSON et al., 2005 e referências citadas).

**Figura 2 – Constituintes ativos não alcaloídicos encontrados em *Uncaria tomentosa* e/ou *Uncaria guianensis***



Sabendo da importância do uso tradicional das espécies de unha-de-gato em processos inflamatórios, muitos pesquisadores vêm, ao longo do tempo, aprofundando esse tema e mostrando que as duas espécies são ativas para uma série de tipos de inflamação (CARVALHO et al., 2006; HEITZMAM et al., 2005). Confirmando a complexidade do estudo dessas plantas, os resultados até agora encontrados, sinalizam para uma possível ação sinérgica de diferentes classes de substâncias. Além do trabalho de Akesson e colaboradores (2005) estabelecendo uma ligação entre o ácido quínico e/ou seus derivados com a atividade antiinflamatória, Aquino e colaboradores (1991) correlacionaram a atividade antiinflamatória de um extrato clorofórmio/metanol 9:1 das cascas de *U. tomentosa* à presença de ácidos triterpenóicos glicosilados (ácido quinóvico: ácido 14-carboxi-ursólico) isolando por fracionamento

guiado por bioensaio uma série dessas substâncias. Os autores mostraram também, que as substâncias isoladas, quando testadas individualmente no mesmo modelo de ensaio, não eram ativas, com exceção da substância 13 (Figura 2) que apresentou atividade quando testada em concentração elevada. Sandoval e colaboradores (2002) mostraram que o extrato aquoso das cascas de *U. guianensis* possuía uma atividade antioxidante e antiinflamatória maior que o extrato similar de *U. tomentosa* apesar de seu menor conteúdo de alcalóides e de flavanóis. No entanto, uma comparação da atividade antiinflamatória dos extratos hidroalcoólico e aquoso das cascas de *U. tomentosa* revelou que o primeiro, com um maior conteúdo de alcalóides, era significativamente mais ativo que o segundo (AGUILAR et al., 2002). Por outro lado, Gonçalves e colaboradores (2005) apresentaram algumas evidências

sobre a possibilidade da atividade antiinflamatória do extrato aquoso de *U. tomentosa* estar correlacionada ao mecanismo antioxidante exercido pelas substâncias polifenólicas presentes no extrato. Senatore e colaboradores (1989) isolaram das cascas de *U. tomentosa*, uma fração com atividade antiinflamatória moderada contendo os esteróides  $\beta$ -sitosterol (majoritário), stigmasterol e campesterol.

Recentemente um pesquisador de uma empresa farmacêutica americana lançou um novo fitoterápico (Vincaria™) (Quadro 2) a base do extrato aquoso de

*U. guianensis* com baixo teor de alcalóides (<0,3 mg/g) e de substâncias lipofílicas. Esse extrato, sendo isento das substâncias com propriedades imunestimulantes, concentraria aquelas com propriedade antiinflamatória e antioxidante (BROBOWSKI, 2004).

*U. tomentosa* apresentou também atividade anti-mutagênica, a qual foi relacionada à sua atividade antioxidante e à presença de proantocianidinas (14 e 15) (Figura 2) (RIZZI et al., 1993). Alguns ácidos quinóicos glicosilados isolados de *U. tomentosa* mostraram propriedades antivirais (AQUINO et al., 1989).

**Quadro 2 – Nome, descrição e fabricante de alguns extratos patenteados à base de unha-de-gato**

Nome	Descrição	Fabricante
Krallendorn®	Extrato padronizado em alcalóides oxindólicos pentacíclicos, obtido por tratamento das cascas de <i>U. tomentosa</i> com HCl seguido de extração (contém 1,3-1,75% de alcalóides totais sendo ~97% de pentacíclicos)	Immodal Pharmaka G.m.b.H. (Volders, Austria)
Saventaro®	Extrato etanólico padronizado das cascas de <i>U. tomentosa</i> contendo >1,3% de alcalóides oxindólicos pentacíclicos	Immodal Pharmaka G.m.b.H. (Volders, Austria)
C-MED-100®	Extrato aquoso liofilizado obtido por aquecimento das cascas de <i>U. tomentosa</i> a 90-100 °C/24h e livre de substâncias de alto peso molecular (PM>10000) (contém d"0,05% de alcalóides e >8% de ésteres carboxi-alquílicos)	CampaMed Inc. (New York, USA)
Vincaria™	Extrato aquoso liofilizado de <i>U. guianensis</i> extraído com solvente orgânico para eliminação de alcalóides e substâncias lipofílicas (contém <0,3 mg/g de alcalóides e Cl <sub>50</sub> ≥ 11 g/mL para inibição de TNF $\alpha$ )	Rainforest Nutritionals, Inc. (Carson City, USA)
Vilcacora™	Extrato aquoso das cascas de <i>U. tomentosa</i>	Lab. Induquímica SA (Lima, Peru)

## Especificação da qualidade do material vegetal e fitoterápicos derivados

Como a demanda do mercado para as duas espécies aumentou muito nos últimos dez anos, existe uma preocupação crescente com a qualidade do material disponível. No campo, a identificação morfológica (GATTUSO et al., 2004; PEREIRA, 2004) seria suficiente para discriminar entre as duas espécies. No laboratório, embora exista uma diversidade de classes de substâncias ligada às propriedades das espécies, o teor de alcalóides do material vegetal é correntemente aceito como garantia de sua qualidade, sendo os alcalóides 1-6 considerados seus marcadores, especialmente de *U. tomentosa*. Além disso, os alcalóides, em comparação com os glicosídeos do ácido quinóico (também significativos para as espécies), são até o momento mais simples de serem analisados (MONTORO et al., 2004). Alguns métodos de separação e caracterização dessas subs-

tâncias são encontrados na literatura e envolvem: cromatografia em camada delgada (CCD) (GINKEL, 1996; GLENSK et al., 2004; VALENTE et al., 2006), cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (com quantificação) (GANZERA et al., 2001; LAUS; KEPLINGER, 1994; LOPEZ-AVILA et al., 1997; PEREIRA, 2004; STUPPNER et al., 1992b) e também eletroforese capilar (STUPPNER et al., 1992a).

O teor de alcalóides (pentacíclicos e tetracíclicos) de *U. tomentosa* pode variar de acordo com a parte da planta, época de coleta e tipo de extrato analisado (são muito pouco solúveis em água). Lemaire e colaboradores (1999) encontraram cerca de 6 mg/g nos extratos aquosos das cascas do caule de diversas amostras de *U. tomentosa*, enquanto Sandoval e colaboradores (2002) encontraram para o mesmo tipo de extrato cerca de 9 mg/g. Laus e colaboradores (1997) encontraram em extratos hidroalcoólicos ácidos, 11-22 mg/g nas raízes, 24-45 mg/g

g em folhas jovens e 11-31 mg/g em folhas maduras, com uma grande variação sazonal e sem um padrão uniforme no perfil e no teor dessas substâncias. A mesma variabilidade em relação à parte da planta e época de coleta pode ser encontrada para *U. guianensis*: para extratos hidroacetônicos ácidos foram encontrados 0,05-1,50 mg/g na casca das raízes, 0,1-2,6 mg/g em folhas jovens e 0,3-2,3 mg/g em folhas maduras (LAUS; KEPLINGER, 2003). Um extrato aquoso das cascas revelou cerca de 0,3 mg/g (SANDOVAL et al., 2002). Esse conjunto de dados mostra também que *U. tomentosa* apresenta um teor de alcalóides bem maior que *U. guianensis*.

Laus e colaboradores (1997), analisando treze diferentes espécimes e partes das plantas de *U. tomentosa* coletados em uma mesma área de cultivo experimental no Peru, observaram para determinados espécimes a presença seletiva de alcalóides oxindólicos tetracíclicos e em outros a co-ocorrência de tetracíclicos e pentacíclicos. Esse fato levou à proposição da existência de um quimiotipo de *U. tomentosa* que conteria preferencialmente os alcalóides oxindólicos tetracíclicos. Aliado à observação de Wurm e colaboradores (1998) sobre a diferença de atividade imunológica entre alcalóides oxindólicos pentacíclicos e tetracíclicos, o grupo de Klaus Keplinger da empresa Immodal (Áustria) estabeleceu que somente o quimiotipo contendo os alcalóides pentacíclicos seria eficaz para atividade imunológica (KEPLINGER et al., 1999). Análise semelhante para quatorze espécimes de *U. guianensis* coletadas no mesmo local do trabalho anterior e em outras regiões próximas no Peru, mostrou para todas as amostras a co-ocorrência dos dois tipos de alcalóides oxindólicos (LAUS; KEPLINGER, 2003). Amostras brasileiras das duas espécies cultivadas *in vivo* e *in vitro* revelaram mudanças no perfil dos alcalóides no decorrer das etapas de crescimento das plantas (PEREIRA, 2004).

Os fitoterápicos patenteados (Quadro 2) a base de extratos não-aquosos de *U. tomentosa* são padronizados pelo teor de alcalóides (>1,3%). Por outro lado, o fitoterápico Vincaria™ é padronizado pela ausência de alcalóides (<0,3 mg/g) e pela  $CI_{50}$  de no mínimo 1 µg/mL para inibição de  $TNF\alpha$  e C-MED-100® pelo teor de ésteres carboxi-alkilícos (>8%).

## Toxicidade e testes clínicos

Recentemente os aspectos toxicológicos de *U. tomentosa*

foram revistos (VALERIO; GONZALES, 2005). Os autores concluíram que nos testes em animais até agora realizados a espécie apresentou baixa toxicidade para administração oral ( $LD_{50}$  >8 g/Kg em extratos aquosos, >2 g/Kg planta seca moída e >5 g/Kg extrato hidroalcoólico, ou ainda, >16 g/Kg para um extrato aquoso liofilizado) e intraperitoneal ( $LD_{50}$  2g/Kg em extrato aquoso). O extrato aquoso das cascas de *U. tomentosa* foi considerado não citotóxico a partir de testes em diferentes modelos (VALERIO; GONZALES, 2005). Diferentes extratos da espécie não revelaram efeitos mutagênicos (RIZZI et al., 1993). Contra-indicações e interações encontram-se descritas em (VALERIO; GONZALES, 2005).

Cerca de quinze testes clínicos utilizando diferentes extratos das espécies foram feitos até o momento (STUART, 2005; VALERIO; GONZALES, 2005). Em geral são estudos relativamente pequenos, a maioria sem controle, não publicados e muitos patrocinados pelas empresas que lançaram os produtos fitoterápicos. Um estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado e multi-centro da eficácia de um extrato aquoso liofilizado de *U. guianensis* no tratamento da osteoartrite do joelho foi conduzido em quarenta e cinco homens, que consumiram 100 mg do extrato por quatro semanas (PISCOYA et al., 2001). Esse estudo mostrou uma melhora significativa na dor associada ao movimento, mas poucos benefícios na dor em períodos de repouso e na circunferência do joelho. Ele mostrou também que esse extrato de *U. guianensis* não apresentava efeitos colaterais significativos. O fitoterápico C-MED-100® (Quadro 2) foi ensaiado em três testes clínicos. Em um deles, com apenas doze indivíduos (SHENG et al., 2001), os resultados mostraram uma diminuição estatisticamente significativa no dano ao DNA e uma concomitante reparação do DNA em grupos suplementados com 250 e 350 mg/dia do fitoterápico quando comparado a um grupo controle. Em outro estudo randomizado e placebo-controlado (LAMM et al., 2001), vinte e três indivíduos administrados diariamente com duas doses de 350 mg do fitoterápico por dois meses mostraram um aumento da atividade imunológica estatisticamente significativa sem efeitos tóxicos quando testados a responder a uma mistura contendo 23 tipos de vacinas para pneumonia. Um outro pequeno teste não-controlado em quatro voluntários saudáveis mostrou um aumento nas células brancas do sangue

após ingestão de 350 mg/dia do fitoterápico por seis semanas (SHENG et al., 2000). O fitoterápico Krallendorn® (Quadro 2) foi testado para as atividades anti-inflamatória e imune-estimulante, no entanto a maioria desses estudos não foi publicada em revistas científicas com corpo editorial e são bastante incompletos (STUART, 2005). Em um teste durante cinquenta e duas semanas com quarenta indivíduos com artrite reumatóide sob tratamento com sulfasalazina ou hidroxicloroquina, foram administrados 60 mg/dia do extrato seco em tabletes (MUR et al., 2002). Na primeira fase (vinte e oito semanas) o teste foi randomizado, duplo-cego e placebo-controlado. Na segunda fase (vinte e oito semanas) todos os pacientes receberam o tratamento. Os resultados mostraram, de maneira preliminar, uma redução significativa da dor e de outros sintomas quando comparados ao grupo controle. O fitoterápico Vincaria™ (Quadro 2) foi incluído em um estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, com cento e sete indivíduos sobre a eficácia de um suplemento mineral em pacientes portadores de osteoartrite do joelho, concluindo-se que o suplemento mineral sozinho ou em combinação com o fitoterápico trazia benefícios aos pacientes sendo os resultados no entanto estatisticamente não significativos quando comparados ao placebo (MILLER et al., 2005).

## Aspectos ecológicos e econômicos

Em função de suas propriedades terapêuticas, essas plantas e em especial *U. tomentosa*, adquiriram um alto valor comercial no Brasil e no mundo, com uma demanda crescente, principalmente a partir dos anos 1990 (HUGHES; WORTH, 1999; REVILLA, 2001). Dados do Ministério de Agricultura do Peru mostraram que no ano 2000 a exportação de unha-de-gato envolveu cerca de 135 toneladas e a cifra aproximada de 463 milhões de dólares americanos, sendo os maiores importadores os Estados Unidos, seguidos de outros países como Espanha, Japão, México, Argentina e Alemanha (SPIEGELFELD, 2005). Essa demanda causou sérias ameaças às espécies, com riscos de extinção pela coleta extrativista indiscriminada aliada ao desmatamento de suas áreas de ocorrência (JONES, 1995). No Brasil (Acre), a exportação de unha-de-gato intensificou-se nos últimos cinco anos, estimando-se que a atividade movimenta 20 toneladas do vegetal por ano (LIMA, 2005). Para evitar a exploração descontrolada das espécies, o Peru impôs restrições severas à exportação do material vegetal (SPIEGELFELD, 2005).

Atualmente a espécie *U. guianensis* está incluída na categoria LC (comuns e abundantes, fora de perigo), encontrando-se, porém em áreas muito expostas, sendo considerada invasora ou daninha nas áreas de uso agrícola e pecuário e a espécie *U. tomentosa* está incluída na categoria VU (perigo em médio prazo) estando muito exposta à exploração devido ao seu maior valor comercial (POLLITO, 2004). A coleta das raízes não é recomendável por razões de conservação e dificuldades de colheita, preferindo-se os troncos e galhos, de onde se aproveitam as cascas e eventualmente as folhas. As espécies podem levar até 10 anos para atingir o tamanho ideal de colheita (JONES, 1995). Algumas iniciativas têm sido realizadas no intuito de minimizar o impacto do extrativismo e procurar alternativas para o aproveitamento sustentável das espécies (MIRANDA et al., 2003; ROCHA et al., 2004). Essas ações envolvem cultivo por semeadura e/ou estaquia, assim como o desenvolvimento de condições ideais de coleta que proporcionam uma rebrota mais rápida das plantas (OBREGÓN-VILCHES, 1997; MIRANDA et al., 2003). Por outro lado, buscam-se novas tecnologias para obtenção de mudas através de cultura *in vitro*, tanto para a produção controlada dos alcalóides oxindólicos marcadores quanto para a diminuição do tempo de reflorestamento (LUNA-PALENCIA et al., 2005; PEREIRA, 2004; TREJO-TAPIA et al., 2005).

## Agradecimentos

A autora agradece e dedica este artigo ao Prof. Dr. Benjamin Gilbert, pelo constante incentivo no estudo destas espécies medicinais e pela incansável disponibilidade nos sempre úteis aconselhamentos científicos. A autora agradece também ao CNPq (Edital Universal, Processo N.º 475743/2003-2) pelo auxílio financeiro ao projeto de pesquisa com as espécies de unha-de-gato.

## Referências

1. AGUILAR, J.L.; ROJAS, P.; MARCELO, A.; PLAZA, A.; BAUER, R.; REININGER, E.; KLAAS, C.A.; MERFORT, I. Anti-inflammatory activity of two different extracts of *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, v.81, p.271-276, 2002.
2. AKESSON, C.; LINDGREN, H.; PERO, R.W.; LEANDERSON, T.; IVARS, F. Quinic acid is a biologically active component of the *Uncaria tomentosa* extract C-Med-100®. *International Immunopharmacology*, v.5, p.219-229, 2005.



3. AMAZONLINK. Patentes e marcas sobre unha-de-gato. Disponível em: [http://www.biopirataria.org/patentes\\_unha\\_de\\_gato.php](http://www.biopirataria.org/patentes_unha_de_gato.php). Acesso em abril de 2006.
4. AQUINO, R.; DE SIMONE, F.; PIZZA, C. Plant metabolites. Structure and *in vitro* antiviral activity of quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa* and *Guettarda platypoda*. *Journal of Natural Products*, v.52, p.679-685, 1989.
5. AQUINO, R.; DE FEO, V.; DE SIMONE, F.; PIZZA, C.; CIRINO, G. Plant metabolites. New compounds and antiinflammatory activity of *Uncaria tomentosa*. *Journal of Natural Products*, v.54, p.453-459, 1991.
6. BROBOWSKI, P.J. Methods and preparations of extracts of *Uncaria* species with reduced alkaloid content. US n. depósito PI 20040068130, 8 abril 2004.
7. CARVALHO, M.V.; PENIDO, C.; SIANI, A.C.; VALENTE, L.M.M.; HENRIQUES, M.G.M.O. Investigations on the anti-inflammatory and anti-allergic activities of the leaves of *Uncaria guianensis* (Aublet) J. F. Gmelin. *Inflammopharmacology*, v.54, 2006. *No prelo*.
8. GANZERA, M.; MUHAMMAD, I.; KHAN, R.A.; KHAN, I.A. Improved method for the determination of oxindole alkaloids in *Uncaria tomentosa* by high performance liquid chromatography. *Planta Medica*, v.6, p.447-450, 2001.
9. GATTUSO, M.; DI SAPIO, O.; GATTUSO, S.; LI PEREYRA, E. Morphoanatomical studies of *Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis* bark and leaves. *Phytomedicine*, v.11, p.213-223, 2004.
10. GINKEL, A. Identification of the alkaloids and flavonoids from *Uncaria tomentosa* bark by TLC in quality control. *Phytotherapy Research*, v.10, p.S18-S19, 1996.
11. GLENSK, M.; ZBIKOWSKA, B.; CISOWSKI, W. TLC separation of *Uncaria tomentosa* alkaloids on chemically modified stationary phases. *Journal of Planar Chromatography*, v.17, p.14-17, 2004.
12. GONÇALVES, C.; DINIS, T.; BATISTA, M.T. Antioxidant properties of proanthocyanidins of *Uncaria tomentosa* bark decoction: a mechanism for anti-inflammatory activity. *Phytochemistry*, v.66, p.89-98, 2005.
13. HEITZMAM, M.E.; NETO, C.C.; WINIARZ, E.; VAISBERG, A.J.; HAMMOND, G.B. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Uncaria* (Rubiaceae). *Phytochemistry*, v.66, p.5-69, 2005.
14. HEMINGWAY, S.R.; PHILIPSON, J.D. Alkaloids from S. American species of *Uncaria* (Rubiaceae). *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, v.26, p.113 Suppl. S., 1974.
15. HUGHES, K.; WORTH, T. Cat's claw. Purdue University, Center for New Crops & Plants Products, New Crop FactSheet, 1999. Disponível em: [www.hort.purdue.edu/newcrop/CropFactSheets/catsclaw.html](http://www.hort.purdue.edu/newcrop/CropFactSheets/catsclaw.html). Acesso em abril de 2006.
16. JONES, K. *Cat's claw, healing vine of Peru*. Seattle: Sylvan Press, 1995.
17. KEPLINGER, D.; KEPLINGER, K.; GERHARD, L. Process for the production of specific isomer mixtures from oxindole alkaloids. US n. PI 5723625, 3 março 1998.
18. KEPLINGER, K.; KEPLINGER, D. Oxindole alkaloids having properties stimulating the immunologic system and preparation containing the same. US n. PI 5302611, 12 abril 1994.
19. KEPLINGER, K.; WAGNER, H.; KREUTZKAMP, B. Oxindole alkaloids having properties stimulating the immunologic system. US n. PI 4844901, 4 julho 1989.
20. KEPLINGER, K.; WAGNER, H.; KREUTZKAMP, B. Oxindole alkaloids having properties stimulating the immunologic system and preparation containing the same. US n. PI 4940725, 10 julho 1990.
21. KEPLINGER, K.; LAUS, G.; WURM, M.; DIERICH, M.P.; TEPPNER, H. *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. - Ethnomedicinal use and new pharmacological, toxicological and botanical results. *Journal of Ethnopharmacology*, v.64, p.23-24, 1999.
22. LAMM, S.; SHENG, Y.; PERO, R.W. Persistent response to pneumococcal vaccine in individuals supplemented with a novel water soluble extract of *Uncaria tomentosa*, C-Med-100®. *Phytomedicine*, v.8, p.267-274, 2001.
23. LAUS, G.; KEPLINGER, K. Alkaloids of Peruvian *Uncaria guianensis* (Rubiaceae). *Phyton*, v.43, p.1-8, 2003.
24. LAUS, G.; KEPLINGER, D. Separation of stereoisomeric oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa* by high performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography*, v.662, p.243-249, 1994.
25. LAUS, G.; BROSSNER, D.; KEPLINGER, K. Alkaloids of Peruvian *Uncaria tomentosa*. *Phytochemistry*, v.45, p.855-860, 1997.
26. LEMAIRE, I.; ASSINEWE, V.; CANO, P.; AWANG, D.V.C.; ARNASON, J.T. Stimulation of interleukin-1 and -6 production in alveolar macrophages by the neotropical liana *Uncaria tomentosa*. *Journal of Ethnopharmacology*, v.64, p.109-115, 1999.
27. LIMA, V. Mercado se abre para negócios das plantas amazônicas, 2005. Disponível em: [www.ac.gov.br](http://www.ac.gov.br). Acesso em abril de 2006.
28. LOPEZ-AVILA, V.; BENEDICTO, J.; ROBAUGH, D. Supercritical fluid extraction of oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa*. *Journal of High Resolution Chromatography*, v.20, p.231-236, 1997.
29. LUNA-PALENCIA, G.R.; CERDA-GARCIA-ROJAS, C.M.; RODRIGUEZ-MONROY, M.; RAMOS-VALDIVIA, A.C. Influence of auxins and sucrose in monoterpenoid oxindole alkaloid production by *Uncaria tomentosa* cell suspension cultures. *Biotechnology Progress*, v.21, p.198-204, 2005.
30. MILLER, M.J.S.; MEHTA, K.; KUNTE, S.; RAUT, V.; GALA, J.; DHUMALE, R.; SHUKLA, A.; TUPALLI, H.; PARIKH, H.; BOBROWSKI, P.; CHAUDHAR, J. Early relief of osteoarthritis symptoms with a natural mineral supplement and a herbomineral combination: A randomized controlled trial [ISRCTN38432711]. *Journal of Inflammation*, v.2, p.11, 2005. Disponível em: [www.journal-inflammation.com/content/2/1/11](http://www.journal-inflammation.com/content/2/1/11). Acesso em abril de 2006.
31. MIRANDA, E.M.; SOUSA, J.A.; PEREIRA, R.C.A.

- Caracterização e avaliação de populações nativas de unha-de-gato [*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. e *U. guianensis* (Aubl.) Gmel.] no vale do rio Juruá-AC. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v.5, p.41-46, 2003.
32. MONTORO, P.; CARBONE, V.; QUIROZ, J.D.; DE SIMONE, F.; PIZZA, C. Identification and quantification of components in extracts of *Uncaria tomentosa* by HPLC-ES/MS. *Phytochemical Analysis*, v.15, p.55-64, 2004.
33. MUR, E.; HARTIG, F.; EIBL, G.; SCHIRMER, M. Randomized double blind trial of an extract from the pentacyclic alkaloid-chemotype of *Uncaria tomentosa* for the treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Rheumatology*, v.29, p.678-681, 2002.
34. OBREGÓN-VILCHES, L. *Unña de Gato. Género Uncaria. Estudios botánicos, químicos y farmacológicos de Uncaria tomentosa y Uncaria guianensis*. 3.ed. Lima: Instituto de Fitoterapia Americano, 1997.
35. PEREIRA, R.C.A. *Micropropagação, indução de calos, características anatômicas e monitoramento dos biomarcadores de Uncaria tomentosa e Uncaria guianensis (unha de gato)*. Lavras, 186 p. Tese Doutorado, Universidade Federal de Lavras, 2004.
36. PERO, R.W. Method of preparation and composition of a water soluble extract of the plant species *Uncaria*. US n. PI 6039949, 21 março 2000.
37. PHILLIPSON, J.D.; HEMINGWAY, S.R. Chromatographic and spectroscopic methods for the identification of alkaloids from herbarium samples of the genus *Uncaria*. *Journal of Chromatography*, v.105, p.163-178, 1975.
38. PISCOYA, J.; RODRIGUEZ, Z.; BUSTAMANTE, S.A.; OKUHAMA, N.N.; MILLER, M.J.S.; SANDOVAL, M. Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*. *Inflammation Research*, v.50, p.442-448, 2001.
39. POLLITO, P.A.Z. *Dendrologia, anatomia do lenho e status de conservação das espécies lenhosas dos gêneros Cinchona, Croton e Uncaria no estado do Acre, Brasil*. 181p. Tese Doutorado, Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz, Universidade de São Paulo, 2004.
40. REVILLA, J. *Plantas da Amazônia, oportunidades econômicas e sustentáveis*. 2.ed. Manaus: SEBRAE-AM/INPA, 2001.
41. RIDSDALE, C. A revision of *Mitragyna* and *Uncaria* (Rubiaceae). *Blumea*, v.24, p.43-100, 1978.
42. RIZZI, R.; RE, F.; BIANCHI, A.; DE FEO, V.; DE SIMONE, F.; BIANCHI, L.; STIVALA, L.A. Mutagenic and antimutagenic activities of *Uncaria tomentosa* and its extracts. *Journal of Ethnopharmacology*, v.38, p.63, 1993.
43. ROCHA, S.F.R.; SCARDA, F.M.; SOUZA, N.N.; SILVA, A.F.C.; MARTINS, F.S.; FERREIRA, G.S.; FERREIRA, C.F.A.; RAMOS, F.M.; PEREIRA, R.O.; MOREIRA, L.F. Uso de informações populares no delineamento de estratégias de uso, conservação e coleta de germoplasma de espécies medicinais do gênero *Uncaria* (Rubiaceae) na reserva de desenvolvimento sustentável Mamirauá (AM). *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v.6, p.28-35, 2004.
44. SANDOVAL, M.; OKUHAMA, N.N.; ZHANG, X.J.; CONDEZO, L.A.; LAO, J.; ANGELES, F.M.; MUSAH, R.A.; BOBROWSKI, P.; MILLER, M.J.S. Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content. *Phytomedicine*, v.9, p.325-337, 2002.
45. SENATORE, A.; CATALDO, A.; IACCARINO, F.P.; ELBEERTI, M.G. Ricerche fitochimiche e biologiche sull'*Uncaria tomentosa*. *Bollettino- Societa Italiana Biologia Sperimentale*, v.65, p.517-520, 1989.
46. SHENG, Y.; LI, L.; HOLMGREN, K.; PERO, R.W. DNA repair enhancement of aqueous extracts of *Uncaria tomentosa* in a human volunteer study. *Phytomedicine*, v.8, p.275-282, 2001.
47. SHENG, Y.Z.; BRYNGELSSON, C.; PERO, R.W. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100™, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *Journal of Ethnopharmacology*, v.69, p.115-126, 2000.
48. SPIEGELFELD, C. Cat's claw herbal remedy. *Trade & Environmental Database (TED) Case Studies*, v.15, n.1, 772, 2005. Disponível em: <http://www.american.edu/ted/cats-claw.htm>. Acesso em abril de 2006.
49. STUART, A.G. Cat's claw, 2005. Disponível em: <http://www.herbalsafety.utep.edu/herbs-pdfs/catsclaw.pdf>. Acesso em abril de 2006.
50. STUPPNER, H.; STURM, S.; KONWALINKA, G. Capillary electrophoretic analysis of oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa*. *Journal of Chromatography A*, v.609, p.375, 1992a.
51. STUPPNER, H.; STURM, S.; KONWALINKA, G. HPLC analysis of the main oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa*. *Chromatographia*, v.34, p.597-600, 1992b.
52. TAYLOR, L. *Herbal Secrets of the Rainforest*. 2.ed. Austin: Sage Press, Inc., 2002.
53. TREJO-TAPIA, G.; CERDA-GARCIA-ROJAS, C.M.; RODRIGUEZ-MONROY, M.; RAMOS-VALDIVIA, A.C. Monoterpenoid oxindole alkaloid production by *Uncaria tomentosa* (Willd) DC cell suspension cultures in a stirred tank bioreactor. *Biotechnology Progress*, v.21, p.786-792, 2005.
54. VALENTE, L.M.M.; ALVES, F.F.; BEZERRA, G.M.; ALMEIDA, M.B.S.; ROSARIO, S.L.; MAZZEI, J.L.; D'AVILA, L.A.; SIANI, A.C. Desenvolvimento e aplicação de metodologia por cromatografia em camada delgada para determinação do perfil de alcalóides oxindólicos pentacíclicos nas espécies sul-americanas do gênero *Uncaria*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.16, n.2, 2006. *No prelo*.
55. VALERIO, L.G.; GONZALES, G.F. Toxicological aspects of the South American herbs cat's claw (*Uncaria tomentosa*) and maca (*Lepidium meyenii*). *Toxicological Review*, v.24, p.11-35, 2005.
56. WAGNER, H.; KREUTZKAMP, B.; JURCIC, K. Die alkaloid von *Uncaria tomentosa* und ihre phagozytose-steigernde wirkung. *Planta Medica*, v.51, p.419-423, 1985.
57. WINKLER, C.; WIRLEITNER, B.; SCHROECKSNADEL,

K.; SCHENNACH, H.; MUR, E.; FUCHS, D. *In vitro* effects of two extracts and two pure alkaloid preparations of *Uncaria tomentosa* on peripheral blood mononuclear cells. *Planta Medica*, v.70, p.205-210, 2004.

58. WURM, M.; KACANI, L.; LAUS, G.; KEPLINGER, K.; DIERICH, M.P. Pentacyclic oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa* induce human endothelial cells to release a lymphocyte-proliferation-regulating factor. *Planta Medica*, v.64, p.701-704, 1998.