

Toxicidade da *Uncaria Tomentosa* (Unha-de-Gato): uma revisão

Toxicity of *Uncaria Tomentosa* (Cat's Claw): a review

Toxicidad de la *Uncaria Tomentosa* (Uña de Gato): una revisión

Recebido: 02/12/2022 | Revisado: 20/12/2022 | Aceitado: 22/12/2022 | Publicado: 25/12/2022

Daniele de Araújo Moysés

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6956-1381>
Faculdade Integrada Carajás, Brasil
E-mail: quimica.dani@gmail.com

Jânio Sousa Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2180-1109>
Faculdade Integrada Carajás, Brasil
E-mail: santosjs.food@gmail.com

Resumo

A *Uncaria tomentosa* (Unha-de-Gato) é usada amplamente pela população brasileira por ser de fácil aquisição, logo, a compreensão dos seus efeitos toxicológicos contribui para evitar ação nociva ocasionada por seus constituintes. A toxicidade dessas substâncias pode ser analisada por vários métodos que utilizam modelos *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo* e *in silico*. Nesse contexto, buscou-se avaliar a toxicidade da *Uncaria tomentosa*. O presente estudo tratou-se de uma pesquisa do tipo revisão integrativa da literatura, na qual foram selecionados artigos nas bases de dados PubMed/Medline, LILACS, Science Direct e SciELO, durante o período de agosto de 2002 a agosto de 2022. Os resultados apontam que *Uncaria tomentosa* não é genotóxica, mas é citotóxica, tanto nas análises realizadas com seus extratos aquosos e hidroetanólico (água e etanol), quanto suas substâncias obtidas a partir do isolamento dos extratos como alcalóides e glicosídeos, avaliados em diversos modelos de estudo como células humanas não neoplásicas e neoplásicas, *Drosophila melanogaster*, células de ratos Wistar, células de camundongos e zebrafish (*Danio rerio*). Além de sua possível ação antimutagênica e antigenotóxica, apresentando atividade de proteção a danos ao DNA possivelmente relacionada com suas substâncias como alcalóides e glicosídeos presentes nos extratos que podem desempenhar papel antioxidante de maneira isolada ou com efeito sinérgico, combatendo os radicais livres. Portanto, *Uncaria tomentosa* apresenta um uso seguro quanto sua toxicidade.

Palavras-chave: *Uncaria tomentosa*; Unha de gato; Genotoxicidade; Citotoxicidade; Toxicidade.

Abstract

Uncaria tomentosa (Cat's Claw) is widely used by the Brazilian population because it is easy to acquire, so understanding its toxicological effects helps to avoid harmful action caused by its constituents. The toxicity of these substances can be analyzed by several methods that use *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo* and *in silico* models. In this context, we sought to evaluate the toxicity of *Uncaria tomentosa*. The present study was an integrative literature review, in which articles were selected from the PubMed/Medline, LILACS, Science Direct and SciELO databases, during the period from August 2002 to August 2022. The results point out that *Uncaria tomentosa* is not genotoxic, but is cytotoxic, both in the analyzes carried out with its aqueous and hydroethanolic extracts (water and ethanol), and its substances obtained from the isolation of extracts such as alkaloids and glycosides, evaluated in several study models such as non-neoplastic and neoplastic human cells, *Drosophila melanogaster*, cells from Wistar rats, cells from mice and zebrafish (*Danio rerio*). In addition to its possible antimutagenic and antigenotoxic action, it has a protective activity against DNA damage possibly related to its substances such as alkaloids and glycosides present in the extracts that can play an antioxidant role in isolation or with a synergistic effect, fighting free radicals. Therefore, *Uncaria tomentosa* presents a safe use regarding its toxicity.

Keywords: *Uncaria tomentosa*; Cat nail; Genotoxicity; Cytotoxicity; Toxicity.

Resumen

La *Uncaria tomentosa* (Uña de Gato) es ampliamente utilizada por la población brasileña porque es fácil de adquirir, por lo que conocer sus efectos toxicológicos ayuda a evitar la acción nociva causada por sus componentes. La toxicidad de estas sustancias puede analizarse por varios métodos que utilizan modelos *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo* e *in silico*. En este contexto, buscamos evaluar la toxicidad de *Uncaria tomentosa*. El presente estudio fue una revisión integrativa de la literatura, en la que se seleccionaron artículos de las bases de datos PubMed/Medline, LILACS, Science Direct y SciELO, durante el período de agosto de 2002 a agosto de 2022. Los resultados apuntan que la *Uncaria tomentosa* no es genotóxica, pero es citotóxico, tanto en los análisis realizados con sus extractos acuosos e hidroetanólicos (agua y etanol), como sus sustancias obtenidas del aislamiento de extractos como alcaloides y glucósidos, evaluados en varios

modelos de estudio como humanos no neoplásicos y neoplásicos células de *Drosophila melanogaster*, células de rata Wistar, células de ratón y pez cebra (*Danio rerio*). Además de su posible acción antimutagénica y antigenotóxica, tiene una actividad protectora frente al daño del ADN posiblemente relacionado con sus sustancias como los alcaloides y glucósidos presentes en los extractos que pueden desempeñar un papel antioxidante de forma aislada o con efecto sinérgico, combatiendo los radicales libres. Por lo tanto, *Uncaria tomentosa* presenta un uso seguro en cuanto a su toxicidad.

Palabras clave: *Uncaria tomentosa*; Uña de gato; Genotoxicidad; Citotoxicidad; Toxicidad.

1. Introdução

As plantas medicinais são utilizadas de forma isolada ou como matéria prima para síntese de fármacos ou fitoterápicos, com finalidade de tratamento, cura e prevenção de doenças (Braga; Silva, 2021). O consumo nacional de produtos à base de plantas medicinais atinge cerca de 82% da população brasileira (Rodrigues; Simoni, 2010). Com um alto consumo de medicamentos à base de plantas, o uso descontrolado pode representar um risco grave para a saúde da população porque as plantas medicinais e fitoterápicos representam misturas complexas de substâncias que podem muitas vezes interagir com outras e ter um efeito adverso (Leal; Tellis, 2015).

A fitoterapia apresenta múltiplos benefícios, dentre eles seu baixo custo e fácil disponibilidade, bem como conhecimento empírico que já fora popularmente disseminado, no entanto, é necessário maior compreensão sobre seu perfil de segurança (Galucio et al., 2021). Uma das plantas bastante utilizadas na fitoterapia é a *Uncaria tomentosa* (Unha-de-Gato) que apresenta sua distribuição ampla na Amazônia podendo ser encontrada nos estados do Acre, Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Roraima, Rondônia e Tocantins (Valente, 2006).

A *Uncaria tomentosa* (Unha-de-Gato) apresenta uso tradicional diversos, como por exemplo, câncer, feridas, hemorragias, inflamações, irregularidades menstruais, reumatismo, úlcera gástrica, entre outras (Jones, 1995). E apesar dos seus benefícios terapêuticos, o uso indiscriminado de produtos naturais tem acarretado vários problemas de saúde, como por exemplo, fálência, lesões ou alterações das funções renais e hepáticas, apresentando alta toxicidade, além de poder contribuir como agente químico na carcinogenicidade. Desta forma, é importante investigar quais riscos o consumo da *Uncaria tomentosa* (Unha-de-Gato) pode apresentar a população por ela ser amplamente consumida.

Logo, a compreensão do potencial citotóxico, genotóxico e toxicológico da *Uncaria tomentosa* (Unha-de-Gato) devem ser monitorados para prevenção e controle dos possíveis riscos à saúde da população, visto que há uma necessidade crescente de estudos sobre os fitoterápicos e plantas medicinais, bem como ampliação das medidas de segurança e fiscalização que o amparam, para que a expansão de sua aplicabilidade seja maior, e desta forma, a conduta terapêutica adotada seja eficaz, garantindo menos efeitos colaterais e adversos, bem como preservação de segurança aos usuários (Galucio et al., 2021).

As plantas, como a *Uncaria tomentosa* (Unha-de-Gato), produzem uma grande variedade de metabólitos secundários que frequentemente relacionados a mecanismos de proteção da planta contra predadores e patógenos, e esses metabólitos também estão relacionados muitas vezes tem potencial de ação farmacológica em humanos, no entanto, muitas espécies podem ser tóxicas e capazes de produzirem compostos que podem causar alterações metabólicas prejudiciais ao homem e aos animais, sendo assim, a toxicidade apresentada por uma espécie vegetal pode estar relacionada a fatores associados ao indivíduo, à planta, ao modo de exposição e a questões ambientais (Campos et al., 2016).

Portanto, este trabalho buscou avaliar estudos sobre a atividade biológica da *Uncaria tomentosa* (Unha-de-Gato) trazendo informações referentes a estudos voltados sobre a indução de danos no DNA, efeitos toxicológicos e alteração metabólica celular. Devido o monitoramento do potencial citotóxico e genotóxico ser considerado um dos mecanismos de prevenção e controle de algumas reações adversas e efeitos colaterais importantes em virtude da vulnerabilidade do material genético (DNA) e alterações metabólicas celulares induzidas por diversas exposições ambientais, ocupacionais, entre outras (Maluf; Erdtmann, 2003; Ferreira, 2004). Assim como, a compreensão dos efeitos toxicológicos contribui para evitar efeitos

nocivos ocasionados por substâncias ao organismo, que podem ou não estar relacionados com as atividades citotóxicas e genotóxicas.

2. Metodologia

O presente estudo tratou-se de uma pesquisa do tipo revisão integrativa da literatura sobre a atividade biológica da *Uncaria tomentosa* (Unha-de-Gato) relacionada à possibilidade de indução de danos no DNA, efeitos toxicológicos e alteração metabólica celular. A revisão integrativa é um método de pesquisa que permite a busca, a avaliação crítica e a síntese das evidências disponíveis do tema investigado, é uma revisão ampla por permitir a inclusão simultânea de pesquisa experimental e quase-experimental proporcionando uma compreensão mais completa do tema de interesse. Assim como, a combinação de dados de literatura teórica e empírica, que possibilita direcionar a definição de conceitos, a revisão de teorias ou a análise metodológica dos estudos incluídos de um tópico particular. Sendo o seu produto o estado atual do conhecimento do tema investigado, a implementação de intervenções efetivas na assistência à saúde e a redução de custos, bem como a identificação de lacunas que direcionam para o desenvolvimento de futuras pesquisas (Soares et al., 2014; Mendes; et al., 2008).

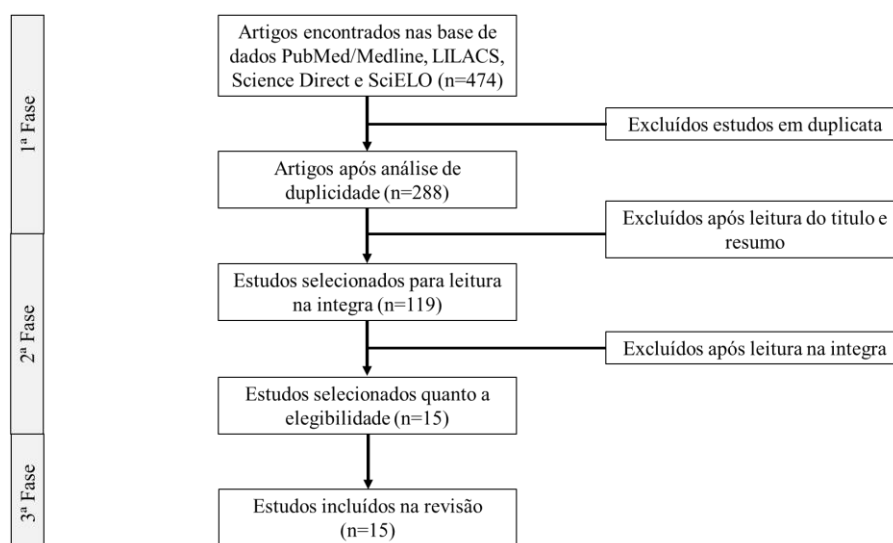
As etapas norteadoras foram: identificação do tema e delineamento da problemática, busca na literatura com estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de estudos/amostragem, revisão dos critérios dos estudos com definição e categorização das informações a serem extraídas dos estudos selecionados, avaliação das informações e a construção escrita do documento da revisão (Ferreira et al., 2012).

A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed/Medline (National Library of Medicine and National Institutes of Health); LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde); Science Direct e SciELO, e utilizou-se para a seleção dos estudos os seguintes descritores em ciências da saúde (DECS): “Cat's Claw”, “*Uncaria tomentosa*”, “Toxicity”, “Genotoxicity” e “Cytotoxicity” utilizados de maneira integrada com o operador Booleano “AND” e seus respectivos equivalentes na língua portuguesa (“Unha-de-Gato”, “*Uncaria tomentosa*”, “Toxicidade”, “Genotoxicidade”, “Citotoxicidade”) e na língua espanhola (“Uña de Gato”, “*Uncaria tomentosa*”, “Toxicidad”, “Genotoxicidad”, “Citotoxicidad”).

Foram considerados para esta revisão, como critérios de inclusão, apenas estudos publicados durante o período de agosto de 2002 a agosto de 2022, totalizando 20 anos de investigação científica, trabalhos de análises *in vitro* e *in vivo* da *Uncaria tomentosa* (Unha-de-Gato) em relação a sua toxicidade. Como critério de exclusão, não participaram estudos publicados fora da delimitação temporal, que estivessem no formato de revisão, revisão sistemática e metanálises, não abordassem a temática central desta revisão, não especificarem de forma adequada as estratégias metodológicas utilizadas para pesquisa, ou apresentaram formulação combinada de *Uncaria tomentose* e seus princípios ativos com outras substâncias.

A análise dos dados foi realizada em três fases conforme metodologia descrita por Quemel e colaboradores (2021), em que a primeira fase, figura 01, foi a seleção dos estudos na qual foram eliminados artigos duplicados, que não possuíam informações completas quanto a título, autores, periódicos e palavras-chave, e que não contemplavam os critérios de inclusão desta pesquisa, já na segunda fase foi realizada a análise de conteúdo e organização das informações para que pudessem ser categorizadas, e a terceira fase foi interpretação dos resultados que consistiu nos na apresentação dos estudos selecionados e explanação dos assuntos abordados referentes a toxicidade de *Uncaria tomentosa*.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos.



Fonte: Autoria própria (2022).

3. Resultados e Discussão

A toxicidade pode ser analisada com vários métodos usando modelos *in vitro*, *in vivo*, *ex vivo* e *in silico*. Os métodos de cultura de células *in vitro* que são usados para determinar danos mitocondriais, espécies reativas de oxigênio, respostas ao estresse e toxicidade celular, como o ensaio de MTT, ensaio de vazamento de LDH e hemólise, assim como estudos *in vivo* são realizados usando vários modelos animais envolvendo peixe-zebra, roedores (camundongos e ratos) e primatas não humanos. Já os estudos *ex vivo* são usados para determinações de eficácia e toxicidade como ensaio de potência *ex vivo* e modelos de cortes de fígado com precisão. E por fim, as ferramentas *in silico* em que são utilizados softwares para prever com simulações computacionais como relações quantitativas de estrutura-atividade (QSAR), farmacocinética (PK) e farmacodinâmica (PD), resposta de dose e tempo e relações quantitativas de atividade catiônica ((Q)CARs), todos esses estudos são usados para avaliar ou prever a toxicidade (Pagar et al., 2022).

Os resultados sobre a toxicidade da *Uncaria tomentosa* (Unha-de-Gato) indicam poucos estudos sobre sua segurança. Nesta pesquisa foram incluídos 15 artigos encontrados nas bases de dados, excluídos 119, pois vários estudos são realizados para investigar outras atividades biológicas e farmacológicas, como por exemplo, sobre osteoartrite, SARS-CoV-2, Alzheimer, e formulações combinadas com outras substâncias ou extratos, estudos *in silico* que não se correlacionam com o tema, atividade antifúngica, antimicrobiana, viral, atividade anti-inflamatória, estomatite, atividade contraceptiva, antifúngica e antimicrobiana, uso em atividade agrícola, caracterização botânica, química, não apresentando dados sobre sua toxicidade, além de trabalhos duplicados.

Os estudos incluídos, apresentados no quadro 01, avaliaram a genotoxicidade e citotoxicidade dos extratos aquosos e hidroetanólico (água e etanol), e de substâncias obtidas a partir dos extratos de *uncaria tomentosa* como alcalóides e glicosídeos, em diversos modelos de estudo como células humanas não neoplásicas e neoplásicas, *Drosophila melanogaster*, células de ratos Wistar, células de camundongos e zebrafish (*Danio rerio*). Além de avaliarem a ação antimutagenicidade e antigenotoxicidade, um fato importante, visto que alguns relatos na literatura alegam que a *uncaria tomentosa* apresenta atividade de proteção a danos ao DNA (Sheng; et al., 2000; Santo et al., 2018).

Quadro 1 - Estudos sobre toxicidade de *Uncaria tomentosa* (Unha-de-Gato) incluídos na pesquisa.

| Estudo | Título | Objetivo | Modelo de Estudo |
|-----------------------------|---|--|---|
| Akesson et al., 2003 | Um extrato de <i>Uncaria tomentosa</i> inibindo a divisão celular e a atividade de NF-kappa B sem induzir a morte celular | Analizou o impacto de C-Med-100 no crescimento celular <i>in vitro</i> e seu mecanismo de ação molecular. | Linfoma humano HL60 (CCL-240), linfoma de Burkitt humano Raji (CCL-86), linhagem celular de linfócitos pré-B de camundongo 70Z/3 (TIB-158), linhagem de linfócitos humanos Jurkat leucemia aguda de células T (TIB 152) e CTLL-2 de camundongo células ou células de baço de camundongo |
| Romero-Jiménez et al., 2005 | Genotoxicidade e antigenotoxicidade de algumas ervas medicinais tradicionais | Infusões de <i>Uncaria tomentosa</i> foram testadas quanto à antigenotoxicidade usando o teste de mutação somática e recombinante (SMART) | <i>Drosophila melanogaster</i> |
| Mammone et al., 2006 | Um extrato solúvel em água de <i>Uncaria tomentosa</i> (unha de gato) é um potente intensificador do reparo do DNA em culturas de órgãos primários da pele humana | Avaliar a capacidade de modular o reparo do DNA | Culturas de pele humana |
| Paniagua-Pérez et al., 2009 | Efeitos antigenotóxicos, antioxidantes e de indução de linfócitos produzidos pela pteropodina | Analisar a capacidade da pteropodina em diminuir a taxa de trocas de cromátides-irmãs e eritrócitos policromáticos micronucleados e a indução de produção de linfócitos, potencial de eliminação de radicais livres, aplicando o ensaio DPPH. | Camundongos |
| Zeng et al., 2009 | Síntese e avaliação biológica de derivados do ácido quínico como agentes anti-inflamatórios | Realizaram a síntese e testes biológicos de novos derivados de QA | Células A549 (semelhantes ao epitélio alveolar Tipo II) que expressam de forma estável um repórter de fosfatase alcalina secretada (SEAP) conduzido por um elemento de resposta NF-kappaB |
| Pilarski et al., 2010 | Atividade anticancerígena da <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC. preparações com diferentes composições de alcaloides oxindólicos | Avaliar o extrato de <i>Uncaria tomentosa</i> em modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> de câncer | Carcinoma pulmonar de Lewis (LL/2), carcinoma cervical (KB), cólon adenocarcinoma (SW707), carcinoma de mama (MCF-7), carcinoma de pulmão (A - 549), camundongos portadores de carcinoma pulmonar de Lewis |
| Domingue, et al., 2011 | O extrato aquoso-etanol de <i>uncaria tomentosa</i> desencadeia uma imunomodulação em direção a um perfil de citocinas TH2 | Investigar os efeitos de um alcaloide oxindólico pentacíclico extraído da casca de <i>U. tomentosa</i> sobre o fenótipo de linfócitos, produção de citocinas Th1/Th2, proliferação celular e citotoxicidade | Camundongos machos BALB/c e linfócitos cultivados |
| Gurrola-Díaz et al., 2011 | Mecanismos inibitórios de dois extratos de <i>uncaria tomentosa</i> afetando a via de sinalização WNT | Investiga os mecanismos inibitórios dos extratos de <i>Uncaria tomentosa</i> na via de sinalização Wnt, um regulador central do desenvolvimento e da homeostase tecidual | Linhagens HeLa, HCT116 e SW480 |
| Vattimo; Silva, 2011 | Uncária tomentosa e a lesão renal aguda isquêmica em ratos | Avaliar o efeito renoprotetor do fitoterápico <i>Uncaria tomentosa</i> sobre a lesão renal aguda isquêmica induzida pelo clampeamento dos pedículos renais de ratos. | Ratos da raça Wistar |
| Dietrich et al., 2014 | Fração purificada de glicosídeos de ácido quínico de <i>uncaria tomentosa</i> induz morte celular por apoptose na linha celular de câncer de bexiga humano T24 | Investigar o efeito antitumoral de uma fração bioativa purificada da casca de <i>U. tomentosa</i> | Células de câncer de bexiga humano (T24 e RT4) |
| Bors et al., 2015 | Atividade protetora dos extratos de <i>uncaria tomentosa</i> sobre eritrócitos humanos no estresse oxidativo induzido por 2,4-diclorofenol (2,4-dcp) e catecol | Avaliar o efeito protetor dos extratos etanólico e aquoso de <i>Uncaria tomentosa</i> na indução de hemólise, oxidação da hemoglobina e alterações no nível de espécies reativas de oxigênio (ROS) e peroxidação lipídica, que foram provocadas por xenobióticos | Eritrócitos humanos |
| Kaiser et al., 2016 | Genotoxicidade e citotoxicidade de alcaloides oxindólicos de <i>Uncaria tomentosa</i> (unha de gato): relevância do quimiotipo | Avaliou a influência dos quimiotipos de garras de CAT na genotoxicidade e citotoxicidade contra modelos de linha celulares não malignos e malignos. | Leucócitos humanos, câncer de bexiga humana (T24) e glioblastoma humano (U-251-mg) |

| Estudo | Título | Objetivo | Modelo de Estudo |
|----------------------|--|--|---|
| Almeida et al., 2017 | Efeitos quimioterápicos do fitoterápico <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC | Avaliar os potenciais citotóxico, mutagênico e antimutagênico desta planta medicinal | Células da medula óssea de ratos Wistar |
| Ciani et al., 2017 | Efeitos antiproliferativo e pró-apoptótico do extrato aquoso de <i>Uncaria tomentosa</i> em células de carcinoma escamoso | Analisou os efeitos de extrato aquoso de <i>Uncaria tomentosa</i> em células de carcinoma escamosas. | Carcinoma escamoso e queratinócitos HaCaT imortalizados |
| Santo et al., 2018 | Efeito protetor do extrato de <i>Uncaria tomentosa</i> contra o estresse oxidativo e a genotoxicidade induzida por glyphosate-Roundup® usando zebrafish (<i>Danio rerio</i>) como modelo | Avaliar o potencial antioxidante e antígenotóxico do extrato de <i>Uncaria tomentosa</i> | Zebrafish (<i>Danio rerio</i>) |

Fonte: Autoria própria (2022).

As terapias fitoterápicas ganharam muita popularidade entre o público em geral, mas em comparação com as terapias aprovadas pelas autoridades oficiais, estudos toxicológicos frequentemente não estão disponíveis para elas. Portanto, pode haver riscos inerentes e os rins podem ser especialmente vulneráveis a efeitos tóxicos. As ervas podem induzir nefrotoxicidade por indução de apoptose. A nefrite intersticial alérgica aguda foi diagnosticada após ingestão de Unha de gato peruano (*Uncaria tomentosa* Willd. DC.) (Allard et al., 2013), este estudo não foi incluso na pesquisa visto que não contempla os critérios de inclusão e foi o único estudo que indica nefrotoxicidade de forma aguda, e não é de acesso livre para avaliação dos parâmetros de análise. A nefrite intersticial aguda (NIA) é um importante causa de lesão renal aguda (LRA), e as causas mais comuns de NIA são drogas (70–75%), doenças autoimunes e sistêmicas (10–20%), infecções (4–10%) e idiopáticas (5–10%) (Muthuppalaniappan e Ball, 2022). Sua patogênese é baseada em uma reação imunológica contra antígenos nefritogênicos endógenos ou antígenos exógenos processados por células tubulares, com a imunidade mediada por células tendo um papel patogênico importante, e os infiltrados intersticiais característicos, compostos principalmente por linfócitos, macrófagos, eosinófilos e plasmócitos, sofrem uma rápida transformação em áreas de fibrose intersticial. Uma proporção significativa de NIA tem hoje uma apresentação oligossintomática, embora a presença de sintomas extrarrenais específicos, como febre, erupções cutâneas, artralgias e eosinofilia periférica, tenha um papel importante na orientação do diagnóstico clínico (Praga e González, 2010). No entanto, todos os estudos que investigaram a toxicidade e foram relatados nesta pesquisa indicam o uso seguro da *uncaria tomentosa*.

São raros estudos que avaliem a nefrotoxicidade, e isso pode estar relacionado a dosagem e ao uso prolongado, pois geralmente é analisado a toxicidade *in vitro* ou quando *in vivo* poucas semanas de tratamentos são usadas nos ensaios, como observada nessa pesquisa, que o maior tempo usado nos estudos avaliou o consumo por 8 semanas, e muitas pessoas fazem uso prolongado por vários meses. A maioria dos testes foram realizados *in vitro* em células neoplásicas, mas as demais pesquisas com modelos de estudo diferentes apontam o possível uso seguro de *Uncaria tomentosa*, como por exemplo o estudo sobre a toxicidade dos extratos aquosos de *Uncaria tomentosa* (Willdenow ex Roemer & Schultes) DC. (Rubiaceae) ('Unha de gato') em células de ovário de hamster chinês (CHO) e células bacterianas (*Photobacterium phosphoreum*), por meio do ensaio de vermelho neutro (NR), teor de proteína total (KB), ensaio de tetrazólio (MTT) e teste de Microtox, verificaram que os extratos de *U. tomentosa* não apresentaram toxicidade *in vitro* nas concentrações testadas (Santa Maria et al, 1997).

Isso pode estar relacionado com alguns efeitos da *Uncaria tomentosa*, como os avaliados por Sheng, Bryngelsson e Pero (2000), em Ratos fêmeas W/Fu alimentados diariamente com extrato patenteado hidrossolúvel (C-MED-100) de *Uncaria tomentosa* fornecido comercialmente pela CampaMed nas doses de 0, 5, 10, 20, 40 e 80 mg/kg por 8 semanas consecutivas. Nesse estudo, observaram que a proliferação de linfócitos estimulada por fitohemaglutinina (PHA) aumentou significativamente em splenócitos de ratos tratados com as doses de 40 e 80 mg/kg, já os glóbulos brancos (WBC) dos grupos de tratamento C-

MED-100 nas doses de 40 e 80 mg/kg por 8 semanas ou 160 mg/kg por 4 semanas foram significativamente elevados em comparação com os controles ($P < 0,05$). Em um estudo de voluntários humanos, o C-MED-100 foi administrado diariamente a 5 mg/kg por 6 semanas consecutivas a quatro homens adultos saudáveis. Nenhuma toxicidade foi observada e, novamente, WBC foram significativamente elevados ($P < 0,05$) após o suplemento. O reparo de quebras de DNA de fita simples (SSB) e quebras de fita dupla (DSB) 3 h após irradiação de corpo inteiro de 12 Gy de ratos também melhorou significativamente em animais tratados com C-MED-100 ($P < 0,05$). Observou-se que o LD50 e o MTD de uma dose oral única de C-MED-100 no rato eram superiores a 8 g/kg. Embora os ratos tenham sido tratados diariamente com extratos de *U. tomentosa* nas doses de 10-80 mg/kg por 8 semanas ou 160 mg/kg por 4 semanas, nenhum sintoma de toxicidade aguda ou crônica foi observado. Além disso, nenhum peso corporal, consumo de alimentos, peso de órgãos e alterações patológicas nos rins, fígado, baço e coração foram encontrados como associados ao tratamento com C-MED-100. Observou-se que o LD50 e o MTD de uma dose oral única de C-MED-100 no rato eram superiores a 8 g/kg.

Esses estudos apresentam avaliação de toxicidade dos extratos de *Uncaria tomentosa*, no entanto, eles não entraram na pesquisa por estarem fora da delimitação temporal. No entanto, um ponto importante no estudo de Santa Maria et al. (1997) é que não avaliaram a genotoxicidade ou mutagenicidade, e o de Sheng, Bryngelsson e Pero (2000) em sua análise de toxicidade, avaliaram apenas 4 pessoas, do sexo masculino, com faixa etária de 32 a 52 anos, na dosagem diária de 350 mg por 6 semanas, o que pode apresentar vieses na pesquisa.

No estudo de Almeida et al. (2017), as atividades biológicas de *U. tomentosa* foram determinadas em células da medula óssea de ratos Wistar tratados *in vivo*, e para as análises citotóxicas e mutagênicas, soluções aquosas de extrato vegetal foram administradas por gavagem (1, 2 ou 3 mg/mL) por 24 horas (tratamento agudo) ou 7 dias (tratamento subcrônico). Para as análises antimutagênicas, soluções aquosas de extrato vegetal (1 mg/mL) foram administradas por gavagem antes (pré-tratamento), simultaneamente (tratamento simultâneo) ou após (pós-tratamento) a administração de ciclofosfamida (1,5 mg/mL). *U. tomentosa* não apresentou efeitos citotóxicos ou mutagênicos em nenhuma das análises citológicas ou cromossômicas. Além disso, os testes antimutagênicos mostraram que os extratos vegetais apresentaram atividades antimutagênicas, o que reduziu significativamente as porcentagens das aberrações cromossômicas induzidas pela ciclofosfamida em 53,91, 58,60 e 57,03%, respectivamente, para o tratamento simultâneo, pré-tratamento e pós-tratamento. Os resultados sugeriram o uso seguro desse fitoterápico disponibilizado gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde para o tratamento da artrite.

Bors et al., (2015) avaliou o efeito dos extratos etanólico e aquoso de *Uncaria tomentosa* em eritrócitos humanos e, adicionalmente, avaliar o efeito protetor destes extratos na indução de hemólise, oxidação da hemoglobina e alterações no nível de espécies reativas de oxigênio (ROS) e peroxidação lipídica, que foram provocadas por xenobióticos (2,4-diclorofenol (2,4-DCP) e catecol). Todos os extratos testados, mesmo em concentração muito elevada de 500 µg/ml, não foram tóxicos para os eritrócitos, pois não causaram peroxidação lipídica, não aumentaram os níveis de metemoglobina e ROS nem provocaram hemólise. Os resultados deste estudo também revelaram efeito protetor dos extratos de *U. tomentosa*, e diminuíram a extensão da oxidação da hemoglobina e da peroxidação lipídica, bem como diminuíram o nível de ROS e hemólise, provocadas pelo 2,4-DCP. Não foi encontrada atividade protetora dos extratos contra a ação do catecol, que é um precursor das semiquinonas na célula. E foi observado a diferença no efeito dos extratos estudados, pois os extratos à base de etanol apresentaram maior inibição dos processos de oxidação em eritrócitos humanos.

O estudo de Pilarski et al. (2010), sobre a atividade de preparações de *Uncaria tomentosa* em células cancerígenas, foi estudado usando modelos *in vitro* e *in vivo*. Os valores de IC_{50%} foram calculados para preparações com diferentes composições quantitativas e qualitativas de alcalóides oxindólicos: B/W(37) --casca extraída em água a 37 °C, B/W(b)--casca extraída em água fervente, B /50E(37) --casca extraída em etanol 50% a 37 °C, B/E(b)--casca extraída em etanol 96% fervente, B/96E(37) --casca extraída em etanol 96% a 37 °C e B/SRT--casca extraída em água e diclorometano. Em geral, os resultados obtidos

mostraram uma alta correlação entre o conteúdo total de alcalóides oxindólicos (de 0,43% a 50,40% dm) e a atividade antiproliferativa das preparações (IC_{50%} de >1000 µg/ml a 23,57 µg/ml). B/96E(37) e B/SRT foram as preparações mais citotóxicas, enquanto a menor toxicidade foi observada para B/W(37). B/96E(37) mostraram-se ativos contra carcinoma pulmonar de Lewis (LL/2) [IC_{50%}=25,06 µg/ml], carcinoma cervical (KB) [IC_{50%}=35,69 µg/ml] e adenocarcinoma de cólon (SW707) [IC_{50%}=49,06 µg/ml]. B/SRT foi especialmente eficaz na inibição da proliferação de carcinoma cervical (KB) [IC_{50%}=23,57 µg/ml], carcinoma de mama (MCF-7) [IC_{50%}=29,86 µg/ml] e carcinoma de pulmão (A -549) [IC_{50%}=40,03 µg/ml]. Outros estudos em animais com camundongos portadores de carcinoma pulmonar de Lewis mostraram inibição significativa do crescimento do tumor por B/W(37) administrado por 21 dias em doses diárias de 5 e 0,5 mg (p=0,0009). Não houve mudanças significativas nos ciclos celulares das células tumorais com exceção da diminuição celular na fase G₂/M após a administração de B/96E(37) na dose diária de 0. 5 mg e a parada do ciclo das células G(1)/G(0) demonstrada após a terapia B/SRT na dose diária de 0,05 mg. Todas as preparações testadas foram atóxicas e bem toleradas.

Essa ação pode estar relacionada com os achados no estudo de Akesson et al. (2003), que demonstraram que extratos da planta *Uncaria tomentosa* inibem a proliferação de células tumorais e as respostas inflamatórias ao avaliar o C-Med 100 (produto patenteado a base de extratos aquosos de *Uncaria tomentosa*), extrato de água quente desta planta, inibe a proliferação de células tumorais, embora com eficiência variável. Também nesse estudo mostraram que esse extrato inibe a proliferação de linfócitos T e B normais de camundongos e que a inibição não é causada por toxicidade ou por indução de apoptose. Além disso, o extrato não interferiu na produção de IL-2 nem na sinalização do receptor de IL-2. Como não houve bloqueio discreto do ciclo celular nas células tratadas com C-Med 100, propomos que a progressão retardada do ciclo celular causou a inibição da proliferação. Coletivamente, esses dados sugeriram interferência com uma via comum que controla o crescimento celular e a progressão do ciclo celular.

Extratos de água de Unha de Gato (*Uncaria tomentosa*), essencialmente livres de alcalóides oxindólicos, demonstraram possuir um amplo espectro de atividade biológica, incluindo reparo de DNA e propriedades antiinflamatórias. Esses dois mecanismos biológicos são os principais alvos moleculares para desenvolver tratamentos que protejam a pele exposta à luz ultravioleta do sol. Como o C-Med-100, um extrato de água de unha de gato, é a única fonte natural documentada de componentes que podem regular positivamente tanto o reparo do DNA quanto a antiinflamação, sua capacidade de modular o reparo do DNA em culturas de órgãos da pele humana foi avaliada. Para tanto, culturas de pele foram tratadas com ou sem 5 mg/mL de C-Med-100, irradiadas com 0-100 mJ/cm² UVB, e analisados microscopicamente para necrose, bem como o nível de dímeros de pirimidina usando coloração imunofluorescente de anticorpo de dímero de Timina. Os dados demonstraram claramente que a co-incubação com C-Med-100 reduziu a morte de células da pele pela exposição aos raios UV, e essa proteção foi explicada por um aumento concomitante no reparo do DNA. Com base nesses resultados, concluiu-se que o C-Med-100 era um extrato vegetal natural digno de consideração adicional como protetor solar (Mammone et al., 2006).

Já no estudo de Santo et al. (2018), observaram que o estresse oxidativo e os danos ao DNA estão envolvidos na toxicidade do herbicida à base de glifosato, e que o potencial antioxidante de *Uncaria tomentosa* pode ser uma possível propriedade para agir como antigenotóxico em modelo de exposição aguda ao glyphosate-Roundup® (GR) em zebrafish (*Danio rerio*). este estudo mostrou que 1,0 mg/mL de extrato de *Uncaria tomentosa* impediu a diminuição dos tióis totais cerebrais, o aumento da peroxidação lipídica tanto no cérebro quanto no fígado e a diminuição da atividade da GPx hepática causada após 96 h de exposição ao GR (5,0 mg/L). No geral, a *Uncaria tomentosa* protegeu parcialmente contra o aumento da frequência de micronúcleos induzida pela exposição GR no cérebro de peixe.

Os dados apresentados nesta revisão apontam que os extratos apresentam várias atividades e uma possibilidade é do sinergismo de substâncias que fazem parte de sua composição, como alcalóides e glicosídeos. No estudo de Kaiser et al. (2016), notou-se em *U. tomentosa* a ocorrência de três quimiotipos baseados em seu perfil alcaloide oxindólico, a saber, quimiotipo I

(junção do anel POA (alcalóides oxindólicos pentacíclicos) cis D/E); quimiotipo II (junção do anel POA trans D/E) ou quimiotipo III TOA (alcalóides oxindólicos tetracíclicos), e suas frações liofilizadas foram testadas quanto à genotoxicidade e citotoxicidade contra leucócitos humanos (linha celular não maligna) pelo método da frequência de micronúcleos e pelo ensaio de DNA cometa alcalino e pelo método do azul de tripano, respectivamente. Além disso, a citotoxicidade de cada OAPF (frações purificadas de alcalóides oxindólicos) foi avaliada contra uma linha celular de câncer de bexiga humano (T24) e linhagem celular de glioblastoma humano (U-251-MG) pelo método MTT (linhagens celulares malignas), os quimiotipos mostraram atividade citotóxica comparável para linhagens de células malignas (T24 e U-251-MG) ao contrário de leucócitos humanos (linhagem de células não malignas), onde esta atividade foi claramente distinta. O quimiotipo II (junção do anel POA trans D/E) apresentou maior índice de seletividade (SI) contra células malignas (SI=1,11-3,04) do que o quimiotipo I (SI=0,10-0,19) e III (SI=0,21-0,57). Nenhum potencial genotóxico importante foi encontrado por frequência de micronúcleos e ensaios alcalinos de DNA de cometa. Logo, os alcalóides obtidos a partir da Unha de Gato apresentaram diferentes seletividades contra células malignas humanas, de forma que a correta identificação de cada quimiotipo parece ser importante para melhor compreensão de seu potencial antitumoral.

Gurrola-Díaz et al. (2011) investigou os mecanismos inibitórios dos extratos de *Uncaria tomentosa* na via de sinalização Wnt, um regulador central do desenvolvimento e da homeostase tecidual. Um ensaio modificado de luciferase baseado em células para triagem de inibidores da via Wnt foi usado para análise. Três linhagens de células cancerígenas exibindo diferentes níveis de atividade aberrante de sinalização Wnt foram transfectadas com plasmídeos Tcf-repórter responsivos à sinalização Wnt e tratadas com concentrações crescentes de dois extratos de casca de *Uncaria tomentosa*. A atividade de sinalização Wnt foi avaliada pela atividade da luciferase e pela expressão de genes alvo responsivos a Wnt. Mostramos que tanto um extrato aquoso quanto um enriquecido com alcalóide inibem especificamente a atividade de sinalização da via Wnt em células cancerígenas HeLa, HCT116 e SW480, resultando em expressão reduzida do gene alvo Wnt: c-Myc. O extrato enriquecido com alcalóide (B/S(rt)) foi mais eficaz do que o extrato aquoso (B/W(37)). O efeito mais forte foi observado nas células SW480, exibindo a maior atividade endógena de sinalização Wnt. A regulação negativa da sinalização de Wnt por uma variante dominante de TCF-4 negativo em células não cancerígenas tornou as células insensíveis ao tratamento com B/S(rt). B/Srt foi menos tóxico em células não cancerígenas do que em células cancerígenas. Nossos dados sugerem que o amplo espectro de ação farmacológica de *Uncaria tomentosa* envolve a inibição da via de sinalização Wnt, a jusante da atividade da beta-catenina.

Outra possível via é apresentada no estudo de Dietrich et al. (2014), na qual demonstrou que a fração purificada de glicosídeos de ácido quinóico (QAPF) de *Uncaria tomentosa* induziu diminuição do crescimento e a viabilidade das linhagens celulares de câncer de bexiga humano T24 e RT4, e nas células T24, QAPF induziu apoptose ativando caspase-3 e NF-κB (factor nuclear kappa B), mas não induz a parada do ciclo celular e não alterou os níveis de PTEN (fosfatase homóloga à tensina) e ERK (quinase regulada por sinal extracelular). Logo, o QAPF de *Uncaria tomentosa* tem um potente efeito inibitório sobre o crescimento de linhagens celulares de câncer de bexiga humano por induzir apoptose através da modulação de NF-κB, e sugerimos que QAPF pode se tornar um potencial agente terapêutico para a prevenção e /ou tratamento deste câncer.

Vattimo e Silva (2011) avaliaram o efeito renoprotetor do fitoterápico *Uncaria tomentosa* (UT) sobre a lesão renal aguda isquêmica induzida pelo clampeamento dos pedículos renais de ratos. A hipóxia e a hipoperfusão geradas com a isquemia intensificam a produção de espécies reativas já presentes no processo inflamatório. Os resultados mostraram que a função renal avaliada pelo clearance de creatinina, a excreção de peróxidos urinários (FOX) e a excreção urinária de malondealdeído (TBARS) desses animais apresentou renoproteção induzida pela UT, provavelmente relacionada às suas atividades antioxidantes. O pré-tratamento dos grupos com *Uncaria tomentosa* induziu melhora da função renal com aumento dos valores de clearance de creatinina em animais com LRA isquêmica, além de redução de peróxidos urinários verificada pela diminuição dos valores de marcadores de lesão celular (FOX-2, TBARS), melhora essa provavelmente relacionada às atividades antioxidantes do

fitoterápico. A geração de peróxidos urinários confirma a lesão oxidativa no modelo de lesão renal aguda isquêmica instituída neste estudo. O pré-tratamento com *Uncaria tomentosa* promoveu proteção funcional avaliada pelo aumento do clearance de creatinina, redução da peroxidação e TBARS urinários, o que pode estar relacionado às atividades antioxidantes do fitoterápico. Sendo assim, os resultados apresentados salientam o efeito protetor do fitoterápico *Uncaria tomentosa* na função renal de ratos submetidos ao modelo de isquemia renal por clampeamento, com associação à redução de peróxidos urinários e malondealdeído nesses mesmos animais. A combinação de melhora da função renal com redução dos índices de peroxidação lipídica pressupõe que o dano funcional estabelecido pela isquemia é de origem oxidativa, como já demonstrado em outros modelos de lesão. Esses dados reforçam ainda que a fitoterapia pode vir a ser considerada como possibilidade terapêutica, com ação antioxidante e antiinflamatória, também em situações de risco de lesão renal iminente, o que contradiz em parte o estudo de Allard et al., (2013) que a ponta a nefrite intersticial alérgica aguda após ingestão de Unha de gato peruano (*Uncaria tomentosa* Willd. DC.), no entanto, o estudo não esclarece o tempo de uso.

A atividade biológica está relacionada a substâncias majoritárias constituintes dos extratos, como observado no estudo de Paniagua-Pérez et al. (2009) que investigou a pteropodina, um alcalóide oxindólico do tipo heteroimbina isolado especificamente da 'unha-de-gato' (*Uncaria tomentosa*). Neste estudo foi observado que a pteropodina (100-600 mg/kg) diminuiu significativamente a frequência de trocas de cromátides-irmãs e eritrócitos policromáticos micronucleados em camundongos administrados com 10 mg/kg de doxorubicina, e determinou que a pteropodina corrigiu parcialmente a citotoxicidade da medula óssea induzida pela doxorubicina, pois mostrou uma melhora na taxa de eritrócitos policromáticos. Além disso, 600 mg/kg de pteropodina aumentou 25,8% a produção de linfócitos sobre o valor de controle ao longo de um ensaio de 96 horas, e exibiu uma forte capacidade de capturar o radical livre pelo método DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazil) (98,26% com 250 µg/ml). Desta forma, a pteropodina é um antimutagênico eficaz no modelo utilizado e sugerem que a pteropodina merece mais pesquisas na área do potencial protetor celular e seu mecanismo de ação (Paniagua-Pérez et al., 2009).

Domingues et al. (2011), utilizou experimentos imunotóxicos *in vivo* e imunomoduladores *in vitro* para investigar os efeitos de um alcalóide oxindólico pentacíclico extraído da casca de *Uncaria tomentosa* sobre o fenótipo de linfócitos, produção de citocinas Th1/Th2, proliferação celular e citotoxicidade. Para o teste de imunotoxicidade *in vivo*, camundongos machos BALB/c foram tratados uma vez ao dia com 125, 500 ou 1250 mg/kg de extrato de *Uncaria tomentosa* por 28 dias. Para o protocolo *in vitro*, os linfócitos foram cultivados com 10-500 µg/mg do extrato por 48 h. Este estudo mostrou que o extrato de *Uncaria tomentosa* aumentou a celularidade da polpa branca do baço e da medula tímica, aumentou o número de linfócitos T auxiliares e linfócitos B, observado um grande efeito estimulador na viabilidade dos linfócitos. No entanto, a proliferação de linfócitos T induzida por mitogênio foi significativamente inibida em concentrações mais altas de extrato de *Uncaria tomentosa*. Além disso, foi observada uma polarização imunológica em direção a um perfil de citocinas Th2. Esses resultados sugerem que o extrato aquoso-etanol de *Uncaria tomentosa* não foi imunotóxico para camundongos e foi capaz de modular distintos padrões do sistema imunológico de maneira dose-dependente.

Zeng et al. (2009) indicou que ésteres de ácido quínico (QA) encontrados em extratos de água quente de *Uncaria tomentosa* exercem atividade antiinflamatória por meio de mecanismos que envolvem a inibição do fator de transcrição pró-inflamatório fator nuclear kappa B (NF-kappaB). A inibição de NF-kappaB foi avaliada usando células A549 (semelhantes ao epitélio alveolar Tipo II) que expressam de forma estável um repórter de fosfatase alcalina secretada (SEAP) conduzido por um elemento de resposta NF-kappaB, Células A549-NF-kappaB foram estimuladas com TNF-alfa (10 ng/mL) na presença ou ausência de derivado de QA por 18 horas seguido de medição da atividade SEAP (fosfatase alcalina secretada). A substituição de amida na posição do ácido carboxílico produziu inibidores potentes de NF-kappaB, e uma variedade de modificações na substituição de amida foi tolerada, sendo o derivado de N-propilamida o mais potente. Um exame mais aprofundado da relação entre estrutura e atividade (SAR) demonstrou que a acetilação dos grupos hidroxila reduziu a atividade inibitória do NF-kappaB.

Os derivados de amida QA careciam de atividade antioxidante e não eram nem antiproliferativos nem citotóxicos em concentrações de até 100 µM. Logo, observaram que uma nova série de amidas QA não tóxicas que inibem potentemente o NF-kappaB, apesar de sua falta de atividade antioxidante.

Desta forma, observou-se que a maior dose de extrato de *uncaria tomentosa* testados *in vivo* nos estudos avaliados foi de 1250 mg/kg por 28 dias, dose menor que a dose LD50 de C-MED-100 em rato que eram superiores a 8 g/kg, já *in vitro* a maior dose foi de 500 µg/mg por 48h, e de substância isolada (pteropodina) a maior concentração testada foi de 600 mg/kg por 96h. Nenhum estudo avaliado indicou genotoxicidade tanto do extrato quanto das substâncias isoladas avaliadas (alcalóides e glicosídeos), isso pode estar relacionado com a possibilidade dos constituintes presentes na *uncaria tomentosa* apresentarem atividade antioxidante e antiinflamatória, podendo combater radicais livres do metabolismo do oxigênio, visto que uma das vias de ação antimutagênica combate espécies reativas do oxigênio (ERO).

A manutenção da integridade genômica por meio dos processos de reparo do DNA é essencial para o metabolismo celular, crescimento e desenvolvimento adequados. Danos no DNA desempenham um papel fundamental na mutagênese e no desenvolvimento do câncer. A resposta ao dano do DNA celular ativa vias de sinalização complexas que podem promover não apenas o reparo e a sobrevivência do DNA, mas também podem desencadear morte celular (Wojtczyk-Miaskowska; Schlichtholz, 2018), e o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) foi detectado em vários tipos de câncer e demonstrou ter vários papéis, por exemplo, eles podem ativar a sinalização pró-tumoral, aumentar a sobrevivência e proliferação celular e causar danos ao DNA e instabilidade genética. Contraintuitivamente, as ROS também podem promover sinalização antitumoral, iniciando a morte de células tumorais induzida por estresse oxidativo (Moloney; Cotter, 2018).

Os radicais livres desempenham um papel em várias condições patológicas, incluindo doenças pulmonares, doenças reumatológicas de isquemia/reperfusão, distúrbios autoimunes, doenças cardiovasculares, câncer, doenças renais, hipertensão, doenças oculares, distúrbios neurológicos, diabetes e envelhecimento, são antagonizados por antioxidantes e extintos, pois os antioxidantes não apenas removem os radicais livres, mas também têm atividades anti-inflamatórias, antialérgicas, antitrombóticas, antivirais e anticancerígenas (Unsal; Cicek; Sabancilar, 2020). E substâncias como alcalóides e glicosídeos presentes nos extratos de *uncaria tomentosa* podem ativar vias de reparo ao DNA, além de poder regular vias de indução de morte celular.

4. Considerações Finais

Os estudos apontam que *uncaria tomentosa* não é genotóxica mas é citotóxica, além de apresentar possível ação antimutagênica e antigenotóxica, o que pode estar relacionado com sua atividade de proteção a danos ao DNA. Substâncias como alcalóides e glicosídeos presentes nos extratos que podem dessa planta podem desempenhar papel antioxidante de maneira isolada ou sinérgica. Observou-se que mesmo na maior dose de extrato de *uncaria tomentosa* testados (*in vivo* 1250 mg/kg por 28 dias, *in vitro* a maior dose foi de 500 µg/mg por 48h, substância isolada (pteropodina) a maior concentração testada foi de 600 mg/kg por 96h), nenhum estudo avaliado indicou genotoxicidade tanto do extrato quanto das substâncias isoladas avaliadas (alcalóides e glicosídeos). No entanto, apenas dois trabalhos avaliaram a nefrotoxicidade e apresentaram resultados contraditórios. Isso pode estar relacionado a dosagem e ao uso prolongado, pois geralmente é analisado a toxicidade *in vitro* ou quando *in vivo* poucas semanas de tratamentos são usadas nos ensaios, como observada nessa pesquisa, que o maior tempo usado nos estudos avaliou o consumo por 8 semanas, e muitas pessoas fazem uso prolongado por vários meses. A maioria dos testes foram realizados *in vitro* em células neoplásicas, mas as demais pesquisas com modelos de estudo diferentes apontam o possível uso seguro de *Uncaria tomentosa*, e novos estudos *in vivos* e clínicos devem ser realizadas com períodos de tratamento prolongado, visto que muitas pessoas fazem uso dessa planta de maneira indiscriminada e sem orientação de um profissional da saúde

Referências

- Akesson, C., Lindgren, H., Pero, R. W., Leanderson, T., & Ivars, F. (2003). An extract of *Uncaria tomentosa* inhibiting cell division and NF-kappa B activity without inducing cell death. *International immunopharmacology*, 3(13-14), 1889–1900. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2003.07.001>
- Allard, T., Wenner, T., Greten, H. J., & Efferth, T. (2013). Mechanisms of herb-induced nephrotoxicity. *Current medicinal chemistry*, 20(22), 2812–2819. <https://doi.org/10.2174/0929867311320220006>
- Almeida, I. V., Soares, L. C., Lucio, F. T., Cantagalli, L. B., Reusing, A. F., & Vicentini, V. E. P. (2017). Chemotherapeutical effects of the herbal medicine *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. *Genetics and molecular research: GMR*, 16(3), 10.4238/gmr16039782. <https://doi.org/10.4238/gmr16039782>
- Bors, M., Bukowska, B., Pilarski, R., Gulewicz, K., Oszmiański, J., Michałowicz, J., & Koter-Michalak, M. (2011). Protective activity of the *Uncaria tomentosa* extracts on human erythrocytes in oxidative stress induced by 2,4-dichlorophenol (2,4-DCP) and catechol. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 49(9), 2202–2211. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.06.013>
- Braga, J. C. B., & Silva, L. R. (2021) Consumo de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: perfil de consumidores e sua relação com a pandemia de COVID-19. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(1), 3831-3839. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-303>
- Campos, S. C., et al. (2016) Toxicidade de espécies vegetais. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais* [online], 18(1). https://doi.org/10.1590/1983-084X/15_057.
- Ciani, F., Tafuri, S., Troiano, A., Cimmino, A., Fioretto, B. S., Guarino, A. M., Pollice, A., Vivo, M., Evidente, A., Carotenuto, D., & Calabrò, V. (2018). Anti-proliferative and pro-apoptotic effects of *Uncaria tomentosa* aqueous extract in squamous carcinoma cells. *Journal of ethnopharmacology*, 211, 285–294. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.09.031>
- Dietrich, F., Kaiser, S., Rockenbach, L., Figueiró, F., Bergamin, L. S., da Cunha, F. M., Morrone, F. B., Ortega, G. G., & Battastini, A. M. (2014). Quinovic acid glycosides purified fraction from *Uncaria tomentosa* induces cell death by apoptosis in the T24 human bladder cancer cell line. *Food and chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 67, 222–229. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.02.037>
- Domingues, A., Sartori, A., Valente, L. M., Golim, M. A., Siani, A. C., & Viero, R. M. (2011). *Uncaria tomentosa* aqueous-ethanol extract triggers an immunomodulation toward a Th2 cytokine profile. *Phytotherapy research : PTR*, 25(8), 1229–1235. <https://doi.org/10.1002/ptr.3549>
- Ferreira, A. M., et al. (2012) Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [online]. 46(3), 752-760. <https://doi.org/10.1590/S0080-62342012000300030>
- Ferreira, C. M. (2004). Análises complementares obtidas a partir de testes de toxicidade aquática. In: Rizani-Paiva, M. J. T.; Takemoto, R. M.; Lizama, M. A. P. (eds) *Sanidade de organismos aquáticos*.
- Galucio, N. C. da R., Correa, R. M. dos S., Moysés, D. de A., Paixão, P. M. F., Pina, J. R. S., Quemel, G. K. C., & Vale, V. V. (2021) Analysis of the safety profile of herbal medicines in Brazil: literature review. *Research, Society and Development*, 10(13). <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i13.20888>
- Gurrola-Díaz, C. M., García-López, P. M., Gulewicz, K., Pilarski, R., & Dihlmann, S. (2011). Inhibitory mechanisms of two *Uncaria tomentosa* extracts affecting the Wnt-signaling pathway. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 18(8-9), 683–690. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.11.002>
- Jones, K. (1995). *Cat's claw, healing vine of Peru*. Seattle: Sylvan Press.
- Kaiser, S., Carvalho, Â. R., Pittol, V., Dietrich, F., Manica, F., Machado, M. M., de Oliveira, L. F., Oliveira Battastini, A. M., & Ortega, G. G. (2016). Genotoxicity and cytotoxicity of oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa* (cat's claw): Chemotype relevance. *Journal of ethnopharmacology*, 189, 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.05.026>
- Leal, L. R., & Tellis, C. J. M. (2015) Farmacovigilância de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: uma breve revisão. *Revista Fitos*, 9(4), 253-303, <https://doi.org/10.5935/2446-4775.20150020>
- Maluf, S. W., & Erdtmann, B. (2003) Biomonitoração do dano genético em humanos. In: Silva, J. D. A., Erdtmann, B., Henriques, J. A. P. (Orgs.) *Genética toxicológica*.
- Mammone, T., Akesson, C., Gan, D., Giampapa, V., & Pero, R. W. (2006). A water soluble extract from *Uncaria tomentosa* (Cat's Claw) is a potent enhancer of DNA repair in primary organ cultures of human skin. *Phytotherapy research: PTR*, 20(3), 178–183. <https://doi.org/10.1002/ptr.1827>
- Mendes, K. S., Silveira, R. C. C. P., & Galvão, C. M. (2008) Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto - Enfermagem* [online], 17(4), <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
- Moloney, J. N., & Cotter, T. G. (2018). ROS signalling in the biology of cancer. *Seminars in cell & developmental biology*, 80, 50–64. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.05.023>
- Muthuppalaniappan, V. M., & Ball, S. (2022). Acute Tubulointerstitial Nephritis. In: Harber, M. (eds) *Primer on Nephrology*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-76419-7_32
- Pagar, R. R., Musale, S. R., Pawar, G., Kulkarni, D., & Giram, P. S. (2022). Comprehensive Review on the Degradation Chemistry and Toxicity Studies of Functional Materials. *ACS biomaterials science & engineering*, 8(6), 2161–2195. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.1c01304>
- Paniagua-Pérez, R., & Madrigal-Bujaidar, E., Molina-Jasso, D., Reyes-Cadena, S., Alvarez-González, I., Sánchez-Chapul, L., & Pérez-Gallaga, J. (2009). Antigenotoxic, antioxidant and lymphocyte induction effects produced by pteropodine. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 104(3), 222–227. <https://doi.org/10.1111/j.1742-7843.2008.00366.x>

- Pilarski, R., Filip, B., Wietrzyk, J., Kuraś, M., & Gulewicz, K. (2010). Anticancer activity of the *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. preparations with different oxindole alkaloid composition. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 17(14), 1133–1139. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.04.013>
- Praga, M., & González, E. (2010). Acute interstitial nephritis. *Kidney international*, 77(11), 956–961. <https://doi.org/10.1038/ki.2010.89>
- Quemel, G. K. C., Gonçalves, M. B., Silva, A. H. L. L. Da., Cruz, M. Da C., Costa, R. R., Moysés, D. De A., Rivera, J. G. B., Gomes, M. F., & Oliveira, N. C. L. de. (2021) The importance of biopharmaceuticals in the treatment of immunological diseases: An integrative literature review. *Research, Society and Development*, [S. l.], 10(8), e3610816858. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i8.16858>.
- Rodrigues, A. G., & Simoni, C. (2010) Plantas medicinais no contexto de políticas públicas. Informe Agropecuario, Belo Horizonte, 31 (255), 7-12, <http://www.epamig.br/download/informe-agropecuario-255-plantas-medicinais-e-aromaticas-2010/?wpdmdl=2502&refresh=623f55972e95f1648317847>.
- Romero-Jiménez, M., Campos-Sánchez, J., Analla, M., Muñoz-Serrano, A., & Alonso-Moraga, A. (2005). Genotoxicity and anti-genotoxicity of some traditional medicinal herbs. *Mutation research*, 585(1-2), 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2005.05.004>
- Santa Maria, A., Lopez, A., Diaz, M. M., Albán, J., Galán de Mera, A., Vicente Orellana, J. A., & Pozuelo, J. M. (1997). Evaluation of the toxicity of *Uncaria tomentosa* by bioassays in vitro. *Journal of ethnopharmacology*, 57(3), 183–187. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(97\)00067-6](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(97)00067-6)
- Santo, G. D., Grotto, A., Boligon, A. A., Da Costa, B., Rambo, C. L., Fantini, E. A., Sauer, E., Lazzarotto, L. M. V., Bertencello, K. T., Júnior, O. T., Garcia, S. C., Siebel, A. M., Rosemberg, D. B., Magro, J. D., Conterato, G. M. M., & Zanatta, L. (2018). Protective effect of *Uncaria tomentosa* extract against oxidative stress and genotoxicity induced by glyphosate-Roundup® using zebrafish (*Danio rerio*) as a model. *Environmental science and pollution research international*, 25(12), 11703–11715. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1350-6>
- Sheng, Y., Bryngelsson, C., & Pero, R. W. (2000). Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *Journal of ethnopharmacology*, 69(2), 115–126. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(99\)00070-7](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(99)00070-7)
- Soares, C. B., et al. (2014) Integrative Review: Concepts And Methods Used In Nursing. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [online], 48(02) <https://doi.org/10.1590/S0080-6234201400002000020>.
- Unsal, V., Cicek, M., & Sabancilar, İ. (2020). Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. *Reviews on environmental health*, 36(2), 279–295. <https://doi.org/10.1515/reveh-2020-0048>
- Valente, L. M. M., & Alente, L. M. M. (2006) Unha-de-gato [Unha-de-gato [*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. e *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel.]: Um Panorama sobre seus Aspectos mais relevantes. *Revista Fitos*, 2(01) <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icit/18387/2/4.pdf>.
- Vattimo, M. F. F., & Silva, N. O. (2011) *Uncaria tomentosa* e a lesão renal aguda isquêmica em ratos. *Revista da Escola de Enfermagem da USP* [online], 45(1), <https://doi.org/10.1590/S0080-62342011000100027>.
- Wojtczyk-Miaskowska, A., & Schlichtholz, B. (2018). DNA damage and oxidative stress in long-lived aquatic organisms. *DNA repair*, 69, 14–23. <https://doi.org/10.1016/j.dnarep.2018.07.003>
- Zeng, K., Thompson, K. E., Yates, C. R., & Miller, D. D. (2009). Synthesis and biological evaluation of quinic acid derivatives as anti-inflammatory agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 19(18), 5458–5460. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.07.096>