

Uncária Tomentosa (Wild.) D.C. em processos inflamatórios na doença de Alzheimer

Uncária Tomentosa (Wild.) D.C. in inflammatory processes in Alzheimer's disease

Uncária Tomentosa (Wild.) D.C. en procesos inflamatorios en la enfermedad de Alzheimer

Fernando Campos Barbosa¹, Janaina Drawanz Pereira Rezende², Emiliana Junqueira da Silva³

Como citar: Barbosa FC, Rezende JDP, Silva EJ. *Uncária Tomentosa (Wild.) D.C. em processos inflamatórios na doença de Alzheimer*. 2023; 12(1): 93-111. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v12.n1.p93a111>

REVISA

1. Instituto Transdisciplinar de Medicina Integrativa e Tecnologia. São Paulo, São Paulo, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-7903-6238>

2. Instituto Transdisciplinar de Medicina Integrativa e Tecnologia. São Paulo, São Paulo, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0003-2969-0642>

3. Instituto Transdisciplinar de Medicina Integrativa e Tecnologia. São Paulo, São Paulo, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-6275-4532>

Recebido: 13/10/2022

Aprovado: 14/12/2022

RESUMO

Objetivo: explorar os mecanismos envolvidos no desencadeamento e progressão da Doença de Alzheimer (DA) de forma a embasar a sugestão da planta *Uncaria Tomentosa* (Wild.) como mais uma possibilidade terapêutica coadjuvante para prevenção e tratamento da DA. **Método:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada com busca de artigos publicados em bases indexadas e diretamente nas revistas de interesse, utilizando-se como descritores "Uncária Tomentosa", "Doença de Alzheimer", e os respectivos termos em inglês. **Resultados:** com os avanços para a compreensão dos mecanismos moleculares que desencadeiam os efeitos apresentados no desenvolvimento da DA, os diversos mecanismos dos fitocompostos presentes na planta sugerem sua utilização como neuroprotetor, por mecanismos anti-inflamatórios, imunomoduladores e antioxidantes, cujas evidências em literatura são apresentadas para defesa de sua utilização nesta patologia. **Conclusão:** foram encontradas evidências para sugerir a inclusão da *Uncaria tomentosa* (Wild.) como possível terapêutica complementar no tratamento da DA. Sua utilização deve ser melhor explorada para aplicação como tratamento complementar as terapêuticas convencionais para a DA.

Descritores: *Uncaria Tomentosa*; Unha-de-gato; Doença de Alzheimer.

ABSTRACT

Objective: to explore the mechanisms involved in the triggering and progression of Alzheimer's disease (AD) in order to support the suggestion of the *Uncaria Tomentosa* (Wild.) plant as another adjuvant therapeutic possibility for the prevention and treatment of AD. **Method:** This is a narrative review of the literature conducted with a search for articles published on indexed bases and directly in the journals of interest, using as descriptors "Uncária Tomentosa", "Alzheimer's disease", and the respective terms in English. **Results:** with advances to understand the molecular mechanisms that trigger the effects presented in the development of AD, the various mechanisms of phytochemicals present in the plant suggest its use as neuroprotector, by anti-inflammatory, immunomodulatory and antioxidant mechanisms, whose evidence in the literature is presented to defend its use in this pathology. **Conclusion:** evidence was found to suggest the inclusion of *Uncaria tomentosa* (Wild.) as a possible complementary therapy in the treatment of AD. Its use should be better explored for application as a complementary treatment to conventional therapies for AD.

Descriptors: *Uncaria Tomentosa*; Cat's claw; Alzheimer's Disease.

RESUMEN

Objetivo: explorar los mecanismos implicados en el desencadenamiento y progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA) con el fin de apoyar la sugerencia de la planta *Uncaria Tomentosa* (silvestre) como otra posibilidad terapéutica adyuvante para la prevención y tratamiento de la EA. **Método:** Se trata de una revisión narrativa de la literatura realizada con una búsqueda de artículos publicados en bases indexadas y directamente en las revistas de interés, utilizando como descriptores "Uncária Tomentosa", "Alzheimer's disease", y los términos respectivos en inglés. **Resultados:** con los avances para comprender los mecanismos moleculares que desencadenan los efectos presentados en el desarrollo de la EA, los diversos mecanismos de fitocompuestos presentes en la planta sugieren su uso como neuroprotector, por mecanismos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antioxidantes, cuya evidencia en la literatura se presenta para defender su uso en esta patología. **Conclusión:** se encontró evidencia que sugiere la inclusión de *Uncaria tomentosa* (Silvestre) como una posible terapia complementaria en el tratamiento de la EA. Su uso debe explorarse mejor para su aplicación como tratamiento complementario a las terapias convencionales para la EA.

Descritores: *Uncaria Tomentosa*; Uña de gato; Alzheimer.

Introdução

A DA é uma doença neurológica degenerativa, progressiva e irreversível, que começa de forma insidiosa e se caracteriza por perdas graduais da função cognitiva e distúrbios do comportamento e do afeto.¹ Nos estágios iniciais da doença, ocorrem o esquecimento e a perda de memória sutil. Com a progressão da doença, os déficits de memória vão se acentuando, e em geral alterações de personalidade se tornam também evidentes. O paciente pode ficar deprimido, suspeito, paranoide, hostil, e até mesmo agressivo.

A progressão da doença intensifica os sintomas: as competências de fala deterioram-se, aumentam a agitação e a atividade física e o paciente pode vagar à noite.² Em estágios mais avançados, é necessária a assistência para que o paciente consiga alimentar-se e cuidar da higiene íntima, pois geralmente ocorre disfagia e incontinência urinária. O estágio terminal, no qual o paciente geralmente fica imóvel e requer cuidados totais, pode durar meses ou anos. A morte ocorre em consequência de complicações, como pneumonia, desnutrição ou desidratação.²

Estima-se que o número de indivíduos acometidos pela DA em todo o mundo deverá superar os 15 milhões em 2030 e que os gastos com os cuidados dos pacientes, levando em conta o desgaste dos cuidadores e parentes, aproximem-se de 100 bilhões de dólares.³ A incidência mundial da doença vem aumentando com o envelhecimento populacional e consequente aumento do número de pessoas afetadas.⁴ No Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a população com 60 anos ou mais aumentará em 284,2% de 2000 a 2050. A probabilidade de diagnóstico médico de DA entre a população acima de 50 anos aumentou 11% (IC95% 8 - 15) para cada ano de idade em um estudo longitudinal de epidemiologia conduzido em uma população de cerca de 10.000 idosos entre 2015 a 2016.⁶

Nos Estados Unidos e Europa, alguns estudos têm demonstrado uma menor incidência de DA nos últimos 30 anos, embora em números absolutos o número de doentes tenha aumentado em função do maior número de idosos.⁷ Em concordância a esta observação, verificou-se uma redução de depósito de proteína beta-amiloide em cérebros de pacientes falecidos, diagnosticados com a doença entre 1972 e 2006.⁸

Curiosamente, em 2020 uma comissão organizada pela revista médica *The Lancet* descreveu que a incidência de demência relacionada à idade caiu em muitos países, provavelmente devido a melhorias na educação, nutrição, cuidados de saúde e mudanças no estilo de vida.⁹ Fatores de risco como baixo nível de escolaridade, hipertensão, incapacidade auditiva, tabagismo, obesidade, depressão, inatividade física, diabetes, isolamento social, consumo alcoólico excessivo, traumatismo craniano e a poluição atmosférica estariam envolvidos no desencadeamento da DA, indicando a interação de diversos fatores para o desenvolvimento da doença.⁹ Países de alta renda vem apresentando uma taxa de aumento de demência menor do que países de baixa e de média renda, em função da possibilidade de modulação destes fatores de risco pelo acesso a condições mais favoráveis.⁹

Além da terapêutica convencional e manutenção de um estilo de vida que previna os fatores de risco para o desenvolvimento da DA, a Fitoterapia pode

trazer novas perspectivas para o manejo da doença. A combinação plantas com atividades variadas pode aumentar a eficácia do tratamento e melhorar a adesão do paciente à terapia.¹⁰ A etiologia da DA é conhecida por ser multifatorial, enquanto muitos medicamentos tradicionais e produtos naturais apresentam multicomponentes e podem atuar em múltiplos alvos moleculares para proporcionar efeitos neuroprotetores.¹¹

Pouca informação é divulgada acerca da utilização de Unha-de-gato (*Uncária tomentosa* (Wild.) na DA. Desta forma, o objetivo da presente revisão de literatura é explorar os mecanismos envolvidos no desencadeamento e progressão da Doença de Alzheimer (DA) de forma a embasar a sugestão da planta *Uncaria Tomentosa* (Wild.) como mais uma possibilidade terapêutica coadjuvante para prevenção e tratamento da DA.

Método

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura realizada com busca de artigos dentro da temática de estudo. Foram conduzidos levantamentos em bases indexadas (Pubmed, ScienceDirect, Scielo, LILACS, Medline, ou diretamente em revistas científicas de interesse) utilizando como descritores “Uncária Tomentosa”, “Doença de Alzheimer”, e os respectivos termos em inglês. Além disso, os mecanismos envolvidos na patofisiologia da Doença de Alzheimer foram pesquisados e descritos na presente revisão. Os critérios de inclusão para a seleção foram: artigos originais escritos nos idiomas português, inglês e espanhol, com ano de publicação entre 1990 e 2022, com temáticas referentes aos assuntos estudados. Foram excluídos artigos de revisão, artigos em outros idiomas e com ano de publicação fora do período estabelecido. A partir da pesquisa, foram obtidos 68 artigos os quais foram utilizados para a produção desta revisão.

Resultados e Discussão

Mecanismos propostos para o desenvolvimento da DA

A DA apresenta uma fisiopatologia complexa, levando em último grau à morte celular.¹² A agregação do peptídeo beta-amiloide (A β), hiperfosforilação da proteína Tau, estresse oxidativo, perda da homeostase do Ca²⁺ (Ca²⁺), disfunção mitocondrial e morte neuronal são as causas dos sintomas clínicos da DA, como a perda de memória, mudanças comportamentais e perda de função cognitiva.¹³

A perda de sinapses colinérgicas no estágio inicial da doença e o déficit de acetilcolina (ACh) no hipocampo e córtex pré-frontal pode ser a base da perda cognitiva observada. Essas observações levaram à hipótese colinérgica para a DA e à utilização de inibidores de acetilcolinesterase (AChE), como Tacrina, Donepezil, Rivastigmina e Galantamina como estratégia primária para tratamento de pacientes com DA. A estratégia dessa terapia é o aumento dos níveis de ACh nas regiões do cérebro com déficit colinérgico, pela prevenção da hidrólise de ACh. Os compostos citados anteriormente possuem seletividade para AChE presente no cérebro. Entretanto, esses inibidores também bloqueiam

AChE periférica, causando efeitos colaterais como distúrbios gastrointestinais, entre outros.¹⁴ Além disso, ocorre também a inibição da butirilcolinesterase (BuChE), mas as consequências terapêuticas dessa inibição permanecem desconhecidas.

Nos estágios iniciais da DA, as alterações sinápticas induzidas por proteína A β são os principais mecanismos patogênicos. No entanto, nos estágios posteriores, a agregação anormal da proteína tau promove degeneração e perda de sinapses, que são os fatores decisivos que levam à ocorrência de demência.¹⁵ Existe um equilíbrio entre fosforilação e desfosforilação da proteína tau em circunstâncias normais. No entanto, esse equilíbrio é interrompido quando a concentração intracelular de cálcio é muito alta para causar hiperfosforilação da proteína tau; isso pode reduzir a capacidade de agregação dos microtúbulos e despolimerizar os microtúbulos normais, afetando assim o transporte de axônios e a transmissão da informação celular.

Na DA, há um estado de inflamação crônica ou neuroinflamação. A análise *post mortem* de cérebros de pacientes com DA, além de placas de peptídeos A β e agregados neurofibrilares, exibiram evidências de uma resposta inflamatória sustentada.¹⁶ Existem vários mecanismos que estariam envolvidos nesta reação inflamatória.

A superativação dos receptores de glutamato causa alterações mediadas pelo cálcio, como o depósito de proteína tau nos microtúbulos, semelhantes às observadas em agregados neurofibrilares.¹⁵ Além disso, o aumento de níveis intracelulares de cálcio ativa a calcineurina e promove atrofia neuroinflamatória.¹⁵ Alterações na sinalização GABAérgica estariam envolvidas na DA, pois além do envolvimento na homeostase do cálcio, o GABA exibe um papel importante sobre os mecanismos imunes no sistema nervoso central.

Embora tenham papel na homeostase entre os principais sistemas de neurotransmissores no cérebro, o glutamato e GABA não se limita à transmissão de sinal entre os neurônios, mas também desempenham papéis importantes nas comunicações entre os neurônios e as células da microglia.¹⁷ Estudos demonstraram que, quando o GABA é liberado por astrócitos no fluido extracelular inibe as respostas inflamatórias da microglia ativada e astrócitos.¹⁶ A microglia ativada responde à proteína A β , resultando em migração para as placas e fagocitose de A β . Como a microglia está envolvida na depuração de peptídeo A β , ocorre a liberação de uma série de citocinas pró-inflamatórias que recrutam células microgliais adicionais para as placas, o que levantou a hipótese de que o principal fator de ativação da microglia é a presença de A β .¹⁶

O papel da microglia na neuroinflamação na DA aumentou nos últimos anos, principalmente por causa de estudos de associação genômica que identificaram novos loci associados ao risco de desenvolvimento da doença, como ATXN1, CD33, CLU, CR1, PICALM, BIN1, CD2AP, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, ABCA7, SHIP1, TREM2 e um locus não identificado no cromossomo 14 (GWA_14q31.2).¹⁷ Esses fatores genéticos estão relacionados à regulação da função microglial. Por exemplo, o receptor desencadeante expresso nas células mieloides 2 (TREM2) está envolvido na regulação de processos fagocíticos em neurônios apoptóticos e de neurônios vivos e de sinapses na neurodegeneração, sendo sugerido que a inibição da fagocitose microglial é suficiente para prevenir a morte neuronal relacionada à inflamação.¹⁷ O receptor TREM2 também está

envolvido na depuração de peptídeo A β e outras proteínas patológicas; portanto, a alteração em sua função afeta a resposta impulsionada pela micróglia à A β e pode ser importante na interação entre a micróglia e neurônios.¹⁷

Outros marcadores também têm sido relacionados ao desenvolvimento de processos inflamatórios na DA e são considerados como fatores de risco para o desenvolvimento da doença. Algumas evidências sugerem que alguns distúrbios metabólicos estariam interligados à indução de processos inflamatórios, como a Apolipoproteína E (APOE), metabolismo da glicose (resistência insulínica e diabetes do tipo 2).¹⁶

A APOE é produzida principalmente periféricamente dentro do fígado e por astrócitos dentro do SNC. Enquanto os principais papéis da ApoE envolvem o transporte de colesterol, regulação do transporte lipídico e auxílio no reparo de lesões dentro do cérebro, também desempenha um papel no metabolismo da glicose. O alelo ApoE- ϵ 4 representa o fator de risco genético mais forte para a DA de início tardio, presente em quase 40% de todos os pacientes com DA.¹⁶

O declínio cognitivo não se limita a deficiências na aprendizagem e na memória: uma resistência insulínica foi associada à diminuição da velocidade de processamento de tarefas, flexibilidade cognitiva e habilidades motoras.¹⁸ A glicose é o principal substrato energético cerebral e, portanto, distúrbios no metabolismo da glicose têm consequências significativas no funcionamento do cérebro.¹⁹

A insulina tem um papel fundamental no desenvolvimento, funcionamento e no envelhecimento cérebro. A ativação da via de sinalização insulina/IGF-I (fator de crescimento semelhante à insulina) regula a saída dos neuroblastos do estado de quiescência. Esta cascata de sinalização, insulina e IGF-I, demonstrou promover a neurogênese modulando a proliferação, diferenciação e sobrevivência das células-tronco neurais.¹⁹ Sabe-se que a hiperativação crônica da via insulina/IGF-I pode causar depleção prematura do pool de células-tronco, além de altos níveis de insulina podem estar associados ao aumento da deposição de peptídeo A β no cérebro, pois a insulina e o peptídeo A β competem pela mesma enzima de depuração: a enzima degradadora de insulina, caracterizando as ações da insulina como tróficas ou deletérias na neurogênese.¹⁹ De fato, a DA já foi chamada de “diabetes do tipo 3” em função da resistência insulínica associada a esta patologia e alterações no metabolismo de glicose.¹⁹

Outra questão relacionada a processos neurodegenerativos que incorrem para a DA é a de que os mecanismos de reparação do DNA, tanto nucleares quanto mitocondriais, estariam envolvidos em processos neurodegenerativos.²⁰ Todas as doenças neurodegenerativas compartilham várias características em comum, como o acúmulo de proteínas e o envolvimento de danos oxidativos e disfunção mitocondrial. Além disso, proteínas envolvidas na fisiopatologia de alguns tipos de demências inibem a função mitocondrial e induzem o estresse oxidativo.²¹

Quando os mecanismos envolvidos entre a superprodução e/ou subdesintoxicação são comprometidos, a homeostase neuronal é perturbada, gerando estresse oxidativo e dano mitocondrial. A identificação dos mecanismos comuns às doenças neurodegenerativas, incluindo a disfunção mitocondrial, podem trazer uma melhor compreensão acerca dos requisitos essenciais para a

neuroagressão, com evolução a terapias neuroprotetoras.²¹ Os esforços recentes para usar esse conhecimento como base para abordagens terapêuticas para prevenção do envelhecimento e DA, assim como a regulação da reparação de DNA e da saúde mitocondrial pode ser uma intervenção estratégica promissoras no futuro.

Espécies reativas de oxigênio (EROs) são subprodutos metabólicos que são necessários para a função fisiológica, mas podem ser tóxicos em altos níveis. Os níveis desses estressores oxidativos aumentam gradualmente com o envelhecimento, prejudicando a função mitocondrial e danificando todas as partes do corpo, particularmente o sistema nervoso central (SNC). Evidências emergentes sugerem que o estresse oxidativo acumulado pode ser um dos principais mecanismos envolvidos no processo de envelhecimento, bem como doenças associadas à idade avançada, morte neuronal e doenças neurodegenerativas.²²

No SNC, a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (EROs/ERNs) tem sido relacionada aos mecanismos de neurodegeneração.²³ O estresse oxidativo é causado por um desequilíbrio entre a superprodução de EROs e/ou ERNs e a detoxificação enzimática ou não enzimática dessas espécies altamente reativas. Quando em níveis fisiológicos, atuam como sinalizadores, ao passo que em excesso, devido a fatores como envelhecimento e doença, são prejudiciais às células, uma vez que modificam quimicamente lipídios, proteínas e ácidos nucleicos. Tal modificação oxidativa de macromoléculas pode ser um evento inicial na causalidade da lesão neuronal.²³

Os neurônios são mais sensíveis ao acúmulo de danos oxidativos em comparação com células que passam por mitose e são tipos celulares mais propensos a acumular mitocôndrias disfuncionais com a idade.²¹ A produção excessiva de EROs é extremamente relevante para o SNC, que apresenta uma alta demanda de oxigênio (cerca de 20% do oxigênio corporal) e é altamente vulnerável ao estresse oxidativo, pois os neurônios não se dividem e não podem ser substituídos em caso de dano, levando à disfunção mitocondrial no final de sua vida útil, além da abundância de metais ativos redox (ferro e cobre), dos altos níveis de ácidos graxos polinsaturados.²³ A suscetibilidade do cérebro ao estresse oxidativo leva a um aumento de biomarcadores oxidativos com idade, incluindo níveis tóxicos de metais, danos ao DNA e déficits no metabolismo de proteínas.²¹

Outra questão é que regiões cerebrais específicas apresentam vulnerabilidades diferenciadas a várias doenças neurodegenerativas, sendo um reflexo tanto da especificidade na etiologia de cada doença quanto da heterogeneidade nas respostas neuronais induzidas por cada patologia. Mesmo em uma única região cerebral, como o hipocampo ou o córtex, tais vulnerabilidades se manifestam como diferenças internas e sub-regionais em sensibilidades relativas ao estresse e à doença.²³

Sabe-se hoje que as mitocôndrias são organelas multifuncionais que desempenham papéis chave na célula. São essenciais não apenas na produção de energia, mas também na termogênese, homeostase de cálcio, geração e manutenção de metabólitos celulares chave, e reações redox.²¹ As mitocôndrias são o principal foco de estresse oxidativo neuronal, já que a maioria dos radicais livres são gerados como subprodutos da cadeia de transporte de elétrons

mitocondriais.²¹ As EROs mitocondriais podem levar ao desequilíbrio redox, neurotoxicidade, instabilidade genômica, transcrição genética com liberação de citocinas pró-inflamatórias.²³

Em um ciclo de *feedback* positivo, as espécies de EROS podem danificar e inativar partes da cadeia de transporte de elétrons, levando ao aumento da redução de elétrons de oxigênio para superóxido. Os EROs mitocondriais são particularmente prejudiciais ao DNA mitocondrial (mtDNA), que não são protegidos por histonas e sofrem mutações a uma taxa mais alta.²¹ O dano frequente ao DNA da mitocôndria prejudica severamente a função dos neurônios, tornando crítica a remoção de mitocôndrias danificadas via mitofagia (degradação das mitocôndrias devido a sinais como fome ou estresse oxidativo). O estresse oxidativo pode induzir a mitofagia diminuindo o potencial da membrana mitocondrial, mas também pode prejudicar a mitofagia interagindo com seus reguladores. O prejuízo mitocondrial leva não só a danos de mtDNA, mas também danos ao DNA nuclear, particularmente na região promotora de genes regulados por idade, envolvidos na função vesicular, plasticidade sináptica e função mitocondrial.²¹

O papel central das mitocôndrias na produção de EROs levou a uma teoria de envelhecimento que combina EROs, danos ao DNA e teorias mitocondriais.²⁰ A estreita relação entre EROs e mitocôndrias dá peso à hipótese de que as mitocôndrias desempenham um papel crítico no envelhecimento e doenças neurodegenerativas associadas. A disfunção mitocondrial é prevalente no envelhecimento e a melhoria da função mitocondrial pode ter efeitos de longo alcance no estresse oxidativo associado à idade.²¹

Tratamentos Disponíveis para a DA

Em 1994, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o primeiro medicamento para tratamento da DA, o cloridrato de Tacrina (Cognex[®]), porém a possibilidade da ocorrência de toxicidade hepática e a necessidade de monitoramento dos pacientes restringiram sua utilização.²⁴ Com isso, novos medicamentos foram pesquisados e somente em 1997 foi introduzido o Donepezil (Aricept[®]). Em 2000, o terceiro medicamento dessa classe, a Rivastigmina (Exelon[®]) foi lançado nos Estados Unidos.² O quarto inibidor, a Galantamina (Reminyl[®]), aprovado em 2001, apresentou vantagens aos fármacos anteriores, por apresentar duplo mecanismo de ação: uma ação moduladora de receptores nicotínicos adicionalmente à inibição da AChE, ampliando a resposta colinérgica.^{3,25}

Entretanto, os medicamentos citados anteriormente apresentam eficácia restrita e oferecem melhora dos sintomas somente nos estágios iniciais da doença.²⁶ Posteriormente, em 2003, outra classe de fármaco foi lançada: a memantina (Ebix[®]), aprovado para o tratamento de DA moderada a severa, é inibidor de receptores NMDA, prevenindo morte neuronal induzida por mecanismos excitotóxicos.²⁷

Recentemente, o interesse por esses inibidores tem aumentado em função da descoberta de certas propriedades farmacológicas, como o efeito neuroprotetor apresentado pela galantamina *in vitro*²⁸ e *in vivo*²⁹; a rivastigmina e donepezil, mas não a tacrina, também apresentaram tais propriedades *in*

vitro.²⁸ A AChE vem sendo implicada no aumento da formação de fibrilas A β , formando complexos estáveis com a proteína A β no cérebro.³⁰ No entanto, os inibidores de AChE só podem melhorar os sintomas cognitivos da DA por um certo período, mas não podem modificar o curso da doença.³¹

Outras abordagens terapêuticas vêm sendo estudadas, com a realização de estudos clínicos utilizando fármacos que inibem o acúmulo de proteína beta amiloide, mecanismos anti-tau, modificação de neurotransmissores, efeitos anti-neuroinflamatórios e neuroprotetores e potenciadores cognitivos.³¹

Ainda há uma carência por medicamentos eficazes ou modificadores da doença para a DA. Os eventos moleculares e clínicos, incluindo acúmulo de amiloide, neuroinflamação, acúmulo de tau, degeneração neural, declínio cognitivo e ocorrência de sintomas psicológicos comportamentais, desenvolvem-se juntamente com a progressão da DA. Os ensaios clínicos direcionados a esses eventos estão em avaliação. Como os ensaios de moléculas anti-amiloide falharam nos últimos anos, o foco das pesquisas tem sido direcionado para neuroproteção e antineuroinflamação.³¹

Os distúrbios progressivos crônicos geralmente requerem dois ou mais medicamentos para retardar efetivamente a progressão da doença. Nesse sentido, pesquisas com medicamentos com ações em múltiplos alvos vislumbram uma perspectiva de maior efetividade para o tratamento da doença.³¹

Moléculas híbridas, que exibem diferentes mecanismos de ação vem sendo estudadas, como é o caso de inibidores mistos de colinesterases e de canais de cálcio.³² Partindo da percepção que pacientes com DA apresentam uma perda significativa das sinapses colinérgicas e que alterações da homeostase do cálcio levam à morte neuronal em função de uma série de eventos, como apoptose e bioenergética mitocondrial alterada, acúmulo de fibrilas beta-amiloides (A β), hiperfosforilação da proteína Tau e plasticidade sináptica anormal¹⁵, e estas desordens ocorrem em eventos iniciais da patologia, pode-se afirmar que este é um campo de pesquisa promissor para o desenvolvimento de novos tratamentos.

Informações sobre o uso medicinal documentado e dados históricos de literatura para *Uncaria tomentosa*

A Unha-de-gato (*Uncaria tomentosa* (Wild.)) foi descrita pela primeira vez em 1830 e estudada pela primeira vez no Peru pelo biólogo alemão Brell em 1950.³³ A “Unha-de-gato” é utilizada por suas características anti-inflamatórias, principalmente. Possui efeitos benéficos no tratamento de amigdalites, artrite, sinusite, bursite, rinite e problemas digestivos, além de propriedades antimicrobianas e atua como protetor celular e antioxidante.

Em tribos peruanas (maior história de uso registrada: índios Asháninka) já usavam unha de gato como um agente antiinflamatório. Às vezes, “Unha-de-gato” costuma ser usada em combinação com outras ervas locais como chuchuhuasi (*Maytenus krukovii*) casca) para tratar a artrite. Uma espécie relacionada (*Uncaria guianensis*) foi usada na América do Sul para a cura de feridas, como um sedativo e para tratar doenças intestinais, mas não é considerada tão potente como a *Uncaria tomentosa*. A “Unha-de-gato” tem sido usada no Peru e na Europa desde o início de 1990 como um tratamento adjuvante

para câncer e AIDS, bem como outras doenças que alteram o sistema imunológico.³⁴⁻³⁵

Segundo alguns autores, pode ser utilizada contra os sintomas mais graves da dengue, mitigando a resposta inflamatória intensa induzida por citocinas.³⁶ A “Unha-de-gato” vem sendo estudada como adjuvante no tratamento de doenças como o câncer³⁷ e a SIDA³⁸, em razão de seu poder modulador do sistema imunológico e propõe-se seu uso inclusive em casos de SARS-COV-2.³⁹

A segurança de sua utilização em humanos é documentada. Em 2012, Farias e colaboradores ao acompanhar pacientes em tratamento de cólon retal, propuseram a utilização de *Uncaria tomentosa* como tratamento adjuvante para redução de eventos adversos da terapia. Os pacientes arrolados no estudo (43 indivíduos em tratamento quimioterápico com 5-Fluorouracila/leucovorin + oxaliplatina (FOLFOX4) foram divididos de forma randomizada em dois grupos, o primeiro, tratado com 100mg, três vezes ao dia, de extrato seco padronizado de unha-de-gato em conjunto ao tratamento antineoplásico, sendo comparado ao grupo controle, que recebeu somente o tratamento antineoplásico. O protocolo, com duração de 12 semanas, avaliou como desfechos clínicos medidas bioquímicas e celulares para identificar possíveis efeitos adversos e potencial antioxidante do tratamento, como hemograma, carbonilação de proteínas séricas, atividade das enzimas catalase e superóxido dismutase, peroxidação lipídica, níveis plasmáticos de IL-6 contagem de células CD3⁺, CD4⁺, e CD8⁺ e acompanhamento de eventos adversos. O tratamento não foi efetivo para a redução de efeitos adversos que acompanham o tratamento antineoplásico, entretanto, pode-se observar que não houve indução significativa de eventos adversos pelo extrato no grupo tratado, evidenciando a segurança de sua utilização, além de aumento na contagem de neutrófilos.⁴⁰

O mesmo resultado foi observado pelos autores posteriormente, ao avaliar o uso do mesmo esquema posológico de *U. tomentosa* de forma concomitante ao tratamento de pacientes com câncer de mama submetidos à ressecção completa, histologicamente diagnosticado com Carcinoma Ductal Invasivo - Estágio II. Os pacientes fizeram uso da terapia durante 6 ciclos de quimioterapia, de 21 dias cada, com os antineoplásicos Fluorouracila, Doxorrubicina e Ciclofosfamida. Como desfecho, foi observada redução na neutropenia e restauro de DNA celular (Araújo et al., 2012). Os autores destacaram que a *Uncaria tomentosa* permite a estimulação do sistema imunológico, aumentando a resistência a doenças quando o corpo se apresenta imunossuprimido devido ao estresse, desnutrição ou em função do uso de alguns medicamentos.³⁷

Princípios ativos

Três classes de compostos desempenham um papel importante na atividade da *U. tomentosa*. Esses compostos são os alcalóides glicosídeos de ácido quinovico e triterpenos polihidroxilados⁴², incluindo oxindol e indol alcalóides (0,15-4,60%), glicosídeos de ácido piroquinovico, ácidos orgânicos, proantocianidinas, esteróis e triterpenos polioxigenados.⁴¹⁻⁴²

O primeiro e o mais estudado é um grupo de alcalóides oxindólicos (rinocofilina, mitrafilina, isoteropodia A, pterodifina, isorincofilina, isomitrafalina), que demonstrou propriedades de estímulo imunitário e antileucêmico. Outro grupo de compostos, chamados glicósidos oxindólicos e triterpenos do ácido quinóico demonstraram ações anti-inflamatórias e antivirais.⁴³ Uma classe de compostos conhecidos, os fitosteróis (β -sitosterol, estigmastrol, campesterol isolados), que são encontrados na unha de gato, apresentam propriedades imunoestimulantes, anti-inflamatórias, anticancerígena e reparadora das células. A casca de *U. tomentosa* contém triterpenos polihidroxilado (saponinas triterpenoidicas) de efeitos anti-tumorais carcinoma-Ehrlich, esteróides (β -sitosterol, stigmastrol e campesterol) suaves inibidores da síntese do colesterol e anti-inflamatórios moderados, taninos para feridas e psoríase, 7-glicósidos do ácido quinóico (QAG's) com função anti-inflamatória.⁴³

Características farmacológicas

Atribui-se a *U. tomentosa* propriedades terapêuticas diversas, com destaque no presente artigo as atividades imunomodulatórias, anti-inflamatórias e anti-oxidantes⁴⁴⁻⁴⁵, que são atribuídas aos polifenóis e, principalmente, aos alcaloides.⁴⁶ Tais mecanismos vêm de encontro aos mecanismos envolvidos na patofisiologia da DA. Especialmente no espectro da modulação de mecanismos inflamatórios, existem intervenções baseadas em Fitoterapia que são sugeridas em literatura para o tratamento da DA com o uso de Unha-de-gato (*Uncária tomentosa* (Wild.) D.C.).

Atividade imunomodulatória

Estudos *in vitro* tem demonstrado que os alcaloides oxindólicos pentacíclicos são capazes de estimular as células do sistema imune, podendo aumentar sua atividade em até 50%, direcionando o uso da *U. tomentosa* como adjuvante no tratamento de doenças que impactam negativamente a imunidade.⁴⁷⁻⁴⁸ Cita-se também indução de maior atividade fagocítica, tanto de granulócitos quanto de macrófagos.⁴⁹

Outro estudo relatou efeitos imunoestimulantes de extratos de *U. tomentosa* por meio da produção de interleucina (IL) -1 e IL-6 por macrófagos alveolares de ratos. Os resultados indicaram que o tratamento com o extrato da planta promoveu uma estimulação dose-dependente na produção destas citocinas por macrófagos.⁵⁰

A atividade imunomoduladora da *U. tomentosa* também está relacionada com a capacidade de suprimir a síntese do TNF- α ⁵¹, o que pode, portanto, desencadear também uma atividade anti-inflamatória.

Atividade antioxidante

A alta concentração de flavonoides provavelmente está relacionada à atividade antioxidante da unha-de-gato. Algumas evidências sugerem a capacidade de neutralizar espécies reativas de oxigênio e, conseqüentemente, reduzir o estresse oxidativo no processo inflamatório e a peroxidação lipídica, exercendo ação reparadora celular.⁵²⁻⁵³

A ação antioxidante e anti-inflamatória de extrato de *U. tomentosa* foi caracterizada em estudos *in vitro*, inibindo a produção de radicais livres induzidos por LPS e, subsequente peroxidação lipídica de células inflamatórias (Sandoval et al., 2000). Extratos metanólicos da casca e da raiz também demonstraram capacidade neutralizante de radicais livres reduzindo a peroxidação lipídica e os danos ao DNA.⁵⁴

Atividade anti-inflamatória

Um experimento utilizando modelo clássico para inflamação em ratos (edema de pata induzido pela carragenina) mostrou a atividade anti-inflamatória de glicosídeos provenientes de extratos obtidos da casca da raiz da planta. A resposta inflamatória desencadeada pela carragenina foi reduzida em aproximadamente 70%⁵⁵, sendo este efeito atribuído aos glicosídeos do ácido quinóico.

Caballero e colaboradores (2008)⁵⁶ verificaram que a injeção intraperitoneal de um extrato aquoso inibiu a resposta de TNF- α e IL-6 ao desafio de lipopolissacarídeo (LPS), com retardo do crescimento de tumores primários e metástases em camundongos. Outros trabalhos reportaram também o efeito inibitório sobre NF- κ B *in vitro e in vivo*, sem a observação de efeitos citotóxicos, sugerindo que os efeitos antitumorais dos extratos da *U. tomentosa* estariam relacionados a efeitos inibitórios sobre células imunes responsáveis por eventos inflamatórios.⁵⁷

Em linhagens celulares de macrófagos de camundongos pré-tratados com baixas concentrações de um extrato da planta (1-1000 ng/mL ou 50 ng/mL), verificou-se uma redução dose-dependente nos níveis de TNF-alfa e PGE2 após estimulação dessas células pré-tratadas com lipopolissacarídeo (LPS), tendo sido atribuindo a este extrato atividade inibitória da expressão da ciclo-oxigenase 2 (COX-2).⁵⁸

Akesson e colaboradores⁵⁹ obtiveram evidências da inibição do NF- κ B em culturas de linfócitos de células submetidas ao tratamento com extrato de *U. tomentosa*. Considerando o papel central desempenhado por este fator ativador da transcrição na expressão de diversos genes de citocinas pró-inflamatórias, incluindo o TNF-alfa, a ação anti-inflamatória da planta pode ser atribuída a esse mecanismo.⁶⁰

Resultados similares foram observados em estudos *in vitro* em que se sugeriu que a *Uncaria tomentosa* apresenta a capacidade de inibir TNF-alfa mas permite a secreção de IL-1 β , o que pode permitir a ativação apropriada do sistema imune sem promover respostas sinérgicas. Além disso, pode modular a proliferação celular regulando o fator de transcrição NF- κ B.⁶¹ O mecanismo de ação proposto foi relacionado à ativação da subunidade p52 do NF- κ B, conforme demonstrado pelos estudos de ativação e inibição da subunidade, bem como pelo aumento da IL-1 e inibição da expressão do TNF-alfa. Também se verificou que a inibição da via clássica do NF- κ B, que resulta na diminuição da expressão do TNF-alfa pode bloquear a proliferação celular em altas doses de extrato.⁶¹

A utilização para tratamento adjuvante na infecção pelo vírus da Herpes simples é bem conhecida. O uso tópico do extrato de *Uncaria tomentosa* na forma de gel 50 mg/g como adjuvante no tratamento e controle das lesões orais e genitais decorrentes da infecção vem sendo utilizado com eficácia e segurança

em humanos.⁶² Neste caso, não seria uma ação direta, mas sim um efeito anti-inflamatório potente, induzido pela fração de alcaloides. TNF-alfa e IFN-alfa são significativamente reduzidos, modulando a expressão de IL-10, além de redução de TNF-alfa.⁶²

Evidências para a utilização de Unha-de-gato ou *Uncaria tomentosa* (Wild.) para o tratamento da DA

Em relação à DA, extratos hidroetanólicos demonstram atividade *in vitro* contra agregação de proteína A β , formação de placas senis (Snow et al., 2019) e melhora da memória.⁶³

Em modelos animais, a utilização de extratos de *U. Tomentosa* vem demonstrando efeitos animadores. Em 2019, Snow e colaboradores demonstraram as ações *in vitro* e *in vivo* de um determinado extrato de unha de gato, PTI-00703, obtido a partir de fontes peruanas. Além da potência evidenciada *in vitro* para inibição da formação de placas senis e agregação de proteína A β , modelos transgênicos tratados com o extrato PTI-777 apresentaram após 14 dias de tratamento com infusões no hipocampo e 30 dias de administração intraperitoneal uma redução significativa de formação destes marcadores para DA.⁶³

Xu e colaboradores⁶⁴ ao estudar ratos em que a DA foi mimetizada pela aplicação intracerebroventricular de estreptozocina, observaram que a administração de extratos hidroetanólicos por via intragástrica promoveram melhora de memória e aprendizado, sugerindo que os mecanismos envolvidos ocorreriam via inibição da proteína tau hiperfosforilada, a promoção da expressão de enzimas antioxidantes, a redução de citocinas pró-inflamatórias e pela ativação de Nrf2 mediada por Akt (Ser473)/GSK3 β (Ser9).

Em humanos, alguns estudos pré-clínicos e clínicos foram conduzidos com nutracêuticos e suplementos compostos pela unha-de-gato.

Quin e colaboradores em 2004⁶⁵ citaram os resultados de um estudo piloto utilizando um extrato de *Uncaria tomentosa* (PTI-00703) para o tratamento da DA, realizado no Oregon Aging and Alzheimer's Center com financiamento da Rexall, Inc. e a Fundação Dana. Quarenta sujeitos com DA leve foram randomizados para PTI-00703 ou placebo em uma dose de 350 mg três vezes ao dia. O período de tratamento foi de 1 ano. As medidas de desfecho clínico incluíram o exame do estado (MEEM) e Escala de avaliação da doença de Alzheimer (ADAS-cog). Foram mensuradas também as taxas de atrofia cerebral, a partir de exames de ressonância magnética cerebral e os níveis em líquido de proteína beta-amiloide e isoprostanos medidos no início do estudo, 3 meses e 12 meses. A população do estudo foi composta por 26 homens e 14 mulheres, divididos no grupo tratado, com idade média de 72 \pm 8 anos comparados ao grupo placebo composto por 20 sujeitos com 70 \pm 6 anos. De forma resumida, pode-se observar que a intervenção não conseguiu retardar a taxa de declínio clínico ou a taxa de atrofia cerebral nesta amostra de sujeitos com DA. Além disso, as medidas de proteína beta-amiloide não foram alteradas pelo extrato PTI-00703. Este estudo gerou dados preliminares abundantes para futuros ensaios clínicos que busquem resultados biológicos similares.⁶⁵

A utilização de um suplemento dietético contendo cerca de 25% de pó de casca da unha de gato, avaliado em estudo randomizado, duplo-cego controlado por placebo foi possível observar melhora na memória de curto prazo e na função executiva em indivíduos sem a patologia com idade entre 18 e 35 anos, após 6 semanas de tratamento oral.⁶⁶

Nos Estados Unidos, está disponibilizado comercialmente um produto chamado Percepta composto pelo extrato PTI-00703 de unha de gato e um extrato obtido a partir do chá oolong chamado MemorTea.⁶³ Em protocolos pré-clínicos ainda não publicados, os autores afirmaram que foram obtidos resultados promissores sobre as placas amiloides e envelados neurofibrilares.

Considerações Finais

No levantamento realizado, foram encontradas evidências para sugerir a inclusão da *Uncaria tomentosa* (Wild.) como possível terapêutica complementar no tratamento da DA. Indícios de propriedades interessantes como antioxidante, anti-inflamatória e imunomodulatória existem e devem ser explorados. Com base em estudos pré-clínicos, a unha-de-gato pode ser eficaz para a perda de memória e declínio cognitivo associado à DA, além de apresentar segurança de utilização conforme protocolos clínicos realizados previamente.

Como perspectivas futuras, pesquisas sobre os mecanismos biológicos e ensaios clínicos para determinação de eficácia e segurança a longo prazo em humanos são de alta importância para explorar o potencial medicinal da *Uncaria tomentosa* sobre a DA. Além disso, em decorrência de evidências de seus efeitos sobre a perda de memória e declínio cognitivo, sua utilização deve ser melhor explorada para aplicação como tratamento complementar as terapêuticas convencionais para a DA.

Agradecimento

Agradecemos ao ITMIT - Instituto Transdisciplinar de Medicina Integrativa e Tecnologia que apoia e incentiva questões de pesquisa de inovação, tecnologia e educação em saúde.

Referências

1. Sereniki AV, Frazão MAB. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, 30(1):1-17, 2008.
2. Smeltzer SC, Bare BG. As demências: demência por infarto e por Doença de Alzheimer. In: Smeltzer, S. C.; Bare, B. G. Tratado de enfermagem médico cirúrgica. 10.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 218-225.
3. Machado JCB. Doença de Alzheimer. In: Freitas EV, Py L, Neri AL, Cançado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM. Tratado de geriatria e gerontologia. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2002. p. 133-47.

4. Nitrini R, Bottino CMC, Albala C, Capuñay NSC, Ketzoian C, Rodriguez JLL, Maestre GE, Ramos-Cerqueira AT, Caramelli P. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics*; 21: 622-630, 2009.
5. Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front Aging Neurosci.*; 2:12, 2010.
6. Feter N, Leite JS, Caputo EL, Cardoso RK, Rombaldi AJ. Who are the people with Alzheimer's disease in Brazil? Findings from the Brazilian Longitudinal Study of Aging. *Rev Bras Epidemiol.*; 24:e210018, 2021.
7. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Squadrito F, Altavilla D, Bitto A. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev.*; 2017:8416763, 2017.
8. Poljsak B. Strategies for reducing or preventing the generation of oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.*; 2011:194586, 2011.
9. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet.*; 396(10248):413-446, 2020.
10. John OO, Amarachi IS, Chinazom AP, Adaeze E, Kale MB, Umare MD, Upananlawar AB. Phytotherapy: A promising approach for the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*; 2:100030, 2022.
11. Gregory J, Vengalasetti YV, Bredesen DE, Rao RV. Neuroprotective Herbs for the Management of Alzheimer's Disease. *Biomolecules*; 11(4):543, 2021.
12. Cummings JL. Treatment of Alzheimer's disease: current and future therapeutic approaches. *Rev. Neurol. Dis.*; 1(2): 60-69, 2004.
13. Goedert M, Spillantini M.G. A century of Alzheimer's disease. *Science*; 314: 777-781, 2006.
14. Racchi M, Mazzucchelli M, Porrello E, Lanni C, Govoni S. Acetylcholinesterase inhibitors: novel activities of old molecules. *Pharmacol. Res.*; 50(4): 441-451, 2004.
15. Ge M, Zhang J, Chen S, Huang Y, Chen W, He L, Zhang Y. Role of Calcium Homeostasis in Alzheimer's Disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.*; 18:487-498, 2022.
16. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*; 4:575-590, 2018.

17. Czapski GA, Strosznajder JB. Glutamate and GABA in Microglia-Neuron Cross-Talk in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.*; 22(21):11677, 2021.
18. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure: impact of diabetes on brain. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*; 1353: 60-71, 2015.
19. Komleva Y, Chernykh A, Lopatina O, Gorina Y, Lokteva I, Salmina A, Gollasch M. Inflamm-Aging and Brain Insulin Resistance: New Insights and Role of Life-style Strategies on Cognitive and Social Determinants in Aging and Neurodegeneration. *Front Neurosci.*; 14:618395, 2021.
20. Maynard S, Fang EF, Scheibye-Knudsen M, Croteau DL, Bohr VA. DNA Damage, DNA Repair, Aging, and Neurodegeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.*; 5(10): a025130, 2015.
21. Cenini G, Lloret A, Cascella R. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases: From a Mitochondrial Point of View. *Oxid Med Cell Longev.*; 9;2019:2105607, 2019.
22. Ionescu-Tucker A, Cotman CW. Emerging roles of oxidative stress in brain aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.*; 107:86-95, 2021.
23. Wang X, Michaelis EK. Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Front Aging Neurosci.*; 2:12, 2010.
24. Sellal F, Nieoullon A, Michel G, Michel BF, Lacomblez L, Geerts H, Delini Stula A, Bordet R, Bentué-Ferrer D, Allain H: Pharmacology of Alzheimer's Disease: Appraisal and Prospects. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*; 19: 229-245, 2005.
25. Caricati-Neto A, Abech D'Angelo LC, Reuter H, Jurkiewicz NH, Garcia AG, Jurkiewicz A. Enhancement of purinergic neurotransmission by galantamine and other acetylcholinesterase inhibitors in the rat vas deferens. *Eur. J. Pharmacol.*; 503(1-3): 191-201, 2004.
26. Farlow MR, Cummings JL. Effective Pharmacologic Management of Alzheimer's Disease. *The American Journal of Medicine*; 20(5): 388-397, 2007.
27. Thomas SJ, Grossberg GT. Memantine: a review of studies into its safety and efficacy in treating Alzheimer's disease and other dementias. *Clin. Interv. Aging*; 4: 367-77, 2009.
28. Arias E, Alés E, Gabilan NH, Cano-Abad MF, Villarroya M, García AG, López MG. Galantamine prevents apoptosis induced by beta-amyloid and thapsigargin: involvement of nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacol.*; 46(1): 103-114, 2004.

29. Lorrio S, Sobrado M, Arias E, Roda JM, Garcia AG, Lopez MG. Galantamine post ischemia provides neuroprotection and memory recovery against transient global cerebral ischemia in gerbils. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*; 322(2): 591–599, 2007.
30. Inestrosa NC, Álvarez A, Pérez CA, Moreno RD, Vicente M, Linker C, Casanueva OI, Soto C, Garrido J. Acetylcholinesterase accelerates assembly of amyloid-beta-peptides into Alzheimer's fibrils: possible role of the peripheral site of the enzyme. *Neuron*; 16(4): 881–891, 1996.
31. Huang LK, Chao SP, Hu CJ. Clinical trials of new drugs for Alzheimer disease. *J Biomed Sci.*;27(1):18, 2020.
32. Pereira JD, Caricati-Neto A, Miranda-Ferreira R, Smaili SS, Godinho RO, de los Rios C, León R, Villaroya M, Samadi A, Marco-Contelles J, Jurkiewicz NH, Garcia AG, Jurkiewicz A. Effects of novel tacripyrines ITH12117 and ITH12118 on rat vas deferens contractions, calcium transients and cholinesterase activity. *Eur J Pharmacol.*; 660(2-3):411-9, 2011.
33. Cabieses F. *The Saga of the Cat's Claw*. Via Lactera Editores, Lima 1994.
34. Kemper KJ. *Cat's Claw (Uncaria tomentosa)*. Longwood Herbal Task Force; 1-13, 1999.
35. Taylor L. *Herbal Secrets of the Rainforests*. 2nd ed. Sage Press, Inc., Austin, TX, USA 2002.
36. Reis SRIN, Valente LMM, Sampaio AL, Siani AC, Gandini M, Azeredo EL, D'Avila LA, Mazzei JL, Henriques MD, Kubelka CF. Immunomodulating and antiviral activities of *Uncaria tomentosa* on human monocytes infected with Dengue Virus-2. *International Immunopharmacology*; 8: 468-476, 2008.
37. Santos Araújo MdoC, Farias IL, Gutierrez J, Dalmora SL, Flores N, Farias J, de Cruz I, Chiesa J, Morsch VM, Chitolina Schetinger MR. *Uncaria tomentosa*-Adjuvant Treatment for Breast Cancer: Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.*; 2012:676984, 2012.
38. Valerio LG Jr, Gonzales GF. Toxicological Aspects of the South American Herbs *Cat's Claw (Uncaria tomentosa)* and *Maca (Lepidium meyenii)*. A Critical synopsis. *Toxicol. Rev.*; 24(1):11-35, 2005.
39. Yepes-Pérez AF, Herrera-Calderon O, Quintero-Saumeth J. *Uncaria tomentosa* (cat's claw): a promising herbal medicine against SARS-CoV-2/ACE-2 junction and SARS-CoV-2 spike protein based on molecular modeling. *J Biomol Struct Dyn.*;40(5):2227-2243, 2022.
40. Farias IL, Araújo MC, Farias JG, Rossato LV, Elsenbach LI, Dalmora SL, Flores NM, Durigon M, Cruz IB, Morsch VM, Schetinger MR. *Uncaria tomentosa* for Reducing Side Effects Caused by Chemotherapy in CRC Patients: Clinical Trial. *Evid Based Complement Alternat Med.*; 2012:892182, 2012.

41. Reis SRIN, Valente LMM, Sampaio AL, Siani AC, Gandini M, Azeredo EL, Kubelka CF. Immunomodulating and antiviral activities of *Uncaria tomentosa* on human monocytes infected with Dengue Virus-2. *International Immunopharmacology*; 8(3): 468–476, 2008.
42. Gonzales GF, Valerio LG Jr. Medicinal Plants from Peru: A Review of Plants as Potential Agents Against Cancer. *Anticancer Agents Med.; Chem.* 6(5):429-444, 2006.
43. Batiha GE-S, Magdy Beshbishy A, Wasef L, Elewa YHA, Abd El-Hack ME, Taha AE, Al-Sagheer AA, Devkota HP, Tufarelli V. *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Schult.) DC.: A Review on Chemical Constituents and Biological Activities. *Applied Sciences.*; 10(8):2668, 2020.
44. Ramirez E. Curso introducción a la etnobotánica. Lima: Universidad Cayetano Heredia Facultad de Ciencias y Filosofía, 1992. 10 p.
45. Gonçalves C, Dinis T, Batista MT. Antioxidant properties of proanthocyanidins of *Uncaria tomentosa* bark decoction: a mechanism for anti-inflammatory activity. *Phytochemistry*; 66(1): 89-98, 2005.
46. Simões ERB, Machado RR, Pessoa CDO, Marques LGA. O potencial fitoterapêutico da *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. Rubiaceae: monitoramento científico e tecnológico. *Revista Fitos*; 16(Supl.2): 193-205, 2022.
47. Winkler C, Wirleitner B, Schoeroecksadel 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*; 70(3): 205-210, 2004.
48. Wilson SD, Mundson AE, Meade BJ. Assessment of the functional integrity of the humoral immune response: The plaque-forming cell assay and the enzyme-linked immunosorbent assay. *Methods: A Companion to Methods in Enzymology*; 19: 3-7, 1999.
49. Keplinger K, Laus G, Wurm M, Dierich MP, Teppner H. *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. - Ethnomedicinal use and new pharmacological, toxicological and botanical results. *Journal of Ethnopharmacology*; 64(1): 23-24, 1999.
50. Lemaire I, Assinnewe V, Cano P, Awang DVC, Arnason JT. Stimulation of interleukin-1 and 6 production in alveolar macrophages by the neotropical liana *Uncaria tomentosa* (Uña de Gato). *Journal of Ethnopharmacology*; 64(2): 109- 115, 1999.
51. Sandoval M, Okuhama NN, Zhang XJ, Condezo LA, Lao J, Angeles FM, Musah RA, Miller MJS. Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content. *Phytomedicine*; 9(4): 325-337, 2002.

52. Cerri R. New quinóvico acid glycosides from *Uncaria tomentosa*. *Journal of Natural Products*; 51(2) 257-261, 1988.
53. Williams JE. Review of antiviral and immunomodulating properties of plants of the Peruvian rainforest with a particular emphasis on *Una de Gato* and *Sangre de Grado*. *Alternative Medicine Review*; 6(6): 567-579, 2001.
54. Desmachelier C, Mongelli E, Coussio J, Ciccía G. Evaluation of the in vitro antioxidant activity in extracts of *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. *Phytotherapy Research*; 11(3): 254-256, 1997.
55. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P, Varoni EM, Dini L, Panzarini E, Rajkovic J, Tsouh Fokou PV, Azzini E, Peluso I, Prakash Mishra A, Nigam M, El Rayess Y, Beyrouthy ME, Polito L, Iriti M, Martins N, Martorell M, Docea AO, Setzer WN, Calina D, Cho WC, Sharifi-Rad J. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol.*; 11:694, 2020.
56. Caballero M, Arsenak M, Abad MJ, I.M. C, Taylor P. Effect of plant extracts on B16-BL6 melanoma cell growth and metastasis in C57BL/6 mice. *Acta Cient Venez*; 55(7-8): 21-27, 2005.
57. Fazio AL, Ballén D, Cesari IM, Abad MJ, Miriam A, Peter T. An ethanolic extract of *Uncaria tomentosa* reduces inflammation and B16-BL6 melanoma growth in C57BL/6 mice. *Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromaticas*; 7(4): 217-224, 2008.
58. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.*; 20(9):689-709, 2021.
59. Akesson C, Lindgren H, Pero RW, Leanderson T, Ivars F. An extract of *Uncaria tomentosa* inhibiting cell division and NF-kappa B activity without inducing cell death. *Int Immunopharmacol.*; 3(13-14):1889-900, 2003.
60. Snow AD, Castillo GM, Nguyen BP et al. The Amazon rain forest plant *Uncaria tomentosa* (cat's claw) and its specific proanthocyanidin constituents are potent inhibitors and reducers of both brain plaques and tangles. *Sci Rep*; 9: 561, 2019.
61. Allen-Hall L, Arnason JT, Cano P, Lafrenie RM. *Uncaria tomentosa* acts as a potent TNF-alpha inhibitor through NF-kappaB. *J Ethnopharmacol.*;127(3):685-93, 2010.
62. Gama CRB, Passos MDL, Varella R, Lasmar R, Gama GF, Oliveira L, JGL Daher, Passos MRL, Geller M. Avaliação clínica da *uncaria tomentosa* no tratamento e controle de lesões decorrentes de Infecção pelo vírus herpes simplex / Clinical evaluation of *uncaria tomentosa* in the treatment and control of lesions caused by herpes simplex infection. *DST - Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*; 22(4): 215-221, 2010.

63. Snow AD, Cummings JA, Tanzi RE et al. In vitro comparison of major memory-support dietary supplements for their effectiveness in reduction/inhibition of beta-amyloid protein fibrils and tau protein tangles: key primary targets for memory loss. *Sci Rep*; 11: 3001, 2021.

64. Gregory J, Vengalasetti YV, Bredesen DE, Rao RV. Neuroprotective Herbs for the Management of Alzheimer's Disease. *Biomolecules*; 11(4):543, 2021.

65. Quinn J, Kaye J, Montine T, Robert Stackman R. Phytochemicals in Alzheimer Disease: The Development of Clinical Trials, *Pharmaceutical Biology*; 42(sup1): 64-73, 2004.

66. Solomon TM, Leech J, deBros GB, Murphy CA, Budson AE, Vassey EA, Solomon PR. A randomized, double-blind, placebo controlled, parallel group, efficacy study of alpha BRAIN® administered orally. *Human Psychopharm. Clinical & Exp.*; 31:135-143, 2015.