

A *UNCARIA TOMENTOSA* COMO PERSPECTIVA TERAPÊUTICA NO ENVELHECIMENTO HUMANO

Emilly Rennale Freitas de Melo ¹
Saulo Rios Mariz ²

RESUMO

A atividade terapêutica da *Uncaria tomentosa* tem se destacado como promissora em distintos aspectos, uma vez que estudos científicos recentes relatam sua ampla variedade de atividades biológicas, como propriedades imunomoduladoras, efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, cardiovasculares, cognitivos, protetores contra o câncer, entre outros. Desse modo, a presente revisão possui como objetivo analisar a perspectiva terapêutica da *Uncaria tomentosa* para revigorar e tratar o organismo da pessoa idosa, focando na sua atuação no sistema imunológico, no combate à inflamação e nos distúrbios mais prevalentes da população idosa, como os cardiovasculares, os metabólicos (Diabetes Mellitus), os cognitivos (doença de Alzheimer) e o câncer. A metodologia foi composta de buscas por artigos publicados em fontes como a Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), o Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e o Centro Latino-Americano e do Caribe de Ciências da Saúde (LILACS); seguida de uma investigação literária manual, obtendo-se 19 referências. Como resultados, evidenciou-se atuações promissoras da *Uncaria tomentosa* na estimulação do sistema imunológico, no combate à inflamação e ao câncer, além de apresentar papel importante nos quadros cardiovasculares, no Diabetes Mellitus e nos distúrbios cognitivos, com destaque para a doença de Alzheimer. É digno de nota que a maioria dos trabalhos sobre o tema, até o momento, foram realizados em animais, de forma que se deve evidenciar a necessidade de estímulo à realização de estudos futuros em seres humanos para que o uso dessa espécie, nas suas várias potencialidades terapêuticas, seja cientificamente validado.

Palavras-chave: *Uncaria tomentosa*, idoso, fitoterapia.

INTRODUÇÃO

O processo de envelhecimento humano é um campo de ação singular por apresentar particularidades cada vez mais desafiadoras à medida que a expectativa de vida da população aumenta. Assim, a busca por práticas clínicas e terapêuticas específicas para a terceira idade tem se tornado foco para auxiliar tanto nos aspectos fisiológicos envolvidos, como também no combate às patologias mais recorrentes nessa faixa etária.

O envelhecimento humano é caracterizado pela fragilidade fisiológica, em destaque para a imunidade. Com a idade progressiva, o sistema imunológico e a propensão para

¹ Graduanda em Medicina. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Voluntária no Programa de Educação Tutorial – Conexões de Saberes / Fitoterapia (PET Fitoterapia). emilly.melo@ee.ufcg.edu.br;

² Docente dos Cursos de Enfermagem e Medicina – CCBS-UFCG. Tutor do PET– Fitoterapia (UFCG). Doutor em Farmacologia (UFPB), sjmariz22@hotmail.com.

anormalidades da imunidade se altera fundamentalmente, sendo a idade associada a declínios na imunidade adaptativa e inata (FUENTES, 2017, p.285). Esse é um processo de remodelação imune chamado de “imunosenescência”, em que ocorre declínio das respostas imunes com a idade, constituída por elevações, diminuições, e respostas imunes desreguladas, levando a consequências mais graves de infecções bacterianas e virais, e respostas reduzidas à vacinação, como também se relaciona à maior frequência dessas infecções, de câncer e de doenças autoimunes nos idosos (FUENTES 2017, p.286). Nesse contexto, tem-se ainda que os indivíduos idosos geralmente apresentam inflamação crônica de baixo nível, provavelmente como consequência da exposição a antígenos combinada com baixa função imunológica, aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias por células T de memória senescentes e por macrófagos. (CAMPOS, 2014, p.299)

Além disso, diversas patologias se tornam mais comuns e complicadas nessa fase da vida, como distúrbios cardiovasculares e cognitivos. As doenças cardiovasculares continuam a ser a causa mais comum de morte de idosos, embora as taxas de mortalidade tenham caído nos últimos 20 anos (JAUL, 2017, p.2). Essa categoria inclui infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e arritmia, distúrbios que estão relacionados à remodelação cardíaca normal no envelhecimento e à rigidez vascular, fatores esses que podem ser agravados pela aterosclerose – um quadro intimamente relacionado com uma exacerbação inflamatória. Já a questão cognitiva fisiológica associa-se a uma leve perda de memória a curto prazo, dificuldade em encontrar palavras e velocidade de processamento mais lenta, em que fatores genéticos e sociais (como educação e ocupação) podem ser protetores (JAUL, 2017, p.4). Enquanto que, patologicamente, a demência apresenta taxas que se elevam com a idade e, atualmente, as taxas de mortalidade por doença de Alzheimer têm aumentado, enquanto as taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares vêm caindo (HAUSER, 2017, p.311).

Nesse cenário preocupante, a atividade terapêutica da *Uncaria tomentosa*, uma trepadeira lenhosa natural da Floresta Amazônica conhecida como “unha de gato”, tem se destacado como promissora em distintos aspectos, uma vez que vários estudos científicos recentes relatam uma ampla variedade de atividades biológicas relacionadas ao seu uso fitoterápico (SNOW, 2019, p.3), efeitos que podem ser considerados terapêuticos para diversas enfermidades comuns entre idosos.

Desse modo, a presente revisão bibliográfica foi realizada a partir de pesquisas em bases de dados por artigos e textos dos últimos oito anos, com o objetivo de analisar a

perspectiva terapêutica da *Uncaria tomentosa* para revigorar e tratar o organismo da pessoa idosa, focando na sua atuação no sistema imunológico, no combate à inflamação e nos distúrbios mais prevalentes nos idosos, fundamentado na justificativa da necessidade de se buscar estudos científicos sobre os efeitos terapêuticos e riscos toxicológicos da unha de gato em enfermidades comuns entre idosos, e de analisar esses estudos quanto à sua robustez metodológica, a fim de que se possa caminhar rumo a uma conclusão sobre o potencial terapêutico dessa espécie em Geriatria.

Discutiu-se, assim, como as propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, imunomoduladoras e antioxidantes da *U. tomentosa* podem atuar em diversas vias no organismo em envelhecimento, abordando resultados específicos conforme diferentes patologias, como inflamatórias (Artrite Reumatoide), cardiovasculares, neoplásicas, metabólicas (Diabetes Mellitus) e cognitivas (doença de Alzheimer).

Portanto, a *U. tomentosa* tem um vasto potencial de aplicabilidades terapêuticas para os mais velhos, abrangendo diversas áreas clínicas. Contudo, é de suma importância reiterar o estabelecimento de novos estudos para melhor compreensão da sua atuação nos seres humanos, a fim de legitimar seu uso cientificamente.

METODOLOGIA

Este estudo compreende uma revisão bibliográfica da literatura, de caráter exploratório e abordagem qualitativa. Foram realizadas buscas por artigos publicados nas plataformas da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed), do Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e do Centro Latino-Americano e do Caribe de Ciências da Saúde (LILACS), utilizando-se como palavra-chave *Uncaria tomentosa*, com os filtros: publicação nos últimos oito anos (2011-2019), nos idiomas inglês, espanhol ou português e fundamentados em estudos em humanos ou em animais sobre as propriedades terapêuticas e/ou tóxicas da espécie vegetal em estudo. Assim, 50 artigos foram encontrados e, após a análise dos títulos, dos resumos e das metodologias utilizadas, 8 foram escolhidos para compor este trabalho.

Em seguida, foram feitas pesquisas literárias manuais nesses mesmos bancos de dados e em fontes secundárias, amparadas pelas palavras-chave: *immune system, senescence, cancer mechanisms, rheumatoid arthritis, cardiovascular disease, diabetes, cognitive impairment e Alzheimer*, focando nos resultados mais recentes (últimos cinco anos), de modo que 11

materiais, dentre artigos e livros, foram selecionados para integrar esta revisão. Portanto, a partir desse processo, somam-se as 19 referências bibliográficas indexadas.

DESENVOLVIMENTO

A *Uncaria tomentosa*, também conhecida como “unha de gato” no Brasil, é uma trepadeira lenhosa que cresce lentamente na Floresta Amazônica. A videira é referida como “unha de gato” em virtude de seus espinhos distintos que se projetam da base de suas folhas. Essa planta pode levar vinte anos para atingir a maturidade e pode crescer mais de 100 metros de comprimento, uma vez que se envolve em torno das árvores nativas. A casca da unha de gato é colhida para fins de extração e vendida como pacotes de cascas. É encontrada em abundância no sopé da Floresta Amazônica em elevações de 2.000 a 8.000 pés. Existem cerca de 34 espécies de *Uncaria*, sendo a *Uncaria tomentosa* a espécie mais comum (SNOW, 2019, p.3).

Tribos peruanas usam esse fitoterápico para o tratamento de muitas doenças, como artrite e outras desordens inflamatórias. São considerados seus componentes ativos polifenóis (flavonoides, proantocianidinas e taninas), esteróis e alcaloides. Dentre seus alcaloides, a mitrafilina é considerada o principal presente nessa planta e pode ser, pelo menos parcialmente, responsável pela atividade anti-inflamatória de extratos de casca de *Uncaria* (PATIDAR, 2014, p. 3534). Entretanto, informações farmacológicas hodiernas têm indicado que essa atividade biológica é resultado da ação sinérgica de diferentes compostos presentes nessa espécie (CASTILHOS, 2015, p.3).

Ademais, a atividade antimicrobiana da *U. tomentosa* também tem se mostrado significativamente relevante. Os compostos fenólicos são reconhecidos como agentes antimicrobianos. Alguns desses, como os ácidos hidroxibenzoico e hidroxicinâmico, apresentaram efeitos antimicrobianos para *Salmonella*. Semelhantemente, flavonoides monoméricos foram capazes de inibir o crescimento de bactérias patogênicas como *Clostridium perfringens*, *C. difficile*, *Bacteriodes spp.*, enquanto bactérias probióticas *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* pareceram ser menos sensíveis (NAVARRO-HOYOS, 2017, p.2). No caso das proantocianidinas, tem-se descrito que uma administração prolongada desses compostos produziu uma alteração na população em direção às espécies Gram-negativas (*Enterobacteriaceae* e *Bacteriodes*), indicando uma susceptibilidade de bactérias

Gram-positivas de serem inibidas por polifenóis de alto peso molecular (CASTILHOS, 2015, p.4).

Essas, adicionalmente a várias outras propriedades da *U. tomentosa*, a evidenciaram para o tratamento de diversas doenças, muitas das quais são recorrentes nos idosos, como a artrite reumatoide, a doença arteriosclerótica, o mal de Alzheimer e as neoplasias, em virtude de alterações particulares do organismo em envelhecimento.

Primeiramente, é de suma importância ressaltar as modificações imunológicas com o avanço da idade. Nesse cenário, o corpo se torna incapaz de se defender de patógenos, de forma que evidências clínicas indicam que respostas imunes contra antígenos de memória podem ainda ser conservadas o suficiente, mas a capacidade de montar respostas imunes contra novos antígenos (imunidade adaptativa) declina significativamente (FUENTES, 2017, p.286). As respostas imunes a novos antígenos dependem da disponibilidade de células T virgens, assim, a involução tímica relacionada à idade, com depleção do desenvolvimento dos tímócitos e das células tímicas epiteliais de suporte, conduzindo à perda da arquitetura tímica e conseqüente diminuição da produção tímica do reservatório de células T CD8+, estabelece uma situação em que o corpo praticamente fica desprovido de células T virgens e, dessa forma, mais propenso a uma variedade de doenças infecciosas e não infecciosas (MARTINEZ, 2015, p.273).

Nesse cenário, propicia-se também o desenvolvimento de câncer, uma vez que as células T CD8+ citotóxicas são fundamentais na imunidade antitumoral, e essa incapacidade fisiológica do idoso, em associação com os mecanismos das neoplasias em escapar da vigilância imune, como pela diminuição da expressão de componentes de membrana, reitera como o organismo em envelhecimento é um local favorável para o estabelecimento desses quadros (MILLER, 2015, p.440).

Além disso, na senescência, a atividade antioxidante está diminuída e, inclusive, estudos demonstraram que telômeros encurtam com a idade em macrófagos levando a um decréscimo do fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), de forma que macrófagos de camundongos envelhecidos apresentaram maior suscetibilidade a oxidantes e uma acumulação de intracelular espécies que reagem ao oxigênio (FUENTES, 2017, p.290).

Essa minimização da regulação imunológica e antioxidante relaciona-se diretamente, também, com a ineficácia no combate dos significativos níveis inflamatórios crônicos que

curtam com doenças recorrentes nas pessoas de idade avançada, como na artrite reumatoide, na doença cardiovascular, no diabetes e nos distúrbios cognitivos (JAUL, 2017, p.3).

Inicialmente, quanto à artrite reumatoide, tem-se que a prevalência aumenta com a idade, estimando-se que ocorra em até 2,2% da população acima de 55 anos (HORIUCHI, 2015, p.491). Trata-se de uma patologia sistêmica autoimune essencialmente inflamatória, em que, pela ação desregulada de células B e T, ocorre uma liberação de anticorpos e citocinas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e interleucinas, desencadeando uma resposta inflamatória exacerbada nas articulações (CASTILHOS, 2015, p.2).

Nas cardiopatias, principais causas de morte nos adultos de maior idade, a aterosclerose causa inflamação e alterações vasculares, aumentando do risco de eventos cardíacos, cerebrovasculares, vasculares periféricos e comprometimento cognitivo (JAUL, 2017, p.2).

Quanto ao Diabetes Mellitus (DM), tem-se que suas taxas aumentam à medida que as populações envelhecem e se tornam mais obesas. A prevalência do diabetes entre adultos idosos americanos pode aumentar mais de 400% até 2050 (JAUL, 2017, p.4). Somado a isso, o diabetes continua sendo um forte fator de risco para a doença cardiovascular aos 85 anos (CHATTERJEE, 2017, p.2239). A fisiopatologia desse quadro expõe um estado de inflamação crônica associado à obesidade, com repercussões sistêmicas, o qual se intensifica no envelhecimento, de forma que foi repetidamente reportado em associação à resistência insulínica hepática, em que a hipertrofia dos adipócitos acarreta numa lipólise e esterificação lipídica prejudicadas, as quais levam a um aumento dos níveis plasmáticos de ácidos graxos, com uma redução na capacidade de tamponamento desses e acúmulo imediato de gordura ectópica (ARAÚJO, 2018, p.3).

Finalmente, tem-se o declínio cognitivo como uma das ocorrências mais alarmantes do envelhecimento. Leve perda de memória a curto prazo, dificuldade em encontrar palavras e velocidade de processamento mais lenta são partes normais do envelhecimento que perceptível aos 85 anos (JAUL, 2017, p.4). O envelhecimento cerebral não acontece em uma taxa uniforme e fatores genéticos e sociais (como educação e ocupação) podem ser protetores. O envelhecimento cognitivo normal não leva à demência, embora suas taxas aumentem com a idade (HAUSER, 2017, p.310). A mortalidade por doença de Alzheimer têm aumentado, enquanto a por doenças cardiovasculares vêm caindo (JAUL, 2017, p.4). Em ambas essas situações, demonstrou-se um acúmulo de proteína beta-amiloide contendo “placas” e da

proteína tau em “emaranhados” contribuindo diretamente para a aceleração da perda de memória e do declínio cognitivo (SNOW, 2019, p.3).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em primeira análise, destaca-se a pertinência da ação da *U. tomentosa* no sistema imune do idoso, singularmente insuficiente. A avaliação de atividades biológicas das proantocianidinas da *U. tomentosa* mostraram evidências sobre a relação entre os teores dessa substância e o efeito antimicrobiano contra *Staphylococcus aureus*, patógenos respiratórios de *Enterococcus faecalis* e *Pseudomonas aeruginosa*, e citotoxicidade *in vitro*, com alta seletividade para as linhagens celulares de adenocarcinoma do cólon, atribuídas ao conteúdo de dímeros de propelargonidina (NAVARRO, 2018, p.2). Nesse sentido, esse tipo de ação potencializadora é pertinente no contexto da maior idade, uma vez que ambos os mecanismos de resposta associados ao sistema imunológico (inato e adaptativo) estão minimizados, propiciando maior susceptibilidade a infecções (FUENTES, 2017, p.287).

Nesse cenário, é válido destacar que o extrato de *U. tomentosa* aumentou a celularidade da polpa branca esplênica e da medula tímica, como também aumentou o número de linfócitos T auxiliares e linfócitos B, sendo observado um grande efeito estimulador na viabilidade dos linfócitos em estudos com ratos (DOMINGUES, 2011, p.1228). Assim, tem-se uma ação direta desse fitoterápico na resposta adaptativa - fisiologicamente diminuída no idoso.

No câncer, é interessante aludir que a resposta ao tratamento depende mais do estado funcional que da idade (JAUL, 2017, p.3). Dessa forma, resultados de pesquisas mostraram que essa planta possui imunomoduladores bioativos como seus principais constituintes, produzindo efeitos anticancerígenos importantes, de forma a já serem estudados para potencial aplicabilidade no tratamento do câncer de mama via propriedades anti-inflamatórias e de ativação linfocitária (BARAYA, 2017, p.780).

A capacidade antioxidante da *U. tomentosa* também foi documentada, de forma que extratos aquosos e etanólicos de *U. tomentosa* indicaram atividade antioxidante *in vitro* e outras atividades biológicas, como efeitos importantes nas células sanguíneas mononucleares com extratos de etanol a 95%, sobretudo com materiais derivados de suas folhas, os quais foram considerados mais adequados para uso na elaboração e padronização de extratos fenólicos com potenciais aplicações na indústria farmacêutica (NAVARRO, 2018, p.16).

Verificou-se que a ação anti-inflamatória da *U. tomentosa* é proveniente de uma vasta quantidade de metabólitos secundários, como glicósidos de ácido quinóico, polifenóis e alcaloides oxindólicos tetracíclicos ou pentacíclicos, como pteropodina, isopteropodina, especiofilina, uncarina, mitrafilina e isomitrafilina, os quais foram capazes de impedir a liberação do TNF- α em 50% quando administrado oralmente (30 mg/kg por 3 dias) em roedores. Também foram eficientes em inibir cerca de 70% da liberação das interleucinas 1 α e 1 β , em resultados comparáveis com a dexametasona (ROJAS-DURAN, 2012, p.802). Esse dado pode ter implicações espetaculares no tratamento de importantes doenças imunológicas presentes na população idosa, como a artrite reumatoide e a osteoartrite, uma vez que suas patologias envolvem o papel crucial do TNF- α e o da IL-1 β para seu agravamento e progressão (SMOLEN, 2016, p.2225).

Assim, a *U. tomentosa* possui perspectivas promissoras em diversas outras patologias cujo componente inflamatório é central, como na doença cardíaca coronariana (DCC), em que evidências emergentes apoiam a hipótese de que o direcionamento de proteínas ou vias inflamatórias específicas, como as que envolvem a IL-1 e o TNF- α , pode ser eficaz na redução do risco de eventos cardiovasculares (GOLIA, 2014, p.3).

Ademais, a ação desses compostos anti-inflamatórios tem entrado em foco no combate do diabetes, de modo que já existem estudos que apresentam o potencial papel da *U. tomentosa* nesse contexto. Dessa maneira, constatou-se que a *U. tomentosa* reduziu a glicemia de jejum, melhorou a homeostase da glicose sanguínea e os níveis de resistência à insulina de roedores obesos (ARAÚJO, 2018, p.3). Além disso, a *U. tomentosa*, por meio de compostos fenólicos, combateu o estresse oxidativo do fígado, fator relacionado a sua resistência à insulina, prevenindo que radicais livres danificassem o ácido desoxirribonucleico (DNA) hepático, normalizando os valores das enzimas hepáticas e melhorando o perfil lipídico (ELGAWISH, 2018, p.4).

No envelhecimento, por fim, deve-se considerar o declínio cognitivo tanto fisiológico, como patológico (doença de Alzheimer). Em ambos, tem-se que a ação da *U. tomentosa* seria pertinente, uma vez que essa planta foi identificada como um potente inibidor e redutor de fibrilas beta-amiloides (o principal componente das "placas") e filamentos helicoidais emparelhados com proteína tau (o principal componente dos "emaranhados") (SNOW, 2019, p.3). A *U. tomentosa* demonstrou tanto a capacidade de prevenir a formação/agregação, como a de desagregar fibrilas A β pré-formadas e proteínas tau emaranhadas. A desagregação/dissolução das fibrilas A β ocorreu quase instantaneamente quando os

compostos e fibrilas A β foram misturados, como mostrado por uma variedade de métodos, incluindo Tioflavina T fluorometria, coloração vermelho Congo, fluorescência de Tioflavina S e microscopia eletrônica. Proantocianidinas específicas foram identificadas como componentes polifenólicos da planta que possuem atividade inibitória tanto para as placas, como para os emaranhados (SNOW, 2019, p.4). Assim, tem-se que a *U. tomentosa*, ao atuar impedindo esses processos, é uma alternativa possível tanto para o tratamento da demência, como também para a profilaxia e fortalecimento mental do idoso.

Essas ações melhoraram a memória de curto prazo em camundongos jovens e idosos, além de otimizar os níveis inflamatórios cerebrais ao evidenciar a redução na astrocitose e gliose nesses animais. A capacidade de compostos da *U. tomentosa* de atravessar rapidamente a barreira hematoencefálica também foi verificada, destacando o potencial avanço para o tratamento do envelhecimento cerebral normal e o da doença de Alzheimer (SNOW, 2018, p.4).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Evidenciou-se, portanto, que a *U. tomentosa* é um fitoterápico de inestimável valor terapêutico, sobretudo, no contexto das pessoas idosas, em virtude das mudanças particulares que esse grupo desenvolve no processo de envelhecimento. Assim, verificou-se que a *U. tomentosa* estimula o sistema imunológico, combatendo infecções, ao ter propriedades antimicrobianas, imunomoduladoras e antioxidantes. Nesse cenário, também foi apresentado sua ação contra o câncer, com estudos iniciais de sua aplicabilidade no tratamento do câncer de mama e do adenocarcinoma de cólon. Ademais, foi de grande destaque a sua atividade anti-inflamatória, salientando a promissora aplicabilidade dessa planta na atenuação da inflamação crônica do idoso e no tratamento de doenças de caráter inflamatório recorrentes nessa faixa etária, como a artrite reumatoide, a osteoartrite e, inclusive, distúrbios cardiovasculares pela inflamação ser fator essencial na doença cardíaca coronariana.

Essa planta medicinal também mostrou relevância no Diabetes Mellitus ao reduzir a glicemia de jejum, melhorar a homeostase da glicose sanguínea, os níveis de resistência à insulina e o perfil lipídico em roedores. Além disso, a *U. tomentosa* mostrou uma atuação inovadora na abordagem do declínio cognitivo do idoso, tanto nos processos patológicos como fisiológicos, ressaltando, inclusive, a sua capacidade de prevenção, o que reitera como esse fitoterápico tem um futuro esperançoso no tratamento da doença de Alzheimer.

A *U. tomentosa*, portanto, apresenta um potencial grandioso de aplicabilidades terapêuticas no idoso. Contudo, é digno de nota que a grande maioria dos trabalhos até o momento desenvolvidos, como também aqui apresentados, foram realizados ainda em animais (principalmente roedores), de maneira que, pelas evidências já levantadas, mostra-se pertinente a necessidade de estímulo à realização de estudos em seres humanos, a fim de avaliar as repercussões da administração desse fitoterápico, preenchendo a lacuna para que o uso dessa espécie, nas suas várias potencialidades terapêuticas, seja cientificamente validado.

REFERÊNCIAS

- 1 – FUENTES, Eduardo *et al.* Immune System Dysfunction in the Elderly. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, n. 89, p. 285-299, 2016;
- 2 – CAMPOS, Carmem *et al.* Proinflammatory status influences NK cells subsets in the elderly. **Immunology Letters**, v.162, p. 298-302, 2014;
- 3 – JAUL, Efraim. BARRON, Jeremy. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health implications for the 85 Years Old and Over Population. **Front. Public Health**, v. 5, 2017;
- 4 – HAUSER, Stephen L. JOSEPHSON, Andrew S. **Harrison's Neurology in Clinical Medicine**. 4ª edição. McGraw-Hill Education, 2017.
- 5 – SNOW, Alan D. *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. **Nature Scientific Reports**, v.9, 2019;
- 6 – PATIDAR, A. *et al.* A review of on advantages of natural analgesics over conventional synthetic analgesics. **Int J Pharm Life Sci**, v. 5, p. 3534–3539, 2014;
- 7 – CASTILHOS, Lívia G. *et al.* Effect of *Uncaria tomentosa* extract on purinergic enzyme activities in lymphocytes of rats submitted to experimental adjuvant arthritis model. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, n. 15, 2015;
- 8 – NAVARRO-HOYOS, Mirtha *et al.* Proanthocyanidin Characterization and Bioactivity of Extracts from Different Parts of *Uncaria tomentosa* L. (Cat's Claw). **Antioxidants**, v.6, 2017;
- 9 – MARTINEZ, Sara. *et al.* WNT Signaling Suppression in the Senescent Human Thymus. **Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 70, p. 273-281, 2015;
- 10 – MILLER, J.F. SADELAIN, M. The journey from discoveries in fundamental immunology to cancer immunotherapy. **Cancer Cell**, v. 27, p. 439-449, 2015;
- 11 – HORIUCHI, A. C. *et al.* Artrite reumatoide do idoso e do jovem. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 491-494, 2017;

- 12 – CHATTERJEE, Sudesna *et al.* Type 2 diabetes. **The Lancet**, v. 389, p. 2239-2251, 2017;
- 13 – ARAÚJO, Layanne C.C. *et al.* *Uncaria tomentosa* improves insulin sensitivity and inflammation in experimental NAFLD. **Nature Scientific Reports**, v.8, 2018;
- 14 – DOMINGUES, Alexandre *et al.* *Uncaria tomentosa* Aqueous-ethanol Extract Triggers an Immunomodulation toward a Th2 Cytokine Profile. **Phytother**, v. 25, p. 1229-1235, 2011;
- 15 – BARAYA, Y.S. *et al.* The Immunomodulatory Potential of Selected Bioactive Plant-Based Compounds in Breast Cancer: A Review. **Anticancer Agents Med Chem**, v. 17, p. 770-783, 2017;
- 16 – ROJAS-DURAN, R. *et al.* Anti-inflammatory activity of Mitraphylline isolated from *Uncaria tomentosa* bark. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 143, p. 801-804, 2012;
- 17 – SMOLEN, J.S. *et al.* Rheumatoid arthritis. **The Lancet**, v. 388, p. 2023-2038, 2016;
- 18 – GOLIA, Enrica *et al.* Inflammation and Cardiovascular Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Target. **Curr Atheroscler Rep**, v. 16, 2014;
- 19 – EGALWISH, Rania Abdelrahman *et al.* Hepatoprotective activity of *Uncaria tomentosa* extract against sub-chronic exposure to fipronil in male rats. **Environ Sci Pollut Res**, v. 26, p. 199-207, 2019.