

Título

Avaliação de dor e qualidade de vida com uso de *Uncaria Tomentosa* (unha de gato) em pacientes com endometriose

Evaluation of pain and quality of life using *Uncaria Tomentosa* (cat's claw) in patients with endometriosis

Autores

Beatriz Herzog Kehde¹, Eduardo Schor¹

1- Setor de endometriose e algia pélvica da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

Resumo

A endometriose é uma doença cujo tecido endometrial encontra-se fora do útero, cursando com inflamação, proliferação celular, angiogênese e estresse oxidativo. Os sintomas mais comuns são dor pélvica (dismenorreia, dispareunia) e infertilidade, podendo interferir na qualidade de vida das pacientes. Os tratamentos convencionais são terapias hormonais e cirúrgicas, ambas focam nas lesões endometriais, o que geralmente leva ao alívio da dor, podendo ser temporário em alguns casos. Desta forma, essas pacientes costumam procurar outras opções de tratamento, visando a qualidade de vida, porém a literatura mostra poucas evidências nesse campo. As opções são fitoterapia, acupuntura, medicina tradicional chinesa, entre outros. Nos últimos anos, os fitoterápicos se tornaram populares, sendo focada para melhora da dor, porém não há evidências de erradicação das lesões. Atualmente, *Uncaria tomentosa* (unha de gato) é amplamente utilizada principalmente para controle algico e anti-inflamatório. Em uma pesquisa experimental realizada com implantes de endometriose em ratas, onde foi administrado *U. tomentosa*, foram evidenciadas ações anti-inflamatórias e anti-oxidantes. Por todas essas evidências, surgiu interesse em comprovar o uso da unha de gato para controle da dor em pacientes portadoras de endometriose. O estudo será um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, cuja amostra será constituída por 42 mulheres com diagnóstico de endometriose que mantenham dor mesmo em uso de tratamento com anticoncepcional hormonal. Avaliação se dará por um grupo controle, recebendo unha de gato, e o grupo placebo, recebendo placebo. A posologia proposta é 500mg a cada 8 horas, sendo avaliada a resposta com a escala visual analógica de dor (EVA) e o questionário de qualidade de vida focado em endometriose (EHP 30 - Endometriosis Health Profile Questionnaire) no tempo inicial da pesquisa e após 3 meses. As pacientes assinarão termo de consentimento e poderão sair do estudo a qualquer momento. Espera-se que com o uso desse fitoterápico, as paciente apresentem melhora na qualidade de vida.

Palavras-chave: Unha-de-gato, *Uncaria tomentosa*, endometriose.

Abstract

Endometriosis is a disease whose endometrial tissue is found outside the uterus, leading to inflammation, cell proliferation, angiogenesis and oxidative stress. The most common symptoms are pelvic pain (dysmenorrhea, dyspareunia) and infertility, which can interfere with the patients' quality of life. Conventional treatments are hormonal and surgical therapies, both of which focus on endometrial lesions, which usually leads to pain relief but may be temporary in some cases. Thus, these patients usually seek other treatment options, aiming at quality of life, however the literature shows little evidence in this field. The options are herbal medicine, acupuncture, traditional chinese medicine, among others. In recent years, herbal medicines have become popular, being focused on improving pain, but there is no evidence of lesion eradication. Currently, *Uncaria tomentosa* (cat's claw) is widely used mainly for pain and anti-inflammatory control. In an experimental research carried out with endometriosis implants in rats, where *U. tomentosa* was administered, anti-inflammatory and anti-oxidant actions were evidenced. For all these evidences, interest arose in proving the use of cat's claw for pain control in patients with endometriosis. The study will be a randomized, double-blind clinical trial, whose sample will consist of 42 women diagnosed with endometriosis who maintain pain even when using treatment with hormonal contraceptives. Evaluation will take place by a control group, receiving cat's claw, and the placebo group, receiving placebo. The proposed dosage is 500mg every 8 hours, and the response was evaluated using the visual analogue pain scale (VAS) and the quality of life questionnaire focused on endometriosis (EHP 30 - Endometriosis Health Profile Questionnaire) at the beginning of the research and after 3 months. Patients will sign a consent form and will be able to leave the study at any time. It is expected that with the use of this herbal medicine, the patients will improve their quality of life.

Keywords: cat's claw, *Uncaria tomentosa*, endometriosis.

Introdução

A endometriose foi denominada por tal termo por John A Sampson, porém seus sintomas já eram estudados, em 1920, por Thomas Cullen. É uma doença que cursa com tecido endometrial glandular e/ou estromal fora do útero, sendo os locais mais comuns dos implantes endometriais ectópicos em peritônio, ovários, ligamentos utero-sacrais, vagina, além de outros órgãos pélvicos e extra-pélvicos. É uma afecção benigna e estrogênio-dependente. A prevalência e distribuição na população é estimada entre mulheres em idade reprodutiva de 10%. Diferentes estudos sugerem que de 20% a 50% das mulheres inférteis apresentam endometriose e que 30% a 50% das mulheres com endometriose são subférteis ou inférteis.

A doença cursa com inflamação pélvica associada à alteração das células imunes na cavidade peritoneal. O peritônio de pacientes com endometriose apresenta aumento na produção de moléculas de adesão celular, como integrinas, e metaloproteinases, que desempenham papéis importantes na remodelação da matriz extracelular. Outros fatores que também contribuem para a fisiopatologia são reação inflamatória, proliferação celular, apoptose, angiogênese e estresse oxidativo.

Os sintomas clínicos mais comuns são dor pélvica crônica, dismenorreia, dispareunia, sangramento irregular e infertilidade. Há estudos mostrando que 70% das mulheres com endometriose sofrem de dor crônica, sendo 57% com dismenorreia, 47% com dispareunia e 60% com dor pélvica acíclica. Esses sintomas podem ser intensos a ponto de interferir nas atividades diárias, diminuindo a qualidade de vida das pacientes. É compreensível que distúrbios psicológicos como a depressão sejam comuns em mulheres com endometriose.

A história clínica e o exame pélvico podem aumentar a possibilidade de diagnóstico de endometriose, mas a heterogeneidade na apresentação clínica, a prevalência de doença assintomática (2% a 50%) e a fraca associação entre os sintomas e a gravidade da doença contribuem para a dificuldade na obtenção de um diagnóstico confiável de endometriose baseado apenas na apresentação de sintomas.

O Grupo ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) declarou, em suas diretrizes de diagnóstico e tratamento de mulheres com sintomas sugestivos de endometriose, que a investigação "padrão ouro" é a inspeção visual laparoscópica da pelve, dando o diagnóstico definitivo através de biópsia. Um exame diagnóstico ao invés da cirurgia reduz os riscos cirúrgicos associados, aumenta a acessibilidade do diagnóstico e otimiza os resultados do tratamento. A ressonância magnética e a ultrassonografia (que incluem abordagens transabdominal, transvaginal e transretal) são as modalidades de diagnóstico mais amplamente relatadas para endometriose. As vantagens do uso de exames de imagem são minimamente invasivos, prontamente disponíveis e mais aceitáveis para as mulheres; fornecer um resultado rápido; e são mais econômicos quando comparados à cirurgia.

Os tratamentos convencionais para endometriose se concentraram em terapias hormonais e cirúrgicas, ambas focam nas lesões endometriais ectópicas. Essa abordagem pode controlar a extensão da doença, mas geralmente falha numa solução duradoura para a dor pélvica associada.

As abordagens farmacológicas disponíveis são contraceptivos orais combinados, progestógenos, gestrinona, danazol, agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) e em casos selecionados aromatase inibidores. O tratamento padrão inclui excisão cirúrgica das lesões de endometriose, o que geralmente leva ao alívio da dor, mas isso pode ser temporário em alguns casos. Aproximadamente 25% das mulheres são submetidas a nova cirurgia dentro de 4 anos e cerca de 50 a 60% relatam recorrência dos sintomas entre 5 e 7 anos após a cirurgia. Há pesquisas mostrando que 46% das mulheres receberam pelo menos três tratamentos clínicos e 42% foram submetidas a pelo menos três cirurgias e mantiveram dor.

Desta forma, essas pacientes costumam procurar outras opções de tratamento, visando a melhora da qualidade de vida, com foco tanto no estado físico quanto no psicológico. As possibilidades são, por exemplo, homeopatia, fitoterapia, acupuntura, medicina tradicional chinesa, entre outros.

Terapias complementares representam medidas de baixo risco, proporcionando alívio potencial dos sintomas relacionados à endometriose, porém a literatura mostra poucas

evidências nesse campo. Nos últimos anos, os fitoterápicos se tornaram populares no tratamento de sintomas de várias doenças ginecológicas. Esses tratamentos são para melhora da dor, porém não há evidências de erradicação das lesões.

Atualmente, a *Uncaria tomentosa* é amplamente utilizada, é um dos principais fitomedicamentos utilizado para controle algico e inflamatório, sendo mais estudado para doenças osteoarticulares.

Uncaria tomentosa, da família *Rubiaceae*, popularmente conhecida como 'unha de gato' no Brasil, é nativa da América Central e do Sul. Em várias partes do mundo, é usado no tratamento de afecções com estresse inflamatório ou oxidativo. Os principais componentes são flavonoides, alcaloides indólicos e saponinas.

A casca e a raiz da unha do gato são usadas para fazer extratos líquidos, cápsulas, comprimidos e chá. Poucos efeitos colaterais foram relatados para esse fitoterápico quando tomados em pequenas quantidades. Mulheres grávidas ou que estejam tentando engravidar devem evitar o uso pois no passado era utilizada para prevenir gestação e provocar abortamento a gravidez e atualmente não há estudos específicos nessa população. A única contra-indicação absoluta seria a hipersensibilidade a planta e seus componentes. Não foram encontradas alterações patológicas no peso corporal, consumo de alimentos, peso de órgãos e rim, fígado, baço e alterações cardíacas associadas ao tratamento com extrato aquoso em estudos clínicos em humanos.

Não está estabelecida a dose oral eficaz porém há estudos que para função imuno-estimuladora em geral, com doses diárias de 0,5-1g do extrato em comprimidos ou cápsulas e extratos em pó de 2 a 3 vezes ao dia em doses de 20 a 60mg/kg. O conhecimento da toxicidade desse fitoterápico é limitado, porém de acordo com organização mundial da saúde (OMS, 2007a) foi identificada dose letal em ratos com >8g/kg dose única e doses de 10-80mg/kg por 8 semanas não demonstraram toxicidade. Registros na agência nacional de vigilância sanitária (ANVISA) recomendam doses de acordo com as apresentações:

Apresentação	Dosagem	Frequencia
Extrato fluido	2,5-5mL	1-2x/dia
Comprimido	350mg	2x/dia
Capsula	300-500mg	2-3x/dia
Extrato seco	20-35mg/kg	1x/dia
Decocto (infusão/chá)	500mg/150mL de água	

Quanto a interação medicamentosa, um estudo de 2006 avaliou diversos trabalhos com fitoterápicos, porem a sua maioria foram realizados *in vitro* ou em animais, não em humanos. Demonstrou-se interação com ciclosporinas, tacrolimus e sirolimus devido a inibição do citocromo P450, potencializando o efeito desses imunossupressores. Administrar em associação com varfarina, teofilina e outras drogas metabolizadas pela via do citocromo P-450 pode potencializar sua ação, como em anticoagulantes aumentando o risco de hemorragias.

Diferentes mecanismos de ação foram encontrados, como atividades anti-inflamatórias, antioxidantes, anti-proliferativas, apoptóticas, antiangiogênicas, imunomoduladoras e moduladoras de estrogênio.

As propriedades anti-inflamatórias são mediadas pela inibição de lipopolissacarídeos, nitritos e prostaglandina E2 (PgE2). Além disso, ele pode alterar a progressão do ciclo celular, induzindo apoptose e funções antioxidantes, atuando como um eliminador de radicais livres. O tratamento com *U. tomentosa* inibe a produção de TNF- α , uma citocina pró-inflamatória e mediadora de estados inflamatórios crônicos. A unha de gato foi considerada antitumoral, eficaz para indução de apoptose e inibição do crescimento de células cancerígenas, como na leucemia (HL-60) e na mama (MCF7 e MT-3). Demonstrou-se que após 8 semanas com doses de 250-350mg/dia houve aumento na capacidade de reparo do DNA, porém sem diferença significativa entre as doses utilizadas.

Em uma pesquisa experimental realizada com implantes de endometriose em ratas, onde foi administrado 32 mg/dia por 14 dias, houve evidências de ações anti-inflamatórias, imunomoduladoras e anti-oxidantes. Houve redução significativa do implante de doença, visto que a patologia apresenta processo inflamatório, imunológico e estresse oxidativo com liberação de radicais livres.

Por todas essas evidências, surgiu interesse em comprovar o uso da unha de gato para controle da dor e, por consequência, avaliação de qualidade de vida em pacientes portadoras de endometriose, visto que não há literatura comprovando tal eficácia em humanos.

Materiais e Métodos

Esse estudo é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego.

A amostra é constituída por 42 pacientes do sexo feminino com diagnóstico de endometriose através da história clínica e exame físico associado a exames de imagem.

Os critérios de inclusão são pacientes com diagnóstico de endometriose, comprovado por exame de imagem, que mantenham dor (escala analógica visual >5) mesmo em uso de tratamento medicamentoso com anticoncepcional hormonal por pelo menos 3 meses antes da inclusão no estudo.

Os critérios de exclusão são pacientes sem outros tipos de tratamento clínico, como anastrozol, gestrionona, análogo de GnRH; pacientes que estejam em tratamento complementar com fisioterapia, acupuntura, meditação; pacientes que estejam planejando engravidar, gestante e/ou lactante, façam uso de analgésicos a base de opióides ou que tenham diagnóstico de outra doença pélvica como intestinais e urinárias.

Avaliação se dará com a divisão das pacientes em dois grupos, sendo o grupo controle, recebendo unha de gato, e o grupo placebo, recebendo placebo. A posologia proposta é 500mg a cada 8 horas. O medicamento será produzido numa farmácia de manipulação e serão divididos de tal forma:

- Grupo controle: 126 frascos com 90 comprimidos de 500mg de unha de gato separados em 21 grupos, identificados com numerais de 1 a 42 a cada 6 frascos aleatoriamente

- Grupo placebo: 126 frascos com 90 comprimidos placebo separados em 21 grupos, identificados com numerais de 1 a 42 a cada 6 frascos aleatoriamente, não coincidente com os frascos acima

Esse fitoterapico é liberado para uso pela ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) através do Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Agência, instituído por meio da portaria nº 422, de 16 de abril de 2008, em reunião realizada em 8 de maio de 2014, onde estão publicadas a "Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado" e a "Lista de produtos tradicionais fitoterápicos de registro simplificado".

Através da escala visual analógica de dor (EVA) e do questionário de qualidade de vida focado em endometriose (EHP 30 - Endometriosis Health Profile Questionnaire), no tempo inicial da pesquisa (T0) e após 3 meses (T3), será possível quantificar a ação do fitoterápico nessas pacientes. As pacientes assinarão termo de consentimento e poderão sair do estudo a qualquer momento.

Será oferecido às pacientes medicação de resgate em caso de crise álgica como analgésicos simples (paracetamol ou dipirona) e anti-inflamatorios não esteroidais, sendo registrados em um diário a frequência e quantidade do uso.

Objetivos

Avaliar a resposta em relação a dor e qualidade de vida em pacientes com endometriose em uso de *Uncaria tomentosa*.

Cronograma

Identificação de pacientes: 12 meses

Análise de dados: 3 meses

Produção do artigo: 3 meses

Orçamento

Papelaria: R\$ 1.000,00

Análise estatística: R\$2.000,00

Medicamentos: R\$ 15.000,00

Siglas (acrônimos)

EVA: Escala Visual Analógica de dor

VAS: visual analog scale of pain

EHP 30: Endometriosis Health Profile Questionnaire (questionário de qualidade de vida focado em endometriose)

ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology

OMS: Organização Mundial da Saúde

WHO: world health organization

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brazilian National Health Surveillance Agency)

Referencias

1. Bina F, Soleymani S, Toliat T, et al. Plant-derived medicines for treatment of endometriosis: A comprehensive review of molecular mechanisms. *Pharmacol Res.* 2018. doi:10.1016/j.phrs.2018.11.008.
2. Sabrina A, Schwartz K, Gross E, et al. The use of home remedies and complementary health approaches in endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2018;00(0):1-12. doi:10.1016/j.rbmo.2018.10.009.
3. Foster WG, Groessl EJ. Rethinking endometriosis care : applying the chronic care model via a multidisciplinary program for the care of women with endometriosis. 2019:405-410.
4. Nisenblat V, Pmm B, Farquhar C, Johnson N, MI H. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis (Review). 2016;(2). doi:10.1002/14651858.CD009591.pub2.www.cochranelibrary.com.
5. Aredo J V, Stratton P, Heyrana KJ, Karp BI, Shah JP. Relating Chronic Pelvic Pain and Endometriosis to Signs of Sensitization and Myofascial Pain and Dysfunction.
6. Halpern G1, Schor E2 KA. Nutritional aspects related to endometriosis. 2015;61(6):519-523.
7. Henriques J, Raphael V, Borges DA. The oil-resin of the tropical rainforest tree *Copaifera langsdorffii* reduces cell viability , changes cell morphology and induces cell death in human endometriotic stromal cultures. 2015:1744-1755. doi:10.1111/jphp.12479.
8. Goldina Ikezuagu Erowele AOK. Pharmacology and therapeutic uses of cat ' s claw. *Am J Heal Pharm.* 2009;66(11):992-995.
9. ANVISA AN de VS. *Memento Fitoterápico Farmacopeia Brasileira.* 1st ed. (ANVISA, ed.). Brasília; 2016.
10. Tomás-guillén E, Farriols-danés A, Cantarell-aixendri C. Interacciones entre plantas medicinales y fármacos inmunodepresores. *Med Clin (Barc).* 2006;127(5):177-184. doi:10.1157/13090706.
11. Nogueira Neto J1, Coelho TM, Aguiar GC, de Araújo AG, Girão MJ SE. Experimental endometriosis reduction in rats treated with *Uncaria tomentosa* (cat ' s claw) extract. 2011;154:205-208. doi:10.1016/j.ejogrb.2010.10.002.

12. Sheng Y, Li L, Holmgren K, Pero RW. DNA repair enhancement of aqueous extracts of *Uncaria tomentosa* in a human volunteer study. 2001;8(4):275-282.