

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Variabilidade do perfil químico em *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. segundo
origem geográfica, altitude e sazonalidade**

EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA

PORTO ALEGRE, 2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Variabilidade do perfil químico em *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. segundo
origem geográfica, altitude e sazonalidade**

**Dissertação apresentada por
EVELYN MARIBEL CONDORI
PEÑALOZA para a obtenção do
GRAU DE MESTRE em Ciências
Farmacêuticas**

Orientador: Prof. Dr. George González Ortega

PORTO ALEGRE, 2013

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em ciências farmacêuticas, em nível de Mestrado acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal Rio Grande do Sul e aprovada em 23.04.2013 pela Banca examinadora consitutída por:

Profa. Dra. Margareth Lynde Athayde
Universidade Federal de Santa María

Prof. Dr. Pedro Ros Petrovick
Universidade Federal Rio Grande do sul

Profa. Dra. Simone Gasparin Verza.
Universidade FEEVALE

PEÑALOZA, EVELYN MARIBEL CONDORI
Variabilidade do perfil químico em *Uncaria
tomentosa* (Willd.) DC. segundo origem geográfica,
altitude e sazonalidade / EVELYN MARIBEL CONDORI
PEÑALOZA. -- 2013.
155 f.

Orientador: George González Ortega.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Porto
Alegre, BR-RS, 2013.

1. *Uncaria tomentosa* (Cat's claw). 2. Alcalóides
oxindólicos. 3. Glicósídeos de ácido quinóvico . 4.
Polifenóis. 5. Análise Multivariada. I. Ortega,
George González , orient. II. Título.

Os procedimentos experimentais deste trabalho foram realizados no Laboratório de Desenvolvimento Galênico, empregando também equipamentos da Central Analítica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, a quem expresso meus agradecimentos.

Dedico este trabalho aos meus amados pais,
Yolanda Peñaloza e Nemesio Condori,
meu tio Hildebrando Peñaloza,
por seu apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

A *Deus* pela saúde, pela família, pela amizade, por tudo ao meu redor, por me cuidar com amor de Pai!

Um agradecimento especial a meu orientador Prof. Dr. George González Ortega por ter me aceitado, ensinado e transformado; quem fez parte de este sonho e ter vivido uma grata experiência no Mestrado nesta prestigiosa instituição UFRGS, sempre lembrarei com muito carinho e gratidão.

A meu querido tio Hildebrando Peñaloza Cedano que com seu aporte de conhecimento na floresta amazônica fez deste trabalho uma valiosa experiência.

Para uma pessoa inteligente e notável que fez parte importante deste projeto, por ser honesto e ter-me ajudado de maneira significativa neste trabalho. Eternamente obrigada *Samuel Kaiser!*

Por ser gentil, alegre e responsável; qualidades que pronunciam um ótimo profissional, ajudou-me muito na parte experimental obrigada *Pedro de Resende* pela tua ajuda.

Recebe ajudas preciosas de diversos Professores e amigos tanto de Brasil e de Peru, Deus abençoe a cada uma delas, merece uma especial menção ao Diretor Ingeniero M. Sc. Auberto Ricse - Instituto Nacional de Innovación Agraria (INIA - Peru); Ingeniero Forestal Sr. Gilberto Domínguez Torrejón da Universidad Nacional Agraria La Molina (Lima-Peru); Mg. Srta. Bertha Jurado Teixeira da Universidad Nacional Mayor de San Marcos; Técnico Forestal Sr. Wilson Saldaña (INIA), Ingeniero Forestal M. Sc. Lucio Manrique de Lara Suárez (Universidad Nacional Agraria de la Selva UNAS (Tingo María-Peru) e ao Botânico-Taxónomo Sr. José R. Campos De la Cruz, Ingeniero Warren Ríos (UNAS).

Ao pessoal de LDG, pelo convívio, sorrisos, conversas e sugestões; Aquelas por ter me brindado sua amizade, gostaria ter mencionado a cada uma de vocês, mas grande é a lista (o que me torna uma pessoa de sorte).

A minha grande e amada família, base fundamental de minha vida, só Deus sabe o **imenso Amor que sinto por vocês** (pães, irmãs, avôs, sobrinhas, tias, tios, etc.)

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pela concessão do financiamento para a realização dessa dissertação.

RESUMO

Uncaria tomentosa (Willd.) DC. (unha-de-gato) é uma das espécies vegetais nativas da América do Sul mais estudadas devido às atividades biológicas e etnofarmacológicas associadas, principalmente, aos alcalóides oxindólicos, derivados do ácido quinóico e aos polifenóis presentes nas cascas. Contudo, a literatura científica sobre o efeito do local, altitude e época do ano na composição quali-quantitativa destes três grupos de substâncias bioativas é escassa e até controversa. O presente trabalho visa contribuir justamente nesse aspecto. Para isso 22 amostras silvestres de diferentes origens geográficas, altitudes e épocas do ano foram coletadas na floresta amazônica peruana, e sua composição química foi determinada por CLAE-PDA, segregando-se cascas de caule, galhos e folhas. As possíveis relações foram estabelecidas por técnicas de análise multivariada (Análise Hierárquica de Agrupamentos e Análise dos Componentes Principais) sendo adicionalmente monitoradas variações ao longo das estações chuvosa e seca. Os alcalóides oxindólicos totais ocorrem em teores significativos nas três partes da planta, na ordem folhas>cascas de caule>galhos, enquanto que glicosídeos do ácido quinóico ocorrem em cascas de caule, mas estão ausentes em folhas e galhos. Os polifenóis também ocorrem nas três partes da planta, mas predominam nas folhas, sobretudo o ácido clorogênico. Para cascas de caule, indivíduos com altos teores de alcalóides pentacíclicos e baixos teores de alcalóides tetracíclicos foram associados a uma faixa de altitude de 227–559 m; indivíduos com menor teor de ácido clorogênico predominam na faixa de 134 – 559 m. Pela análise multivariada não foi evidenciada qualquer correlação entre os fatores ambientais (origem geográfica e altitude) e composição química, seja considerando substâncias bioativas ou partes da planta. Porém, ambas as técnicas de análise multivariada evidenciaram a presença de três agrupamentos para os alcalóides oxindólicos, mais claramente definidos nas folhas e galhos, independentemente da região, altitude e época do ano. A época de coleta parece afetar apenas o teor do ácido clorogênico, especialmente nas folhas.

Palavras chave: Unha-de-gato, *Uncaria tomentosa*, alcalóides oxindólicos, glicosídeos de ácido quinóico, polifenóis, Análise Hierárquica de Agrupamento, Análise de Componentes Principais.

ABSTRACT

Variability of chemical profile of *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. according to geographical origin, altitude and seasonality.

Uncaria tomentosa (Willd.) DC. (cat's claw) is a specie native of South American most studied owing to biological and ethno-pharmacology activities, associated mainly oxindole alkaloids, quinovic acid derivatives and polyphenols in barks. However, the scientific literature about geographical origin, altitude and season effects in the chemical composition of the three chemical groups of bioactives is scarce and controversial. The present work aimed in this environmental factor aspect. Twenty-two wild samples of different geographical, altitudinal and seasonal origin within a year were collected and chemical composition was determinate, in segregated in stem bark, branches and leaves by HPLC-PDA. The relationship possible between those environmental factors and chemical composition were established by technical multivariate analysis (Hierarchical Cluster Analysis and Principal Component Analysis) and was additionally monitored during the (rainy and dry) seasons of the year. The total oxindole alkaloids occur in higher content in the three parts plant content in order: leaves>stem bark>branches, whereas quinovic acid glycosides occur in stem bark but are absent in leaves and branches. The polyphenols also occur in the three plant parts but predominate in leaves, especially for chlorogenic acid. On the other hand, some plants with profile pentacyclic oxindole alkaloids and lower tetracyclic oxindole alkaloids were associated with range 227 – 559 m altitudinal while content chlorogenic acid are lower in range 134 – 559 m in stem bark. In multivariate analysis, no evidence correlation between environmental factors (origin geographical and altitude) and chemical composition – considering bioactive substance or plant part – however, both multivariate techniques showed three clusters for oxindole alkaloids more clearly in leaves and branches, independently of the geographical region, altitude and season. The season in which they were collected apparently affect only the content in leaves of chlorogenic acid.

Keywords: Cat's Claw, *Uncaria tomentosa*, oxindole alkaloids, quinovic acid glycosides, polyphenols, hierarchical cluster analysis, principal components analysis.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.a.** Estimativas de produção de *U. tomentosa* cultivada em Tingo María – Peru, entre 1998–1999. 38
- Tabela 1.b.** Principais alcalóides oxindólicos pentacíclicos relatados para o gênero *Uncaria*. 42
- Tabela 1.c.** Principais alcalóides oxindólicos tetracíclicos relatados para o gênero *Uncaria*. 43
- Tabela 1.d.** Heterosídeos triterpênicos derivados do ácido quinóvico isolados de cascas de *U. tomentosa*. 46
- Tabela 1.e.** Heterosídeos triterpênicos derivados do ácido piroquinóvico isolados de cascas de *U. tomentosa*. 47
- Tabela 1.1.** . Individual and total contents of the main bioactive compounds in *U.tomentosa* stem bark from wild samples collected in the different geographical sites between 2011 and 2012. 82
- Tabela 1.2.** Individual and total contents of the main bioactive compounds in *U.tomentosa* branches from wild samples collected in the different geographical sites between 2011 and 2012. 83
- Tabela 1.3.** Individual and total contents of the main bioactive compounds in *U.tomentosa* leaves from wild samples collected in the different geographical sites between 2011 and 2012. 84
- Tabela 1.4.** Description and geographical origin of *U. tomentosa* wild samples collected in different Peruvian zones. 85

Tabela 2.1. Alcalóides oxindólicos, glicosídeos de ácido quinóvico e polifenóis avaliados em *U. tomentosa* e *U. guianensis*. 101

Tabela 2.2. Conteúdo de alcalóides oxindólicos em *U. tomentosa* e *U. guianensis* nas diferentes partes da planta (cascas de caule, folhas e galhos) determinados por CLAE. 104

Tabela 2.3. Conteúdo de glicosídeos de ácido quinóvico em *U. tomentosa* e *U. guianensis* nas diferentes partes da planta (cascas de caule, folhas e galhos) determinados por CLAE. 105

Tabela 2.4. Conteúdo de polifénóis em *U. tomentosa* e *U. guianensis* nas diferentes partes da planta (cascas de caule, folhas e galhos) determinados por CLAE. 106

Tabela 1.f. Faixa das concentrações nas diferentes partes da planta dos compostos químicos mais relevantes na análise por CLAE de *U. tomentosa*. 115

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.a.** *Uncaria tomentosa* (Willd). DC. 36
- Figura 1.b.** Principais polifenóis relatados para cascas de *U. tomentosa*. 48
- Figura 1.1.** HCA and PCA analyses of *U. tomentosa* stem bark samples considering only the oxindole alkaloids. 86
- Figura 1.2.** HCA and PCA analyses of *U. tomentosa* branches samples considering only the oxindole alkaloids. 86
- Figura 1.3.** HCA and PCA analyses of *U. tomentosa* leaves samples considering only the oxindole alkaloids. 87
- Figura 1.4.** Chemical variation between rainy season (February/2012) and dry season (November/2012) in (S) stem bark, (B) branches and (L) leaves of *U. tomentosa* wild samples from group I (20 and 21), group II (8 and 10), and group III (16 and 18). 87
- Figura 1.5.** HPLC-PDA chromatograms at 245 nm of oxindole alkaloids in (S) stem bark, (B) branches and (L) leaves from *U. tomentosa* wild samples. 88
- Figura 1.6.** HPLC-PDA chromatograms at 245 nm of oxindole alkaloids in (S) stem bark, (B) branches and (L) leaves from *U. tomentosa* sample 2. 88
- Figura 1.7.** Collection sites of *U. tomentosa* wild samples in Peru: zone 1 (Junín and Pasco area), zone 2 (Junín area), zone 3 (Ucayali area) and zone 4 (Loreto area). 89
- Figura 1.S1.** Effect of altitude on the chemical composition of *U. tomentosa* stem bark samples. 90

Figura 1.S2. Effect of altitude on the chemical composition of *U. tomentosa* branches samples. 90

Figura 1.S3. Effect of altitude on the chemical composition of *U. tomentosa* leaves samples. 91

Figura 1.S4. HCA and PCA analyses of *U. tomentosa* stem bark samples considering oxindole alkaloids (pentacyclic (POA)). 91

Figura 1.S5. HCA and PCA analyses of *U. tomentosa* branches samples considering oxindole alkaloids (pentacyclic (POA)). 92

Figura 1.S6. HCA and PCA analyses of *U. tomentosa* leaves samples considering oxindole alkaloids (pentacyclic (POA)). 93

Figura 2.1. Variabilidade no perfil químico entre *U. tomentosa* e *U. guianensis* com relação aos (a) alcalóides oxindólicos (b) glicosídeos do ácido quinóico e (c) polifenóis em diferentes partes do vegetal: (C) cascas, (F) folhas e (G) galhos. 107

LISTA DE ABREVIATURAS

a.s.l.m – meters above sea level

B – Branches

CAA – Caffeic acid

CLAE – Cromatografía Líquida de Alta Eficiência

COA – Chlorogenic acid

FAO – Food and Agriculture Organization of the United Nations

HCA – Hierarchical Component Analysis

HPLC-PDA – High Performance Liquid Chromatography - Photodiode Array Detector

ISMTR – Isomitraphylline

ISPTER – Isopteropodine

ISRHY – Isorhynchophylline

L – Leaves

MITR – Mitraphylline

PCA – Principal Component Analysis

POA – Pentacyclic Oxindole Alkaloids

PPH – Polyphenols

PTER – Pteropodine

QAG – Quinovic Acid Glycosides

RHY – Rhynchophylline

RUT – Rutin

SPEC – Speciophylline

S – Stem Bark

SID – Amostra comercial 1

SQM – Amostra comercial 2

TOA – Tetracyclic Oxindole Alkaloids

UNCF – Uncarine F

USP– United States Pharmacopeia

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO E RELEVÂNCIA DO TEMA	23
OBJETIVOS	29
REFERENCIAL TEÓRICO	33
Capítulo 1. Influência da origem geográfica, altitude e sazonalidade na composição química dos alcalóides oxindólicos, glicosídeos de ácido quinóvicos e polifénóis em cascas de caule, folhas e galhos da <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC.	55
Artigo 1. Influence of geographical origin, altitude and year season on the chemical composition of oxindole alkaloids, quinovic acid glycosides and polyphenols in stem bark, leaves and branches from <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC.	57
Capítulo 2. Estudo comparativo do perfil químico entre <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC. e <i>Uncaria guianensis</i> (Aubl.) de alcaloides oxindólicos, glicósídeos de ácido quinóvicos e polifenóis nas diferentes partes da planta.	95
Artigo 2. Estudo comparativo do perfil químico entre <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC. e <i>Uncaria guianensis</i> (Aubl.) de alcaloides oxindólicos, glicosídeos de ácido quinóvicos e polifenóis nas diferentes partes da planta.	99
DISCUSSÃO GERAL	111
CONCLUSÕES	117
PERSPECTIVAS	121

REFERÊNCIAS 125

ANEXOS 139

Anexo 1. Certificações botânicas das amostras silvestres e das amostras adquiridas no comércio. 141

AGRADECIMENTOS À BOLSA 153

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação de mestrado foi redigida em capítulos e encontra-se organizada da seguinte forma:

- Introdução e relevância do tema;
- Objetivos: geral e específicos;
- Referencial teórico;
- Capítulos 1 e 2: artigos a serem submetidos à publicação;
- Discussão Geral;
- Conclusões;
- Referências;
- Anexos;
- Agradecimento à bolsa.

**INTRODUÇÃO E
RELEVÂNCIA DO TEMA**

Uncaria tomentosa (Willdenow ex Roemer & Shultes) DC. (*Rubiaceae*) é uma trepadeira originária da floresta amazônica, amplamente referenciada na medicina tradicional. De mesmo modo, várias atividades biológicas têm sido assinaladas a extratos obtidos a partir das cascas de caule, tidas como farmacógeno. Estes são incluídas em várias monografias oficiais em nível internacional como: WHO Medicinal Plants Monographs, na British Herbal Pharmacopeia, *United States Pharmacopeia*, Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis. A espécie *U. tomentosa* foi recentemente incorporada na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS – RENISUS (MACEDO; GEMAL, 2009), desta maneira subsidiando conhecimentos visando sua inclusão na Relação Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (RENAFITO). Contrariamente, essa constatação não se reflete no número de medicamentos registrados para sua comercialização, entre os que cabe citar o produto Krallendorn®, aprovado pela União Européia, Diretiva 64/65/CEE (KEPLINGER, 2001), Saventaro®, C-MED-100®, e produtos como IMUNO-MAX® registrado pela ANVISA.

A espécie *U. tomentosa* é comumente confundida em virtude das características vegetativas, com outra espécie morfologicamente similar, *Uncaria guianensis* (Aubl.) J.F. Gmel., também conhecida como unha-de-gato e empregada como agente antiinflamatório (PISCOYA *et al.*, 2001) na medicina tradicional. Tal fato acaba levando ao emprego terapêutico inadequado das cascas de *U. guianensis* (ZAVALA, 1995). Dependendo da parte da planta considerada, *U. tomentosa* possui uma composição química variada de compostos bioativos, como, alcalóides oxindólicos, polifenóis (taninos e flavonoides), triterpenóides glicosilados (heterosídeos triterpênicos derivados de ácido quinóico), e alguns esteróides.

Os alcalóides oxindólicos são considerados marcadores químicos da espécie, atribuindo-se a estas atividades imunomoduladora e citostática (WAGNER *et al.*, 1985; LAUS; KEPLINGER, 1994; LEMAIRE *et al.*, 1999; KEPLINGER *et al.*, 2001). Porém, os alcalóides oxindólicos apresentam instabilidade química em sua conformação espacial, o que torna sua determinação analítica uma etapa crítica.

Tanto os métodos de extração e metodologias analíticas para os três principais grupos bioativos, a saber, alcaloides oxindólicos, glicosídeos de ácido quinóico e

polifenóis; têm sido amplamente estudados. Na parte analítica cabe salientar os métodos por CLAE desenvolvidos para quantificação de alcalóides oxindólicos (STUPPNER *et al.*, 1992; LAUS; KEPLINGER, 1994; GANZERA *et al.*, 2001; VALENTE *et al.*, 2006; PEREIRA *et al.*, 2008; BERTOL *et al.*, 2012; KAISER *et al.*, 2013), glicosídeos de ácido quinóico (PAVEI *et al.*, 2012) e alguns polifenóis (PAVEI *et al.*, 2010, BORS *et al.*, 2012) desta espécie.

No entanto, o fator biodiversidade do ponto de vista químico e a não homogeneidade dos indivíduos de procedência diferente têm sido objeto de pouco estudo no caso de *U. tomentosa*. LAUS e KEPLINGER (1994), ao avaliaram variabilidade da composição química dos alcalóides oxindólicos, em cascas de raiz e folhas de *U. tomentosa* de vários indivíduos, propuseram a existência de dois quimiotipos - um pentacíclico e outro tetracíclico – assim como a variação sazonal com respeito à produção dos alcalóides oxindólicos, afirmando que em determinados períodos de vida (anuais) poderia ocorrer interconversão entre os quimiotipos. Existem outros estudos relatando o efeito da origem geográfica sobre a composição dos alcalóides oxindólicos, (BUITRON, 2002; CHAVÉZ-REYES; PLAZA, 2001) e altitude (DOMINGUEZ, 2010), o que explicaria a grande variabilidade existente entre indivíduos da mesma espécie. Contudo, estes últimos estudos não são conclusivos ao ponto de estabelecer uma relação entre a composição química e fatores geográficos, principalmente, altitude e origem geográfica.

É provável que efeitos biológicos e farmacológicos relatados para a espécie estejam sujeitos à variação no procedimento de coleta que parece ser dependente dos fatores ambientais (KEPLINGER, 2001). Alguns estudos farmacológicos, partindo de diferentes extratos (aquoso e etanólico) e utilizando diferentes partes da planta, refletem a necessidade da busca de respostas sobre os fatores responsáveis pela variação química da espécie (PILARSKI *et al.*, 2006; BORS *et al.*, 2012; BUKOWSKA *et al.*, 2012). Além disso, esta espécie possui grande importância econômica na região amazônica, mas seu extrativismo, que objetiva o aproveitamento das cascas de caule, deixa de lado o potencial uso das folhas e galhos, que poderia ser uma alternativa sustentável.

Estudos que expliquem as diferenças genotípicas (características hereditárias atingidas pelos cruzamentos naturais dos indivíduos e que se transmitem em nível de genes) e os fatores relacionados a diferentes condições ambientais chamados ecotipos (características particulares de cada indivíduo em função do microambiente onde se desenvolve) (DOMINGUEZ, 1997) parecem ser determinantes para se entender a variabilidade na composição química de espécies vegetais. Certamente, o desenvolvimento de um cultivo sistemático, em condições definidas capazes de garantir menor variação de composição, passa pelo estabelecimento de um perfil químico padrão, associado a uma atividade biológica definida.

Nesse contexto, o presente trabalho visa estudar a correlação entre os fatores origem geográfica, altitude e sazonalidade com a variabilidade na composição química dos alcalóides oxindólicos, heterosídeos triterpênicos derivados do ácido quinóico e polifenóis nas diferentes partes da planta, a saber, cascas de caule, galhos e folhas de *U. tomentosa*.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Avaliar relações entre origem geográfica, altitude e sazonalidade e a variabilidade na composição química dos alcalóides oxindólicos pentacíclicos, alcalóides oxindólicos tetracíclicos, glicosídeos de ácido quinóvico e polifenóis das cascas do caule, folhas e galhos de *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC., visando também estabelecer critérios de diferenciação química entre *U. tomentosa* e a *U. guianensis*.

Objetivos específicos

- i. Quantificar por CLAE o conteúdo dos alcalóides oxindólicos tetracíclicos e pentacíclicos em amostras de cascas de caule, folhas e galhos de *U. tomentosa* de procedência diferente;
- ii. Quantificar por CLAE o conteúdo dos glicosídeos de ácido quinóvico em amostras de cascas, folhas e galhos de *U. tomentosa* de procedência diferente;
- iii. Quantificar por CLAE o conteúdo de polifenóis em amostras de cascas, folhas e galhos de *U. tomentosa* de procedência diferente;
- iv. Avaliar a influência dos fatores origem geográfica, altitude e sazonalidade (época do ano) sobre a variabilidade na composição química dos alcalóides oxindólicos, glicosídeos de ácido quinóvico e polifenóis;
- v. Avaliar a variabilidade do conteúdo de alcalóides oxindólicos tetracíclicos e pentacíclicos, glicosídeos de ácido quinóvico e polifenóis em amostras de cascas, folhas e galhos de *U. tomentosa*, mediante a análise multivariada por Análise Hierárquica de Agrupamentos e Análise de Componentes Principais;
- vi. Estabelecer critérios de diferenciação química entre *U. tomentosa* e a *U. guianensis* a partir dos teores de alcalóides oxindólicos, glicosídeos de ácido quinóvico e polifenóis.

REFERÊNICAL TEÓRICO

Aspectos botânicos

A *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. (*Rubiaceae*) e a *Uncaria guianensis* (Aubl.) J.F. Gmel, são duas espécies amazônicas conhecidas como unha-de-gato, que se distinguem, sobretudo por seus espinhos e flores. Contudo, apenas a primeira tem uso reconhecido na medicina tradicional e oficial.

U. tomentosa, é uma liana lenhosa (Figura 1.a), trepadeira, as vezes rasteira, de 20 a 35 m de comprimento e 10 a 40 cm de diâmetro, típica de florestas primárias e raramente em florestas secundárias, requerendo iluminação solar moderada. Caracteriza-se por apresentar casca superficial, fissurada longitudinalmente, de cor marrom escura e com casca interna de cor amarelada, ligeiramente pulverulenta quando seca, assim como galhos com seção em forma quadrada e cor verde pálida. Espinhos lenhosos e ligeiramente curvados facilitam sua aderência à casca e aos ramos das árvores até chegar a suas copas. As folhas são oblongo-ovadas ou elípticas, de 7,5 a 17 cm de comprimento e 5 a 12 cm de largura; possuem margem inteira e ligeiramente sinuosa, de cor verde opaca no lado anverso e tomentoso (pequenos pelos) no lado reverso. As inflorescências têm de 7 a 18 cm de comprimento, cor amarela, e são compostas em ráculos, na forma de cabeças esféricas terminais ou axiais de 1,5 a 2,5 cm de diâmetro. Frutos secos são do tipo cápsula elipsóide de 4 a 8 mm de comprimento e 2,5 a 7 mm de largura (ZAVALA, 1995; OBREGON, 1997; PEREIRA; LOPES, 2006; POLLITO; TOMAZELLO, 2006).



Figura 1.a. *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. a) folhas, b) galhos e espinhos, c) cascas do caule, d) caules.

Uncaria guianensis (Aublet.) JF. Gmel (*Rubiaceae*), espécie também nativa de Sul-América, é uma planta de dimensões menores que *U. tomentosa*, rasteira, que pode atingir entre 10 a 20 m. As flores são vermelho-alaranjadas e os espinhos mais curvos que os de *U. tomentosa*, propiciando sua menor aderência às árvores. (POLLITO; TOMAZELLO, 2006)

Vários fatores fazem com que seja usada na medicina tradicional de maneira indiferenciada em relação a *U. tomentosa*, por exemplo, a semelhança na casca, colheita mais fácil e por ser encontrada em altitudes mais baixas. No entanto, possui menor teor de polifenóis, glicosídeos de ácido quinóico, e, principalmente, de alcalóides oxindólicos (SANDOVAL *et al.*, 2002; GATTUSO *et al.*, 2004).

Distribuição geográfica

U. tomentosa é uma planta endêmica das florestas tropicais do Peru, Brasil, Venezuela, Colômbia, Equador, sendo também encontrada na Bolívia, Guianas,

Panamá, Costa Rica, Nicarágua, Honduras, Guatemala e Belize. No Brasil, a espécie ocorre nos estados de Amazonas, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, contudo, é mais abundante no Acre (PEREIRA; LOPES, 2006).

No Peru é encontrada nos Departamentos de Loreto (desembocadura do Rio Santiago), San Martín (Mariscal Cáceres), Pasco (Oxapampa e Pozuzo), Madre de Dios (Manú e Tahuamanú), Cuzco (La Convención e Paucartambo), Ucayali (Atalaya, Padre Abad, Coronel Portillo) e Huánuco (OBREGON, 1997).

Segundo ZAVALA (1995), *U. guianensis* habita as mesmas regiões da *U. tomentosa* e apresenta melhor desenvolvimento em zonas baixas, entre 100 a 500 m de altitude.

Aspectos agronômicos

Na década dos 80, foram desenvolvidos no Peru vários estudos publicados localmente sobre a distribuição natural, produção florestal e determinação edafo-climática das espécies *U. tomentosa* e *U. guianensis*, com ênfase na primeira. Além das experiências de planos de produção florestal, esses estudos destacam a preocupação com o extrativismo sem a reposição do recurso e a inclusão das comunidades nativas no manejo sustentável de *U. tomentosa*. Adicionalmente, visando obter maior teor de alcalóides para o aproveitamento justificável racional das cascas, foram estabelecidos parâmetros de corte favoráveis como: idade mínima de oito anos; diâmetro mínimo de 5 cm; e o corte a uma altura mínima de 1,5 metros da base do caule para garantir seu rebroto (Resolución Jefatural 045-99 INRENA, do 20/04/1999, Perú).

Em outro estudo florestal realizado no Peru, foi considerada a possibilidade do uso das folhas e galhos com espinhos de *U. tomentosa* como alternativa às cascas de caule (Tabela 1). Embora as exigências de cultivo fossem aparentemente mais favoráveis (idade 12 a 18 meses para a colheita ao invés de 7 a 8 anos, como acontece com as cascas), a tentativa não prosperou por falta de estudos químicos e farmacológicos que justificassem a sua viabilidade comercial (ZUÑIGA *et al.*, 2001).

Além disso, *U. tomentosa* e *U. guianensis* têm sido cultivadas *in vitro* visando a padronização da composição em alcalóides oxindólicos (PEREIRA, *et al.*, 2008).

Tabela 1.a. Estimativas de produção de *U. tomentosa* cultivadas em Tingo María – Peru, entre 1998–1999 (Adaptado de ZUÑIGA *et al.*, 2000).

Parte da planta	Toneladas/Hectares/Ano	Tempo (a partir do plantio)
Cascas de Caule	1,8	5 - 7 anos
Folhas	2,25	12 - 18 meses
Galhos e Espinhos	1,5	12 - 18 meses
Flores	Não estimado	3 - 4 anos

Fenologia

Segundo DOMÍNGUEZ (1997), a fenologia permite prever a época de produção de sementes; relaciona as mudanças fisiológicas (floração, frutificação, troca de folhas) que ocorrem durante o ano. Estudo realizado por FLORES (1995) demonstrou que a floração da *U. tomentosa* ocorre no mês de setembro e a frutificação no mês de outubro, sendo influenciadas, contudo, pelas mudanças climáticas próprias de cada zona. A produção de sementes desta espécie é anual e os insetos são os principais polinizadores. A propagação da espécie é feita geralmente por meios vegetativos e também por sementes (DOMINGUEZ, 1997).

Clima e solo

A região amazônica peruana possui dois tipos de clima, sendo os climas da *selva alta* ou *Rupa Rupa* e da *selva baixa* ou *Omagua*, ambos tropicais. Adicionalmente tem-se a *Ceja de Selva* ou *Yunga* localizada em altitudes que variam de 800 a 3600 m acima do nível do mar. Esta região apresenta clima subtropical e temperado, com chuvas abundantes entre novembro e março, e dias ensolarados entre abril e outubro. As temperaturas médias anuais variam de 22 a 26 °C com precipitação média entre 2 600 a 4 000 mm, com máximas superiores a 8 000 mm/ano. Com

relação à *selva alta* onde a altitude varia entre 400 a 800 m e a *selva baixa* onde a altitude varia entre 80 a 400 m acima do nível do mar, as temperaturas são mais altas, com médias anuais entre 16 e 35 °C e precipitações superiores a 1 000 mm/ano (VERA, 2006).

Ambas espécies de *Uncaria* são próprias de climas úmidos tropicais e subtropicais. Elas precisam, para seu desenvolvimento, de temperaturas médias anuais de 18,5 a 25,7 °C e de precipitações pluviais médias anuais entre 2 000 e 6 000 mm. A ocorrência concomitante destas espécies está entre 100 a 998 m acima do nível do mar (ZAVALA, 1995), sendo encontrados exemplares, no caso de *U. tomentosa*, em altitudes superiores a 1 500 m acima do nível do mar.

U. tomentosa se desenvolve favoravelmente em solos argilosos, com pH entre 5,2 a 7,7, nível medio/alto de matéria orgânica, ricos em nitrogênio total, com quantidades aceitáveis de fósforo e potássio, mas pobres em alumínio (concentrações altas são nocivas ao seu desenvolvimento). Estas condições ocorrem geralmente em igarapés e nas clareiras das florestas primárias; nos caminhos e trilhas fechadas, em geral sobre solos ricos em nutrientes e muito úmidos.

De modo oposto, *U. guianensis* se desenvolve em caminhos, rodovias, trilhas, bordas de florestas primárias e secundárias, beiras de rios e igarapés, geralmente em solos pobres de nutrientes, secos a muito úmidos (ZAVALA, 1995; POLLITO; TOMAZELLA, 2006).

Aspectos fitoquímicos

O número de substâncias potencialmente bioativas isoladas de *U. tomentosa* ultrapassa 50 compostos. A maioria dessas substâncias é típica do gênero, sendo quinze delas identificadas como novos compostos. Estes compostos estão distribuídos majoritariamente em três classes distintas: polifenóis, derivados triterpênicos e alcalóides (LAUS, 2004; HEITZMAN *et al.*, 2005).

Alcalóides

Os alcalóides do gênero *Uncaria* se caracterizam pelo predomínio de um núcleo indólico ou oxindólico. Estes são produtos da condensação de alcalóides derivados do triptofano (triptamina) com o monoterpene ciclopentanoide secologanina, que geralmente possui dois átomos de nitrogênio, um deles está no núcleo, indólico ou oxindólico, e o outro, a partir da remoção do átomo de carbono da posição β do anel indólico, originando outros grupos de alcalóides. Uma chave intermediária na biossíntese dos alcalóides monoterpênicos indólicos é a 3α (S) – strictosidina, que por sua vez é precursor dos hetero-hioimbínicos pentacíclicos e tetracíclicos e aos correspondentes oxindólicos (PHILLIPSON *et al.*, 1978;).

Finalmente os alcalóides oxindólicos são alcalóides do tipo hetero-hioimbina, sendo variantes oxidadas dos alcalóides hioimbínicos, como a ajmalicina.

Alcalóides oxindólicos

Os alcalóides oxindólicos são os compostos mais importantes e mais estudados de *U. tomentosa*, em função das diversas e pronunciadas atividades biológicas atribuídas a esse grupo de substâncias (REINHARD, 1999; LAUS, 2004; HEITZMAN *et al.*, 2005). Os primeiros relatos da presença de alcalóides na espécie *Uncaria* se referem às quantidades significativas dos alcalóides rincofilina e isorrincofilina (HEMINGWAY; PHILLIPSON, 1974). Estudos posteriores indicaram resultados discrepantes, sugerindo a possibilidade de uma variabilidade representativa na composição total de alcalóides (STUPPNER *et al.*, 1992). Destacam-se neste grupo oito alcalóides oxindólicos, sendo seis deles pentacíclicos (Tabela 2), a saber, pteropodina (uncarina C), isopteropodina (uncarina E), especiofilina, uncarina F, mitrafilina e isomitrafalina, e dois tetracíclicos (Tabela 3), a saber, rincofilina e isorrincofilina. Entre outros alcalóides isolados temos a corinoxeína e isocorinoxeína, junto com os precursores indólicos akuammigina, tetraidroalstoína, isoajmalicina, hirsutina, diidrocorinanteína, hirsuteína e corinanteína (MONTORO *et al.*, 2004). Vários trabalhos demonstraram que os alcalóides do tipo oxindólicos hetero-hioimbina

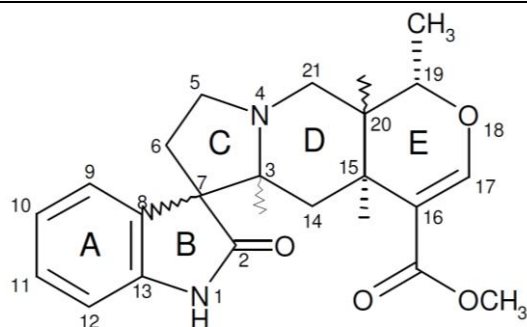
estão presentes em uma grande variedade de gêneros especialmente a *Mitragyna* e *Uncaria* (ambos pertencentes à família Rubiaceae) aos quais são atribuídas propriedades terapêuticas na medicina popular. Teoricamente, para os alcalóides oxindólicos pentacíclicos são possíveis 32 estereoisômeros da fórmula geral apresentada $C_{21}H_{24}N_2O_4$ e massa molecular 368,4 D, uma vez que sua estrutura possui cinco centros assimétricos ou estereogênicos. A atribuição das configurações dos alcalóides oxindólicos pentacíclicos e tetracíclicos é pela estereoquímica possuindo a configuração *S* do centro assimétrico na posição C-15 devido ao precursor comum strictosidina, sendo doze isômeros totais (SEKI *et al.*, 1993). Destaca-se também a isomerização em pares, nos epímeros em C-7 ou mesmo em C-3. No primeiro caso, em C-7 os alcalóides de *Uncaria* podem se interconverterem por diferentes rearranjos, levando à concorrência concomitante de especiofilina/uncarina F, mitrafilina/isomitrafilina, pteropodina/isopteropodina e rincofilina/isorrincofilina (SHAMMA *et al.*, 1967; PHILLIPSON *et al.*, 1978; LAUS *et al.*, 1997; LAUS; WURST, 2003).

Os alcalóides oxindólicos pentacíclicos (Tabela 1.b) são classificados em diastereoisômeros do tipo hetero-hioimbina divididos em vários grupos: *normal S* (Anéis D/E *trans*; C-3), *normal R* (Anéis D/E *trans*; C-3), *allo S* (Anéis D/E *cis*; C-3), *allo R* (Anéis D/E *cis*; C-3), *epiallo S* (Anéis D/E *cis*; C-3), e *epiallo R* (Anéis D/E *cis*; C-3). Já os *pseudo S* (Anéis D/E *trans*; C-3), *pseudo R* (Anéis D/E *trans*; C-3) são possíveis nos alcalóides indólicos, mas inviáveis nos alcalóides oxindólicos. Os diferentes tipos *S* ou *R* são relativos à conformação em C-7, sendo que *R* é referente à carbonila lactâmica acima do plano dos anéis C/D e *S* ao oposto (SHAMMA *et al.*, 1967; SEKI *et al.*, 1993).

Os alcalóides oxindólicos tetracíclicos (Tabela 1.c) como a rincofilina e seu epímero em C-7, a isorrincofilina, foram isolados pela primeira vez das partes aéreas de *Uncaria rhynchophylla* (HEITZMAN *et al.*, 2005), sua fórmula molecular $C_{22}H_{28}N_2O_4$ e massa molecular 384,47 D são semelhantes para todos seus isômeros, sendo configuracionalmente instáveis, possuindo configuração *normal*. Assim os alcalóides do tipo *normal* possuem características dadas pela relação do tipo *E* (*trans*) nas junções dos anéis C/D e D/E. Já os representantes do tipo *epiallo* são

caracterizados por relação do tipo *Z* (*cis*) na junção dos anéis D/E, enquanto que os alcalóides do tipo *allo* são caracterizados por relação do tipo *E* (*trans*) e *Z* (*cis*) nas junções dos anéis C/D e D/E, respectivamente (SEKI *et al.*, 1993). Dessas estruturas a do tipo *pseudo* ainda não foi encontrada na natureza, provavelmente devido à séria interferência estérica existente entre a parte oxindólica e a parte inferior do anel D da molécula, logo, esta estrutura pode epimerizar facilmente para compostos do tipo normal (SEKI *et al.*, 1993). As estruturas e conformações dos alcalóides oxindólicos pentacíclicos e tetracíclicos foram posteriormente confirmadas por análise cristalográfica (LAUS; WURST 2003; MUHAMMAD *et al.*, 2001).

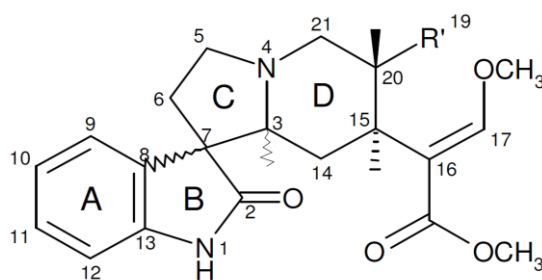
Tabela 1.b. Principais alcalóides oxindólicos pentacíclicos relatados para o gênero *Uncaria* (Adaptado de SEKI *et al.*, 1993).



Série	Configuração C ₃	Configuração C ₂₀	Conformação dos anéis D/E	Configuração C ₁₅	Configuração C ₁₉	Configuração C ₇	Alcalóide
Normal (H-3 α , H-20 β)	S (α)	R (β)	<i>trans</i>	S (α)	S (β)	S	Isomitrafalina *
						R	Mitrafalina *
						S	Uncarina A (Isoformosanina)
						R	Uncarina B (Formosanina)
<i>allo</i> (H-3 α , H-20 α)	S (α)	S (α)	<i>cis</i>	S (α)	S (β)	S	Uncarina E * (Isopteropodina)
						R	Uncarina C * (Pteropodina)
						S	Rauncicina-allo oxindol A
						R	Rauncicina-allo oxindol B
<i>epiallo</i> (H-3 β , H-20 α)	R (β)	S (α)	<i>cis</i>	S (α)	S (β)	S	Uncarina D * (Espiciofilina)
						R	Uncarina F *
						S	Rauncicina-epiallo oxindol A
					R (α)	R	Rauncicina-epiallo oxindol B

* presentes em *U. tomentosa*

Tabela 1.c. Principais alcalóides oxindólicos tetracíclicos relatados para o gênero *Uncaria* (Adaptado de SEKI *et al.*, 1993).



Série	Configuração C ₃	Configuração C ₂₀	Conformação dos anéis D/E	Configuração C ₁₅	R = C ₁₉	Configuração C ₇	Alcalóide
Normal	S (α)	R (β)	trans	S (α)	vinil	R	Corinoxeína
					vinil	S	Isocorinoxeína
Normal	S (α)	R (β)	trans	S (α)	etil	R	Rincofilina*
					etil	S	Isorrincofilina *

* presentes em *U. tomentosa*

No que se refere ao processo de isomerização, LAUS *et al.*, (1997) observaram que a velocidade de isomerização dos alcalóides oxindólicos foi menor em solventes orgânicos do que em água, correlacionando satisfatoriamente os coeficientes de velocidade de isomerização em água e solventes orgânicos com o parâmetro de polaridade de Dimroth-Reichardt. Além disso, a velocidade de isomerização foi menor em meio ácido do que em meio básico, sustentando a existência de um intermediário zwitterônico – estabilizado por solventes polares – de modo que a protonação de N-4 em meio ácido dos alcalóides oxindólicos inibe a isomerização. O mecanismo de isomerização proposto envolve uma reação tipo retro-Mannich incluindo um intermediário zwitteriônico de anel aberto, que no caso da conformação dos anéis D/E em *trans* origina um par de alcalóides interconvertíveis, a saber, mitrafilina e isomitrafilina. Já no caso da conformação dos anéis D/E em *cis* existe a possibilidade de interconversão de quatro formas isoméricas, a saber, pteropodina, isopteropodina, especiofilina e uncarina F. No que tange aos alcalóides oxindólicos tetracíclicos, o grupamento substituinte de etila em C-19 determina a isomerização entre rincofilina e isorrincofilina enquanto que o grupamento vinila em C-19 determina a isomerização entre corinoxeína e isocorinoxeína.

Segundo LAUS *et al.* (1997) e REINHARD (1999), não é possível descartar a possibilidade da grande variabilidade na composição de alcalóides relatados para *U. tomentosa*, que estaria relacionada, além da procedência das amostras analisadas, com a própria isomerização dos alcalóides oxindólicos durante o processamento da matéria-prima vegetal e obtenção de derivados purificados da espécie. Partindo desse pressuposto, KAISER *et al.*, (2013), avaliaram a influência em cinco diferentes processos extrativos (maceração estática, maceração dinâmica, ultrassom, turbo-extração e refluxo) sobre a isomerização dos alcalóides oxindólicos, confirmando a ocorrência de isomerização em quantidades significativas nos processos de maceração estática, turbo-extração e refluxo. Reforçando esta hipótese, a ocorrência de isomerização dos alcalóides durante o processo de secagem por aspersão (*spray drying*) foi constatada para extratos de *U. tomentosa*, observando-se a isomerização entre mitrafilina-isomitrafilina e pteropodina-isopteropodina na ordem de 14,9 e 12,2 %, respectivamente (PAVEI *et al.*, 2011). Um fenômeno similar foi também verificado por BORRÉ (2010) durante o processo de purificação por fracionamento mediante resinas de troca-iônica, o que foi associado ao caráter fortemente básico do meio.

A classificação da espécie em dois quimiotipos em virtude da predominância de alcalóides oxindólicos na constituição química (pentacíclico e tetracíclico) foi proposta por LAUS *et al.*, (1997) mediante avaliação de treze indivíduos da espécie (entre casca de raiz, folhas maduras e jovens), sendo seis destes indivíduos classificados como pentacíclicos e sete indivíduos como tetracíclicos. Dentre esses seis indivíduos, as folhas jovens foram compostas majoritariamente por uncarina F e as folhas maduras por especiofilina. Segundo o proposto por esses autores, a síntese de alcalóides oxindólicos começaria na folha jovem, assim como a de seus precursores indólicos, distribuindo-se a partir deste órgão para as outras partes da planta. Além disso, concluíram que as folhas jovens têm maior teor de alcalóides em relação às diferentes partes da planta, e que indivíduos, cultivados por eles na Áustria, apresentaram modificação no quimiotipo com o decorrer do tempo e a estação do ano, passando de pentacíclico para tetracíclico e vice-versa. Adicionalmente, KEPLINGER (2001) relatou a existência de fatores genéticos determinantes para a definição dos quimiotipos. Para isso, foi realizada a propagação das sementes de dois indivíduos-

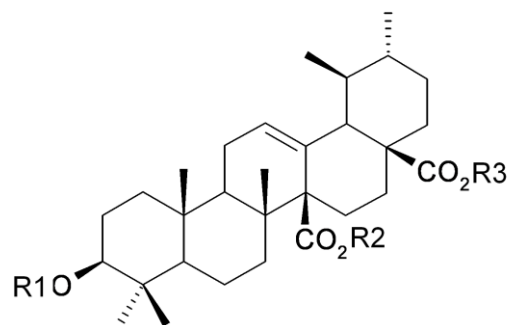
mãe de quimiotipos distintos, um pentacíclico e outro tetracíclico. O indivíduo-mãe do quimitipo pentacíclico originou 50% de brotos do tipo pentacíclico e 50% de brotos do tipo tetracíclico. Já o indivíduo-mãe do tipo tetracíclico originou 25% de brotos do tipo pentacíclico e 75% do tipo tetracíclico, sugerindo com isso que a distribuição dos quimiotipos parece ser uma consequência hereditária.

Pesquisadores peruanos também têm aprofundado o estudo do tema, chegando a propor uma correlação entre aspectos anato-morfológicos da planta, e teor de alcalóides oxindólicos totais, tanto para *U. tomentosa* quanto para *U. guianensis*, com a influência de fatores ambientais. Além de confirmar o predomínio de alcalóides oxindólicos em *U. tomentosa*, os autores observaram que em alguns indivíduos os alcalóides nas folhas apresentaram maior teor do que nas cascas de caule (BUITRÓN, 2002). Além disso, GÓMEZ (2004) demonstrou a ocorrência de variação no teor de alcalóides oxindólicos totais segundo localização geográfica, assim como uma maior concentração nas folhas, sobretudo em amostras procedentes das regiões peruanas de Villarrica e Aguaytía.

Derivados triterpênicos

Os triterpenos presentes em *U. tomentosa* são, em sua maioria, heterosídeos triterpênicos derivados do ácido quinóvico (Tabela 1.d), ursólico e oleanólico, com uma ou duas cadeias de açúcar ligadas ao núcleo triterpênico (CERRI *et al.*, 1988; AQUINO *et al.*, 1990; AQUINO *et al.*, 1991; AQUINO *et al.*, 1997). Além destes, outros heterosídeos triterpênicos foram isolados das cascas de *U. tomentosa*, sendo estes derivados do ácido 19 α -hidróxi-ursólico e ácido piroquinóvico inéditos até então (Tabela 1.e) (KITAJIMA *et al.*, 2000; KITAJIMA *et al.*, 2003).

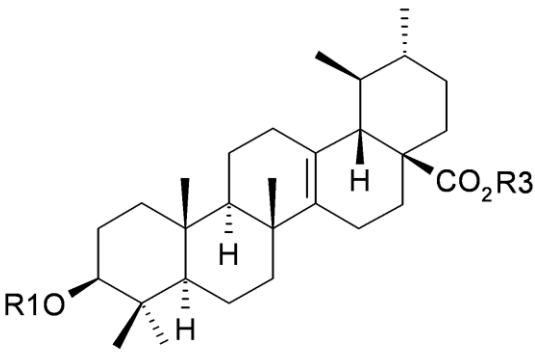
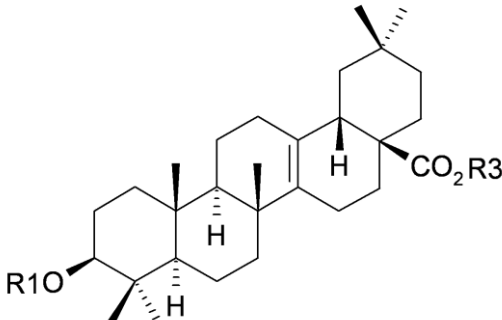
Tabela 1.d. Heterosídeos triterpênicos derivados do ácido quinóvico isolados de cascas de *U. tomentosa* (Adaptado de PAVEI, 2010).



Triterpeno	R1 (C-3)	R2 (C-27)	R3 (C-28)	Referência
A	-glc-(3→1)-fuc	-glc	-H	AQUINO <i>et al.</i> , 1988, 1989,1991, 1997. CERRI <i>et al.</i> , 1988.
D	-fuc	-glc	-H	
E	-rha	-H	-H	
F	-rha-(3→1)-glc	-H	-H	
G	-qui-(3→1)-glc	-H	-H	
H	-qui-(3→1)-gal	-H	-H	
I	-rha-(3→1)-glc	-glc	-H	
J	-glc	-glc	-H	
K	-glc-(3→1)-fuc	-H	-H	
L	-glc-(3→1)-fuc	-H	-glc	
M	-qui	-H	-glc	
N	-fuc	-H	-glc	
O	-H	-H	-glc-glc	
P	-qui	-glc	H	

glc: β -D-glicopiranosila; fuc: β -D-fucopiranosila; gal: β -D-galactopiranosila; qui: β -D-quinovipiranosila; rha: α -L-ramnopiranosila.

Tabela 1.e. Heterosídeos triterpênicos derivados do ácido piroquinóvico isolados de cascas de *U. tomentosa* (Adaptado de PAVEI, 2010).

			
Tomentosídeo A		Tomentosídeo B	
R1 (C-3)	R3 (C-28)	R1 (C-3)	R3 (C-28)
-glc-(4→1)-fuc	-glc	-glc-(4→1)-fuc	-glc
glc: β -D-glicopiranosila; fuc: β -D-fucopiranosila.			

Polifénóis

Os polifenóis presentes em cascas de raiz e cascas de caule de *U. tomentosa* incluem ácidos fenólicos como ácido cafeico e ácido protocatéquico, monômeros de flavonóides e polímeros de elevada massa molecular, como proantocianidinas (taninos condensados) e flavan-3-óis, como epicatequina, catequina e epigalocatequina (Figura 2). Essa fração pode perfazer até 20 % do resíduo seco de extratos hidroalcoólicos das cascas do caule (SANDOVAL *et al.*, 2000; GONÇALVES *et al.*, 2005; HEITZMAN *et al.*, 2005; PAVEI, 2010). Para diferenciar *U. tomentosa* de seu principal adulterante, *U. guianensis*, foram propostos como marcadores a rutina (VAN GINKEL, 1996) e, posteriormente, a canferitrina (VALENTE *et al.*, 2009), assumindo que ambos estariam ausentes na primeira delas. Contudo, relatos sobre a presença de rutina em extratos hidroetanólicos das cascas de *U. tomentosa* levam a questionar a validade do uso proposto de rutina como indicador de qualidade da espécie (GRIEBELER, 2006; PAVEI, 2010, BORS *et al.*, 2012).

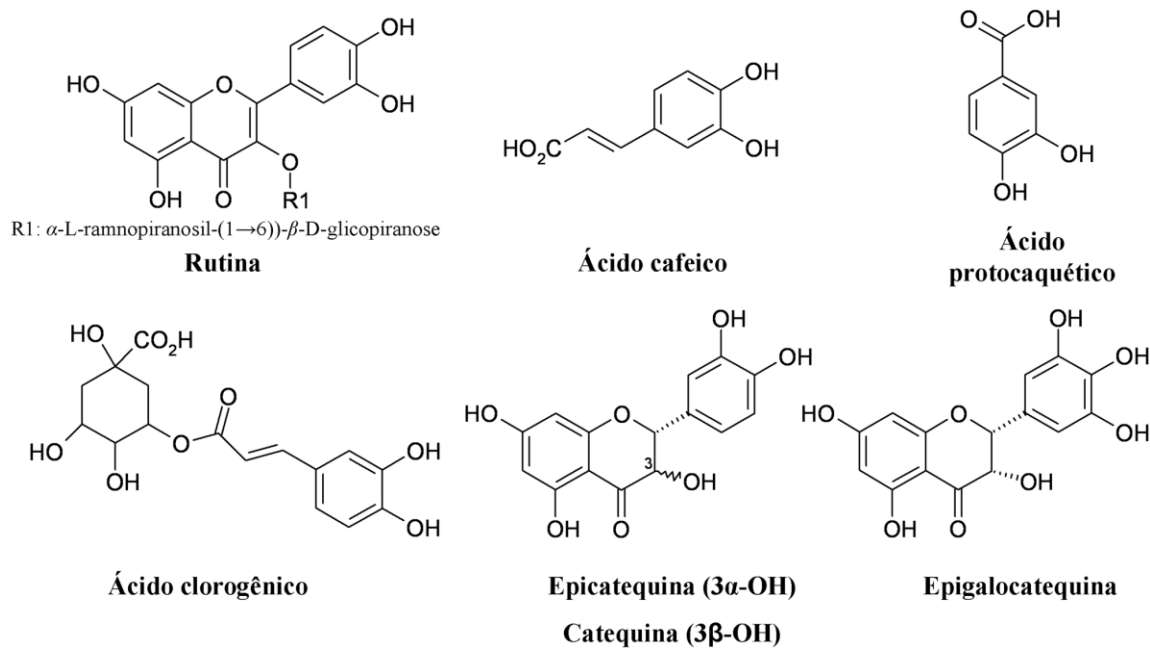


Figura 1.b. Principais polifenóis relacionados para as cascas de *U. tomentosa*.

Aspectos etnofarmacológicos

O estudo pioneiro sobre *U. tomentosa* é devido a Arthur Bell, que realizou trabalhos etnobotânicos na selva central da região de Pozuzo, no departamento de Pasco - Perú, na década de 1950 (MONTESINOS; FUENTES, 1995). Os primeiros relatos etnofarmacológicos vinculam o uso do decocto de cascas de raiz de unha-de-gato à atividade antitumoral, tratamento de úlcera gástrica, reumatismo, artrite, infecções bacterianas e virais, alergias e asma (MONTESINOS; FUENTES, 1995; HEITZMAN *et al.*, 2005; POLLITO e TOMAZELLO, 2006). Assim, a espécie desempenha importante papel socioeconômico na região amazônica (VALENTE, 2006).

Aspectos farmacológicos

U. tomentosa apresenta três grupos químicos principais de importância farmacológica, a saber, alcalóides oxindólicos, heterosídeos triterpênicos derivados do ácido quinóico e polifenóis. Aos alcalóides óxindólicos é atribuída a maior relevância

farmacológica da espécie. Contudo, esses alcalóides pentacíclicos e tetracíclicos possuem diferentes atividades no que se refere ao seu potencial imunestimulante, antitumoral e antiinflamatória, sendo muitas vezes observado um comportamento antagonista entre as classes (KEPLINGER *et al.*, 1999; FALKIEWICZ *et al.*, 2001) Inicialmente, WAGNER *et al.* (1985) demonstraram a atividade fagocítica *in vitro* de seis alcalóides oxindólicos isolados das cascas da raiz, a saber, isopteropodina, pteropodina, isomitrafalina, mitrafalina, isorrincofilina e rincofilina. A isopteropodina demonstrou o maior potencial fagocitário, sendo moderado o potencial da isomitrafalina e isopteropodina, enquanto que mitrafalina e rincofilina foram inativas. Posteriormente, outro estudo também realizado com compostos isolados (pteropodina, isopteropodina e mitrafalina) a partir das cascas do caule de *U. tomentosa*, demonstrou que tanto pteropodina como isopteropodina possuem atividade moduladora nos receptores muscarínicos M1 e 5-HT, que são importantes receptores para a resposta nociceptiva. (KANG *et al.*, 2002; JURGENSEN *et al.*, 2005). Por sua vez, PANIAGUA-PERÉZ *et al.* (2006) relataram potencial sobre o efeito *in vitro* da pteropodina como antimutagênico, antioxidante e imunestimulante. Para mitrafalina isolada de cascas do caule, estudo realizado em ratos evidenciou atividade antiinflamatória, com inibição de aproximadamente 70 % dos níveis plasmáticos de IL-1 β e da TNF- α , e em menor proporção IL-4 e IL-7. Além disso, a mitrafalina foi ativa, *in vitro*, frente à linhagem de células leucêmicas humanas (K-565) (ROJAS-DURAN *et al.*, 2012), bem como frente a linhagens celulares de neuroblastoma (SKN-BE(2)) e glioma (GAMG) (GARCÍA, *et al.*, 2007).

Uma revisão sistemática do tema foi elaborada por KAISER (2012), evidenciando atividade para extratos, frações enriquecidas de alcalóides oxindólicos pentacíclicos isolados sobre linhagens de células leucêmicas humanas (K-562 e HL-60), de linfoma (Raji) de melanoma (SK-MEL), carcinoma epidermóide (KB), carcinoma ductal (BT-549) e carcinoma de ovário (SK-OV-3), de gliomas de rato (C6) e humanos (U138-MG) (PAVEI, 2010), entre outros. O mecanismo da morte das células tumorais parece estar relacionado com a via apoptótica induzida pela ativação de caspases (SHENG *et al.*, 1998), com possível mecanismo alternativo de indução de apoptose ligado à capacidade da *U. tomentosa* em inibir a ativação do fator de

transcrição NF- κ B, que parece ser dependente do tipo celular e seu nível de ativação (ALLEN-HALL *et al.*, 2010).

No que se refere aos alcalóides oxindólicos tetracíclicos, eles exercem atividade no sistema nervoso central e periférico e no sistema cardiovascular, além de mostrar resposta antagônica aos alcalóides pentacíclicos, em alguns casos (KEPLINGER, 1999; ZHOU; ZHOU, 2012). Estudos realizados com outras espécies de *Uncaria* têm demonstrado que rincofilina inibe a agregação plaquetária em ratos e coelhos *ex vivo* (JIN *et al.*, 1991; CHEN *et al.*, 1992). Adicionalmente menciona-se que rincofilina e isorrincofilina bloqueiam os canais de cálcio voltagem-dependente com atividade similar ao verapamil, atuando como agente antiarrítmico, bloqueando os canais dependentes de potássio (SHI *et al.*, 2003). Por outro lado, isorrincofilina mostrou efeito hipotensivo em ratos e cachorros, depressão da atividade locomotora em ratos e indução da bradicardia, atuando no nódulo sinusal ou desacelerando a condução atrioventricular em ratos. (ZHOU; ZHOU, 2012).

Com relação à atividade imunológica *in vivo*, preparação rica em alcalóides oxindólicos pentacíclicos provocou acréscimo representativo nos níveis de linfócitos nos pacientes infetados pelo vírus HIV, após cinco meses de tratamento (KEPLINGER *et al.*, 1999). Efeitos promissores também foram obtidos em células mononucleares periféricas humanas, observando-se aumento nos fatores de liberação de linfócitos, permitindo certificar o potencial emprego dessas frações na terapia complementar em pacientes com alterações imunológicas graves (WAGNER *et al.*, 1985; WRUM *et al.*, 1998; WINKLER *et al.*, 2004). Além disso, a atividade contra o vírus da dengue tipo 2, em monócitos humanos, foi atribuída à fração rica em alcalóides oxindólicos de *U. tomentosa* (REIS *et al.*, 2008)

Os polifenóis presentes em *U. tomentosa* também mostraram potencial farmacológico, principalmente com relação à atividade antiinflamatória, que parece estar associada às propriedades antioxidantes (SANDOVAL *et al.*, 2000; GONÇALVEZ *et al.*, 2005; PILARSKI *et al.*, 2006).

Aspectos analíticos

PHILLIPSON e HEMINGWAY (1975) foram os pioneiros no emprego de técnicas cromatográficas para a análise de alcalóides no gênero *Uncaria*. Enquanto os métodos qualitativos por CCD foram desenvolvidos por VAN GINKEL (1996) e VALENTE *et al.*, (2006) para alcalóides oxindólicos e flavonóides. STUPPNER *et al.*, (1992) descreveram a quantificação por CLAE-UV dos alcalóides oxindólicos majoritários presentes nas cascas de raízes de *U. tomentosa*, contudo, a temperatura de análise (15 °C) demonstrou ser um inconveniente para a reprodutibilidade do método. A mesma restrição pode ser aplicada ao método por CLAE-UV desenvolvido e validado por LAUS e KEPLINGER (1994), que preconiza temperatura de análise de 12 °C.

Método por CLAE-UV mais simples, eficiente e reprodutível foi proposto posteriormente por GANZERA *et al.* (2001), sendo incorporado, com modificações na monografia da Farmacopéia Norte-Americana (USP, 2013). Este método, associado à CLAE-UV preparativa e CLAE-MS/MS (MONTORO *et al.*, 2004), permitiu a identificação e caracterização dos seis principais alcalóides oxindólicos pentacíclicos (mitrafilina, isomitrafilina, especiofilina, uncarina F, pteropodina, isopteropodina), dois alcalóides oxindólicos tetracíclicos (rincofilina e isorrincofilina) e quatro triterpenos derivados do ácido quinóvico no extrato bruto de *U. tomentosa*. Contudo, a necessidade do processo de pré-purificação do extrato com povidona e a resolução deficiente entre a isomitrafilina e pteropodina parecem ser suas principais limitações. Posteriormente, em uma tentativa de melhorar estas condições analíticas, BERTOL *et al.* (2012) otimizaram a concentração do tampão, o pH da fase móvel e a temperatura de análise mediante emprego de desenho experimental visando melhorar, principalmente, a resolução entre a isomitrafilina e pteropodina. A melhor resolução foi obtida com a concentração de 35 mM de tampão (acetato de amônio ajustado a pH 6,9 com trietilamina) com uma temperatura de análise de 15 °C. Contudo, a necessidade de purificação da amostra com povidona e a temperatura de análise tornam laboriosa a realização da técnica analítica. Recentemente, visando contornar tais dificuldades analíticas, foi desenvolvido e validado método por CLAE-PDA

associado à análise por CLAE-MS/MS sem a necessidade prévia de purificação da amostra sendo a análise realizada à temperatura ambiente (KAISER *et al.*, 2013).

No que tange aos compostos fenólicos, análises por CLAE-PDA do decocto das cascas de caule ou raiz de *U. tomentosa* revelou a presença de ácidos fenólicos, principalmente, ácido cafeico, e de procianidinas (GONÇALVES *et al.*, 2005). Contudo, o método proposto não foi validado, apresentando resolução e seletividade baixa. Assim, PAVEI *et al.*, (2010) desenvolveram e validaram metodologia analítica por CLAE-PDA que permitiu a obtenção de resolução e quantificação adequada do ácido clorogênico, ácido cafeico, rutina e quatro compostos fenólicos adicionais que apresentaram espectros de UV característicos de flavonóides. Recentemente, empregando esta metodologia, dois flavonóides adicionais, caracterizados mediante análise de seu espectro de UV, puderam ser satisfatoriamente quantificados (LENZI *et al.*, 2013).

Certamente aos derivados triterpênicos são atribuídas às maiores dificuldades analíticas, principalmente, devido à ausência de cromóforos com absorção acima de 210 nm, o que requer a realização da análise em baixos comprimentos de onda no caso de detecção no UV. O primeiro método por CLAE-MS/MS, destinado à avaliação destes compostos, juntamente com os alcalóides oxindólicos, foi proposto por MONTORO *et al.*, (2004). Contudo, esse método possui apenas caráter qualitativo. Posteriormente, PAVEI *et al.*, (2012) desenvolveram e validaram metodologia por CLAE-PDA para a quantificação de sete heterosídeos triterpênicos derivados do ácido quinóico que tiveram suas identidades químicas confirmadas mediante análises complementares por UPLC-QTOF/MS.

Análise estatística multivariada

A análise estatística multivariada é um conjunto de técnicas estatísticas exploratórias de dados, que visa estabelecer relações entre variáveis e observações, muitas vezes de difícil constatação, sobretudo em grandes populações. Diferentemente da estatística de inferência, na qual o objetivo principal é o teste da hipótese dentro de limites probabilísticos estabelecidos, as técnicas de análise multivariada permitem a

sistematização de semelhanças entre dados (matriz) retirados de um conjunto de amostras ou indivíduos apresentando diferentes variáveis e unidades experimentais (observações) (MASSART *et al.*, 1988, HAIR *et al.*, 2005).

Atualmente, esta é amplamente empregada na rotina analítica de vários campos da ciência, incluindo estudos botânicos, farmacognósticos e etnobotânicos para a caracterização e determinação da origem geográfica de espécies vegetais, avaliação de sazonalidade, metabólica e desenvolvimento de métodos quimiométricos para os mais variados fins.

Análise hierárquica de agrupamentos

O principal objetivo desta análise é o agrupamento de dados de acordo com suas similaridades (agrupamento ou *cluster*), agrupando objetos dentro de espaço n-dimensional. A maior similitude é dada pela maior proximidade dos agrupamentos dentro de uma mesma vizinhança espacial. Cada objeto (observação) é determinado por um grupo de variáveis (dados analíticos). Também é possível avaliar as relações entre as variáveis transformadas em objetos de classificação, ou seja, uma análise inversa. Para a realização da análise hierárquica de agrupamentos deve ser atendido o seguinte procedimento:

- Padronização dos dados de entrada para as unidades adimensionais, a fim de evitar a influência de variáveis com distintas ordens de grandeza;
- Determinação da distância entre objetos mediante aplicação de alguma medida de similaridade, como por exemplo, a distância euclidiana ou coeficiente de correlação;
- Escolher adequadamente o algoritmo de agrupamento, por exemplo, *single*, *average*, *Ward's*, *centroide*, entre outros;
- Construir os dendrogramas;

- Determinar dos agrupamentos padrões;
- Interpretar os agrupamentos formados tanto entre as observações, como entre as variáveis.

Análise de componentes principais

A análise de componentes principais é uma ferramenta de análise multivariada usada para reduzir o conjunto de variáveis originais (mais do que duas) e extrair um pequeno número de componentes principais (nova representação das variáveis), permitindo analisar a relação entre as variáveis de um modo claro e conciso (HAIR *et al.*, 2005). A matriz típica contém as variáveis nas colunas e as observações nas linhas.

O número de componentes principais extraídos a partir de um conjunto de dados pode ser determinado pelo teste de *Scree*, que, segundo a regra de Kaiser, permite seleccionar e reter aqueles componentes que possuem valores próprios (*eigenvalues*) maiores do que a unidade (MASSART *et al.*, 1988).

Capítulo 1. Influence of geographical origin, altitude and year season on the chemical composition of oxindole alkaloids, quinovic acid glycosides and polyphenols in stem bark, leaves and branches from *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC.

A ser submetido

Neste capítulo são descritos resultados da comparação dos perfis de alcalóides oxindólicos, glicosídeos de ácido quinóico e polifenóis em cascas, galhos e folhas de 22 amostras silvestres de *U. tomentosa* obtidas de diferentes zonas da amazônia Peruana. Os perfis químicos foram relacionados mediante emprego de análise multivariada, sendo 3 grupos químicos claramente verificados de acordo com o perfil de alcalóides oxindólicos. O arquivo integral referente a este capítulo foi removido da versão destinada a publicação on line da presente dissertação (Páginas 57 – 93) em decorrência do envio a periódico científico relevante.

Capítulo 2. Estudo comparativo do perfil químico entre *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. e *Uncaria guianensis* (Aubl.) de alcaloides oxindólicos, glicosídeos de ácido quinóvico e polifenóis nas diferentes partes da planta.

Neste capítulo são descritos resultados da comparação dos perfis de alcalóides oxindólicos, glicosídeos de ácido quinóico e polifenóis obtidos mediante análises por CLAE das espécies *U. tomentosa* e *U. guianensis*. A publicação dos mesmos está sujeita a complementação experimental no momento da redação deste manuscrito. O arquivo integral referente a este capítulo foi removido da versão destinada a publicação on line da presente dissertação (Páginas 100 – 110) em decorrência do envio a periódico científico relevante.

DISCUSSÃO GERAL

A pesar da existência de um controle genético nas plantas, a produção de metabólitos secundários está exposta constantemente a mudanças pela influência de processos bioquímicos, fisiológicos, ecológicos e evolutivos (GOBBO-NETO; LOPES, 2007). Neste trabalho 22 indivíduos, silvestres e peruanas, de *U. tomentosa* considerando-se folhas, galhos e cascas de caule, foram coletadas com o intuito de identificar padrões de relação entre a composição química das principais frações bioativas e fatores ambientais, a saber, origem geográfica, altitude e sazonalidade, e por fim estabelecer critérios de discriminação da matéria-prima. De modo comparativo, foram consideradas duas amostras comerciais de cascas de *U. tomentosa* e uma amostra silvestre de *U. guianensis*.

Sobre o tema, existem estudos precedentes sobre o efeito dos fatores climáticos e ambientais de cultivo (DOMÍNGUEZ *et al.*, 2001; MECHÁN *et al.*, 2007). Contudo, a análise crítica desses dados pré-existentes deixa claro que a confiabilidade e exatidão desses ficam prejudicadas pela falta de um maior detalhamento dos procedimentos de métodos de extração e métodos quali e quantitativos utilizados, assim como de dados analíticos mais acurados, principalmente, no que se refere aos alcalóides presentes na espécie. O fato de trabalhar com dados confiáveis fica evidente em algumas publicações. Assim, a extração, separação e secagem podem alterar significativamente tanto o conteúdo quanto o perfil de alcalóides de unha-de-gato (KAISER *et al.*, 2013). A ocorrência de diferentes métodos de extração traz consigo diversas variações químicas e farmacológicas, dependendo da escolha feita.

Assim também, métodos de extração e técnicas analíticas devem manter a constância das características quali e quantitativamente dos metabólitos secundários de interesse, tal e como visto na planta ou em preparados usados na medicina tradicional. Ambas devem ser validadas para assegurar a confiabilidade dos dados. A importância de começar um estudo comparativo com uma base sólida é essencial e significativa especialmente quando a variabilidade dos metabólitos secundários nas plantas é grande e complexa.

Neste trabalho foi possível analisar quali e quantitativamente diferentes partes da planta (cascas de caule, galhos e folhas) de 22 amostras silvestres de diferentes

procedências, incluindo-se os três grupos químicos relevantes na *U. tomentosa* e *U. guianensis*.

A primeira fase do trabalho destinou-se ao preparo da matéria-prima vegetal, cuja autenticidade botânica foi atestada mediante laudo botânico para cada espécime (**Anexo 1**). Assim, cascas de caule, folhas e galhos de unha-de-gato foram inicialmente moídas e seguidamente tamisadas na faixa granulométrica de 106-250 µm para a reprodutibilidade dos resultados obtidos. Tanto o processo de extração como o processo de quantificação por CLAE foram validados para os alcalóides oxindólicos (KAISER *et al.*, 2013), glicosídeos de ácido quinóico (PAVEI *et al.*, 2012) e polifénóis (PAVEI *et al.*, 2010) permitindo estabelecer condições otimizadas.

Nos resultados (ver **Tabela 1.f.**) obtidos pela CLAE foi possível observar uma substancial variabilidade no conteúdo dos três grupos de compostos bioativos, marcadamente nos alcalóides oxindólicos; e da diferença dentro de cada parte da planta vária em ordem crescente da seguinte maneira: galhos, cascas de caule e folhas, destacando-se altos teores do tipo tetracíclico (em algumas amostras) presentes nas folhas, e a presença de todos os compostos do tipo pentacíclico em cascas de caule. Por outro lado, quantidades significativas de glicosídeos de ácido quinóico (representados pelo pico Q3) só foram detectadas nas cascas de caule, sendo virtualmente ausentes nas folhas, e nos galhos apenas quantidades detectáveis do composto referente ao pico Q4 foram detectadas em algumas amostras. A composição química em polifénóis, representada majoritariamente pelo ácido clorogênico, mostrou uma moderada variabilidade, principalmente em folhas e, em menor grau, nos galhos e nas cascas de caule, assim como também a ocorrência do composto P2 em todas as partes da planta. A presença inequívoca de rutina em todas as amostras corrobora observações anteriores feitas em extrato de *U. tomentosa* (GRIEBELER, 2006) e exclui definitivamente o pressuposto, segundo o qual, a sua ausência em cascas da espécie seria um critério de diferenciação com *U. guianensis* (VAN GINKEL, 1997).

Tabela 1.f. Faixa das concentrações nas diferentes partes da planta dos compostos químicos mais relevâtes na análise por CLAE de *U. tomentosa*.

Diferentes órgãos da planta	Alcalóides Oxindólicos (g%)			Glicosídeos do ácido quinóvico (g%)		Polifénois (g%)			
	Totais	Pentacíclicos	Tetracíclicos	Totais	Pico Q3	Totais	Ácido clorogênico	Rutina	Pico P2
Cascas de caule	2,591 - 0,328 ^a	2,584 - 0,057 ^a	1,036 - 0,001 ^b	0,796 - 0,047 ^a	0,367 - 0,023 ^a	0,311 - 0,071 ^a	0,235 - 0,018 ^a	0,005 - 0,001	0,021 - 0,010 ^a
Folhas	4,792 - 0,360 ^a	2,193 - 0,041 ^a	4,371 - 0,003 ^b	0,012 - 0,004 ^b	n.d.	0,630 - 0,160 ^a	0,544 - 0,048 ^a	0,114 - 0,006 ^a	0,106 - 0,022 ^a
Galhos	1,431 - 0,347 ^a	0,999 - 0,052 ^a	1,304 - 0,003 ^b	0,017 - 0,003 ^b	n.d.	0,397 - 0,056 ^a	0,255 - 0,020 ^a	0,032 - 0,003 ^a	0,103 - 0,012 ^a

^a Concentrações presentes em todas as amostras silvetres; ^b Concentrações presentes em apenas várias amostras silvestres de *U. tomentosa*; n.d.: não detectável.

A Análise Hierárquica de Agrupamentos (HCA) e a Análise de Componentes Principais (PCA) são técnicas de análise multivariada que permitem agrupar por similaridade populações de indivíduos ou características desses. Aplicadas a amostras de *U. tomentosa*, elas permitem estabelecer padrões de similitude segundo a origem geográfica, altitude e época de colheita. Os resultados dados pela análise multivariada não evidenciaram qualquer relação com o fator origem geográfica, considerando a faixa de latitude onde as amostras foram colhidas. Uma vez que essa faixa de latitude inclui regiões amazônicas e subtropicais, com climas tropicais a moderadamente temperado, o achado parece contrariar o pensamento generalizado que, *a priori*, há de se esperar variações significativas na composição de metabolitos. Porém, mostrou-se a predominância de três grupos referentes aos alcalóides oxindólicos claramente vistos nas folhas e galhos, mas de maneira difusa nas cascas de caule definindo assim três grupos químicos nesta espécie.

Além da presença clara do agrupamento em três grupos químicos nos alcalóides oxindólicos, o conteúdo significativo do composto derivado do ácido quinóvico, pico Q3; o perfil polifenólico de ácido clorogênico e o pico P2 em amostras de cascas de caule; podem ser utilizados como marcadores químicos discriminantes, definindo a qualidade da espécie, e isto irá proporcionar uma base útil para o controle de qualidade em produtos *in natura* ou processados com o fim de evitar futuras

adulterações e falsificações com outras espécies ou mesmo com outros órgãos da mesma espécie permitindo assim o reconhecimento específico do farmacogéno na espécie. Fornecendo além de informação às monografias oficiais, tipo Farmacopéia Norte-Americana que apenas tem como base de qualidade, teores mínimos de alcalóides oxindólicos tetracíclicos.

No que tange ao efeito do fator altitude, foi revelada um ligeiro predomínio de indivíduos com perfil pentacíclicos na faixa de altitude de 227–559 m, enquanto que os polifénóis, especificamente no ácido clorogênico, apresentam valores menores na faixa de 136–559 m de altitude. Sobre os alcalóides, especificamente, foi corroborada a existência de uma relação entre altitude e o teor de alcalóides pentacíclicos (DOMINGUEZ, 2010).

Tanto alcalóides oxindólicos, quanto glicosídeos do ácido quinóvico e polifénóis apresentaram perfis qualitativamente semelhantes nas diferentes épocas do ano consideradas. Houve uma ligeira variação em termos de concentração na composição química, mas no caso de ácido clorogênico apresentou uma diferença significativa vista nas folhas.

Finalmente um estudo comparativo entre a *U. tomentosa* e a *U. guianensis* foi realizada com o fim de elucidar a composição química nas diferentes partes da planta destas duas espécies. De forma geral, observaram-se altos teores nos alcalóides oxindólicos de *U. tomentosa*. Por outro lado foram observados altos teores de polifénóis em *U. guianensis*, particularmente nas folhas, o que sugere uma possível relação com suas propriedades antiinflamatórias (PISCOYA, *et al.*, 2001; CARVALHO, *et al.*, 2006).

CONCLUSÕES

- Os resultados analíticos dados pela CLAE permitiram observar a considerável variabilidade, notadamente nos teores dos alcalóides oxindólicos tanto em cascas de caule como em galhos e folhas, esta última apresentando os maiores teores. Seguidamente, presença de glicosídeos de ácido quinóico só nas cascas de caule; e moderada variabilidade de polifenóis (representados por ácido clorogênico) na ordem descendente: folhas, galhos e cascas de caule.
- Os resultados obtidos pela análise de agrupamentos e análise de componentes principais não demonstraram correlação da variabilidade química com a origem geográfica e altitude. Porém, houve uma clara tendência à formação de três agrupamentos observados nos alcalóides óxindólicos: grupo I (pteropodina, isopteropodina, uncarina F e especiofilina); grupo II (mitrafilina, isomitrafilina); grupo III (rincofilina, isorrincofilina); que seriam causados por outros fatores ambientais não incluídos neste estudo ou a fatores genéticos, Adicionalmente a presença dos compostos, Q3; ácido clorogênico e P2 poderiam permitir discriminar à matéria-prima sendo marcadores químicos dependendo do farmacógeno desta espécie.
- Considerando o fator altitudinal observou-se uma tendência interessante na faixa 227-559 m em cascas de caule que apresentaram maior presença dos indivíduos com perfis de alcalóides oxindólicos do tipo pentacíclico e baixo conteúdo em ácido clorogênico na faixa de 136–559 m, sugerindo a existência de outros fatores influenciando no perfil da espécie.
- Observou-se o mesmo perfil químico qualitativo dos constituintes químicos durante o monitoramento da sazonalidade anual (chuvoso e seco) nas seis amostras avaliadas, apesar de ter sido observada uma grande variação quantitativa no teor de ácido clorogênico nas folhas.

PERSPECTIVAS

- Avaliação de fatores genéticos e outros fatores ambientais (estresse hídrico, condições do solo, etc.) na composição química em *Uncaria tomentosa*.
- Focar os estudos biológicos em folhas de *Uncaria tomentosa*, partindo dos perfis químicos bem definidos apresentados neste estudo, correspondentes aos alcalóides oxindólicos.
- Estabelecer o perfil químico da espécie *Uncaria guianensis*, para cada parte da planta que incluam estudos biológicos *in vitro* e *in vivo* com propriedades farmacológicas de interesse.

REFERÊNCIAS

ALLEN-HALL, L.; ARNASON, J.T.; CANO, P.; LAFRENIE, R.M. *Uncaria tomentosa* acts as a potent TNF- α inhibitor through NF- κ B. **Journal of Ethnopharmacology**, v.127, p.685–693, 2010.

AQUINO, R.; VICENZO, F.; FRANCESCO, S. Plant Metabolites. structure and in vitro antiviral activity of quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa* and *Guettarda platypoda*. **Journal of Natural Products**, v.52, p.679-685; 1990.

AQUINO, R.; VICENZO, F.; FRANCESCO, S. Plant Metabolites. New compounds and anti inflammatory activity of *Uncaria tomentosa*. **Journal of Natural Products**, v.54, p.453-459, 1991.

AQUINO, R.; DE TOMMASI, N.; DE SIMONE, F.; PIZZA, C. Triterpenes and quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa*, **Phytochemistry**, v.45, n.5, p.3035-1040, 1997.

BERTOL, G.; FRANCO, L.; OLIVEIRA, B.H. HPLC Analysis of Oxindole Alkaloids in *Uncaria tomentosa*: Sample Preparation and Analysis Optimization by Factorial Design. **Phytochemical analysis**, v.23, p.143-151, 2012.

BORS, M.; SICINSKA, P.; MICHAOWICZ, J.; WIETESKA,P.; GULEWICZ,K.; BUKOWSKA,B. Evaluation of the effect of *Uncaria tomentosa* extracts on the size and shape of human erythrocytes (in vitro). **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v.33, p.127–134, 2012.

BUITRÓN, G. **Evaluación de los alcaloides oxindolicos por HPLC de *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. y *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel. “Uña de gato” en diferentes lugares de la selva peruana.** Lima-Perú: Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2002. Tesis profesional de Químico-farmacéutico.

BUKOWSKA, B; BORS, M.; GULEWICZ, K.; KOTER-MICHALAK M. *Uncaria tomentosa* extracts protect human erythrocyte catalase against damage induced by 2,4-D-Na and its metabolites. **Food Chemical Toxicology**, v.50, p.2123-2127, 2012.

CARVALHO, M.V.; PENIDO, C.; SIANI, A.C.; VALENTE, A.C.; HENRIQUES, M.O. Investigations on the anti-inflammatory and anti-allergic activities of the leaves of *Uncaria guianensis* (Aublet) J.F. Gmelin. **Inflammopharmacology**, v.14, p.48-56, 2006.

CERRI, R.; AQUINO, R.; DE SIMONE, F.; PIZZA, C. New quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa*. **Journal of Natural Products**, v.51, p.257-261, 1988.

CHAVÉZ-REYES, R.; PLAZA, A. Estudio químico comparativo de “Uña de gato” (*Uncaria tomentosa* Willd. DC y *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel.). In: VILLEGAS, V.L.F.; LOCK SING DE UGAZ, O. I Reunión Internacional del Género *Uncaria* “Uña de Gato” en Iquitos–Perú. Editora: Universidad Pontificia Católica del Perú, p.57-65, 2001.

CHEN, C.X.; JIN, R.M.; LI, Y.K.; ZHONG, J.; YUE, L.; CHEN, S.C.; ZHOU, J.Y. Inhibitory effect of rhynchophylline on platelet aggregation and thrombosis. **Acta Pharmacologica Sinica**, v.13, p.126-130, 1992.

DOMINGUEZ, T.G. Uña de gato y producción sostenible. **Universidad Nacional Agraria La Molina**. Editora: Publifor. Universidad Nacional Agraria La Molina - Facultad de Ciencias Forestales, Lima-Perú, 1997.

DOMINGUEZ, G.; GARCÍA, J.J.; GUZMÁN, D.; ALANOCA, R. Contenido de alcalóides en corteza de *U. tomentosa* (Willd.) DC procedentes de diferentes hábitats de la región Ucayali-Perú. **Revista de la Sociedad Química del Perú.**, v.76, n.3, p.271-278, 2010.

FALKIEWICZ, B.; LUKASIAK, J. Vilcacora [*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. and *Uncaria guianensis* (Aublet) Gmel. - a review of published scientific literature. **Case Reports and Clinical Practice Review**, v.2, n.4, p.305-316, 2001.

FLORES, B. Y. Propagación por semillas de la “uña de gato” (*Uncaria tomentosa*). **Instituto Nacional de Innovación Agraria: Lima-Perú**, n.5, p.32, 1995.

GANZERA, M.; MUHAMMAD, I.; KHAN, R.A.; KHAN, I.A. Improved method for the determination of oxindole alkaloids in *Uncaria tomentosa* by high performance liquid chromatography. **Planta Médica**, v.67, p.447-450, 2001.

GARCÍA, P.E.; GARCÍA, G.M.D.; DE LA PUERTA, V.; ESPARTERO, S.J.L.; SÁENZ, R. Antiproliferative effect of mitraphylline, a pentacyclic oxindole alkaloid of *Uncaria tomentosa* on human glioma and neuroblastoma cell lines. **Phytomedicine**, v.14, p.280-284, 2007.

GATTUSO, M.; DI SAPIO, O.; GATTUSO, S.; LI PEREYRA, E. Morphoanatomical studies of *Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis* bark and leaves. **Phytomedicine**, v.11, p.213-223, 2004.

GOBBO-NETO, L; LOPES, N.P. Plantas Medicinais: Fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, v.30, n.2, p.347-381, 2007.

GÓMEZ Y.V.H. **La Uña de gato (*Uncaria tomentosa* (Willd.) DC.) experiencias para un manejo sustentable en la Región Ucayali**. Lima-Perú: Facultad de Agronomía de la Universidad Nacional Agraria La Molina, 2004. Tesis de Ingeniero Agrónomo.

GONÇALVES, C.; DINIS, T.; BATISTA, M.T. Antioxidant properties of proanthocyanidins of *Uncaria tomentosa* bark decoction: a mechanism for anti-inflammatory activity. **Phytochemistry**, v.66, p.89-98, 2005.

GRIEBELER, S.A. **Validação de metodologia analítica para matéria-prima vegetal, extrato seco e cápsulas de gelatina dura contendo extrato seco de *Uncaria tomentosa* (Willd) DC**. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da UFRGS. 2006. Dissertação de Mestrado.

HAIR J.F.; ANDERSON R.E.; TATHAM R.L.; BLACK W.C. Análise multivariada de dados. 5 ed. Porto Alegre, Bookman, 2006.

HEITZMAN, M.E.; NETO, C.C.; WINIARZ, E.; VAISBERG, A.J.; HAMMOND, G.B. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Uncaria* (Rubiaceae). **Phytochemistry**, v.66, p.5-29, 2005.

HEMINGWAY, S.R.; PHILLIPSON, J.D. Alkaloids from South American species of *Uncaria* (Rubiaceae). **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.26, p.113, 1974.

JURGENSEN, S.; DALBÓ, S.; ANGERS, P.; SOARES, AR.; RIBEIRO-DO-VALLE, RM. Involvement of 5-HT₂ receptors in the antinociceptive effect of *Uncaria tomentosa*. **Pharmacology, Biochemistry and Behavior**, v.81, p.466-477, 2005.

JIN, R.M.; CHEN, C.X.; LI, Y.K.; XU, P.K. Effect of rhynchophylline on platelet aggregation and experimental thrombosis. **Acta Pharmaceutica Sinica**, 1991.

KEPLINGER, K.; LAUS, G.; WURM, M.; DIERICH, M.P.; TEPPNER, H. *Uncaria tomentosa* (Willd). Ethnomedicinal uses and new pharmacological, toxicological and botanical results. **Journal of Ethnopharmacology**, v.64, p.23-34, 1999.

KEPLINGER K. Krallendorn[®]-Kapselin El primer producto de *Uncaria tomentosa* con autorización de comercialización como medicamento de uso humano conforme con las directivas farmacológicas de la Unión Europea. In: VILLEGAS, V.L.F.;

LENZI, R.M.; CAMPESTRINI, L.H.; OKUMURA, L.M.; BERTOL, G.; KAISER, S.; ORTEGA, G.G.; GOMES, E.M.; BOVO, F.; ZAWADZKI-BAGGIO, S.F.; STEVAN-HANCKE, F.R.; MAURER, J.B.B. Effects of aqueous fractions of *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C. on macrophage modulatory activities. **Food Research International**, In press, doi:10.1016/j.foodres.2013.02.04 , 2013.

LOCK SING DE UGAZ, O. I Reunión Internacional del Género *Uncaria* “Uña de Gato” en Iquitos–Perú. Editora: Universidad Pontificia Católica del Perú, p.57-65, 2001.

KANG, T.; MATSUMOTO, K.; TOHDA, M.; MURAKAMI, Y.; TAKAYAMA, H.; KITAJIMA, M.; AIMI, N.; WATANABE, H. Pteropodine and isopteropodine positively modulate the function of rat muscarinic M1 and 5-HT2 receptors expressed in *Xenopus oocyte*. **European Journal of Pharmacology**, v.444, p.39-45, 2002.

KAISER, S. **Influência de fatores tecnológicos sobre a isomerização de alcalóides de *Uncaria tomentosa* e atividades biológicas relevantes**. Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da UFRGS, 2011. Dissertação de Mestrado.

KAISER, S.; VERZA, S.G.; MORAES, R.C.; DE RESENDE, P.E.; BARRETO, F.; PAVEI, C.; ORTEGA, G.G.; Cat's claw oxindole alkaloid isomerization induced by common extraction methods. **Quimica Nova**. In press, 2013.

KITAJIMA, M.; HASHIMOTO, K.; YOKOYA, M.; TAKAYAMA, H.; AIMI, N. Two new 19-hydroxyursolic acid-type triterpenes from Peruvian 'Una de Gato' (*Uncaria tomentosa*). **Tetrahedron**, v.56, p.547–552, 2000.

KITAJIMA, M.; HASHIMOTO, K.I.; YOKOYA, M.; TAKAYAMA, H.; SANDOVAL, M.; AIMI, N. Two new nor-triterpenes glycosides from Peruvian Una de gato (*Uncaria tomentosa*). **Journal of Natural Products**, v. 66, p.320-323, 2003.

LAUS, G. Advances in chemistry and bioactivity of the genus *Uncaria*. **Phytotherapy Research**, v.18, p.259-274, 2004.

LAUS, G.; BRÖSSNER, D.; KEPLINGER K. Alkaloids of Peruvian *Uncaria tomentosa*. **Phytochemistry**, v.45, n.4, p.855-860, 1997.

LAUS, G.; KEPLINGER, D. Separation of stereoisomeric oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa* by high performance liquid chromatography. **Journal chromatography (A)**, v.662, n.2, p.243-249, 1994.

LAUS G.; WURST, K. X-Ray Crystal Structure analysis of Oxindole Alkaloids. **Helvetica Chimica Acta**, v.83, p.181-187, 2003.

LEMAIRE, I.; ASSINEWE, V.; CANO, P.; AWANG, D.V.; ARNASON, J.T. Stimulation of interleukin-1 and-6 production in alveolar macrophages by the neotropical liana, *Uncaria tomentosa* (uña de gato). **Journal of Ethnopharmacology**, v.64, p.109-115, 1999.

LOCK DE UGAZ, O. Revisión del género *Uncaria*. *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*: Las uña de gato. **Boletín de la sociedad Química del Perú**. v.60, n.3, p.186-197, 1995.

MACEDO, E. V.; GEMAL, A. L. A produção de fitomedicamentos e a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, n.4, p.290-297, 2009.

MASSART, D.L.; VANDEGINSTE, B.G.; DEMING, S.N.; MICHOTE, Y.; KAUFMAN, J.; Chemometrics: a textbook. Elsevier Science Publishing Company INC., Amsterdam, The Netherlands, 1988.

MECHÁN T.E.; ALEGRE, J.; DOMINGUEZ, D. Influencia de la variabilidad edáfica en la producción de biomasa del cultivo de la Uña de gato *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C. en la cuenca del río Aguaytia, región Ucayali-Perú. **Ecología Aplicada**, v.6, p.33-37, 2007.

MONTESINOS, F.; FUENTES, F. Aspecto Físico-Químico, farmacológico y terapéutico de *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. Uña de gato. **Boletín de la Sociedad Química del Perú**, v.LXI, p.55-65, 1995.

MONTORO, P.; CARBONE, V.; QUIROZ, J.D.Z.; DE SIMONE, F.; PIZZA, C. Identification and quantification of components in extracts of *Uncaria tomentosa* by HPLC-ES/MS. **Phytochemical Analysis**, v.15, p.55-64, 2004.

MUHAMMAD, I.; KHAN, I.A.; FISHER, N.H.; FRONCZEK, F.R. Two stereoisomeric pentacyclic oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa*: uncarine c and uncarine e. **Acta Crystallographica**, v.57, p.480-482, 2001.

OBREGON, L.V. Uña de gato Género *Uncaria*, estudos botânicos, químicos y farmacológicos de *Uncaria tomentosa* y *Uncaria guianensis*, In: OBREGON, L.V. Editora: Instituto de Fitoterapia Americano, I.S.B.N. 9972-9001-1-2-8, p.26 – 52, 1997.

PAVEI, C. **Obtenção e avaliação de frações purificadas e farmacologicamente ativas presentes em *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. (unha-de-gato).** Porto Alegre: Curso de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da UFRGS. 2010. Tese de Doutorado.

PAVEI, C.; KAISER, S.; BORRÉ, G.L.; ORTEGA, G.G. Validation of a LC method for polyphenols assay in cat's claw (*Uncaria tomentosa*). **Journal of liquid Chromatography and related technologie**, v.33, p.1-11, 2010.

PAVEI, C.; KAISER, S.; VERZA, G.S.; BORRÉ, G.L.; ORTEGA, G.G. HPLC-PDA method for quinovic acid glycosides assay in Cat's claw (*Uncaria tomentosa*) associated with UPLC/Q-TOF-MS analysis. **Journal of Pharmaceutical and Biochemical Analysis**, v.62, p.250-257, 2012.

PEREIRA, R.C.A.; LOPES, M.J.V, **Aspectos Botânicos, etnobotânicos, agrônômicos e fitoquímicos de unha-de-gato.** Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), DOCUMENTOS 105, ISSN 1677-1515, p.17-21, 2006.

PEREIRA, R.C.A.; VALENTE, L.M.M.; PINTO, J.E.B.P.; BERTOLUCCI, S.K.V.; BEZERRA, G.M.; ALVES, F.F.; DOS SANTOS, P.F.P.; BENEVIDES, P.J.C; SIANI, A.C.; ROSARIO, S.L.; MAZZEI, J.L.; D'AVILA, L.A.; GOMES, L.N.F; AQUINO-NETO F.R.; EMMERICK, I.C.M.; CAVALHARES, S.F. In vitro cultivated *Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis* with determination of the pentacyclic oxindole alkaloid contents and profiles. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.19, n.6, p.1193-1200, 2008.

PILARSKI, R.; ZIELINSKI, H.; CIESIOLKA, D.; SZYFTER, K.; GULEWICZ, K. Antioxidant activity of ethanolic and aqueous extracts of *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC. **Journal of Ethnopharmacology**, v.104, p.18–23, 2006.

PISCOYA, J., RODRIGUEZ, Z., BUSTAMANTE, S.A., OKUHAMA, N.N., MILLER, M.J.S., SANDOVAL, M. Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis* **Inflammation Research**, v.50, p.442–448, 2001.

PHILLIPSON, J.D.; HEMINGWAY, S.R.; RIDSDALE, C.E. Alkaloids of *Uncaria*. Part. V their occurrence and chemotaxonomy. **Lloydia**, v.41, n.6, p.503-570, 1978.

POLLITO, P.A.Z.; TOMAZELLO, M. Anatomia do lenho de *Uncaria guianensis* e *U. tomentosa* (Rubiaceae) do estado do Acre, Brasil. **Acta Amazônica**, v.36, n.2, p.1-21, 2006.

REINHARD, K. H. *Uncaria tomentosa* (Willd.) D.C.: Cat's Claw, *Uña de Gato*, or Saventaro. **The Journal of Alternative Complementary Medicine**, v.5, p.143-151, 1999.

ROJAS-DURAN, R.; GONZÁLEZ-ASPAJO, G.; RUIZ-MARTEL, C.; BOURDY, G.; DOROTEO-ORTEGA, VH.; ALBAN-CASTILLO, J.; ROBERT, G.; AUBERGER, P.; DEHARO, E. Anti-inflammatory activity of mitraphylline isolated from *Uncaria tomentosa* bark. **Journal of Ethnopharmacology**, v.143, n.11, p.801-804, 2012.

PANIAGUA-PERÉZ, R.; MADRIGAL-BUJAIAR, D.; MOLINA-JASSO, D.; REYES-CADENA, S.; SANCHÉZ-CHAPUL, L.; PÉREZ-GALLAGA, J.; FLORES-MONDRAGON, G.; PEREA-PAZ, J.M.; HERNÁNDEZ, N.; VELASCO, O.; URIBE-CABRERA, F. Estudio del efecto antimutágeno, antioxidante e inmunoestimulante de pteropodina, component derivado de la Uña de Gato (*Uncaria tomentosa*) in vivo. **Revista Salud Pública y Nutrición**, v.7, 2007.

REIS, S.R.I.N.; VALENTE, L.M.M.; SAMPAIO, A.L.; SIANI, A.C.; GANDINI, M.; AZEREDO, E.L.; MAZZEI, J.L.; D'AVILA, L.A.; KUBELKA, C.F.; HENRIQUES, M.G.M. Immunomodulating and antiviral activities of *Uncaria tomentosa* on human monocytes infected with Dengue Virus-2. **International Immunopharmacology**, v.8, p.468-476, 2008.

OCAMPO, M.; PEÑA, M.J. Resolución Jefatural 045-99 (INRENA) de 20/04/1999, Perú. Disponível em: <http://www.fao.org/docrep/006/AD396S/AD396s08.htm>. Acesso em: 23/01/2013.

SANDOVAL, M.; CHARBONNET, R.M.; OKUHAMA, N.N.; ROBERTS, J.; KRENOVA, Z.; TRENTACOSTI, A.M.; MILLER, M.J.S. Cat's Claw inhibits TNF- α production and scavenges free radicals: role in cytoprotection. **Free Radical Biology & Medicine**, v.29, n.1, p.71-78, 2000.

SANDOVAL, M.; OKUHAMA, N.N.; ZHANG, X.J.; CONDEZO, L.A.; LAO, J.; ANGELES, F.M.; MUSAH, R.A.; BOBROWSKI, P.; MILLER, M.J. Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content. **Phytomedicine**. v.29, n.1, p.71-78, 2000.

SHENG, Y.; PERO, R.W.; AMIRI, A.; BRYNGELSSON, C. Induction of apoptosis and inhibition of proliferation in human tumor cells treated with extracts of *Uncaria tomentosa*. **Anticancer Research**, v.18 (5A), p.3363-3368, 1998.

SHAMMA, M.; SHINE, R.J.; KOMPIS, I.; STICZAY, T.; MORSINGH H.; POISSON, J.; POUSSET, J.L. The stereochemistry of the pentacyclic oxindole alkaloids. **Journal of the American Chemical Society**, v.89, n.7, p.1739-1740, 1967.

SHI, J.S.; YU, J.X.; CHEN, X.P.; XU, R.X. Pharmacological actions of *Uncaria* alkaloids, rhynchophylline and isorhynchophylline. **Acta Pharmacologica Sinica**, v.24, n.2, p.97-101, 2003.

SEKI, H.; TAKAYAMA, H.; AIMI, N.; SAKAI, S.; PONGLUX, D. A nuclear magnetic resonance study on the eleven stereoisomers of heteroyohimbine-type oxindole alkaloids. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v.41, n.12, p.2077-2086, 1993.

STUPPNER, H.; STURM, S.; KONWALINKA, G. HPLC analysis of main oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa*. **Chromatographia**, v.34, n.11/12, p.597-600, 1992.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). First supplement, 36 th ed. U.S. Pharmacopeia, Rockville, 2013.

VALENTE, L.M.M.; BIZARRI, C.H.B.; LIECHOCKI, S.; BARBOZA, R.S.; DA PAIXÃO, D.; ALMEIDA, M.B.S.; BENEVIDES, P.J.C.; MAGALHÃES, A.; SIANI, A.C. Kaempferitrin from *Uncaria guianensis* (Rubiaceae) and its potential as a chemical marker for the species. **Journal of Brazilian and Chemical Society**, v.20, n.6, p.1041-1045, 2009.

VALENTE, L.M.M. Unha-de-gato [*Uncaria tomentosa*] (Willd.) DC. e *Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel.]: Um panorama sobre seus aspectos mais relevantes. **Revista Fitos**, v.2, n.1, p.48-48, 2006.

VALENTE, L.M.M.; BIZARRI, C.H.B.; LIECHOCKI, S.; BARBOZA, R.S.; PAIXÃO, D.; ALMEIDA, M.B.S.; BENEVIDES, P.J.C.; MAGALHÃES, A.; SIANI, A.C. Kaempferitrina from *Uncaria guianensis* (Rubiaceae) and its potential as a chemical marker for the species. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.20, n.6, p.1041-1045, 2009.

VAN GINKEL, A. Identification of the alkaloids and flavonoids from *Uncaria tomentosa* bark by TLC in quality control. **Phytotherapy Research**, v.10, p.9-18, 1996.

VERA, R. Country Pasture/Forage Resource Profiles. Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO), p.5-7, 2006. Disponível em:

<http://www.fao.org/ag/AGP/AGPC/doc/Counprof/Peru/Peru.htm>. Acesso em: 28/02/2013.

WAGNER, H.; KREUTZKAMP B.; JURCIC, K. Die Alkaloide von *Uncaria tomentosa* und ihre Phagozytose-steigernde Wirkung. **Planta Medica**, v.51, n.5, p.419–423, 1985.

WINKLER, C.; WIRLEITNER, B.; SCHROECKSNADEL, K.; MUR, E.; FUCHS, D. *In vitro* effects of two extracts and two pure alkaloids preparations of *Uncaria tomentosa* on peripheral blood mononuclear cells, **Planta Medica**, v.70, p.205-210, 2004.

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

ZAVALA, C. **Taxonomía, distribución geográfica y situación poblacional del género *Uncaria* Schreb. en el Perú (Uña de Gato)**. Lima: Ingeniero Forestal de la Facultad de Ciencias Forestales de la Universidad Nacional Agraria La Molina. 1995. Tesis de Ingeniero Forestal.

ZUÑIGA, Q.J e col., Nuevos Aspectos en el estudio agronômico y fitoquímico de las dos especies peruanas del género *Uncaria*: *Uncaria tomentosa* (Willd) DC. y *la Uncaria guianensis* (Aubl.) Gmel “Uña de gato”. **Presentado en el Symposium Internacional de Medicina Tradicional: Mejorando las Ciencias, Políticas y Servicios para el desarrollo de la Salud, organizado por la Organización Mundial de la Salud (WHO) 11-13 setiembre 2000**, Isla Awaji, Japón. Indecopi P.R. 0212-2001, Disponible en: http://www.senamhi.gob.pe/main_mapa.php?t=dHihttp://www.senamhi.gob.pe/main_mapa.php?t=dHi. Acesso em: 04/11/2012.

ZHOU, J.; ZHOU, S. Isorhynchophylline: A plant alkaloid with therapeutic potential for cardiovascular and central nervous system diseases. **Fitoterapia**, v.83, p.617-626, 2012.

ANEXOS

Anexo I

Certificações botânicas das amostras silvestres e das amostras adquiridas no comércio.

Coleta 1

José R. Campos de la Cruz
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

José R. Campos de la Cruz. Biólogo colegiado, registro CBP N° 3796.
Inscrito en el registro de profesionales que realizan certificaciones e identificaciones de especímenes y productos de flora y fauna silvestre, Resolución Directoral N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN - 2011.

Certifica:

Que, la Srta. EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA, de profesión Químico Farmacéutico, identificada con DNI 40251106, con fines de investigación científica, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de "Uña de gato", la misma que procede del Fundo Calichin, de la Comunidad Nativa Yanasha, Alto Yurinaki. Distrito de Perené. Provincia de Chanchamayo. Departamento de Junín. La muestra ha sido estudiada y determinada científicamente como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. En base al Sistema de Clasificación de Arthur Cronquist et. al. 1981 se ubica en las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MAGNOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria* Schreb.
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: "Uña de gato".

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 20 de Agosto del 2011



Jirón Sánchez Silva # 156 – Urb. Santa Luzmila - Lima 07

Coleta 2

José R. Campos de la Cruz
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

Por Resolución Directoral N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN del 07 abr. 2011, inscrito en el Ministerio de Agricultura – Gestión Forestal y de fauna silvestre, en el Registro de Profesionales que realizan certificaciones e identificaciones de especímenes y productos de flora y fauna silvestre.

CERTIFICA

Que, la Srta. EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de "Uña de gato", la planta procede de Centro Poblado Comunidad Nativa San Fernando de Kivinaki, provincia de Chanchamayo, departamento de Junín. La muestra ha sido estudiada y determinada científicamente como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. En base al Sistema de Clasificación de Arthur Cronquist et. al. 1981 se ubica en las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MAGNOLIOPSIDA
SUBCLASE : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria* Schreb.
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: "uña de gato"

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 01 de octubre del 2011



Jr. Sánchez Silva N° 156-2° piso- Urbanización Santa Luzmila- Comas

Coleta 3

José R. Campos de la Cruz
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

Por Resolución Directoral N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN del 07 abr. 2011, inscrito en el Ministerio de Agricultura – Gestión Forestal y de fauna silvestre, en el Registro de Profesionales que realizan certificaciones e identificaciones de especímenes y productos de flora y fauna silvestre.

CERTIFICA:

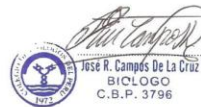
Que, la Srta. EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “Uña de gato”, la planta procede de Centro Poblado Camonashari, sector Ubiriki, provincia de Chanchamayo, departamento de Junín. La muestra ha sido estudiada y determinada científicamente como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. En base al Sistema de Clasificación de Arthur Cronquist et. al. 1981 se ubica en las siguientes categorías taxonómica:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MAGNOLIOPSIDA
SUBCLASE : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria* Schreb.
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “uña de gato”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 01 de octubre del 2011



Jr. Sánchez Silva N° 156-2° piso- Urbanización Santa Luzmila- Comas

Coleta 4

José R. Campos de la Cruz
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

Por Resolución Directoral N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN del 07 abr. 2011, inscrito en el Ministerio de Agricultura – Gestión Forestal y de fauna silvestre, en el Registro de Profesionales que realizan certificaciones e identificaciones de especímenes y productos de flora y fauna silvestre.

CERTIFICA:

Que, la Srta. EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “Uña de gato”, la planta procede de Centro Poblado Camavari, anexo Buenos Aires, provincia de Satipo, departamento de Junín. La muestra ha sido estudiada y determinada científicamente como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. En base al Sistema de Clasificación de Arthur Cronquist et. al. 1981 se ubica en las siguientes categorías taxonómica:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MAGNOLIOPSIDA
SUBCLASE : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria* Schreb.
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “uña de gato”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 01 de octubre del 2011



Jr. Sánchez Silva N° 156-2° piso- Urbanización Santa Luzmila- Comas

Coleta 5

José R. Campos de la Cruz
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

Por Resolución Directoral N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN del 07 abr. 2011, inscrito en el Ministerio de Agricultura – Gestión Forestal y de fauna silvestre, en el Registro de Profesionales que realizan certificaciones e identificaciones de especímenes y productos de flora y fauna silvestre.

CERTIFICA:

Que, la Srta. EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “Uña de gato”, la planta procede de Centro Poblado Santa Rosa de Anapati, provincia de Satipo, departamento de Junín. La muestra ha sido misma que ha sido estudiada y determinada científicamente como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. En base al Sistema de Clasificación de Arthur Cronquist et. al. 1981 se ubica en las siguientes categorías taxonómica:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MAGNOLIOPSIDA
SUBCLASE : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria* Schreb.
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “uña de gato”.

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 01 de octubre del 2011



Jr. Sánchez Silva N° 156-2° piso- Urbanización Santa Luzmila- Comas

Coleta 6

José R. Campos de la Cruz
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

Por Resolución Directoral N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN del 07 abr. 2011, inscrito en el Ministerio de Agricultura – Gestión Forestal y de fauna silvestre, en el Registro de Profesionales que realizan certificaciones e identificaciones de especímenes y productos de flora y fauna silvestre.

CERTIFICA:

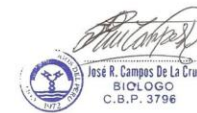
Que, la Srta. EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “Uña de gato”, la planta procede de Centro Poblado Koyentimari, provincia de Satipo, departamento de Junín. La muestra ha sido estudiada y determinada científicamente como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. En base al Sistema de Clasificación de Arthur Cronquist et. al. 1981 se ubica en las siguientes categorías taxonómica:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MAGNOLIOPSIDA
SUBCLASE : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria* Schreb.
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “uña de gato”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 01 de octubre del 2011



Jr. Sánchez Silva N° 156-2° piso- Urbanización Santa Luzmila- Comas

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.

CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA SILVESTRE.-RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, **EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA**, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “**de uña de gato**”. La planta procede del Instituto de Investigación de la Amazonia Peruana (IIAP) Anexo Ucayali. Distrito de Yarinacocha. Provincia de Coronel Portillo. Departamento de Ucayali. En base a una muestra se determinó como ***Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.** Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “**uña de gato**”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 03 de marzo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2º piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.

CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA SILVESTRE.-RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, **EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA**, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “**de uña de gato**”. La planta procede Caserío Nuevo Porvenir Km 36 de la carretera Marginal S/N, Provincia de Puerto Inca. Departamento de Huánuco. En base a una muestra se determinó como ***Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.** Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “**uña de gato**”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 03 de marzo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2º piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

Coleta 9

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.

CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA SILVESTRE, RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, **EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA**, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “**de uña de gato**”. La planta procede Caserio Nuevo Ucayali Km 98 de la carretera Federico Basadre. Distrito de Irazola. Provincia de Padre Abad. Departamento de Ucayali. En base a una muestra se determinó como ***Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.** Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “**uña de gato**”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 03 de marzo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2º piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

Coleta 10

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.

CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA SILVESTRE, RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, **EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA**, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “**de uña de gato**”. La planta procede Km 5 de la carretera marginal. Distrito de Irazola. Provincia de Padre Abad. Departamento de Ucayali. En base a una muestra se determinó como ***Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.** Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “**uña de gato**”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 03 de marzo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2º piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.

CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA SILVESTRE, -RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, **EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA**, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “**de uña de gato**”. La planta procede Instituto Nacional de Innovación Agraria (INIA) Anexo Alexander Von Humboldt Km 86. Distrito de Irazola. Provincia de Padre Abad. Departamento de Ucayali. En base a una muestra se determinó como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “**uña de gato**”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 03 de marzo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2º piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.

CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA SILVESTRE, -RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

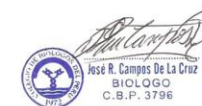
Que, **EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA**, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “**de uña de gato**”. La planta procede de la Universidad Nacional Agraria de la Selva - Tingo María. Distrito de Rupa – Rupa. Provincia de Leoncio Prado. Departamento de Huánuco. En base a una muestra se determinó como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “**uña de gato**”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 03 de marzo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2º piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

Coleta 13
Coleta14

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Móvil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.
CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL
REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E
IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA
SILVESTRE, RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “uña de gato”. La planta procede Instituto Nacional de Innovación Agraria (INIA), a 25 Km de la carretera Iquitos - Nautas, Distrito de San Juan Bautista, provincia Maynas, Departamento Loreto. En base a una muestra se determinó como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “uña de gato”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 19 de mayo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2° piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

Coleta 15

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Móvil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.
CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL
REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E
IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA
SILVESTRE, RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “uña de gato”. La planta procede Instituto de Investigación de la Amazonia Peruana (IIAP), Reserva Natural Allpamayo Mishana, a 26,6Km de la Carretera Iquitos - Nautas, Distrito de Irazola, Provincia de Padre Abad, Departamento de Ucayali. En base a una muestra se determinó como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “uña de gato”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 19 de mayo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2° piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

Coleta 16

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.
CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL
REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E
IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA
SILVESTRE.-RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, **EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA**, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “uña de gato”. La planta procede Universidad Nacional Agraria de la Selva - Centro Experimental Tulumayo, Localidad de Santa Lucía, Distrito de José Crespo y Castillo, Provincia de Leoncio Prado, Departamento de Huánuco. En base a una muestra se determinó como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “uña de gato”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 19 de mayo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2° piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

Coleta 17

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.
CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL
REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E
IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA
SILVESTRE.-RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, **EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA**, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “uña de gato”. La planta procede Sector Aguaytía - San Alejandro del Km 153, Distrito de Padre Abad, Provincia de Padre Abad, Departamento de Ucayali. En base a una muestra se determinó como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “uña de gato”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 19 de mayo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2° piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.
CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL
REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E
IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA
SILVESTRE.-RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “uña de gato”. La planta procede Caserío tres de Octubre Km 23 de la carretera Federico Basadre, Provincia de Padre Abad, Departamento de Ucayali. En base a una muestra se determinó como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “uña de gato”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 19 de mayo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2° piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.
CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL
REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E
IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA
SILVESTRE.-RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

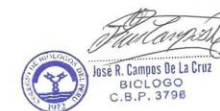
Que, EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “uña de gato”. La planta procede Sector Aguaytia - San Alejandro del Km 157; Distrito de Padre abad, Provincia de Padre Abad, Departamento de Ucayali. En base a una muestra se determinó como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “uña de gato”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 19 de mayo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2° piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

Coleta 20

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.
CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL
REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E
IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA
SILVESTRE.-RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, **EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA**, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “**uña de gato**”. La planta procede Sector Aguaytia - San Alejandro del Km 158; Caserio La Punta, Distrito de Padre Abad, Provincia de Padre Abad, Departamento de Ucayali. En base a una muestra se determinó como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “**uña de gato**”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 19 de mayo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2° piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

Coleta 21

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.
CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL
REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E
IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA
SILVESTRE.-RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, **EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA**, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “**uña de gato**”. La planta procede Estación Experimental La Molina, caserio Dantas, Km 99 ruta hacia Zungáro, Distrito de Yuyupichis, Provincia de Puerto Inca, Departamento de Huanuco. En base a una muestra se determinó como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “**uña de gato**”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 19 de mayo del 2012



Calle Sánchez Silva 156 2° piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.
CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL
REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E
IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA
SILVESTRE, RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, **EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA**, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “uña de gato”. La planta procede . Cerro San Carlos, Distrito de Irazola, Provincia de Padre Abad, Departamento de Ucayali. En base a una muestra se determinó como *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC. Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria tomentosa* (Willd. ex Roem. & Schult.) DC.

Nombre vulgar: “uña de gato”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 19 de mayo del 2012




José R. Campos De La Cruz
BIÓLOGO
C.B.P. 3796

Calle Sánchez Silva 156 2° piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ
CONSULTOR BOTÁNICO
C. B. P. N° 3796
Teléfono: 6590223
Movil: 980170139
e-mail: joricampos@yahoo.es



CERTIFICACIÓN BOTÁNICA

JOSÉ R. CAMPOS DE LA CRUZ. BIÓLOGO COLEGIADO. CBP N° 3796.
CON APROVACIÓN DEL MINISTERIO DE AGRICULTURA, INSCRITO EN EL
REGISTRO DE PROFESIONALES QUE REALIZAN CERTIFICACIONES E
IDENTIFICACIONES DE ESPECÍMENES Y PRODUCTOS DE FLORA Y FAUNA
SILVESTRE, RESOLUCIÓN DIRECTORAL N° 0218 – 2011-AG-DGFFS-DGEFFSEN.

Certifica:

Que, **EVELYN MARIBEL CONDORI PEÑALOZA**, de profesión Químico Farmacéutico, con fines de investigación, ha solicitado la certificación botánica de la planta conocida con el nombre vulgar de “de uña de gato”. La planta procede de la Universidad Nacional de Ucayali, Km 6 de Federico Basadre – Pucallpa. Distrito de Calleria. Provincia de Coronel Portillo. Departamento de Ucayali. En base a una muestra se determinó como *Uncaria guianensis* (Aubl.) J.F. Gmel. Y según el sistema de clasificación de Arthur Cronquist, ocupa las siguientes categorías taxonómicas:

DIVISIÓN : MAGNOLIOPHYTA
CLASE : MANOLIOPSIDA
SUBCLASE : ASTERIDAE
ORDEN : RUBIALES
FAMILIA : RUBIACEAE
GENERO : *Uncaria Schreb.*
ESPECIE : *Uncaria guianensis* (Aubl.) J.F. Gmel.

Nombre vulgar: “uña de gato”

Se expide la presente certificación para los fines que se estime conveniente.

Lima, 03 de marzo del 2012




José R. Campos De La Cruz
BIÓLOGO
C.B.P. 3796

Calle Sánchez Silva 156 2° piso. Urbanización. Santa Luzmila – Lima 07.

AGRADECIMENTO Á BOLSA

Agradecemos o apoio financeiro Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) mediante concessão de bolsa de estudo, no âmbito do Programa de Estudantes-Convênio de Pós-Graduação – PEC-PG.