

AVALIAÇÃO CLÍNICA DA *UNCARIA TOMENTOSA* NO TRATAMENTO E CONTROLE DE LESÕES DECORRENTES DE INFECÇÃO PELO VÍRUS HERPES SIMPLEX

CLINICAL EVALUATION OF *UNCARIA TOMENTOSA* IN THE TREATMENT AND CONTROL OF LESIONS CAUSED BY *HERPES SIMPLEX* INFECTION

Carlos Romualdo B Gama¹, Mariana DL Passos², Rafael Varela³, Ricardo Lasmar⁴,
Gustavo F Gama⁵, Lisa Oliveira⁶, João Gabriel L Daher⁷, Mauro Romero L Passos⁸, Mauro Geller⁹

RESUMO

Introdução: as infecções causadas pelos vírus herpes *simplex* 1 e 2 representam uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns em nível global e apresentam um amplo espectro de acometimento clínico. A *Uncaria tomentosa* é uma planta popularmente conhecida como unha-de-gato, cujos extratos são amplamente utilizados por suas propriedades farmacológicas, que influenciam com ações benéficas nas alergias, bem como possuem ação anti-inflamatória, antimicrobiana e antioxidante. **Objetivo:** o objetivo geral foi avaliar o uso tópico do extrato de *Uncaria tomentosa* na forma de gel 50 mg/g como adjuvante no tratamento e controle das lesões orais e genitais decorrentes da infecção com herpes *simplex*. Os objetivos específicos foram avaliar a eficácia e segurança do uso tópico do extrato como adjuvante no tratamento e controle das lesões orais e genitais decorrentes da infecção com herpes *simplex*, através de avaliações clínicas das lesões herpéticas e questionários realizados pelo paciente e pelo médico investigador; exame físico; incidência de eventos adversos; incidência de alteração de parâmetros laboratoriais. **Métodos:** estudo clínico em pacientes apresentando lesões decorrentes de infecção por HSV-1 ou HSV-2, tratados com o extrato de *Uncaria tomentosa* 50 mg/g na forma de gel tópico, durante um mínimo de 5 dias e um máximo de 10 dias. As avaliações de eficácia foram realizadas a partir de dados coletados antes do tratamento (pré-tratamento), após 5 dias de tratamento (visita 2), e após 10 dias de tratamento (visita final). As medidas primárias de eficácia incluíram a cura (definida como a perda da crosta dura) das lesões e a presença de dor e prurido nas lesões. As medidas secundárias de eficácia incluíram a presença de edema e/ou rubor nas lesões, e a incidência de desenvolvimento de novas lesões durante o período de tratamento, bem como a Avaliação do Médico, a Avaliação do Paciente e a Avaliação Global de Eficácia. A tolerabilidade clínica geral e a segurança foram analisadas pela incidência de todos os eventos adversos; pelos eventos adversos sérios e/ou hospitalizações; e síndromes de abstinência devidas a qualquer evento adverso; pela incidência de alteração clinicamente significativa nos exames laboratoriais realizados, bem como pela Avaliação Global de Segurança. Os resultados foram comparados para cada avaliação (pré-tratamento, avaliação 2, avaliação 3). **Resultados:** um total de 150 pacientes foi incluído na análise. Após 5 dias de tratamento (visita 2), 45 (30%) pacientes apresentavam cura total de todas as lesões, sendo considerados como sucesso terapêutico. Ao final de 10 dias de tratamento, 69 (68,3%) dos 101 pacientes que permaneceram no tratamento apresentavam cura total de todas as lesões. Foi observada uma redução estatisticamente significativa na porcentagem de pacientes apresentando dor quanto na visita 2 ($p < 0,0001$) tanto na visita 3 ($p < 0,0001$). Também foram observadas reduções estatisticamente significativas ($p < 0,0001$ para todos) na porcentagem de pacientes apresentando prurido, eritema e ardência na visita 2 e na visita 3. Na visita 3 foi observada uma redução estatisticamente significativa ($p = 0,0032$) na porcentagem de pacientes apresentando rubor. Não houve alteração nos sinais vitais registrados na visita 2 e visita 3 em relação aos valores pré-tratamento. Eventos adversos (EAs) foram registrados entre dez pacientes, sendo estes de intensidade branda ou moderada e transitórios. Na Avaliação do Paciente realizada durante a visita final, 70 pacientes (69,3%) responderam à avaliação com pontuação de 8-10. Na Avaliação do Médico realizada durante a visita final, 66 pacientes (65,3%) foram avaliados com 8-10 pontos. Na Avaliação Global de Eficácia realizada pelo médico investigador, a eficácia do medicamento foi avaliada como Muito Bom em 57 pacientes (38,3%). Na Avaliação Global de Segurança realizada pelo médico investigador ao final do período de tratamento, a tolerabilidade do medicamento foi considerada Muito Boa em 81 (54,4%) dos pacientes. **Conclusão:** com base nos resultados obtidos nesta avaliação, concluímos que o extrato de *Uncaria tomentosa* na forma de gel 50 mg/g foi eficaz e seguro no tratamento e controle das lesões orais e genitais decorrentes da infecção com HSV-1 e HSV-2, na população de pacientes avaliada.

Palavras-chave: *Uncaria tomentosa*, herpes *simplex* 1, herpes *simplex* 2, DST

¹ Prof. Titular de Ginecologia da Faculdade de Medicina de Teresópolis – UNIFESO, Doutor em Ginecologia pela UNESP, Titular do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.

² Médica do Setor de DST da Universidade Federal Fluminense.

³ Prof. Adjunto de Virologia do Departamento de Microbiologia e Parasitologia (MIP) – Instituto Biomédico - UFF.

⁴ Doutor em Ginecologia pela UNESP, Prof. Adjunto da Faculdade de Medicina da UFF.

⁵ Médico residente em Ginecologia da Faculdade de Medicina da UFJF.

⁶ Pesquisadora bolsista do Departamento de Imunologia e Microbiologia da Faculdade de Medicina de Teresópolis – UNIFESO.

⁷ Médico do CNNF – Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro.

⁸ Prof. Associado Chefe do Setor de DST – UFF.

⁹ Prof. Titular de Imunologia da Faculdade de Medicina Teresópolis – UNIFESO. Prof. Titular de Imunologia Clínica do Instituto de Pós-Graduação Médica Carlos Chagas. Prof. da New York University. Prof. Coordenador do Setor de Facomatoses do Serviço de Genética Clínica – IPPMG-UFRJ.

INTRODUÇÃO

As lesões de herpes genital e oral são decorrentes de infecção pelo vírus herpes *simplex*. O vírus herpes *simplex* tipo 1 (HSV-1) ou herpesvírus humano 1 (HHV-1), é o agente etiológico principal das lesões vesiculares na região orofacial, enquanto o vírus herpes *simplex* 2 (HSV-2), ou herpesvírus humano 2 (HHV-2) é a causa principal das lesões na região genital^{1,2}. Entretanto, o HSV-1 pode levar a lesões na região genital e, embora mais raro, a HSV-2 pode ser manifestado na região orofacial^{1,3}. As infecções pelos vírus herpes *simplex* (HSV-1 e HSV-2) representam uma das doenças sexualmente transmissíveis mais comuns em nível global, alcançando uma soroprevalência de 80% em adultos, e apresentam um amplo espectro de acometimento clínico^{3,4}.

As designações clínicas das infecções por HSV podem ser classificadas como primária, não primária ou recorrente^{3,5}. As infecções primárias por HSV ocorrem por contato direto com lesões ou objetos contaminados⁶⁻⁸. O surgimento de um episódio

ABSTRACT

Introduction: infections caused by herpes simplex viruses represent one of the most common sexually transmitted diseases globally, and account for a broad spectrum of clinical involvement. *Uncaria tomentosa* is a plant commonly known as cat's claw, the extracts of which are widely used for its pharmacological properties, which include beneficial effects on allergies as well as anti-inflammatory, antimicrobial, and antioxidant activity. **Objective:** the overall objective of this study was to evaluate the topical use of *Uncaria tomentosa* extract in the form of a 50mg/g gel as an adjuvant in the treatment and control of oral and genital lesions resulting from infection by herpes simplex. The specific objectives were to evaluate the efficacy and safety of the use of topical *Uncaria tomentosa* extract in the treatment and control of oral and genital lesions resulting from infection by herpes simplex, through clinical assessments of the herpetic lesions and questionnaires answered by the patients and the investigating physician; physical examination; incidence of adverse events; and incidence of changes in laboratory exam parameters. **Methods:** an open study in patients presenting lesions resulting from HSV-1 or HSV-2 infection, treated with *Uncaria tomentosa* extract in the form of a 50 mg/g topical gel, during a minimum of 5 days and a maximum of 10 days. The efficacy assessments were performed using data collected prior to treatment (pretreatment), after 5 days of treatment (visit 2), and after 10 days of treatment (final visit). Primary efficacy measures included cure (defined as loss of the hard crust) of the lesions and presence of pain and pruritis in the lesions. Secondary efficacy measures included the presence of edema and/or rubor in the lesions, and the incidence of new lesion development during the treatment period, as well as the Physician's Assessment, the Patient's Assessment, and the Global Efficacy Assessment. Overall clinical tolerability and safety were analyzed by: the incidence of all adverse events; serious adverse events and/or hospitalizations; abstinence syndromes due to any adverse event; incidence of clinically significant alterations in laboratory tests, as well as the Global Safety Assessment. The results were compared for each evaluation (pretreatment/visit 2/visit 3). **Results:** a total of 150 patients were included in the analysis. After 5 days of treatment (visit 2), 45 (30%) presented complete lesion healing, and were considered therapeutic successes. After 10 days of treatment, 69 (68.3%) of the 101 patients who remained in treatment presented total lesion healing. There was a statistically significant reduction in the percentage of patients presenting pain at visit 2 ($p < 0.0001$) and at visit 3 ($p < 0.0001$), and statistically significant reductions ($p < 0.0001$ for all) in the percentage of patients presenting pruritis, edema and burning at visit 2 and visit 3. At visit 3, there was a statistically significant reduction ($p = 0.0032$) in the percentage of patients presenting rubor. No changes in vital signs were recorded at visit 2 and at visit 3, in relation to pretreatment values. Adverse events (EAs) were registered in 10 patients; these were classified as mild or moderate in intensity, and transitory. In the patient's assessment carried out at the final visit, 70 patients (69.3%) responded to the assessment with scores of 8-10. In the Physician's assessment carried out during the final visit, 66 patients (65.3%) received scores of 8-10. In the Global Efficacy Assessment performed by the investigating physician, efficacy was deemed Very Good in 57 patients (38.3%). In the Global Safety Assessment performed by the investigating physician at the end of the treatment period, tolerability of the medication was considered Very Good in 81 (54.4%) of the patients. **Conclusion:** Based on the results obtained with this evaluation, we conclude that *Uncaria tomentosa* extract in the form of 50 mg/g gel was safe and effective in the treatment and control of the oral and genital lesions resulting from HSV-1 and HSV-2 infection, in the patient population evaluated.

Keywords: *Uncaria tomentosa*, herpes simplex 1, herpes simplex 2, STD

de HSV é definido como primário se o paciente estava soronegativo para HSV-1 e HSV-2 antes do aparecimento das lesões⁷. A inoculação do HSV nas superfícies mucosas ou na pele não íntegra permite a entrada do vírus no tecido epitelial e então para as terminações nervosas autonômicas³. As infecções secundárias ocorrem no caso de infecção de HSV-1 genital em um indivíduo com anticorpos HSV-2 preexistentes ou a aquisição do HSV-2 genital em um indivíduo com anticorpos HSV-1 preexistentes^{6,7}. A infecção recorrente ou a recrudescência viral refere-se à reativação do HSV de seu estado de latência, provocando a excreção viral no tecido epitelial, com ou sem o surgimento das lesões herpéticas características⁴.

Nas infecções primárias, o início das manifestações clínicas ocorre de forma abrupta, após um período de incubação de 2 a 12 dias, sendo este episódio inicial em geral o mais severo, com o surgimento de múltiplas lesões vesiculares características, superpostas em uma base eritematosa e inflamatória⁹. A infecção primária pode estar acompanhada por diversos sinais e sintomas constitucionais, como febre, mal-estar e cefaleia^{1,7}. No caso do herpes genital, o paciente pode também apresentar disúria¹⁰. As lesões podem ser dolorosas e permanecem durante 2 a 3 semanas. As vesículas são agrupadas em sua maioria em um único local anatômico, mas pode ocorrer a autoinoculação para outros locais¹¹. Apesar de os sintomas poderem ser bastante severos, em cerca de um terço dos pacientes com herpes genital e oral, as infecções são assintomáticas, possibilitando a transmissão viral entre indivíduos por meio de contato com secreções corporais ou membranas mucosas, sem que seja notado qualquer sinal de doença^{1,3,5,10}.

Após a infecção primária, o vírus permanece em um estado latente nos gânglios dos neurônios, podendo reativar-se⁵. A frequência e a severidade da reativação são determinadas por diversos fatores, incluindo a imunodeficiência ou o estresse^{12,13}. O HSV recorrente é raramente associado a sinais sistêmicos, com exceção

da linfadenopatia local¹³. A reativação é com frequência precedida por sintomas prodrômicos, que incluem o aumento de sensibilidade, formigamento, mialgias, ardência e prurido, que podem ocorrer entre 6 e 53 horas antes de aparecerem as lesões vesiculares¹. Episódios recorrentes ocorrem quando o vírus migra por via neuronal e emerge na pele, causando o surgimento das lesões características¹². Estes episódios recorrentes tendem a ser mais brandos do que o episódio inicial, e em alguns casos não causam sintomas notáveis¹².

Quando presentes, as vesículas em geral permanecem por menos tempo, por volta de 10 dias. As úlceras podem se desenvolver no mesmo local da primeira manifestação ou podem surgir em áreas novas, sendo possível o desenvolvimento de lesões em locais onde não ocorreu contato direto. Os fatores que contribuem para o reaparecimento das lesões incluem doença, estresse, radiação ultravioleta, pílulas anticoncepcionais, fadiga e trauma na área de infecção¹⁴⁻¹⁶. Em pacientes femininos, o período menstrual pode também desencadear o aparecimento de lesões¹⁴. A frequência das recorrências varia entre uma vez por mês até uma a duas vezes por ano¹⁶.

O controle inicial da infecção por HSV requer a imunidade celular intacta. Assim, os hospedeiros imunocomprometidos estão em risco para infecções recorrentes com maior frequência e severidade, bem como a disseminação da infecção, que pode acometer locais que raramente afetam hospedeiros imunocompetentes, como os pulmões, o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. Os fatores de risco para a severidade de infecção por HSV acentuada incluem história de infecção por HIV, malignidade, transplante de órgãos, má nutrição, gravidez e idade avançada¹⁷⁻²².

O diagnóstico da infecção por HSV é baseado no histórico médico do paciente, nos sinais e sintomas e nos resultados de testes diagnósticos. No caso de herpes genital, é fundamental diferenciar as lesões de outras doenças sexualmente transmissíveis que pro-

duzem úlceras genitais, como sífilis e cancroide²³. Existem diversos testes diagnósticos que auxiliam na confirmação diagnóstica do HSV (incluindo cultura, sorologia e PCR), que confirmam a infecção e identificam qual vírus (HSV-1 ou HSV-2) é responsável, e podem também detectar a propagação viral assintomática em pacientes com infecção conhecida²³⁻²⁷.

O tratamento e a prevenção da infecção por HSV dependem de diversos fatores, incluindo o local da infecção, a severidade dos sintomas, a frequência de recrudescência, e o estado imunológico do paciente²⁸. Os tratamentos sistêmicos incluem diversos derivados de nucleosídeos que interferem com a síntese do DNA viral. O aciclovir, um análogo nucleosídeo acíclico, é o tratamento mais comumente utilizado nas infecções por HSV^{28,29}. A terapia tópica é frequentemente utilizada em indivíduos com recorrências menos frequentes e severas, e busca reduzir a dor, o desconforto e o impacto cosmético temporário das lesões, com a redução do tempo de cura e da dor da lesão como objetivos principais do tratamento³⁰.

A *Uncaria tomentosa* é uma planta popularmente conhecida como unha-de-gato, cujos extratos são amplamente utilizados por suas propriedades farmacológicas, que provocam ações benéficas nas alergias, como agente anti-inflamatório, antimicrobiano e antioxidante. Tem sido utilizada na artrite, no tratamento de câncer e na displasia da cérvix, na doença de Crohn, em diverticulite, endometriose, fibromialgia, esclerose múltipla, rosácea e lúpus eritematoso sistêmico, entre outros. Devido ao número de componentes potencialmente ativos, a farmacologia da *Uncaria tomentosa* tem sido difícil de identificar. A atividade imunomoduladora pode ser derivada de múltiplos componentes.

Diversos glicosídeos são relatados como estimuladores da fagocitose. A isopteridina possui propriedades imunoestimulatórias. Os alcaloides triterpenoides e os glicosídeos de ácidos quinóvicos podem inibir a replicação de alguns vírus de DNA. A atividade anti-inflamatória da *Uncaria tomentosa* pode também estar relacionada a múltiplos componentes. Os esteróis possuem atividade anti-inflamatória confirmada em estudos em modelos animais, enquanto os componentes glicosídeos podem reduzir a inflamação e o edema. As proantocianidinas parecem ser antioxidantes potentes, que melhoram a fragilidade capilar e inibem o fator de ativação plaquetária. A rhincofilina pode inibir a agregação plaquetária e a formação de trombos³¹⁻⁴¹.

OBJETIVO

Avaliar o uso tópico do extrato de *Uncaria tomentosa* na forma de gel 50 mg/g como adjuvante no tratamento e controle das lesões orais e genitais decorrentes da infecção com herpes *simplex*, através de avaliações clínicas das lesões herpéticas realizadas pelo paciente e pelo médico investigador.

Avaliar a eficácia e segurança do uso tópico do extrato de *Uncaria tomentosa* na forma de gel 50 mg/g como adjuvante no tratamento e controle das lesões orais e genitais decorrentes da infecção com herpes *simplex*, através de: avaliações clínicas das lesões herpéticas realizadas pelo paciente e pelo médico investigador; avaliações realizadas em forma de questionário aos pacientes e ao médico; exame físico; incidência de eventos adversos; incidência

de alteração de parâmetros laboratoriais (alterações clinicamente significativas).

MÉTODOS

Este foi um estudo clínico, incluindo um total de 150 pacientes apresentando lesões decorrentes de infecção por HSV-1 ou HSV-2, tratados durante um mínimo de 5 dias e um máximo de 10 dias. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO) (nº 456-10). Os pacientes foram designados em número de três algarismos, sequencial, a partir de 001, que foi utilizado para preservar sua identificação.

A partir do prontuário hospitalar, foram selecionados 150 pacientes, tratados até a data do protocolo (30 de abril de 2010), atendidos no Hospital das Clínicas de Teresópolis e que receberam tratamento com o extrato de *Uncaria tomentosa* 50 mg/g na forma de gel de uso tópico.

Foi preenchida a Ficha Clínica de Avaliação, que contemplou os resultados do exame físico (incluindo altura, peso, frequência cardíaca e pressão sanguínea) e exames clínicos laboratoriais obtidos antes do tratamento e na conclusão da terapia. As avaliações de eficácia foram realizadas a partir de dados coletados antes do tratamento (pré-tratamento), após 5 dias de tratamento (visita 2), e após 10 dias de tratamento (visita final). As medidas primárias de eficácia incluíram a cura (definida como a perda da crosta dura) das lesões e a presença de dor e prurido nas lesões. As medidas secundárias de eficácia incluíram a presença de edema e/ou rubor nas lesões, e a incidência de desenvolvimento de novas lesões durante o período de tratamento, bem como a Avaliação do Médico, a Avaliação do Paciente e a Avaliação Global de Eficácia.

A tolerabilidade clínica geral e a segurança foram analisadas pela incidência de todos os eventos adversos; eventos adversos sérios e/ou hospitalizações; e síndromes de abstinência devidas a qualquer evento adverso; incidência de alteração clinicamente significativa nos exames laboratoriais realizados, bem como a Avaliação Global de Segurança. Os dados referentes à adesão ao regime de tratamento, o uso de medicamentos concomitantes e a ocorrência de eventos adversos foram levantados para cada período de avaliação do estudo (antes do tratamento, após 5 dias e após 10 dias de tratamento). Após 5 dias de tratamento, caso o paciente apresentasse cura das lesões, seria considerado como sucesso terapêutico.

Os critérios de inclusão abrangeram pacientes de ambos os sexos, com idades entre 18 e 65 anos, com diagnóstico prévio de infecção por HSV-1 ou HSV-2 (herpes genital ou oral) recorrente e ativa (presença de lesões). As pacientes femininas deveriam estar em pós-menopausa ou em uso de anticoncepcional adequado (anticoncepcional hormonal, DIU, camisinha), não deveriam estar amamentando, nem grávidas. Foram excluídos da avaliação pacientes apresentando:

- infecção primária por HSV-1 ou 2;
- gravidez ou lactação (pacientes femininos);
- hipersensibilidade ou intolerância a qualquer componente do medicamento do estudo;

- apresentação clínica ou histórico médico de distúrbios de imunodeficiência;
- uso de medicamentos anti-inflamatórios (incluindo corticoides tópicos) dentro de 30 dias da avaliação pré-tratamento;
- qualquer terapia antiviral dentro de 10 dias da avaliação pré-tratamento;
- qualquer doença ou condição (inclusive alteração de exame laboratorial) que, na opinião do investigador, deveria excluir o paciente do estudo.

A Ficha Clínica de Avaliação contemplava: dados demográficos, histórico médico e exame físico, avaliação das lesões por infecção com HSV, exames laboratoriais, efeitos adversos, utilização de medicamentos concomitantes, a Avaliação do Paciente (realizada pelo paciente), a Avaliação do Médico (realizada pelo médico do serviço), a Avaliação Global de Eficácia (realizada pelo médico investigador), bem como a Avaliação Global de Segurança (realizada pelo médico investigador).

A Ficha Clínica de Pesquisa foi preenchida, armazenada, codificada e os dados, analisados através do programa GraphPad Prism 5. 0. Foram geradas tabelas de frequência e realizadas medidas de tendência central (média, mediana, moda). Conforme apropriado, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) para variáveis contínuas e o teste de Fisher ou χ^2 para variáveis categóricas. Os resultados foram comparados para cada avaliação (pré-tratamento, avaliação 2 e avaliação 3).

As variáveis primárias de eficácia incluíram as seguintes avaliações: tempo (em dias) até a cura (definido como a perda da crosta dura) das lesões, presença de dor e prurido nas lesões avaliadas. As variáveis secundárias de eficácia incluíram as seguintes avaliações: presença de rubor e eritema nas lesões avaliadas, desenvolvimento de novas lesões na área tratada, avaliação do médico e do paciente, e a Avaliação Global de Eficácia realizada pelo médico ao final do período de tratamento. Os desfechos de eficácia neste estudo incluíram a porcentagem de pacientes apresentando cura após 5 e 10 dias de tratamento, a porcentagem de pacientes apresentando dor, prurido, rubor e eritema nas lesões avaliadas na visita final, a porcentagem de pacientes apresentando o desenvolvimento de novas lesões na visita 2 e na visita final, a porcentagem de pacientes com pontuação de 8-10 na Avaliação do Paciente e na avaliação do Médico na visita final, bem como a porcentagem de pacientes recebendo avaliação de Muito Bom na Avaliação Final de Eficácia, realizada pelo médico.

As variáveis primárias de segurança incluíram as seguintes avaliações: quaisquer alterações nos sinais vitais, exame físico ou exames clínicos laboratoriais registradas na visita final em relação à avaliação pré-tratamento. Quaisquer exames laboratoriais registrados fora da faixa de normalidade na visita final foram considerados eventos adversos. Foi avaliada também a ocorrência de quaisquer eventos adversos, a partir da primeira administração do medicamento do estudo. A variável secundária de eficácia foi a Avaliação de Global de Tolerabilidade, realizada pelo médico ao final do período de tratamento. Os desfechos de segurança neste estudo foram: a porcentagem de pacientes apresentando eventos adversos e alterações laboratoriais, bem como a porcentagem de pacientes recebendo avaliação de Muito Bom na Avaliação Final de Tolerabilidade, realizada pelo médico.

RESULTADOS

Características Pré-Tratamento e Avaliação das Lesões

Um total de 150 pacientes foi incluído na análise. Destes, 83 (55,3%) eram do sexo feminino e 67 (44,7%), do sexo masculino. A idade média dos pacientes foi de 38,23 anos ($\pm 7,77$). Noventa e um pacientes (60,7%) apresentavam diagnóstico de infecção por HSV-1, enquanto 59 pacientes (39,3%) apresentavam infecção por HSV-2, com uma duração média de infecção de 21,66 anos ($\pm 8,28$) desde o primeiro surgimento de sintomas. Todos os pacientes relataram episódios recorrentes de lesões, com uma média de recorrências/ano de 3,37 ($\pm 1,2$). Setenta e quatro por cento dos pacientes relataram a presença de pródromos antecedendo o surgimento de novas lesões, sendo o mais frequente o prurido, assinalado por 72 (48%) pacientes, seguido de formigamento, relatado por 56 (37,3%) pacientes, ardência (em 55 pacientes), aumento de sensibilidade, relatado por 44 (29,3%) pacientes e mialgia em 18 (12%) dos pacientes. Na **Tabela 1** estão resumidas outras características pré-tratamento destes pacientes.

A **Figura 1** apresenta o número de pacientes manifestando lesões nas fases de vesícula, erosão, úlcera e crosta em cada avaliação do estudo. Na visita 2, 104 pacientes (69,3%) apresentavam ao menos uma lesão com cura total, enquanto na visita 3, 95 pacientes (94%) apresentavam ao menos uma lesão com cura total.

Tabela 1 – Características dos pacientes no pré-tratamento

Característica	Número de Pacientes
<i>Área afetada</i>	
Face	84
Região genital	66
<i>Localização da lesão</i>	
Cutânea	113
Mucosa	30
Cutânea/mucosa	7
<i>Manifestações sistêmicas</i>	
Ansiedade	1
Artralgia	3
Astenia	8
Cefaleia	2
Hipertermia	1
Inapetência	1
Sono interrompido	1
Temperatura elevada	1
Linfadenopatia	
Nenhuma	146
Cervical	1
Inguinal	1
Submandibular	1
Supramandibular	1

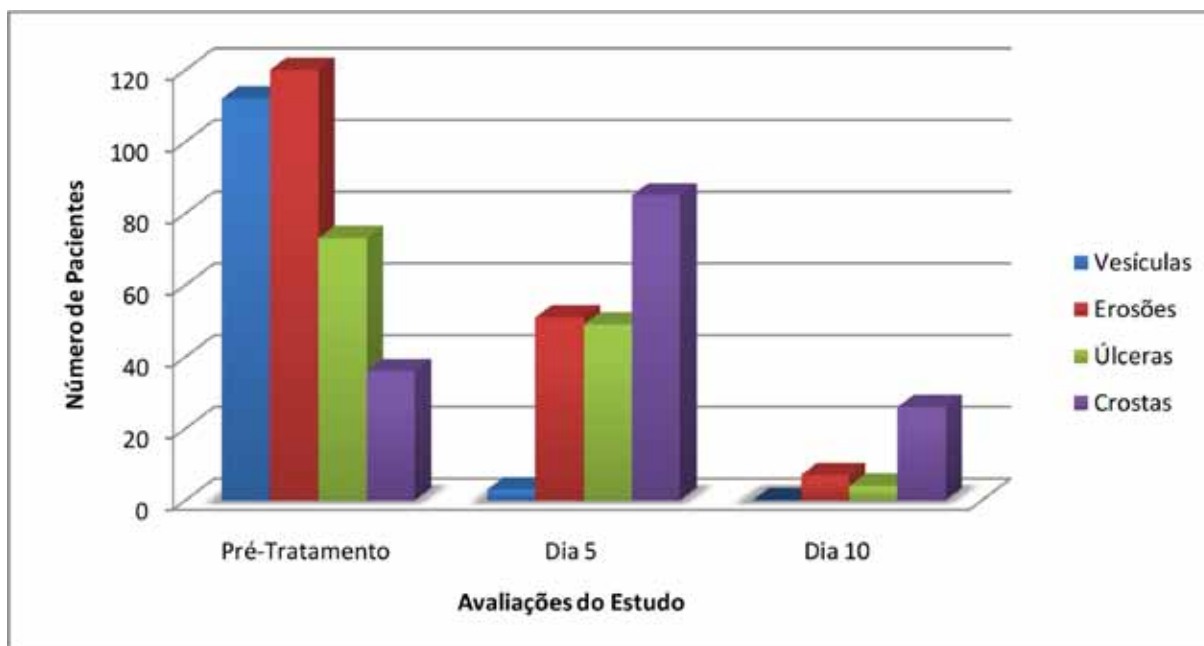


Figura 1 – Número de pacientes apresentando cada fase de lesão.

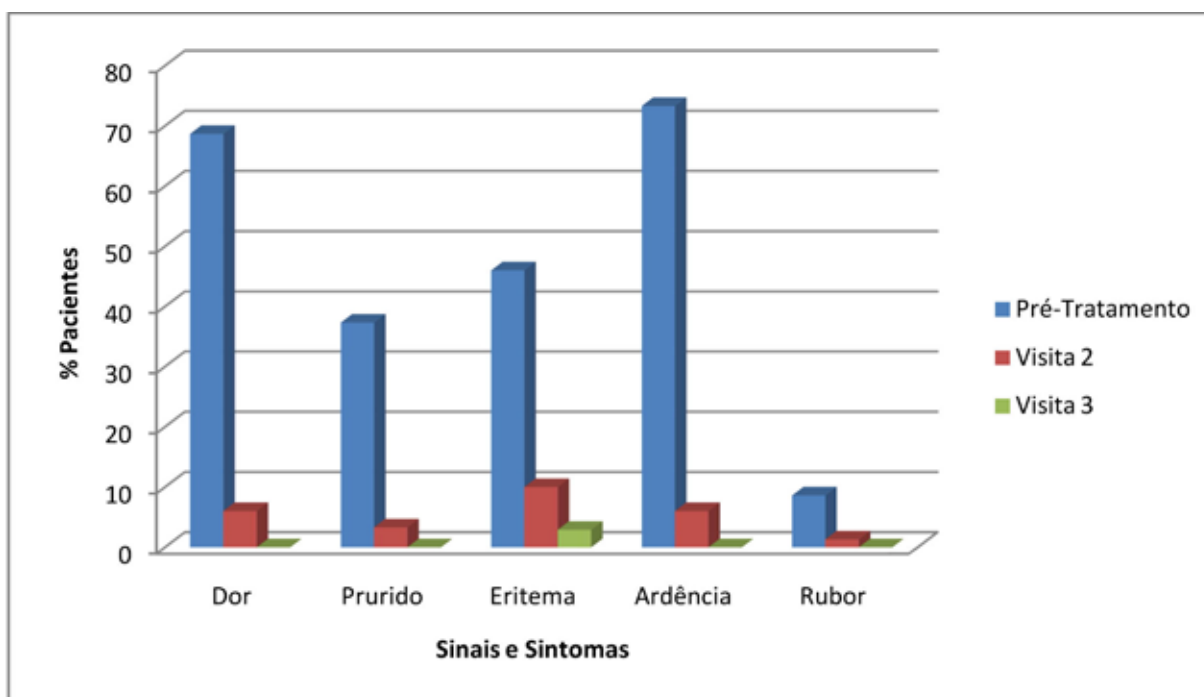


Figura 2 – Avaliação das lesões em cada visita do estudo.

Desfechos de Eficácia

Após 5 dias de tratamento (visita 2), 45 (30%) pacientes apresentavam cura total de todas as lesões e foram retirados do estudo devido ao sucesso terapêutico. Ao final de 10 dias de tratamento, 69 (68,3%) dos 101 pacientes que permaneceram no estudo apresentavam cura total de todas as lesões. A **Figura 2** resume os resultados de eficácia em relação à avaliação das lesões realizada em cada visita do estudo. Foi observada uma redução estatisticamente

significativa na porcentagem de pacientes apresentando dor, tanto na visita 2 ($p < 0,0001$) quanto na visita 3 ($p < 0,0001$). Também foram observadas reduções estatisticamente significativas ($p < 0,0001$ para todos) na porcentagem de pacientes apresentando prurido, eritema e ardência na visita 2 e na visita 3, em relação aos valores pré-tratamento. Na visita 2, embora tenha sido observada uma redução na porcentagem de pacientes apresentando rubor, este número não alcançou a significância estatística. En-

tretanto, na visita 3 foi observada uma redução estatisticamente significativa ($p = 0,0032$) na porcentagem de pacientes apresentando rubor.

Na visita 2, 11 pacientes (7,3%) apresentaram nova lesão herpética, enquanto na visita 3, dois pacientes (1,98%) apresentaram desenvolvimento de nova lesão. Na Avaliação do Paciente realizada durante a visita final, 70 pacientes (69,3%) responderam à avaliação, com pontuação de 8-10. Na Avaliação do Médico realizada durante a visita final, 66 pacientes (65,3%) foram avaliados com 8-10 pontos. Na Avaliação Final de Eficácia realizada pelo médico, a eficácia do medicamento foi avaliada como Muito Bom em 57 pacientes (38,3%), enquanto em 53 pacientes (35,6%) a eficácia geral do medicamento foi avaliada como Bom, a eficácia foi considerada Aceitável em 23 (15,4%) pacientes, e Ruim em 16 (10,7%) pacientes.

Desfechos de Segurança

Não houve alteração nos sinais vitais registrados nas visitas 2 e 3 em relação aos valores pré-tratamento (pressão sanguínea sistólica: $p = 0,867$; pressão sanguínea diastólica: $p = 0,653$; frequência cardíaca: $p = 0,111$; frequência respiratória: $p = 0,866$; temperatura: $p = 0,902$). Não foram registradas alterações no exame físico além das alterações das lesões herpéticas descritas acima. Nenhuma alteração laboratorial foi registrada nas visitas 2 e 3 em relação aos valores pré-tratamento, e todos os resultados de exame permaneceram dentro dos valores de referência laboratorial.

Eventos adversos (EAs) foram registrados entre dez pacientes, sendo que seis pacientes (4%) apresentaram EAs na visita 2 e quatro pacientes (3,96%) apresentaram EAs na visita 3. Do total de 18 EAs registrados, quatro pacientes apresentaram um evento cada, outros quatro pacientes apresentaram dois EAs cada e dois pacientes apresentaram três EAs. A duração média dos EAs foi de 2,5 dias, com uma duração mínima de 10 horas e máxima de 4 dias. A **Tabela 2** apresenta os EAs registrados e sua severidade, bem como o número de pacientes afetados por cada um.

Tabela 2 – Eventos adversos apresentados pelos pacientes

Diagnóstico	Severidade	Número de Pacientes Afetados
Astenia	Brando	1
Cefaleia	Brando	1
Cefaleia	Moderado	4
Cólica abdominal	Moderado	1
Depressão	Brando	1
Eritema local	Moderado	1
Insônia	Brando	1
Irritabilidade local	Moderado	1
Nausea	Brando	2
Náuseas	Moderado	2
Prurido	Brando	1
Rash cutâneo	Brando	1
Rinite	Brando	1

Na Avaliação Global de Segurança, realizada pelo médico ao final do período de tratamento, a tolerabilidade do medicamento foi considerada Muito Bom em 81 (54,4%) dos pacientes, Bom em 52 pacientes (34,9%), Aceitável em 13 pacientes (8,7%) e Ruim em 3 pacientes (2%).

DISCUSSÃO

Nesta avaliação foi observada uma melhora clínica nas lesões herpéticas dos pacientes tratados com gel tópico contendo extrato de *Uncaria tomentosa*, considerando-se as avaliações dos sinais e sintomas de dor, prurido, eritema, ardência e rubor nas lesões, bem como no número de pacientes apresentando cura total ou parcial das lesões. Um benefício clínico significativo foi obtido após 5 dias de tratamento, e persistiu até o final do período de tratamento de 10 dias. A tolerabilidade e segurança foram excelentes, com apenas 6,7% do total de pacientes relatando eventos adversos. Estes, quando observados, eram brandos ou moderados, sendo que nenhum evento adverso de intensidade severa foi registrado durante o período de tratamento. Os sinais vitais e exames laboratoriais não se alteraram em relação aos valores registrados antes da primeira aplicação do medicamento.

Estes achados estão em conformidade com as informações obtidas em revisão da literatura. Um estudo recente comparou o uso do extrato de *Uncaria tomentosa* versus aciclovir em pacientes apresentando herpes labial. Os autores relataram uma não inferioridade terapêutica do extrato de *Uncaria tomentosa* em termos de alterações no processo inflamatório, formação de crosta nas lesões e na avaliação de segurança⁴². A ação terapêutica do extrato de *Uncaria tomentosa* nas lesões causadas por HSV-1 e HSV-2 pode ter como base as propriedades anti-inflamatórias, antivirais e de imunestimulação desta planta^{43,44}. É possível que uma combinação destes efeitos propicie benefícios terapêuticos quando do tratamento das lesões na mucosa oral e na região genital, causadas pelo herpes *simplex*.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos nesta avaliação, concluímos que o extrato de *Uncaria tomentosa* na forma de gel 50 mg/g foi eficaz e seguro no tratamento e controle das lesões orais e genitais decorrentes da infecção com HSV-1 e HSV-2, na população de pacientes avaliada.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver nenhum tipo de conflito de interesse no desenvolvimento do estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Corey L, Spear PG. Infections with herpes simplex viruses. *N Engl J Med* 1986; 314: 686.
2. Gupta R, Warren T, Wald A. Genital Herpes. *Lancet* 2007; 370: 2127.
3. Engelberg R, Carrell D, Krantz E et al. Natural history of genital herpes simplex virus type 1 infection. *Sex Transm Dis* 2003; 30: 174.
4. Johnson RE, Nahmias AJ, Magder LS et al. A seroepidemiologic survey of the prevalence of herpes simplex virus type 2 infection in the United States. *N Engl J Med* 1989; 321: 7.

5. Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 541.
6. Corey L, Adams HG, Brown ZA, Holmes KK. Genital herpes simplex virus infections: Clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 1983; 98: 958.
7. Kimberlin DW, Rouse DJ. Clinical practice. Genital herpes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1970.
8. Mertz GJ, Benedetti J, Ashley R et al. Risk factors for the sexual transmission of genital herpes. *Ann Intern Med* 1992; 116: 197.
9. Benedetti J, Corey L, Ashley R. Recurrence rates in genital herpes after symptomatic first-episode infection. *Ann Intern Med* 1994; 121: 847.
10. Kimberlin DW, Rouse DJ. Clinical practice. Genital herpes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1970.
11. Johnston C, Magaret A, Selke S et al. Herpes simplex virus viremia during primary genital infection. *J Infect Dis* 2008; 198: 31.
12. Benedetti JK, Zeh J, Corey L. Clinical reactivation of genital herpes simplex virus infection decreases in frequency over time. *Ann Intern Med* 1999; 131: 14.
13. Corey L, Mindel A, Fife KH et al. Risk of recurrence after treatment of first-episode genital herpes with intravenous acyclovir. *Sex Transm Dis* 1985; 12: 215.
14. Freeman ML, Sheridan BS, Bonneau RH, Hendricks RL. Psychological Stress Compromises CD8+ T Cell Control of Latent Herpes Simplex Virus Type 1 Infections. *J Immunol* 2007; 179: 322.
15. Spruance SL, Overall JC, Kern ER et al. The natural history of recurrent herpes simplex labialis. *N Engl J Med* 1977; 297: 69.
16. Lafferty W, Coombs RW, Benedetti J et al. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N Engl J Med* 1987; 316: 1444.
17. Becker W, Naude WD, Kipps A, McKenzie D. Virus studies in disseminated herpes simplex infections: association with malnutrition in children. *S Afr Med J* 1963; 37: 74.
18. Muller SA, Herrmann EC Jr, Winkelmann RK. Herpes simplex infections in hematologic malignancies. *Am J Med* 1972; 52: 102.
19. Foley FD, Greenawald KA, Nash G, Pruitt BA Jr. Herpesvirus infection in burned patients. *N Engl J Med* 1970; 282: 652.
20. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS et al. Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions. *N Engl J Med* 1981; 305: 1439.
21. Hillard P, Seeds J, Cefalo R. Disseminated herpes simplex in pregnancy: two cases and a review. *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37: 449.
22. Frederick DM, Bland D, Gollin Y. Fatal disseminated herpes simplex virus infection in a previously healthy pregnant woman. A case report. *J Reprod Med* 2002; 47: 591.
23. Sen P, Barton SE. Genital herpes and its management. *BMJ* 2007; 334: 1048.
24. Wald A, Ashley-Morrow R. Serological testing for herpes simplex virus (HSV)-1 and HSV-2 infection. *Clin Infect Dis* 2002; 35: S173.
25. Prince HE, Ernst CE, Hogrefe WR. Evaluation of an enzyme immunoassay system for measuring herpes simplex virus (HSV) type 1-specific and HSV type 2-specific IgG antibodies. *J Clin Lab Anal* 2000; 14: 13.
26. Whittington WL, Celum CL, Cent A, Ashley RL. Use of a glycoprotein G-based type-specific assay to detect antibodies to herpes simplex virus type 2 among persons attending sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Dis* 2001; 28: 99.
27. Corey L, Huang ML, Selke S, Wald A. Differentiation of herpes simplex virus types 1 and 2 in clinical samples by a real-time taqman PCR assay. *J Med Virol* 2005; 76: 350.
28. Brady RC, Bernstein DI. Treatment of herpes simplex virus infections. *Antiviral Res* 2004; 61: 73.
29. Cernik C, Gallina K, Brodell RT. The treatment of herpes simplex infections: an evidence-based review. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1137.
30. St. Pierre SA, Bartlett BL, Schlosser BJ. Practical management measures for patients with recurrent herpes labialis. *Skin Ther Lett* 2009; 14(8): 1.
31. Aquino R, De Feo V, De Simone F et al. Plant Metabolites. New Compounds and Anti-Inflammatory Activity of *Uncaria tomentosa*. *J Nat Prod* 1991; 54(2): 453-9.
32. Aquino R, De Simone F, Pizza C et al. Plant Metabolites. Structure and In Vitro Antiviral Activity of Quinovic Acid Glycosides from *Uncaria tomentosa* and *Guettarda platypoda*. *J Nat Prod* 1989; 52(4): 679-85.
33. Aquino R, De Simone F, Vincieri FF et al. New Polyhydroxylated Triterpenes From *Uncaria tomentosa*. *J Nat Prod* 1990; 53(3): 559-64.
34. Haginiwa J, Sakai S, Aimi N et al. Studies of Plants Containing Indole Alkaloids. 2. On the Alkaloids of *Uncaria rhynchophylla* Miq, *Yakugaku Zasshi*. 1973; 93(4): 448-52.
35. Immodal Pharmaka GmbH, Krallendorf®, *Uncaria tomentosa* (Willd.) DC mod. pent, Root Extract: Report on Experiences With Proband, Volders/Tirol. 1996, Austria: 20.
36. Leon FR, Ortiz N, Antunez de Mayolo A et al. Antimutagenic Activity of a Freeze-Dried Aqueous Extract of *Uncaria tomentosa* in Smokers and Non-Smokers, 3rd European Colloquium on Ethnopharmacology/1st International Conference of Anthropology and History and Disease Societe Europeenne d'Ethnopharmacologie Strasbourg (France)/Dipartimento di Scienze Antropologiche Universita di Genova (Italia), 1996, 255.
37. Mur E, Hartig F, Eibl G et al. Randomized Double Blind Trial of an Extract From the Pentacyclic Alkaloid-chemotype of *Uncaria tomentosa* for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2002; 29(4): 678-81.
38. Natural Standard Research Collaboration, Chief Editors: Ulbricht C, Basch E, Natural Standard Herb and Supplement Reference – Evidence-Based Clinical Reviews, USA: Elsevier/Mosby, 2005.
39. Piscocoy J, Rodriguez Z, Bustamante SA et al. Efficacy and Safety of Freeze-Dried Cat's Claw in Osteoarthritis of the Knee: Mechanisms of Action of the Species *Uncaria guianensis*. *Inflamm Res* 2001; 50(9): 442-8.
40. Senatore A, Cataldo A, Iaccarino FP et al. Phytochemical and Biological Study of *Uncaria tomentosa*. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1989; 65(6): 517-20.
41. Wagner H, Kreutzkamp B, Jurcic K., The Alkaloids of *Uncaria tomentosa* and Their Phagocytosis-Stimulating Action. *Planta Med* 1985; 5: 419-23.
42. Caldas LQA, Olej B, Slomp H et al. *Uncaria tomentosa* in the treatment of the herpes labialis: Randomized double-blind trial. *DST – J bras Doenças Sex Transm* 2010; 22(2): 57-59.
43. Heitzman ME, Neto CC, Winiarz E et al. Etnobotany, phytochemistry and pharmacology of *Uncaria* (Rubiaceae). *Phytochemistry* 2005; 66(1): 5-29.
44. Erowele GI, Kalejaiye AO. Pharmacology and therapeutic uses of cat's claw. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66(11): 992-5.

Endereço para correspondência:**MAURO GELLER**

Faculdade de Medicina de Teresópolis - UNIFESO

Departamento de Microbiologia e Imunologia

Av. Alberto Torres, 111 – Alto, Teresópolis/RJ

CEP: 25964-000

E-mail: mgeller@infolink.com.br

Recebido em: 09.02.2011.

Aprovado em: 20.02.2011.