

Zembrin

Dupla ação no sistema nervoso central

Melhora a função cognitiva e promove a inibição seletiva da recaptação da serotonina

É comum ouvirmos falar que o estresse é o mal do século. Vivemos em um mundo de mudanças constantes, de informações e comunicação global, de inúmeras pressões profissionais e sociais acirradas pelas redes sociais, em que muitas vezes as pessoas são forçadas aos extremos no seu dia a dia. Todos esses fatores são característicos da vida moderna, que aliados às modificações de hábitos alimentares, sedentarismo e o novo panoramas do mercado profissional tem contribuído para que as pessoas durmam cada vez menos, fiquem mais nervosas e estressadas.

O estresse ativa os impulsos de fuga ou luta. A resposta ao estresse não é nociva em si. Pelo contrário, trata-se de uma reação adaptativa que permitiu a nossa sobrevivência ao longo dos tempos. Além disso, é uma reação muito útil e vital para se responder às situações de ameaça. Entretanto, o estresse excessivo pode afetar o indivíduo em diversas esferas, ser responsável por muitos distúrbios fisiológicos e contribuir para o desenvolvimento de doenças como a depressão, hipertensão, aumento do colesterol, problemas metabólicos, além de fragilizar o sistema imunológico e contribuir para enfermidades graves.

Diferentes tipos de estressores requerem diferentes respostas. Muitos fatores influenciam o padrão e a magnitude da resposta ao estresse, incluindo a duração da exposição ao estresse (agudo versus crônico), o tipo de estresse (físico versus psicológico), o contexto do estresse (por exemplo: hora do dia), o estágio do desenvolvimento do indivíduo (recém-nascido, adulto ou idoso), o gênero e a genética.

Da mesma forma, a compulsão alimentar pode estar associada a sentimentos de ansiedade, estresse e depressão. Como consequência 75% das pessoas acometidas de estresse e ansiedade, sofrem um distúrbio químico nos mecanismos da saciedade e ganham muito peso, pois consomem mais calorias do que necessitam por dia, principalmente na forma de doces e gordura. Isso afeta a autoestima, e aumenta ainda mais o estresse e ansiedade. Alterações nos níveis de serotonina podem desencadear alguns sintomas. Quantidade insuficiente de serotonina pode contribuir para a redução do prazer e bem-estar, depressão pré-menstrual, sensação de fadiga, compulsão alimentar a alterações no sono.

Diante da complexidade do estresse, um dos grandes desafios é realizar um tratamento de precisão e individualizado, que pode contribuir para a modulação dos sintomas e morbidades do estresse, assim como dos problemas cognitivos, além de promover mais qualidade de vida ao seu paciente.

Zembrin® é um ativo botânico, pesquisado e clinicamente estudado, desenvolvido ao longo de mais de uma década por uma equipe internacional de cientistas e médicos. Zembrin® é um suplemento botânico baseado em evidências que foi exaustivamente estudado quanto à segurança e eficácia em estudos pré-clínicos e clínicos abrangentes.

Zembrin® é experiencial – possui atividades que melhoram a função cognitiva e o humor, e reduzem a ansiedade e sintomas depressivos leves, todas as quais podem ser benéficas para pessoas saudáveis que sofrem de estresse ou déficit cognitivo relacionados ou não ao avanço da idade, ou da vida moderna.

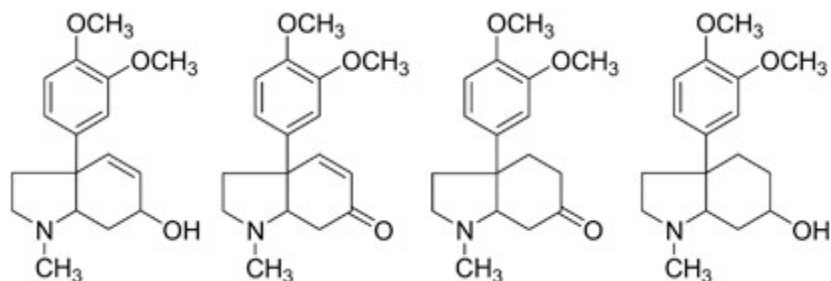
Propriedades

- Modula a ansiedade e o estresse
- Melhora a qualidade do sono
- Ativa as funções cerebrais, melhora a atenção, raciocínio e memória
- Modula a compulsão alimentar
- Equilibra as variações de humor na TPM e climatéro
- Não provoca sonolência
- Seguro e não causa dependência



Mecanismo de ação

Análises químicas revelam que Zembrin® apresenta níveis e tipos de diferentes de alcalóides inclusive: mesembrenol, mesembrenona, mesembrina e Mesembranol. Os mecanismos de ação sobre o sistema nervoso central (SNC) de Zembrin® foram identificados como compreendendo a inibição seletiva da recaptação da Serotonina (ISRS) e a inibição do transportador da enzima fosfodiesterase do tipo 4 (PDE-4), enzima que degrada nucleotídeos cíclicos inibidores da ativação celular (HARVEY *et al.*, 2011; JEFFS *et al.*, 1970).



mesembrenol

mesembrenona

mesembrina

mesembranol

Os inibidores da PDE-4 podem exercer efeito antidepressivo através do aumento da sinalização cíclica de adenosina monofosfato (cAMP) (Zhang, 2009). A combinação de um ISRS com um inibidor de PDE-4 pode ter um potencial efeito antidepressivo (Cashman *et al.* 2009). Os inibidores da PDE-4 também podem desempenhar um papel na regulação da cognição através da sinalização em cascata de PDE-4-cAMP envolvendo a proteína de ligação ao elemento de resposta a AMPc fosforilada. Em particular, o tratamento frequente com SSRI pode regular positivamente a PDE4 (YE *et al.*, 2000), que por sua vez reduz a sensibilidade aos ISRS (Inibidor Seletivo da Recaptção da Serotonina) em resposta ao tratamento em longo prazo, sugerindo que a sinergia entre SSRIs e PDE4 possa ser uma abordagem promissora (CASHMAN *et al.*, 2009).

PDE-4s são encontradas em todo o cérebro (PEREZ-TORRES *et al.*, 2000), mas seus níveis estão diminuídos em indivíduos ansiosos e deprimidos não medicados (FUJITA *et al.*, 2012). Estudos em animais indicam o potencial dos inibidores da PDE-4 para novos tratamentos da ansiedade e depressão (HALENE e SIEGEL, 2007; LI *et al.*, 2009). De fato, a combinação de inibidores de PDE-4 e ISRS apresenta potencial terapêutico sinérgico, além de permitir doses mais baixas, sendo assim melhor tolerados pelo organismo.

Zembrin® - Duplo e sinérgico mecanismo de ação

Evid Based Compl and Alter Med 2014; 2014: 682014

1) Mesembrenona: Inibe a fosfodiesterase do tipo 4 (PDE4)

- Aumenta o AMPc intracelular
- Regula o AMPc/GMPc em processos relacionados à memória.

2) Mesembrina: Inibe a Recaptção da serotonina (5-HT)

- Efeitos ansiolíticos dos ISRS (Inibidor Seletivo da Recaptção da Serotonina)

Inibição seletiva da fosfodiesterase do tipo 4 (PDE-4)

Evidências sugerem que PDE-4 (fosfodiesterase do tipo 4) desempenha um papel crucial na regulação da cognição através da sinalização da cascata de PDE-4-cAMP envolvendo proteína de ligação ao elemento de resposta de cAMP fosforilada (CREB) (CHIU S, *et al.*, 2014).

Tem havido um interesse crescente no papel crucial dos segundos mensageiros intracelulares: cAMP e cGMP, na regulação da expressão gênica associada à idade e declínio cognitivo (BENITO E, 2010). Os segundos mensageiros duplos induzem cascatas de sinal envolvidas na sobrevivência neuronal, apoptose e plasticidade sináptica e conectividade neural. A proteína de ligação ao elemento de resposta a cAMP (CREB) parece orquestrar a transdução de sinal da ativação do gene para as respostas efetoras da cognição. O processo de envelhecimento está ligado a mudanças diferenciais na expressão gênica dos subtipos PDE (BOLLEN E, 2012). Nas espécies de roedores, a inibição da PDE-4 resultou na melhora da memória e cognição (LI Y, 2011). Rolipram, o antagonista de PDE-4 protótipo, reverteu déficits de memória induzida por peptídeo no teste do labirinto de água de Morris (MWM) (CHENG Y, 2010).



Ibero magistral

No ensaio *in vitro* de PDE-4 recombinante, Zembrin® inibiu seletivamente PDE-4 e a Mesembrinona, um alcalóide importante isolado do extrato, foi ativo na inibição de PDE-4 (HARVEY, 2011). Os resultados *in vitro* são consistentes com Zembrin no teste MWM (RAHEB, 2012). Zembrin® atua especificamente na PDE-4B e PDE-4D.

Inibição seletiva da recaptação da serotonina (5-HT)

Estudos revelaram que a mesembrina é um inibidor mais potente do transportador de serotonina do que a fluoxetina (Prozac) e tem se mostrado ser promissora como um antidepressivo leve, ansiolítico e melhora do humor (MAKOLO, 2019; SMITH *et al*, 1996; STAFFORD *et al*, 2008).

Em sinergia, o duplo mecanismo de ação demonstrou exercer um efeito antidepressivo via estimulação de neurotransmissores pré e pós-sinápticos, reduzindo tanto os sintomas de ansiedade e depressão, melhora da qualidade do sono, bem como a melhora da cognição, principalmente atenção e raciocínio (WACHTEL, 1986; CHIU, *et al*, 2014).

Zembrin® é único ativo a base da planta *Scelletium tortuosum* que apresenta um duplo mecanismo de ação.

Zembrin® é o resultado de muitos anos de pesquisa em botânica, química, seleção e cultivo de *Scelletium tortuosum*. O trabalho de campo inicial já em 1995, descobriu que os povos indígenas podiam apontar localidades onde as plantas de *Scelletium* tradicionalmente usadas eram consideradas 'fortes' e potencialmente indutoras de euforia e localidades adjacentes onde as plantas pareciam idênticas às tradicionalmente usadas, eram consideradas 'suaves' e usadas para o estresse. O trabalho analítico determinou que as plantas potencialmente tóxicas tinham alto teor de alcalóides totais, principalmente o alcaloide mesembrina.

Com o objetivo de se obter um produto seguro e adequado para suplementos funcionais, o estoque de sementes para o cultivo de Zembrin® foi retirado das plantas tradicionalmente usadas com baixo teor de alcaloides e baixo teor de mesembrina. Todo o trabalho subsequente teve como objetivo manter um grande pool de genes de plantas com conteúdo e composição equilibrada deste alcaloide, resultando em um produto adequado e seguro para uso em humanos. Além disso, o processo patenteado de produção gera o subproduto da mesembrina, a mesembrinona, substância responsável pela inibição seletiva da enzima PDE-4.

Processo de produção patenteadada

O processo de cultivo é feito através da escolha das melhores sementes de *Scelletium tortuosum*, e com temperatura, ambiente e solo cuidadosamente controlados, resultando em um produto padronizado e seguro para consumo humano.

Todos os estudos, dados de segurança, declarações, patentes, licenças de bioprospecção e licenças de exportação estão relacionados com o extrato patenteado, Zembrin® e não é aplicável a outras formas e extratos da planta *Scelletium tortuosum*.



2 HORAS

**Zembrin® é experiencial.
Estudos mostraram que os seus efeitos podem
ocorrer a partir de 2 horas de ingestão**

Zembrin® recebeu a primeira licença de exportação emitida pelo governo da África do Sul, em reconhecimento de sua produção ambientalmente sustentável e de acordo com a repartição de benefícios indígenas socialmente responsável, emitida em conformidade com a Lei da Biodiversidade, Lei 10 de 2004 (NEMBA) e seus regulamentos associados de bioprospecção.



Comprovação de eficácia

Efeitos agudos do Zembrin® focado na atividade relacionada à ansiedade na amígdala cerebral humana e sua conexão com o hipotálamo

Terburg D, et al. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(13): 2708-16.

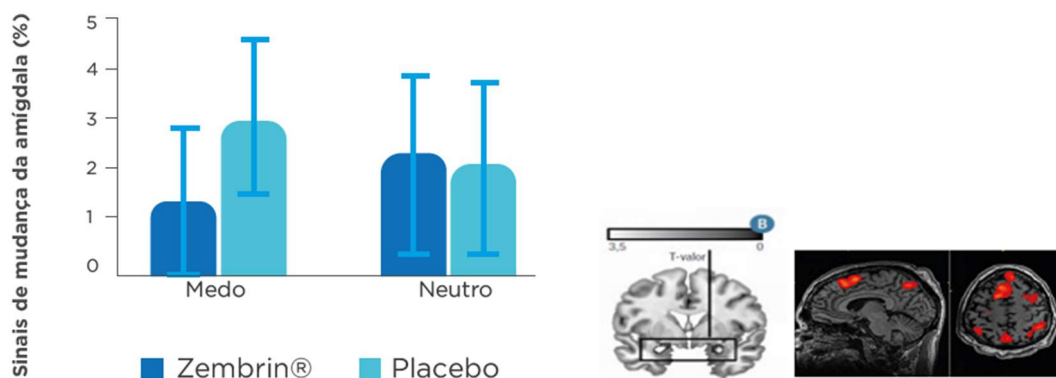
Terburg e sua equipe (2013) foram os primeiros a testar a atividade de Zembrin® no cérebro humano e assim, também o primeiro estudo sobre os efeitos da dupla de inibidores de receptação do PDE4 e 5-HT nos seres humanos. Em um estudo duplo-cego cruzado, controlado por placebo, com 16 voluntários saudáveis, com idades entre 18-21 anos, teve como objetivo avaliar os efeitos de uma única administração de Zembrin® (25mg) sobre a atividade relacionada com a ansiedade e estresse no cérebro humano. Os resultados foram avaliados através do estudo de ressonância magnética funcional (RMf) durante indução emocional através de estimulação visual.

A técnica de RMf tem sido usada para realizar estudos de ativação cerebral em voluntários saudáveis, contribuindo para uma maior elucidação dos circuitos cerebrais envolvidos nos mais diferentes tipos de operações mentais. Além disso, estudos RMf em indivíduos portadores de transtornos psiquiátricos têm auxiliado na detecção de anormalidades do funcionamento cerebral associadas aos sintomas dos diferentes tipos de transtornos. Esta técnica de RMf utiliza o nível de Oxigenação do sangue para estimar a ativação cerebral regional através do princípio de BOLD (*Blood oxygenation level-dependent*) focando especificamente a ativação amigdalar. Sergerie *et al.* (2008) observaram que a amígdala responde a todos os estímulos visuais e emocionais, independente da valência do estímulo. Observaram também maior ativação da amígdala em resposta a estímulos faciais. Estes resultados dão suporte ao modelo de detecção de relevância, que postula um papel geral, independente da valência, da amígdala da detecção de informações biologicamente e socialmente pertinentes. Além disso, estudos mostram que a amígdala está envolvida na regulação do medo e ansiedade no circuito subcortical (hipotálamo e mesencéfalo), bem como com os mecanismos de controle no córtex pré-frontal (CPF) (KIM *et al.*, 2011; TERBURG *et al.*, 2012).

O estudo teve como objetivo a hipótese de que a administração de Zembrin® reduziria a atividade da amígdala relacionada à ansiedade, bem como conectividade funcional da amígdala com a área cortical e subcortical cerebral.

Resultados:

Os resultados mostram que uma dose única de 25mg de Zembrin® teve efeitos positivos sobre os circuitos neurais envolvidos no processamento das emoções. Zembrin® promoveu um efeito significativo nos parâmetros das imagens de carga (alto > baixo) e emoção psicológicas, em comparação ao placebo ($p < 0,00001$). A reatividade da amígdala em baixa carga perceptual foi atenuada após única dose 25mg de Zembrin®. A conectividade na correspondência da emoção mostrou que o acoplamento amígdala-hipotálamo também foi reduzido. Além disso, essa reação da amígdala ao medo facial em condições de baixa carga foi atenuada significativamente após a administração de Zembrin®.



Os resultados do estudo mostram que 25mg de Zembrin® reduziu a ansiedade na amígdala e seus circuitos de ansiedade associados dentro de 2 horas após a administração.



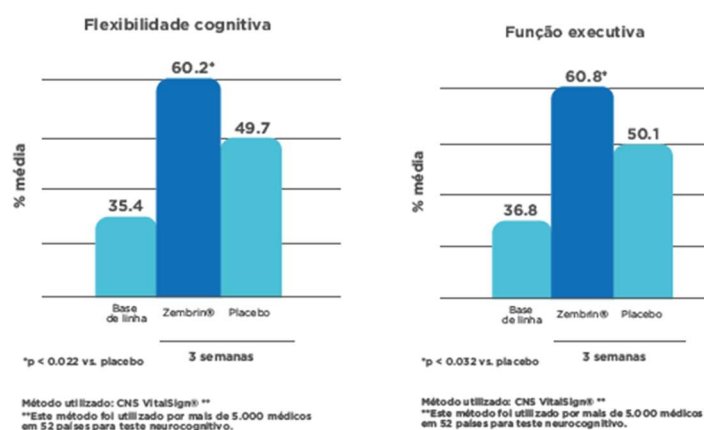
Efeitos cognitivos de Zembrin® visando a fosfodiesterase-4 (PDE-4) em indivíduos cognitivamente saudáveis: implicações para a demência de Alzheimer.

Chiu S, et al. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014; 2014: 682014.

Estudo clínico piloto, cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado por um período de 9 semanas em 21 indivíduos normais saudáveis, ambos os sexos, com idades entre 45 e 65 anos.

Os indivíduos foram randomizados para receber uma cápsula de 25mg de Zembrin® ou placebo uma vez ao dia.

Os resultados mostram que Zembrin na dose diária de 25mg, melhorou significativamente a flexibilidade cognitiva ($P < 0,032$) e a função executiva ($P < 0,022$), em comparação com o grupo placebo. Mudanças positivas de humor e sono foram encontradas. Zembrin® foi bem tolerado.



Eficácia do Zembrin® observada a partir de três níveis de evidência: testes psicométricos (CPT e NCT), questionário HAM-A, e sobre atividade elétrica do cérebro.

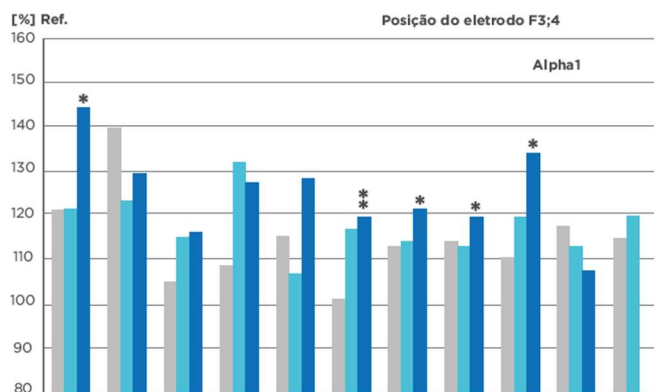
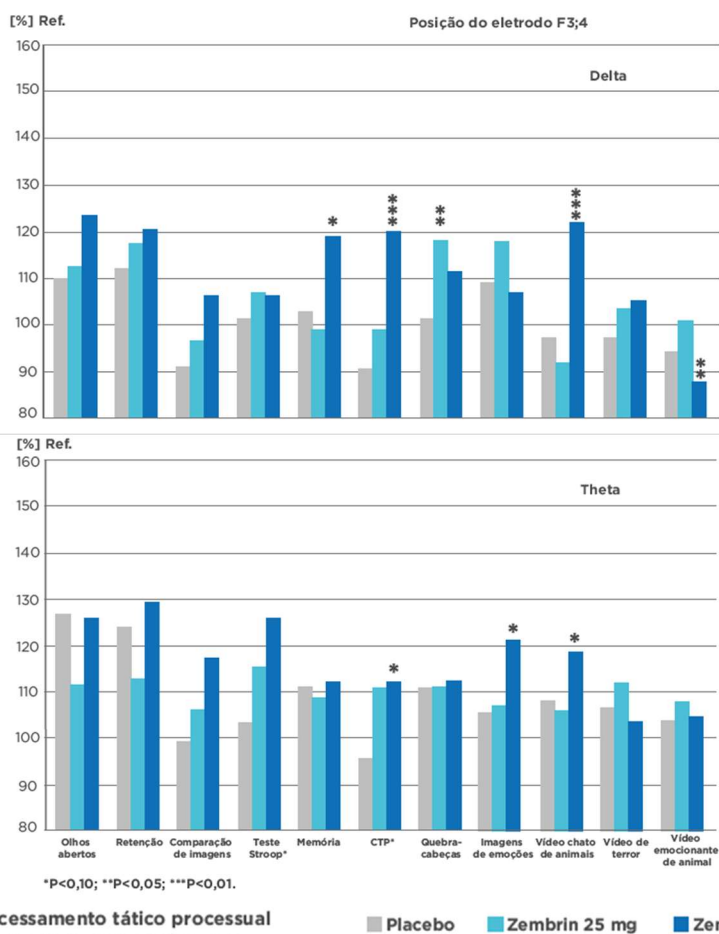
Dimpfel W, et al. *Neuroscience and Medicine*, 2016; 7: 114-132.

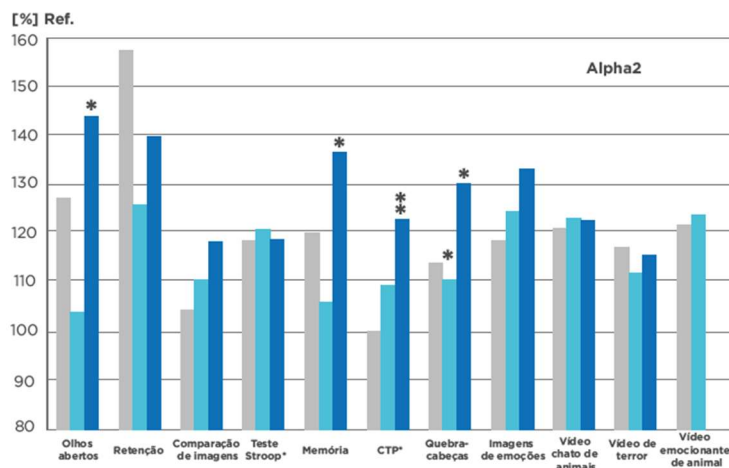
O presente estudo avaliou a caracterização psicofisiológica de Zembrin® nas doses de 25 e 50mg diários, em comparação ao placebo, utilizando uma nova metodologia chamada "EnkephaloVision", uma combinação de EEG (eletroencefalograma) quantitativo (Neurocode-Tracking) e Eye-Tracking que avalia as alterações cerebrais através de circuitos elétricos provocados por análise visual do voluntário (rastreamento ocular). A análise revelou aumentos estatisticamente significativos de delta ($p < 0,01$ durante o cálculo aritmético quando submeteu-se o voluntário a assistir um vídeo de animal chato) e poder espectral teta ($p < 0,10$ durante estes mesmos desafios) dentro do frontal cerebral na presença de Zembrin®. São estes mesmos aumentos de ondas no cérebro frontal que são descritos na literatura durante a realização de testes mentais em pacientes sob o uso de Zembrin®. Isso indica um efeito positivo do Zembrin® sobre a atividade elétrica do cérebro durante o processamento cognitivo e das emoções. Além disso, o poder espectral alfa1 e alfa2 no cérebro frontal aumentou durante vários desafios, incluindo alterações de frequência elétrica cerebrais, cálculos aritméticos e desempenho de um teste de memória. Aumentos do poder alfa1 e alfa2 espectral, indicam maior grau de calma e podem representar a diminuição dos sintomas depressivos, enquanto aumentos nas ondas alfa2 tem sido relacionados à memória. Ondas beta2 aumentam durante o desempenho mental superior na presença da maior dose de Zembrin® (50mg) nas regiões parietal, occipital e temporal do cérebro. Em comparação com o placebo, Zembrin® induziu alterações de frequência no cérebro, que tem sido relacionadas ao aumento da atenção e memória. Esses resultados podem representar uma ação positiva de Zembrin® nos processos cognitivos e emocionais no cérebro. Além disso, este estudo mostra que Zembrin® pode ter uma influência positiva nos processos cerebrais relacionados à memória.

Os resultados concluem que as duas doses de Zembrin® (25mg e 50mg) podem alterar os circuitos elétricos do cérebro apenas 2 horas após a ingestão, sob a condição de vários desafios cognitivos e emocionais documentados. Esses resultados podem representar uma ação dose-dependente positiva do Zembrin® nos processos cognitivos e emocionais do cérebro.



Aumentos da potência espectral delta e teta no cérebro frontal indicam uma ativação mental mais forte e, na presença de Zembrin® isso ocorre durante desafios cognitivos e emocionais em um grau significativo em comparação com o placebo.





Zembrin® promoveu aumento do poder espectral alfa1 e alfa2 em ambas as doses, indicando um estado de relaxamento e um maior grau de calma.

Segurança e Tolerabilidade de Zembrin® em adultos saudáveis

Nell et al. 2013 - J Altern Complement Med. 2013; 19(11):898-904

O presente estudo teve o objetivo de avaliar a segurança e tolerabilidade de duas doses de Zembrin® (8mg e 25mg, uma vez ao dia) em voluntários adultos saudáveis durante o período de três meses.

O estudo randomizado, duplo-cego, grupo-paralelo, placebo-controlado, foi realizado com 37 adultos saudáveis, com idades entre 18 e 55 anos, onde os participantes foram randomizados para receber uma das duas doses (8mg ou 25mg) de Zembrin® ou placebo uma vez ao dia durante 3 meses.

As variáveis de segurança e tolerabilidade foram mensuradas através de sinais vitais, exame físico, eletrocardiograma de 12 variações (ECG), avaliações laboratoriais (hematologia, bioquímica e urinálise) e registro de eventos adversos (EAs).

Avaliação de segurança toxicológica de Zembrin®

Murbach TS, et al. Food and Chemical Toxicology. 2014; 74: 190-199

Estudo de toxicidade oral repetida de 14 dias e toxicidade oral repetida subcrônica de 90 dias em cinquenta ratos Wistar machos ou fêmeas, com aproximadamente 7 semanas de idade, pesando 231-255g (machos) e 168-204g (fêmeas).

Intervenção:

- Estudo de toxicidade oral repetida de 14 dias conduzida em ratos com doses de 0,250, 750, 2500 e 5000mg/Kg/dia de Zembrin®;
- Estudo de toxicidade oral repetida subcrônica de 90 dias em ratos com dose de 0,100, 300, 450 e 600mg/Kg/dia de Zembrin®;
- O estudo foi conduzido para avaliar os possíveis perigos para a saúde, incluindo a identificação de efeitos tóxicos em órgãos-alvo, da exposição oral repetida ao Zembrin® em ratos machos e fêmeas.

Resultados

Nenhuma mortalidade ou efeitos adversos relacionados ao tratamento foram observados nos ratos Wistar machos ou fêmeas no período de 14 ou 90 dias. Nos estudos de 14 e 90 dias, os NOAELs foram concluídos como 5000 e 600mg/kg/dia, respectivamente, os grupos de dose mais alta testados.

Informações de qualidade e segurança

Zembrin® não é recomendado para gestantes e lactantes, por não apresentar estudos clínicos neste público. Pacientes com problemas renais, diabéticos, que fazem uso de anticoagulantes orais (Warfarina) e medicamentos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) devem utilizar Zembrin® sob supervisão médica.



Não foi identificado nenhum problema de segurança e tolerabilidade nos estudos clínicos realizados nas doses de 8 mg/dia a 50 mg/dia de Zembrin®. Também não houve mudanças significativas ou qualquer relevância clínica nos parâmetros fisiológicos e bioquímicos, em comparação com os valores do início de estudo (NELL et al., 2013; DIMPFEL, 2017).

Zembrin® é isento de glúten e lactose.

Zembrin® é orgânico e não contém ingredientes derivados de animais.

VEGANOS: Zembrin® apresenta estudos realizados em animais.

Indicações e aplicações

Estudos clínicos em humanos comprovam que **Zembrin®** melhora o humor, cognição, a qualidade do sono e diminui de forma natural os sintomas da ansiedade e depressão.

Zembrin® tem conquistado cada vez mais os profissionais prescritores, devido a sua eficácia e segurança**:

Pessoas com estresse ansiedade:

Para melhorar o cansaço físico e mental e são ansiosos.

Pessoas que querem emagrecer e sofrem de compulsão alimentar associada a ansiedade e estresse:

Promove uma menor necessidade de descontar os sentimentos na comida.

Pessoas que necessitam melhorar a atenção e raciocínio:

Zembrin® melhora atenção e o raciocínio, aumentando o desempenho cognitivo.

Pessoas que buscam um sono tranquilo e reparador:

Zembrin® alivia o estresse e ansiedade, promovendo um sono reparador.

Pacientes com Alzheimer ou problemas cognitivos importantes:

Zembrin® melhora a qualidade de vida destes pacientes, qualidade do sono e diminui a agressividade.

Mulheres no climatério e menopausa:

Zembrin® melhora a oscilação de humor que afeta a maioria das mulheres no climatério.

Mulheres que sofrem com os sintomas da Síndrome Pré Menstrual (TPM):

Zembrin® é eficaz no alívio dos sintomas da TPM, que pode levar a compulsão alimentar.

***Dados coletados através de evidências científicas e relatos de profissionais que utilizam Zembrin® na prática clínica.*

Sugestão de dosagem

Adultos - Com base nos estudos de eficácia, a dose recomendada Zembrin® é de 8mg a 50mg, 1x ao dia. Os efeitos clínicos geralmente são relevantes a partir da 3ª semana de uso contínuo. Pacientes que não responderem em até 6 semanas com a dose mínima (8mg/dia), podem ter a dose reajustada para até no máximo 25mg/dia.

Um estudo realizado por Dimpfell e sua equipe (2016) mostra que Zembrin nas doses de 25mg e 50mg apresentou efeitos positivos no cérebro 2 horas após a ingestão.

Animais** – Com base na prática clínica, Zembrin® tem se mostrado seguro nas doses de 0,4mg/Kg de peso corporal do animal, 1 vez ao dia, podendo ser manipulado em cápsulas, petiscos, pastilhas, pastas orais, entre outras.

*** Dados coletados através de relatos de profissionais que utilizam Zembrin® na prática clínica.*

Informações farmacotécnicas

ATENÇÃO!

Zembrin® é um ativo extremamente higroscópico!

Imagino que você já trabalhe com outros ativos com esta característica e que alguns deles necessitem de tratamento apenas no momento da manipulação. **Este não é o caso do Zembrin®!** Por ser um produto altamente higroscópico, orientamos sobre a necessidade de fazer o tratamento logo que você receber o ativo em sua farmácia.

Destacamos para você, a necessidade de realizar o tratamento do Zembrin® no nosso certificado de análise, na embalagem do produto e no informe técnico em anexo ao seu certificado de análise.



Zembrin® é muito versátil, podendo ser dispensado em diferentes formas farmacêuticas como cápsulas, sachês, pó para preparo extemporâneo (shake, refresco, frapês, mousses, sopas etc.), chocolate nutricional, gomas, chocolate nutricional, gotas orais, suspensão oral, pastilhas e sorvete nutricional, bebidas, fórmulas sublinguais, entre outras.

Sugestão de excipientes: PROSOLV® EASYtab SP, lactose, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco farmacêutico.

Informações de Armazenamento

Atenção! Produto extremamente higroscópico e requer tratamento antes da armazenagem (vide orientações acima). Após tratado, Zembrin® deve ser armazenado em local fresco, livre de luz e umidade.

Referências bibliográficas

Dossiê Técnico Zembrin® para o mercado magistral.

Cashman JR, Voelker T, Johnson R, Janowsky A. Stereoselective inhibition of serotonin re-uptake and phosphodiesterase by dual inhibitors as potential agents for depression. *Bioorg Med Chem*, 2009; 17:337-343.

Chiu S., et al. Randomized controlled study of *Sceletium tortuosum* (Zembrin®), prototypal Phosphodiesterase subtype-4 (PDE-4) modulator on cognition in healthy adults: implications for targeting PDE-4 in Alzheimer's Dementia. Status: Paper submitted for peer review. 2013 – abstract: http://www.psychiatry.meduwo.ca/dir/linkdocs/Oral%20Presentations_Research%20Day_June%202013.pdf

Dimpfell W, Gericke N, Suliman S, Dipah GNC. Psychophysiological effects of Zembrin® using quantitative EEG source density in combination with Eye-Tracking in 60 healthy subjects. A double-blind, randomized, placebo-controlled, 3-Armed study with parallel design. *Neuroscience and Medicine*, 2016; 7: 114-132. <http://dx.doi.org/10.4236/nm.2016.73013>.

Fujita M, Hines CS, Zoghbi SS, Mallinger AG, Dickstein LP, Liow JS *et al.* Downregulation of brain phosphodiesterase type IV measured with 11C(R)-rolipram positron emission tomography in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2012; 72:548-554.

Gericke N, Viljoen AM. *Sceletium* – a review update. *J Ethnopharmacol*. 2008; 119(3):653-663.

Halene TB, Siegel SJ. PDE inhibitors in psychiatry – future options for dementia, depression and schizophrenia? *Drug Discov Today*, 2007; 12:870-878.

Harvey AL, Young LC, Viljoen AM, Gericke NP. Pharmacological actions of the South African medicinal and functional food plant *Sceletium tortuosum* and its principal alkaloids. *J Ethnopharmacol*, 2011; 137:1124-1129.

http://www.meupratosaudavel.com.br/oalimentacao_detalhes.asp?id=41219100043K97H9PY - último acesso: 11.04.2014.

http://www.site.med.br/fmfiles/index.asp/::XPRM::/news/tpm_apoio_aos_pacientes_news_med_br.pdf - último acesso: 11.04.2014

Jeffs PW, Allmann G, Campbell HF, Farrier DS, Ganguli G, Hawks RL. Alkaloids of *Sceletium* species. III. The structures of four new alkaloids from *Sceletium strictum*. *Journal of Organic Chemistry*, 1970; 35:3512-3518.

Kim MJ, Loucks RA, Palmer AL, Brown AC, Solomon KM, Marchante AN *et al.* The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety. *Behav Brain Res*. 2011; 223:403-410.

Kolben P, Medley G. The present state of the cape of good-hope. London, UK: Printed for W. Innys and R. 1738, Vol.1, 2nd ed. Manby.

Nabi H, Kivimaki M, Batty GD, Shipley MJ, Britton A, Brunner EJ, Vahtera J, Lemogne C, Elbaz A, Singh-Manoux A. Increased risk of coronary heart disease among individuals reporting adverse impact of stress on their health: the Whitehall II prospective cohort study. *European Heart Journal*, 2013, doi:10.1093/eurheartj/eh216.

Nell H, Hons M, Siebert M, Chellan P, Gericke N. A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial of Extract *Sceletium tortuosum* (Zembrin) in healthy adults. *J Altern Complement Med*. 2013; 19(11):898-904.

Pappe L. *Flora Capensis Medicæ Prodomus*. An enumeration of South African Indigenous plants used as remedies by the colonists of the cape of good hope. 1868, 3rd edn. W Brittain: Cape Town, South Africa.



Perez-Torres S, Miro X, Palacios JM, Cortes R, Puigdomenech P, Mengod G. Phosphodiesterase type 4 isozymes expression in human brain examined by in situ hybridization histochemistry and [3H]rolipran binding autoradiography. Comparison with monkey and rat brain. *J Chem Neuroanat*, 2000; 20:349-374.

Pingle A, Browning M, Cowen PJ, Harmer CJ. A cognitive neurophysiological model of antidepressant drug action. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011; 35:1586-1592.

Sergerie K, Chochol C, Armony JL. The role of the amygdala in emotional processing: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Neurosci biobehav Rev*. 2008; 32:811-830.

Smith C. The effects of Scelletium tortuosum in an in vivo model of psychological stress. *J Ethnopharmacol*, 2011; 133:31-36.

Smith MT, Crouch NR, Gerick N, Hirst M. Psychoactive constituents of the genus Scelletium N.E.Br. and other Mesembryanthemaceae: a review. *J Ethnopharmacol*, 1996, 50:119-130.

Terburg D, Morgan BE, Montoya ER, Hooge IT, Thornton HB, Hariri AR et al. Hyper-vigilance for fear after basolateral amygdala damage in humans. *Translational Psychiatry*. 2012; 12:e115.

Terburg D, Syal S, Rosenberger LA, Heany S, Phillips N, Gericke N, Stein DJ, van Honk J. Acute Effects of Scelletium tortuosum (Zembrin), a Dual 5-HT Reuptake and PDE4 Inhibitor, in the Human Amygdala and its Connection to the Hypothalamus. *Am Col Neuropsychopharmacology*, Aug. 2013, 38: 2708-2716- doi:10.1038/npp.2013.183.

Walker DL, Toufexis DJ, Davis M. Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety. *Eur J Pharmacol*, 2003; 463:199-216.

Ye Y, Jackson K, O'Donnell JM. Effects of repeated antidepressant treatment of type 4A phosphodiesterase (PDE4A) in rat brain. *J Neurochem*, 2000; 74:1257-1262.

Acesse os estudos aqui:



Última atualização: 26/07/2022 - CE

