Zembrin®

DUPLA AÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL,
MELHORA DA FUNÇÃO COGNITIVA E INIBIÇÃO
DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA

Ibero magistral

Prefácio

“Nós surgimos como espécie há milhões de anos, em uma realidade completamente diferente desta em que vivemos. Uma das mudanças mais marcantes é o aumento da frequência de estressores , ou seja, se antes matávamos 1 leão por semana, agora temos de matar 1 por hora, e pior é a qualidade do estressor moderno. Fomos selecionados para lidar com estressores físicos, geralmente um animal perigoso, que diante dele, fugíamos ou lutávamos. Atualmente nossos estressores são mentais, um problema com um cliente, desafios da vida pessoal e profissional; estressores dos quais não podemos nem fugir, e não tem como lutar fisicamente, por isso temos de pensar e achar uma solução. Desta forma, produtos que de alguma maneira melhorem o funcionamento do cérebro, como o **Zembrin**® e seu exclusivo mecanismo de ação, são fundamentais para melhorar a nossa capacidade de adaptação ao estresse, e aumentar nossa resiliência.”

Dr. Frederico Porto
Médico Psiquiatra e Nutrólogo

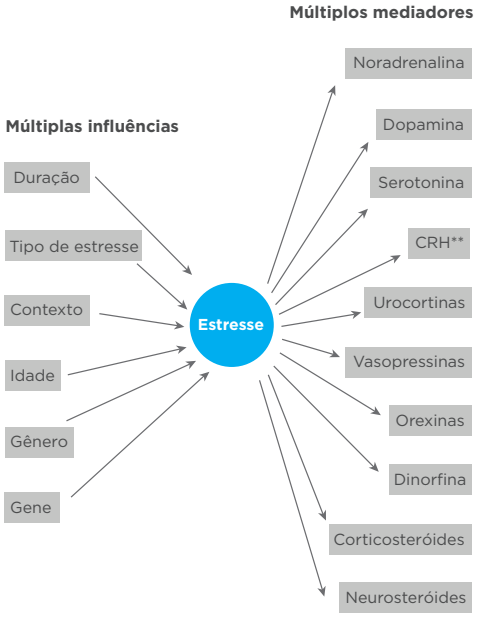
A neuro-sinfonia do estresse

A capacidade de regular as emoções é um pré-requisito importante para o funcionamento psicossocial saudável, especialmente durante e após o encontro com um estressor. A regulação deficiente da emoção constitui um fator de risco e alvo de tratamento para psicopatologias associadas ao estresse (BERKING M, 2012; SHEPPES G, 2015).

O impacto do estresse na função cerebral é cada vez mais reconhecido. Várias substâncias são liberadas em resposta ao estresse e podem influenciar circuitos neuronais distintos (JOELS M, 2009).

As populações neuronais que respondem aos agentes estressores afetam a plasticidade neural e comportamental e por isso, cada combinação de mediadores corresponde a um tipo de agente estressor.

As moléculas que transmitem o sinal de estresse para o SNC e que contribuem para as alterações funcionais resultantes no SNC (mediadores de estresse) incluem monoaminas, neuropeptídeos e hormônios esteróides, exemplos dos quais são mostrados à direita.



Adaptado: JOELS M. *Nat Rev Neurosci*, 2009; 10(6): 45

Em vista da complexidade da neuro-sinfonia 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®

- **DUPLA AÇÃO** NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL
- **MELHORA DA FUNÇÃO COGNITIVA** E INIBIÇÃO DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA

ZEMBRIN®

Ativo botânico, extraído da planta medicinal (suculenta) Sul-Africana, a *Sceletium tortuosum*, que tem sido utilizada há milênios como mastigatória e chás, por povos indígenas para enfrentar o estresse físico e emocional nas regiões áridas de Namaqualand e Karoo, na África do Sul.

O que torna Zembrin® único?

Zembrin® é o principal extrato de *Sceletium tortuosum* 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 – tem 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.

Benefícios

POSOLOGIA
25mg uma a duas vezes ao dia.

História

Zembrin® é o resultado de muitos anos de pesquisa em botânica, química, seleção e cultivo de *Sceletium tortuosum*. O trabalho de campo inicial já em 1995, descobriu que os povos indígenas podiam apontar localidades onde as plantas de *Sceletium* 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.

Zembrin® é extraído de plantas tradicionalmente usadas com baixo teor do alcalóide mesembrina.

Química e farmacologia

Ingrediente natural que comprovadamente apresenta **dois mecanismos de ação no Sistema Nervoso Central (SNC).**

Os principais compostos de **Zembrin®** que atuam no sistema nervoso central são os alcaloides mesembricos: **mesembrina, mesembrenona, mesembrenol e mesembranol.**

Os mecanismos de ação sobre o SNC de **Zembrin®** foram identificados como compreendendo a inibição do transportador da enzima fosfodiesterase do tipo 4 (PDE-4), enzima que degrada nucleotídeos cíclicos inibidores da ativação celular; e a inibição seletiva da recaptação da Serotonina (ISRS).

A combinação de um ISRS com um inibidor da PDE-4 pode ter um potencial efeito antidepressivo e modulador cognitivo (CASHMAN, *et al.* 2009).

Os inibidores da PDE-4 também podem desempenhar um papel na regulação da cognição através da sinalização da cascata PDE4-cAMP envolvendo a proteína de ligação ao elemento de resposta a cAMP fosforilada. Além disso, inibidores da PDE-4 podem exercer efeito antidepressivo através do aumento da sinalização cíclica de adenosina monofosfato (cAMP) (ZHANG, 2009).

Esse duplo mecanismo de ação garante uma melhora rápida na cognição, principalmente a flexibilidade cognitiva e função executiva e modula os sintomas associados ao estresse, ansiedade e depressão leve; melhora o humor e a qualidade do sono e reduz a compulsão alimentar associada ao estresse e a ansiedade.

A PDE-4 é encontrada 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). 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 altern 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 recaptação da serotonina (5-HT)

- Efeitos ansiolíticos dos ISRS (Inibidor Seletivo da Recaptação 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).

No ensaio *in vitro* de PDE-4 recombinante, **Zembrin®** inibiu seletivamente a PDE-4 e a Mesembrenona, 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).

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®
Sustentabilidade e responsabilidade social

Zembrin® é um ingrediente botânico socialmente responsável, ecologicamente sustentável, e e totalmente rastreável.

O único ativo a base de ingredientes extraídos da planta *Sceletium tortuosum* de forma patenteada com estudos clínicos publicados de eficácia e segurança.

Processo de produção patenteada

O processo de cultivo é feito através da escolha das melhores sementes de *Sceletium 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 *Sceletium tortuosum*.

25 MG

Os estudos clínicos demonstraram que o **Zembrin**® proporciona os seus benefícios em doses muito baixas.

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.

Os beneficiários do projeto de bioprospecção incluem a South African San Council (San).

Sugestões de Formulações para prescritores
Tratamento individualizado

Melhora da resposta cognitiva	
Zembrin®	25 mg
Magnésio L treonato	250 mg
Fosfatidilcolina	250 mg
Inositol	250 mg
Posologia: Ingerir 1 dose ao dia, de preferência pela manhã.	

Iogurte Antiestresse e defatigante	
Zembrin®	25 mg
OX-Berry®	80 mg
L-Arginina	500 mg
Vitamina C	100 mg
Iogovita®/Iogovita® Lac Free	15 g (1 sachê)
Posologia: Ingerir 1 sachê ao dia, pela manhã ou conforme orientação do prescritor.	
Modo de usar: Diluir o conteúdo do sachê em aprox. 120 mL de água, agitar vigorosamente e ingerir imediatamente.	

Melhora dos sintomas do estresse e cansaço mental	
Zembrin®	25 mg
Melissa officinalis extract	300 mg
L-Theanina	200 mg
Posologia: 1 cápsula ao dia, de preferência pela manhã.	

Modulação dos níveis de melatonina e aumento cognitivo	
Zembrin®	25 mg
SAMe	200 mg
Ácido fólico	400 mcg
Vitamina B6	20 mg
Vitamina B12	200 mcg
L – Triptofano	150 mg
Posologia: Ingerir 1 dose ao dia, de preferência pela manhã.	

Sugestões de Formulações para prescritores
Tratamento individualizado

Melhora da qualidade de vida em pacientes com Alzheimer	
Zembrin®	25 a 50 mg
Fosfatidilcolina	100 mg
Huperzine A	10 mcg
Selênio quelato	34 mcg
Vitamina B12	100 mcg
Vitamina B6	20 mg
L-Teanina	50 mg
Posologia: Ingerir 1 dose ao dia.	

Melhora da qualidade de vida em pacientes com Alzheimer	
Zembrin®	25 a 50 mg
OX-Berry®	80 mg
Ioimbina HCL	6 mg
Paullinia cupana ext. seco	300 mg
Ashwagandha	500 mg
Catuaba	100 mg
Posologia: Ingerir 1 dose ao dia.	

Iogurte revitalizante cognitivo para melhor idade	
Zembrin®	25 a 50 mg
OptiMSM®	80mg
Ashwagandha	500mg
Magnésio bisglicinato	200mg
Iogovita® / Iogovita® Lac Free	15 g (1 Sachê)
Posologia: Ingerir 1 sachê ao dia, de preferência pela manhã. **Modo de usar:** Adicionar o conteúdo do sachê em aproximadamente 120mL de água, agitar vigorosamente e ingerir imediatamente.	

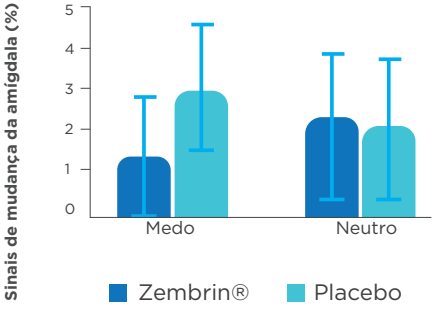
Informação técnica adequada à tomada de decisão exclusiva do profissional da saúde, médico, nutricionista ou farmacêutico magistral. Os princípios ativos divulgados neste material requerem prescrição e formulação magistral individualizada para serem utilizados.

CIÊNCIA POR TRÁS DE
Zembrin®

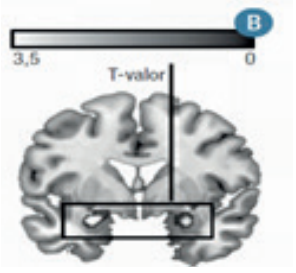
Efeitos agudos do Zembrin®, focado na atividade relacionada à ansiedade na amígdala cerebral humana e sua conexão com o hipotálamo.

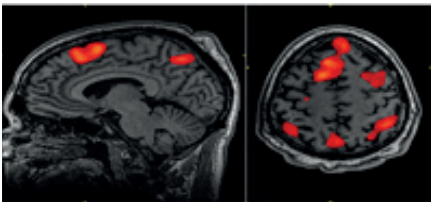
Terburg D, et al. Neuropsychopharmacology. 2013; 38(13):2708-16.

- Estudo piloto, randomizado, controlado por placebo.
- 16 indivíduos saudáveis, sendo 8 mulheres entre 18 e 21 anos.
- Avaliação de uma única dose de 25mg de **Zembrin®** ou placebo, através da fMRI (Ressonância magnética funcional, após 2 horas de administração de **Zembrin®** ou placebo).



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



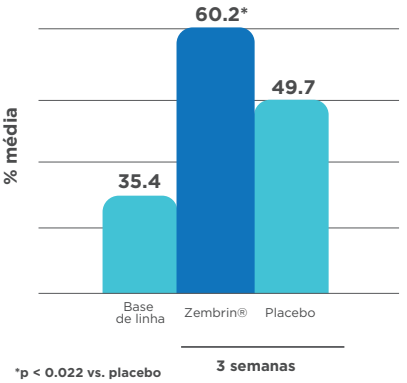


Efeitos cognitivos de Zembrin® visando a fosfodiesterase-4 (PDE-4) em indivíduos cognitivamente saudáveis: implicações para a demência de Alzheimer.

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

- Estudo piloto, cruzado, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, por um período de 9 semanas.
- 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.

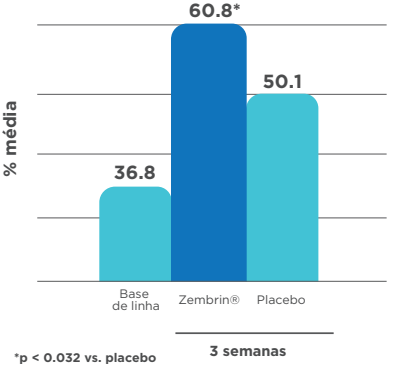
Flexibilidade cognitiva



*p < 0.022 vs. placebo

Método utilizado: CNS VitalSign® **
****Este método foi utilizado por mais de 5.000 médicos em 52 países para teste neurocognitivo.**

Função executiva



*p < 0.032 vs. placebo

Método utilizado: CNS VitalSign® **
****Este método foi utilizado por mais de 5.000 médicos em 52 países para teste neurocognitivo.**

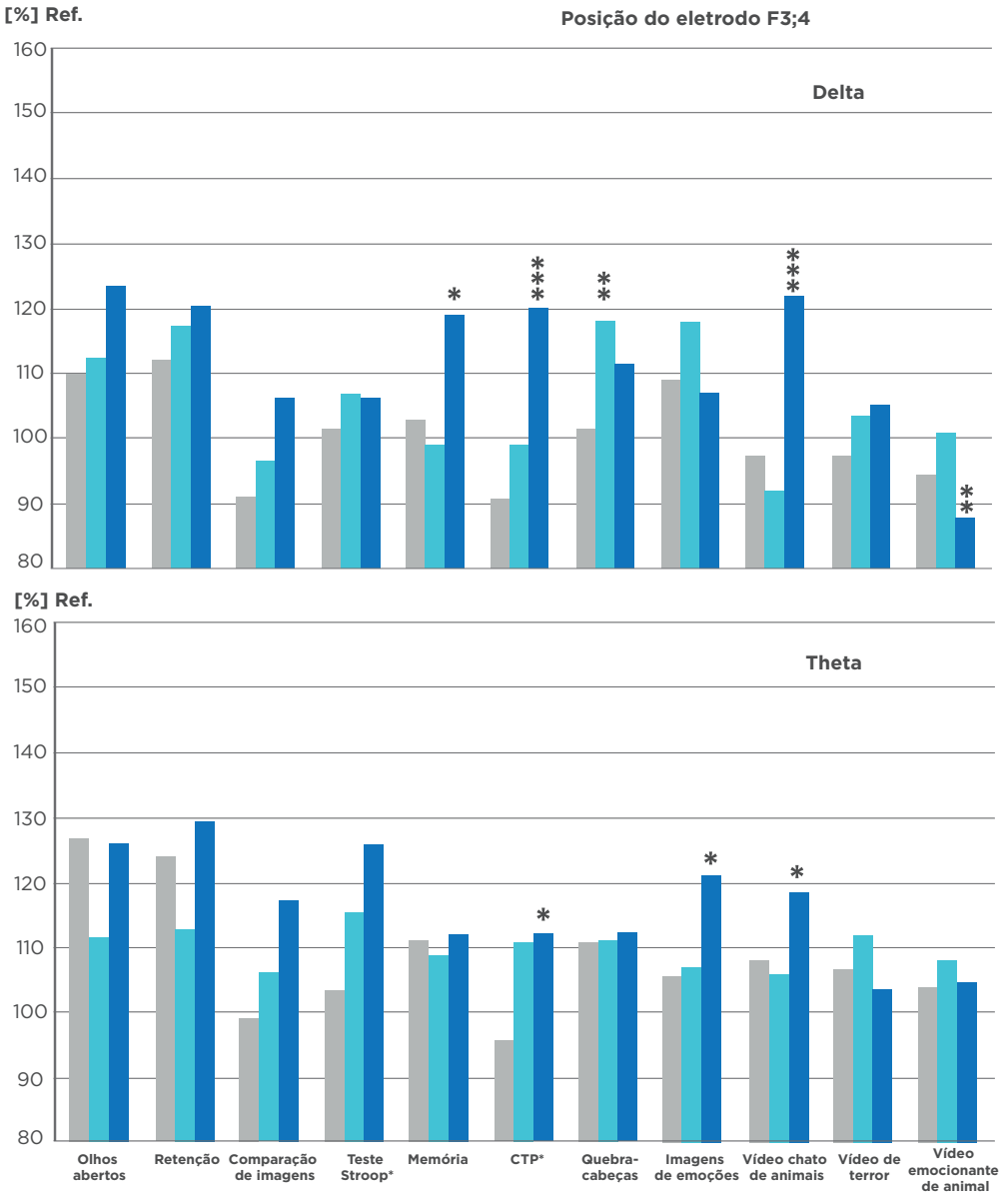
Zembrin® na dose diária de 25mg, melhorou significativamente a flexibilidade cognitiva (P<0,032) e a função executiva (P<0,022), em comparação com o grupo placebo. Mudanças positivas de humor e sono foram encontradas. **Zembrin®** foi bem tolerado.

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

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

- Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo com três braços com design paralelo.
- 60 homens e mulheres (30/30) com idades entre 40 e 75 anos saudáveis.
- Caracterização psicofisiológica de 25mg e 50mg de **Zembrin®** versus placebo, através do método EEG quantitativo Neurocode--Tracking e Eye-Tracking.

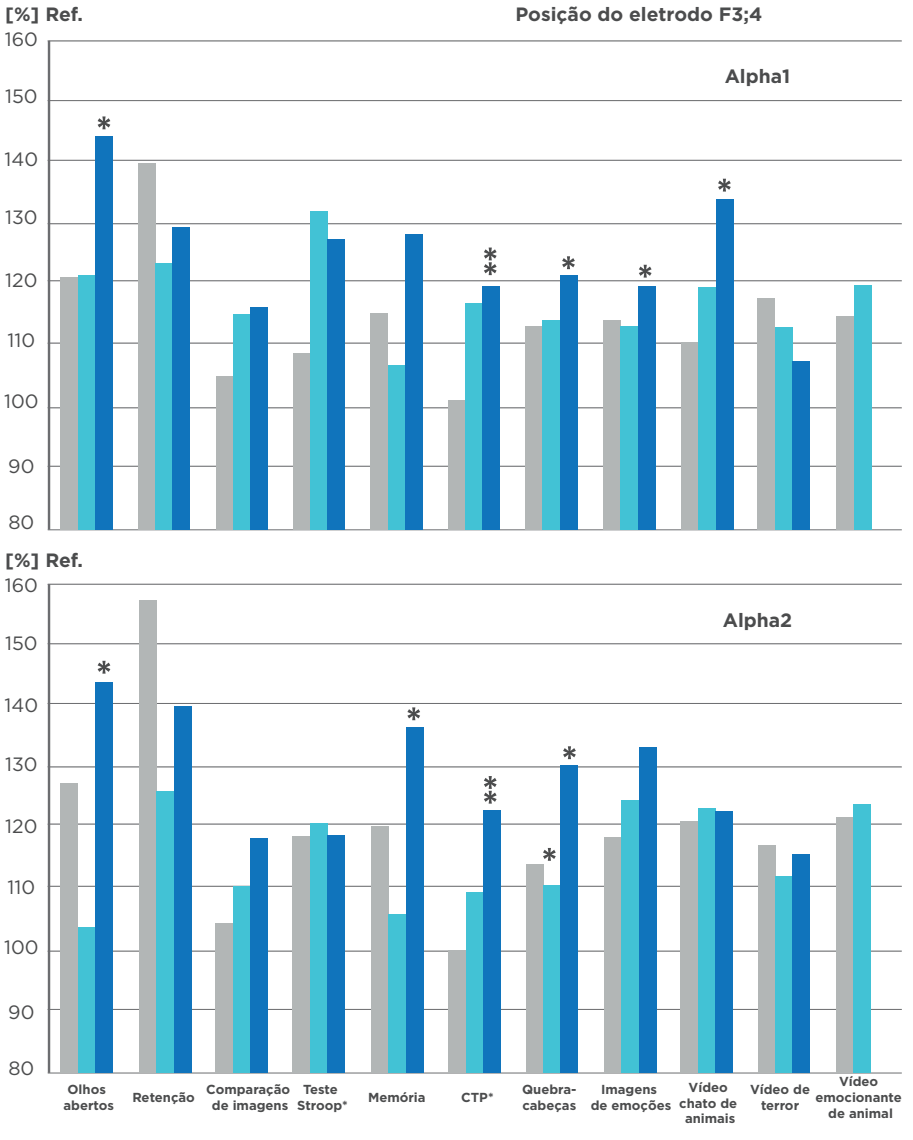
Aumentos da potência espectral delta e teta no cérebro frontal indicam uma ativação mental mais forte e, na presença de **Zembrin®** isso ocorre durante desafios cognitivos e emocionais em um grau significativo em comparação com o placebo.



*P<0,10; **P<0,05; ***P<0,01.

*CTP – Processamento tático processual
*STROOP – Teste de cores e palavras.

Placebo | Zembrin 25 mg | Zembrin 50 mg



Zembrin® Aumentos 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

- Estudo randomizado, duplo-cego, grupo-paralelo, controlado por placebo em único centro.
- 37 adultos saudáveis com idades entre 18 e 55 anos.

Os participantes foram randomizados para receber:

- 12 indivíduos receberam 8mg de **Zembrin®**, 1 vez ao dia por 3 meses / 12 indivíduos receberam 25mg de **Zembrin®**, 1 vez ao dia por 3 meses / 13 indivíduos receberam placebo, 1 vez ao dia por 3 meses.
- As variáveis de segurança e tolerabilidade foram mensuradas através de sinais vitais, exame físico, eletrocardiograma de 12 derivações (ECG), avaliações laboratoriais (hematologia, bioquímica e urinálise) e registro de eventos adversos (EAs).

Resultados:

- Ambas as doses de **Zembrin®** (8mg e 25mg) foram bem toleradas quando usadas por seres humanos saudáveis uma vez ao dia por 3 meses.
- Não houve diferenças aparentes entre os três tratamentos com relação aos sinais vitais, ECG de 12 derivações, peso corporal e exame físico desde a triagem até o final do período de tratamento de 3 meses. Nenhuma mudança significativa foi observada nos parâmetros hematológicos ou bioquímicos entre a triagem inicial e o final do estudo. Ambas as doses do **Zembrin®** foram bem toleradas. O evento adverso mais comumente relatado foi cefaleia.

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 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 recaptação 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).

Acesse os estudos aqui:

Quem pode se beneficiar?

- Pessoas que necessitam melhorar a atenção e raciocínio: **Zembrin®** melhora atenção e o raciocínio, aumentando o desempenho cognitivo.

- Suporte cognitivo na melhor idade**: **Zembrin®** melhora as funções cognitivas, melhora o humor e contribui para um sono tranquilo e reparador.

- Pessoas com estresse e ansiedade: Para melhorar o cansaço físico e mental e são ansiosos.

- Pessoas que querem emagrecer e sofrem de compulsão alimentar: Promove uma menor necessidade de descontar os sentimentos na comida.

- Mulheres que sofrem com os sintomas da Síndrome Pré Menstrual (TPM) e climatério: **Zembrin®** é eficaz no alívio dos sintomas da TPM e climatério que pode levar à compulsão alimentar, alterações no humor e sono.

- No tratamento de retirada (“desmame”) de medicamentos psicotrópicos**: A administração de **Zembrin®** durante a retirada (“desmame”) de medicamentos psicotrópicos sintéticos tem demonstrado amenizar o impacto e prevenir a oscilação de humor, normais neste período.

- Pessoas que buscam um sono tranquilo e reparador**: **Zembrin®** alivia o estresse e ansiedade, promovendo um sono reparador.

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

Ibero magistral

www.iberomagistral.com.br

@iberomagistral /iberomagistral