SPHAERANTHUS

(SPHAERANTHUS INDICUS EXTRACT 10:1)

ATIVIDADE ANSIOLÍTICA

ATIVIDADE NEUROLÉPTICA

ATIVIDADE ANTI-OBESIDADE

ATIVIDADE ANALGÉSICA

ATIVIDADE HEPATOPROTETORA

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIFÚNGICA

ATIVIDADE HIPOGLICEMIANTE

ATIVIDADE ANTI-HIPERLIPÊMICA

PHD COMÉRCIO IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA
RUA ESTEVÃO BAIÃO, 748 – CAMPO BELO – SÃO PAULO – SP – BRASIL – ZIP CODE 04624-002
CNPJ. 55.717.565/0001-86 – IE. 111.477.560.111 – MS ANVISA AFE 1.08.597-3
WWW.PHDIMPORT.COM.BR – TEL. (55) 11 - 5542.4000 - (55) 11 – 5542.9000

SPHAERANTHUS

(SPHAERANTHUS INDICUS EXTRACT 10:1)

NOME CIENTÍFICO: *Sphaeranthus indicus Linn.*

NOME COMUM: East Indian Globe-thistle (EUA)

NOME MEDICINA AYURVEDICA: Gorakhmundi

FAMÍLIA: Asteraceae

DOSAGEM USUAL: 300 mg a 500 mg, 2x ao dia.

1) INTRODUÇÃO

1.1 *Sphaeranthus indicus Linn*

Sphaeranthus indicus L. é uma planta oriunda da Índia, muito utilizada na Medicina Ayurvédica no tratamento de inúmeras doenças[5]. Comumente conhecido como 'Gorakhmundi' em seu país de origem. É uma planta ramificada, e que se distribui nas planícies e zonas úmidas da Índia, Sri Lanka e Austrália. Cresce cerca de 15-30 cm de altura [5].

Morfologia: erva anual, ereta com raízes ramificadas. Seus caules são cilíndricos com asas dentadas. Suas folhas são sésseis, decorrentes e possuem de 2-7 cm de comprimento e de 1- 1,5 cm de largura, são ovais-oblongas, peluda e serrilhadas. Suas flores nascem no terminal globoso da cabeça, são de coloração arroxeadas e são curtas. Seus frutos são oblongos e possuem odor de ervas aromáticas que desaparece após longos períodos de armazenamento.[31].

Constituintes Químicos: um grande número de constituintes foram isoladas dos extratos da erva inteira, flores e folhas. O óleo essencial, obtido por destilação a vapor da erva inteira, contém ocimeno, α-Terpinene, metil-chavicol , α-citral, geraniol, α-ionona, β-ionona, δ-cadinene, p methoxycinna

maldehyde e um alcalóide denominado sphaeranthine.

O extrato alcoólico da droga em pó contém estigmasterol, β-sitosterol, hentriacontane, n-triacontanol, sesquiterpeno lactona, glicosídeo sesquiterpine, sphaeranthanolide, flavona glicosídeos e isoflavona [2].

As partes aéreas de *S. indicus* revelou-se bastante rica em óleos essenciais, glicosídeos e eudesmanolides, juntamente com alguns sesquiterpenos descaracterizados, glicosídeos fenólicos e lactonas sesquiterpênicas.

Um nono flavonóide - 5-hidroxi-7-metoxi-6-C-glycosylflavone - foi isolado da parte aérea de *S. indicus*, juntamente com oito compostos conhecidos, ou seja, n-pentacosan, estigmasterol, β- sitosterol, hentriacontane, β-D-glicosídeo de hentriacontane, n-triacontanol, sphaeranthine e um glicosídeo fenólico (C22H26O12). A estrutura da 5-hidroxi-7-metoxi-6-C-glycosylflavone foi estabelecida por Estudos de Espectroscopia de Massa (MS) e Ressonância Nuclear Magnética Proton (1H-NMR)[7].

2) ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS

2.1 Atividade Ansiolítica

Estudo relatou atividade ansiolítica do extrato hidroalcoólico da erva inteira de *S.indicus* no teste do Labirinto em cruz elevado e teste do campo aberto. Obteve-se como resultado um aumento no tempo gasto e aumento das entradas nos braços abertos, ou seja quanto maior a exploração dos braços abertos, menor a ansiedade.[10]

2.2 Atividade Neuroléptica

Estudo relatou atividade neuroléptica do extrato glicólico das flores de *S.indicus* no teste de comportamento de escalada induzido por Apomorfina (APO). Obteve-se como resultado a inibição do comportamento de escalada, portanto *S.indicus*

possui ação inibitória sobre receptores dopaminérgicos [19].

2.3 Atividade Anti-Obesidade em combinação com *Garcinia mangostana L.*

Estudo em animais e humanos relatou atividade anti-obesidade de *S.indicus* em associação com *Garcinia mangostana*.

Quando estudado sozinho, células tratadas com S.indicus inibiram o armazenamento de gordura em até 65% quando comparadas com as células controle. [24]

Estudos em laboratório indicaram que *S.indicus* em associação com *Garcinia mangostana* favorece a atividade modular de seis vias do genoma envolvidas na formação de células de gordura. Reduziram a expressão do gene promotor de adipogênese enquanto que influenciaram favoravelmente o gene envolvido na lipólise.

1. Redução dos níveis de proteínas relacionadas com a diferenciação dos adipócitos, reduzindo portanto o acúmulo de gordura. [8],[24],[12],[13]

2.Redução de aP2 – proteína responsável por transportar ácidos graxos das células de gordura para o armazenamento. O aumento dos níveis de aP2 estão associados com anormalidades do perfil lipídico que levam à aterosclerose, podendo também ser um fator de risco independente para síndrome metabólica e doença cardiovascular [9],[27],[1],[29]

3.Inibição de Perilipin - proteína importante na regulação do armazanamento de lipídeos – portanto, ocorre a promoção da lipólise, contribuindo para uma redução na gordura dos adipócitos .[32],[18],[28]

4. Declínio significativo do nível do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) - produzido principalmente pelo endotélio, desempenha um papel fundamental na formação de coágulos sanguíneos e é secretado pelo tecido adiposo.30 Altos níveis de PAI -1, está diretamente relacionado com a obesidade abdominal, peso corporal e índice de massa corporal.[11]
5. Redução do nível de PPAR-gamma (proliferador ativado de peroxissoma gama -receptor) - principal "sensor" metabólico que desencadeia adipogênese na presença d excesso de calorias, portanto sua redução evita que as células de gordura inchem e fiquem disfuncional. [3],[32],[14],[6]
6. Aumento da expressão gênica de Beta-3-adrenérgicos (3AR) - regulamenta a quebra de gordura (lipólise), quando um impulso da energia é necessária, portanto ocorre o aumento da queima de gorduras não utilizada no processo.[4], [30]

Para avaliar o efeito desta associação em humanos fora realizado um estudo duplo-cego controlado onde foram recrutados 60 adultos obesos, divididos em dois grupos. Um grupo de 30 pacientes - grupo placebo, enquanto que o segundo grupo de 30 pacientes receberam 800 mg por dia da combinação de *S.indicus* + *Garcinia mangostana*. Ambos os grupos seguiram uma dieta de 2.000 calorias/dia foram convidados a andar 30 minutos, cinco dias por semana. Ao final de oito semanas, o grupo que recebeu os a associação das duas plantas apresentou uma redução no peso corporal total de 11,4 quilos - resultado 3,7 vezes maior do que o grupo placebo, redução de 4,05 centímetros no abdômen – resultado 2 vezes maior do que o grupo placebo e redução no índice de massa corporal (IMC) de 2,05 - resultado 3,9 vezes maior do que o grupo placebo.1 Além dos resultados favoráveis vistos em oito semanas, os pesquisadores ficaram impressionados com a redução da circunferência da cintura e do quadril, bem como o peso corporal perdido que ocorreu nos primeiros 14 dias. [17]

2.4 Atividade Imunomoduladora

Estudo relatou atividade imunomoduladora do extrato alcoólico das flores de S.indicus. Foram avaliados os títulos de anticorpos por hemaglutinação e a resposta imune celular através de hipersensibilidade tardia.
Os resultados revelaram que a droga age como um agente imunomodulador, estimulando a imunidade humoral e celular, bem como a função fagocitária.[26]

2.5 Atividade Analgésica e Antipirética

Estudo relatou atividade analgésica e antipirética do extrato de flores inteiras de S.indicus, através do teste de Placa Quente de "Eddy". Foram realizados testes comparativos com diclofenaco sódico e paracetamol, onde evidenciou-se ação inibitória na formção das prostaglandinas envolvidadas na fase tardia da inflamação aguda, percepção da dor e elevação da temperatura corporal, sugerindo assim o uso de S.indicus como analgésico e antipirético.[20]

2.6 Atividade Hipoglicemiante

Estudo relatou atividade hipoglicemiante do extrato alcoólico de S.indicus, através de teste de indução de diabetes em ratos. Teste foi realizado em ratos normais e diabéticos e verificou-se os níveis de glicose plasmática em jejum, níveis séricos de insulina, perfil lipídico, níveis de magnésio, hemoglobina glicosilada, alterações no peso corporal e níveis de glicogênio hepático. Ratos tratados durante 15 dias com administração oral de S.indicus obtiveram como resultado diminuição significativa nos níveis de glicose no sangue e aumento de glicogênio hepático e insulina plasmática.[23]

2.7 Atividade Hepatoprotetora

Estudo relatou atividade hepatoprotetora do extrato alcoólico das flores da cabeça de S.indicus no teste de indução de hepatotoxicidade por acetaminofeno em ratos.

Ocorreu diminuição significativa nos marcadores da função hepática, tais como TGO, TGP, fosfatase ácida e fosfatase alcalina, bilirrubina e proteínas totais. Este resultado também foi confirmado através de estudo histopatológico do fígado destes animais tratados com S.indicus. [21]

2.8 Atividade Cicatrizante

Estudo relatou atividade cicatrizante do extrato alcoólico das parte aéreas de S.indicus, através de teste realizado *in vivo* na área paravertebral de seis modelos excisados e feridos uma vez por dia durante 15 dias. O creme aumentou significativamente a taxa de contração e epitelização da ferida quando comparado à neomicina. [25]

2.9 Atividade Antimicrobiana e Antifúngica

Estudo relatou atividade antibacteriana e antifúngica dos frutos de S. Indicus, através de testes pelo método de difusão em culturas bacterianas e fúngicas. Exibiram excelente atividade antibacteriana contra bactérias gram positivas e bactérias gram-negativas. Demonstrou-se também suas propriedades antifúngicas [16].

2.10 Atividade Anti-hiperlipêmica

Estudo relatou atividade anti-hiperlipêmica do extrato alcoólico das flores de S. Indicus, através da indução de hipercolesterolemia por adição de colesterol na dieta de ratos. Observou-se acentuada diminuição no peso corpóreo, colesterol total, triglicérides e lipoproteína de baixa densidade bem como aumento significativo no nível de lipoproteína de alta densidade.[22]

3) REFERÊNCIAS:

[1] AGARDH HE, Folkersen L, Ekstrand J, et al. Expression of fatty acid-binding protein 4/aP2 is correlated with plaque instability in carotid atherosclerosis. J Intern Med. 2011 Feb;269(2):200-10

[2] AMBAVADE, S.D., N.A. Mhetre, V.D. Tate and S.L. Bodhankar, 2006. Pharmacological evaluation of the extracts of *Sphaeranthus indicus* flowers on anxiolytic activity in mice. Indian J. Pharmacol., 38: 254-259.

[3] AMINI Z, Boyd B, Doucet J, Ribnicky DM, Stephens JM. St. John's Wort inhibits adipocyte differentiation and induces insulin resistance in adipocytes. Biochem Biophys Res Commun. 2009 Oct 9;388(1):146-9.

[4] AN S, Han JI, Kim MJ, et al. Ethanolic extracts of Brassica campestris spp. rapa roots prevent high-fat diet-induced obesity via beta(3)-adrenergic regulation of white adipocyte lipolytic activity. J Med Food. 2010 Apr;13(2):406-14.

[5] CHATTERJEE A, Pakrashi SC. 1st ed. Vol-5. New Delhi: National Institute of Science communication and information resources; 2003. The treatise on Indian medicinal plants; p. 177.

[6] COCK TA, Houten SM, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: too much of a good thing causes harm. EMBO Rep. 2004 Feb;5(2):142-7.

[7] DURAIPANDIYAN, V., P. Kannan and S. Ignacimuthu, 2009. Antimicrobial Activity of *Sphaeranthus indicus* L. Ethnobot. Leaflets, 13: 320-325.

[8] FAN B, Ikuyama S, Gu JQ, et al. Oleic acid-induced ADRP expression requires both AP-1 and PPAR response elements, and is reduced by Pycnogenol through mRNA degradation in NMuLi liver cells. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2009 Jul;297 (1):E112-23.

[9] FRAYN KN, Fielding BA, Karpe F. Adipose tissue fatty acid metabolism and cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol. 2005 Aug;16(4):409-15.

[10] GALANI VJ, Patel BG. Effect of hydroalcoholic extract of *Sphaeranthus indicus* against experimentally induced anxiety, depression and convulsions in rodents. *Int J Ayu Res.* 2010;2 In press.

[11] GNACINSKA M, Malgorzewicz S, Guzek M, Lysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Adipose tissue activity in relation to overweight or obesity. Endokrynol Pol. 2010 Mar-Apr;61(2):160-8.

[12] GRASSELLI E, Voci A, Canesi L, et al. Direct effects of iodothyronines on excess fat storage in rat hepatocytes. J Hepatol. 2010 Nov 3.

[13] IMAI Y, Varela GM, Jackson MB, Graham MJ, Crooke RM, Ahima RS. Reduction of hepatosteatosis and lipid levels by an adipose differentiation-related protein antisense oligonucleotide. Gastroenterology. 2007 May;132(5):1947-54.

[14] IMAMURA M, Inoguchi T, Ikuyama S, et al. ADRP stimulates lipid accumulation and lipid droplet formation in murine fibroblasts. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002 Oct;283(4):E775-83.

[15] KIRTIKAR KR, Basu BD, ICS . Indian medicinal plants. In: Blatter E, Caius JF, Mhaskar KS, editors. 2nd ed. Vol-2. Allahabad India: Lalit Mohan Basu; 1981. pp. 1346–8.

[16] LALLA PM, Deshpande AR, Musaddip M, Shahare NH, Ukesh CS. Maharashtra: Amravati; 2005. Antimicrobial activity of Medicinal plant *Sphaeranthus indicus*.International conference on modern trends in plant sciences with special reference to the role of biodiversity in conservation; p. 96.

[17] LAU FC, Golakoti T, Krishnaraju AV, Sengupta K, Bagchi D. Efficacy and tolerability of Merastin™- A randomized, double-blind, placebo-controlled study. FASEB J. April 2011; 25:(Meeting Abstract Supplement) 601.9. Presented at Experimental Biology 2011, Washington, DC. April 10, 2011. Program No. 601.9, Poster No. A278.

[18] LI Y, Kang Z, Li S, Kong T, Liu X, Sun C. Ursolic acid stimulates lipolysis in primary-cultured rat adipocytes. Mol Nutr Food Res. 2010 Nov;54(11):1609-17.

[19] MHETRE NA, Ambavade SD, Bodhankar SL. Neuroleptic activity of extract of *Sphaeranthus indicus* in mice. *Indian J Nat Prod.* 2006;22:24–7.

[20] NANDA BK, Jena J, Rath B, Behera BR. Analgesic and Antipyretic activity of whole parts of Sphaeranthus *indicus* Linn. *J Chem Pharma Res.* 2009;1:207–12.

[21] NAYAK SS, Maity TK, Maiti BC. Hepatoprotective activity of *Sphaeranthus indicus* Linn. *Int J Green Pharm.* 2007;1:32–6.

[22] PANDE VV, Dubey S. Antihyperlipidemic activity of *Sphaeranthus indicus* on atherogenic diet induced hyperlipidemia in rats. *Int J Green Pharm.* 2009;3:159–61.

[23] PRABHU KS, Lobo R, Shirwaikar A. Antidiabetic properties of the alcoholic extract of *Sphaeranthus indicus* in streptozotocin-nicotinamide diabetic rats. *J Pharm Pharmacol.* 2008;60:909–16.

[24] RESULTS based on initial analyses of unpublished research data.

[25] SADAF F, Saleem R, Ahmed M, Ahmad SI, Navaid-ul-Zafar Healing potential of cream containing extract of *Sphaeranthus indicus* on dermal wounds in guinea pigs. *J Ethnopharmacol.* 2006;107:161–3.

[26] SHEKHANI MS, Shah PM, Yasmin A, Siddiqui R, Perveen S, Mohammed K, et al. An immunostimulant sesquiterpene glycoside from *Spharanthus indicus*. *Phytochemistry.* 1990;29:2573–6.

[27] SMAS CM, Sul HS. Molecular mechanisms of adipocyte differentiation and inhibitory action of pref-1. Crit Rev Eukaryot Gene Expr. 1997;7(4):281-98.

[28] TINAHONES FJ, Garrido-Sanchez L, Miranda M, et al. Obesity and insulin resistance-related changes in the expression of lipogenic and lipolytic genes in morbidly obese subjects. Obes Surg. 2010 Nov;20(11):1559-67.28

[29] TSAI JP, Liou HH, Liu HM, Lee CJ, Lee RP, Hsu BG. Fasting serum fatty acid-binding protein 4 level positively correlates with metabolic syndrome in hemodialysis patients. Arch Med Res. 2010 Oct;41(7):536-40.

[30] VAN Baak MA, Hul GB, Toubro S, et al. Acute effect of L-796568, a novel beta 3-adrenergic receptor agonist, on energy expenditure in obese men. Clin Pharmacol Ther. 2002 Apr;71(4):272-9.

[31] VIKANI KV, Dangar RD, Kapadia NS, Shah MB. A pharmacognostic study on *Sphaeranthus indicus*. *J Nat Remed.* 2008;8:61–7.

[32] WANG S, Soni KG, Semache M, et al. Lipolysis and the integrated physiology of lipid energy metabolism. Mol Genet Metab. 2008 Nov;95(3):117-26.