



## CISSUS MAX

(CISSUS QUADRANGULARIS EXTRACT)

20% KETOSTERONES



Resistência e Recuperação do Tecido Ósseo

Propriedades Antiinflamatórias

Propriedades Antioxidantes

Tratamento Hemorróidas

Tratamento Osteoporose

Tratamento Obesidade

Protetor Gástrico



# CISSUS MAX

(CISSUS QUADRANGULARIS EXTRACT)

20% KETOSTERONES

**NOME CIENTÍFICO:** *Cissus quadrangularis L*

**NOME COMUM:** Cissus

**FAMÍLIA:** Vitaceae

**CONSTITUINTE QUÍMICO PRINCIPAL:** 3-ketosterone

**CONCENTRAÇÃO RECOMENDADA:** 500 mg, 2 vezes ao dia.

## 1) INTRODUÇÃO

### 1.1 *Cissus quadrangularis*

*Cissus quadrangularis L.* é uma planta suculenta pertencente à família Vitaceae. Comumente encontrada nas partes mais quentes da Índia. Pode ser cultivado em áreas de planícies costeiras, florestas e terras de até 500 m de elevação e sua propagação ocorre através de estacas.

Floresce entre os meses de junho a dezembro e seu material vegetal ocorre como peças de variados tamanhos.

Seu tronco é quadrangular, possui entrenós de aproximadamente 4-15cm de espessura de comprimento, sendo sua superfície lisa e de coloração esverdeada. Suas folhas são simples e medem 2,5-5cm de comprimento, são reniformes e denticuladas na base. Seus pecíolos medem 6-12mm de comprimento, as estípulas são pequenas e amplamente obtusas. Suas flores são do tipo "cyme" onde cada eixo floral termina em uma única flor. Seu caule é lobulado e possui formato de taça. Suas pétalas são, ovaladas-oblongas, curtas e robustas. Seus frutos são globosos e vermelhos quando maduros.

A planta inteira, incluindo todas as partes, como caules, folhas, raízes são documentados com propriedades medicinais. [1], [2]



# CISSUS MAX

(CISSUS QUADRANGULARIS EXTRACT)

20% KETOSTERONES

## 1.2 Constituintes Fitoquímicos

Estudos fitoquímicos em extrato metanólico revelaram a presença de vários constituintes, tais como: ketosteroides ou ketosterones, flavonóides, triterpenóides, vitamina C, betacaroteno, derivados estilbenos como por exemplo, resveratrol, piceatannol e pallidol perthenocissin. Foram encontrados também triterpenos tetracíclicos assimétricos, fósforo e cálcio. [3], [5], [6], [8]

## 1.3 Ketosterones

Potente composto esteroidal vegetal que estimula a atividade anabólica, aumentando a massa magra e ao contrário dos esteróides anabolizantes, ajudam a nutrir os ligamentos, tendões, tecido ósseo e articulações. [6], [7]

## 2) INDICAÇÕES E MECANISMO DE AÇÃO

### 2.1 Atividade óssea: consolidação de fraturas

2.1.1 Pesquisadores indianos realizaram estudos com ratos albinos para explorar o efeito benéfico da *Cissus quadrangularis* na cura de fraturas.

Resultados: Os animais que receberam *Cissus quadrangularis* mostraram rápido acúmulo de maior quantidade de mucopolissacarídeos na primeira semana, seguido por diminuição da área fraturada, com efeito positivo na cicatrização das fraturas.

No final da terceira semana do experimento, ratos tratados com *Cissus quadrangularis* apresentaram maior calcificação, onde mal podiam se enxergar lacunas, enquanto que o grupo controle mostrou alguma distância. Ao final da quinta semana a união no local fraturado foi mais firme no grupo tratado com *Cissus quadrangularis* do que no grupo controle.



## CISSUS MAX

(CISSUS QUADRANGULARIS EXTRACT)

20% KETOSTERONES

Conclusão: a formação de calo ósseo mais firme e maior calcificação óssea está associada com o desaparecimento de mucopolissacarídeos da área fraturada. Os mucopolissacarídeos desempenham um papel importante na cura através do fornecimento de matérias-primas para reparos. Portanto, parece que no início do processo um maior acúmulo destes materiais, resulta em uma taxa de cura mais rápida. No período posterior, quando ocorre o declínio da quantidade de mucopolissacarídeos na área fraturada, este é um indicativo de utilização rápida destes materiais para os reparos necessários para a cura do processo.

A ação do *Cissus quadrangularis* é sistêmica e é responsável pela maior mobilização de mucopolissacarídeos dos tecidos para o sangue e anterior utilização das substâncias exigido no processo de cicatrização. [8], [9]

2.1.2 Estudo clínico realizado *in vivo* para avaliar o efeito do *Cissus quadrangularis* na cura de fraturas. Dezesesseis (16) pacientes com vários tipos de fraturas foram tratados com aplicação externa de uma creme preparado a partir do *Cissus quadrangularis*. Este tratamento foi realizado em adição tratamento padrão de fraturas – imobilização.

Resultados: através de observações radiológicas houve redução de 40% do tempo de cicatrização em 6 casos, redução de 53% do tempo de cicatrização em 8 casos e redução de 7% em apenas 1 caso. Não foi observado a formação de calos, mas clinicamente os sintomas da fratura como dor, sensibilidade e inchaço foram praticamente ausentes em todos os casos. Observou-se também que os ossos lesionados rodeado por músculos apresentou maior efeito benéfico desta erva frente aos que são subcutâneos. Foi sugerido que *Cissus quadrangularis* ajuda na formação anterior das fibras de colagénio que conduzem a calcificação e formação de calos. [10].



## CISSUS MAX

(CISSUS QUADRANGULARIS EXTRACT)

20% KETOSTERONES

### 2.2 Atividade antioxidante e sequestradora de radicais livres

2.2.1 Extrato metanólico de *Cissus quadrangularis* demonstrou ter forte poder antioxidante e atividade eliminadora de radicais livres *in vitro* e em *sistemas in vivo*, principalmente devido à presença de  $\beta$ -caroteno. [11], [12]

### 2.3 Atividade Antimicrobiana e Antibacteriana

2.3.1 Extrato metanólico de *Cissus quadrangularis* e extrato de diclorometano das suas hastes possuem atividade antibacteriana contra *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa* e mutagenicidade contra *Salmonella microssoma*. A atividade antimicrobiana também foi relatada a partir de caule e extrato da raiz. [11], [13]

### 2.4 Tratamento de Hemorróidas

2.4.1 Estudo comparativo realizado para avaliar os efeitos do *Cissus quadrangularis* versus fármacos de referência no tratamento de hemorróidas. Estudo fitoquímico realizado na Índia, revelou que flavonóides presentes em *Cissus quadrangularis*, particularmente diosmina, hesperidina e complexos de proantocianidinas demonstraram ter efetivo potencial no tratamento de hemorróidas e veias varicosas .

Estes bioflavonóides exibem atividade flebotônica, efeitos vasculoprotetores e efeito antagônicos sobre os mediadores bioquímicos da inflamação. O efeito anti-inflamatório de *C. Quadrangularis* podem em parte ser produzidos pelos flavonóides especialmente luteolina e alfa-sitosterol. O efeito venotônico de *C. quadrangularis* também pode ser explicado pela presença de flavonóides que atuam da mesma forma que a diosmina e hesperidina. Como diosmina e



## CISSUS MAX

(CISSUS QUADRANGULARIS EXTRACT)

20% KETOSTERONES

hesperidina são utilizados em combinação (Daflon ®) para o tratamento de hemorróidas, o extrato de *C. quadrangularis* produz as mesmas atividades (anti-inflamatória e venotônica) podendo ser utilizado como fármaco antihemorroidal. [14], [15], [16]

### 2.5 Atividade Anabólica e Androgênica

2.5.1 Glicocorticóides endógenos, incluindo o cortisol – hormônio endógeno - ativam vias que degradam não somente o osso, mas também o tecido muscular esquelético no geral.

Glicocorticóides induzem lesões musculares. Eles ativam a chamada via de proteólise ubiquitina-proteassoma. Esta via de degradação dos tecidos é importante para a remoção de proteínas danificadas e não-funcionais.

Ao exercer um efeito anabolizantes, *Cissus quadrangularis* preserva o tecido muscular durante os períodos de exercícios físicos e stress emocional, atividades de maior interesse para o fisiculturista ou atleta. [17]

2.5.2 Estudo realizado em coelhos tratados previamente com cortisona, evidenciou que *Cissus quadrangularis* causou um aumento significativo no nível de mucopolissacarídeos e também causou a proliferação de osteoblastos e cartilagem condroblástica, bem como aumento da mineralização do calo ósseo. Sendo assim a administração do extrato de *Cissus* não só neutralizou o efeito catabólico da cortisona na cura de fraturas mas também aumentou a mineralização do calo. Este efeito foi muito maior com o *Cissus* do que com o Durabolin – droga de escolha para a neutralização dos efeitos da cortisona no caso de fraturas. [10]



## CISSUS MAX

(CISSUS QUADRANGULARIS EXTRACT)

20% KETOSTERONES

### 2.6 Atividade Antiinflamatória

2.6.1 Estudo constatou atividade antiinflamatória do sitosterol – componente ativo do *C. quadrangularis* - através da inibição do edema induzido tanto por carragenina como por ácido araquidônico. *C. quadrangularis* inibiu as 2 vias de metabolismo do ácido araquidônico (ciclooxigenase e lipoxigenase), podendo ser portanto considerado um duplo inibidor do ácido araquidônico. [17]

### 2.7 Atividade Gastroprotetora

2.7.1 Estudo realizado para investigar os efeitos curativos do *Cissus quadrangularis* no tratamento de Úlcera Gástrica induzida por AA, através da modulação de poliaminas e da proliferação celular de antígeno nuclear (PCNA) em ratos.

Resultados: A administração de ácido acético (AA) foi acompanhada por PCNA reduzida, a qual foi determinada por coloração imuno-histoquímica

Após a aplicação de AA no estômago, *Cissus quadrangularis* reduziu a área da úlcera de uma maneira dose-dependente que foi confirmado por histoarquitetura. Além disso, CQE aumentou significativamente a incorporação de 3H-timidina e os níveis de poliaminas tais como putrescina, espermidina e espermina, em ratos ulcerados. Além disso, o extrato ofereceu gastroproteção na área ulcerada por aumento da expressão de TGF- $\alpha$  e também inverteu as alterações na mucosa gástrica de ratos ulcerados com elevação significativa de ácido tricarbóxico mitocondrial (TCA) e dos níveis de enzimas do ciclo PCNA.

Conclusão: com base nestes resultados, o efeito de cicatrização de CQE em lesão da mucosa gástrica induzida por AA em ratos, pode ser atribuída pelas suas ações citoprotetoras, possivelmente envolvendo um aumento do teor de poliamina de tecidos e proliferação celular. [18], [19]



## CISSUS MAX

(CISSUS QUADRANGULARIS EXTRACT)

20% KETOSTERONES

### 2.8 Atividade Anti-Osteoporose

O presente estudo foi realizado para avaliar o papel anti-osteoporose do extrato metanólico de *Cissus quadrangularis* em osteoporose induzida por ovariectomia em camundongos fêmeas do gênero Wistar.

Métodos: Camundongos Wistar fêmeas foram divididos em cinco grupos de seis camundongos cada.

- 1) O control normal (NC) grupo (n = 6) recebeu qualquer cirurgia e sem tratamento
- 2) O Sham controle (SHAM) grupo (n = 6) recebeu cirurgia fictícia mas nenhum tratamento
- 3) a ovariectomia (OVX) grupo (n = 6) recebeu uma ovariectomia e tratamento solução salina normal durante 90 dias
- 4) a ovariectomizado + raloxifeno (OVX + RAL) grupo (n = 6) recebeu uma ovariectomia e tratamento por 90 dias com raloxifeno, um agente anti-osteoporose com início a partir do dia 22 pós ovariectomia
- 5) a ovariectomia + *Cissus quadrangularis* (OVX + CQ) grupo (n = 6) recebeu uma ovariectomia, e treatment com o extrato metanólico de CQ peso corporal de 500 mg / kg por dia durante 90 dias com início a partir do dia 22 pós ovariectomia. No final do período de tratamento, os ratos em todos os grupos foram sacrificados e do fêmur direito foi usado para análise biomecânica, eo fêmur esquerdo para análise histomorfométrica.

Resultados: CQ aumentou significativamente a força necessária para quebrar o fêmur (p <0,001) e aumentou significativamente a espessura tanto do osso cortical (p <0,001) como também do trabecular (p <0,001). Esta acção de CQ foi comparável à acção de raloxifeno.

Conclusão: O extrato metanólico da haste de CQ parece possuir atividade anti-osteoporose em ratos. [20]



## CISSUS MAX

(CISSUS QUADRANGULARIS EXTRACT)

20% KETOSTERONES

### 2.9 Tratamento da Obesidade

2.9.1 Estudo realizado para demonstrar os efeitos do uso de *Cissus quadrangularis* em associação com *Irvingia gabonensis* na gestão de perda de peso em indivíduos obesos.

O estudo foi randomizado, duplo- cego com duração de 10 semanas e contou com a participação de 72 indivíduos obesos ou com sobrepeso (45,8% do sexo masculino; 54,2% do sexo feminino) com idades entre 21-44 anos, onde a idade média era de 29,3 anos.

Os participantes foram divididos aleatoriamente em três grupos iguais (n = 24):

1) placebo

2) somente *Cissus quadrangularis*

3) combinação de *Irvingia gabonensis* + *Cissus quadrangularis*

As cápsulas contendo o placebo ou a formulação com ativos foram administradas duas vezes por dia antes das refeições; sem grandes mudanças na dieta. Exercícios não foram sugeridos durante o estudo.

Um total de seis medidas antropométricas e sorológicas (peso corporal, gordura corporal, medida da cintura, o colesterol plasmático total, LDL colesterol, glicemia de jejum) foram tomadas no início e em 4, 8 e 10 semanas.

Resultados: comparado com o grupo placebo, os dois grupos ativos mostrou uma diferença estatisticamente significativa em todas as seis variáveis por semana. A magnitude das diferenças foi perceptível à 4ª semana e continuou a aumentar ao longo do período experimental.

Conclusão: embora o grupo que ingeriu somente *Cissus quadrangularis* tenha apresentado uma redução significativa em todas as variáveis em relação ao grupo placebo, a combinação *Irvingia gabonensis* + *Cissus quadrangularis* resultou em reduções ainda maiores. Essa formulação aparentemente sinérgica deve ser útil no tratamento da obesidade e suas complicações. [21]



## CISSUS MAX

(CISSUS QUADRANGULARIS EXTRACT)

20% KETOSTERONES

2.9.2 Estudo realizado para demonstrar os efeitos do uso de uma formulação de *Cissus quadrangularis* na gestão de perda de peso e síndrome metabólica  
Objetivo: A obesidade bem como suas complicações (síndrome metabólica) é considerada um problema que vem se espalhando pelo Mundo.

A finalidade deste estudo foi investigar a utilização de uma formulação de *Cissus quadrangularis* no tratamento da Síndrome Metabólica, particularmente na perda de peso e gordura abdominal.

Métodos: O estudo foi randomizado, duplo-cego, placebo-controlado envolvendo 123 indivíduos com sobrepeso e obesidade (47,2% do sexo masculino; 52,8% do sexo feminino; idades 19-50).

O grupo de obesos continham 92 indivíduos com (IMC > 30) e foram divididos aleatoriamente em três grupos:

- 1) placebo
- 2) formulação / nenhuma dieta
- 3) formulação e dieta de (2100-2200 calorias por dia).

Os 31 participantes com sobrepeso (IMC = 25-29) formaram um quarto grupo:

- 4) sem dieta

Todos os participantes receberam duas doses diárias de formulação ou de placebo e mantiveram uma dieta normal ou de calorias controladas durante 8 semanas.

Resultados: No final do período experimental, o grupo 2 (formulação/nenhuma dieta) obteve reduções significativas de peso e gordura abdominal, bem como da glicose sanguínea de jejum, colesterol total, colesterol-LDL, triglicéridos e proteína C reactiva quando comparados aos outros grupos

Conclusão: formulação *Cissus quadrangularis* parece ser útil na gestão da perda de peso e síndrome metabólica. [22]



# CISSUS MAX

(CISSUS QUADRANGULARIS EXTRACT)

20% KETOSTERONES

### 3) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. www.pioneerherbs.com.
2. RASTOGI RP, MEHROTRA BN. Compendium of Indian Medicinal Plants, Part I, Publication an information directorate 1995, 104.
3. BHUTANI KK, MEHTA M, KAUR N. Determination of marker constituents from *Cissus quadrangularis* Linn. and their quantitation by HPTLC and HPLC. *Phytochemical Analysis* 2001; 12:91-95.
4. CHOPRA RN, NAYAR SL, CHOPRA IC. Glossary of Indian medicinal plants. Publication and Information Directorate, CSIR; 1956. p. 66-67.
5. ADESANYA SA, RENE N. Stilbene derivatives from *Cissus quadrangularis*. *Journal of Natural Products* 1999; 62: 1694-95.
6. ENECHI OC., ODONWODO I., An assessment of the Phytochemical and Nutrient composition of the pulverized root of *Cissus quadrangularis*. *Bio- Research*, 2003, 1(1), 63-68.
7. SEN SP., Studies on active constituents of *Cissus quadrangularis*. *Indian J. Pharm.*, 1966, 315-317.
8. SINGH L.M., and Udupa K.N., Studies of *C. quadrangularis* in fracture by using phosphorus, *Ind. j. Med. Sci.*, 1962, 76, 926-931.
9. CHOPRA S.S., PATEL M.R., AWADHIYA R.P., Studies of *Cissus quadrangularis* in experimental fracture repair: a histopathological study, *Indian Journal of Medical Research*, 1976, 64 (9), 1365-1368.
10. UDUPA KN, PRASAD GC. The effect of *Cissus quadrangularis* on healing of cortisone treated fracture. *Indian Journal of Medical Research* 1963; 51:667.
11. MURTHY KNC, VANITHA A, SWAMI MM, RAVI SG. Antioxidant and antimicrobial activity of *Cissus quadrangularis* L. *Journal of Medical Food* 2003; 6: 99-105.
12. MALLIKA J, SHYAMALA DEVI CS. *In vitro* and *In vivo* evaluation of free radical scavenging potential of *Cissus quadrangularis*. *African Journal of Biomedical Research* 2005; 8: 95-99.
13. LUSEBA D, ELGORASHI EE, NTLOEDIBE DT, STADEN JV. Antibacterial, anti-inflammatory and mutagenic effects of some medicinal plants used in South Africa for the treatment of wounds and retained placenta in livestock. *South African Journal of Botany* 2007; 73: 378-83.
14. COSPITE M., Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon® 500 mg in the treatment of acute haemorrhoids, *Angiology*, 1994, 45, 566-573.
15. DIANA G., CATANZARO M., FERRARA A., FERRARI P., Activity of diosmin in the treatment of hemorrhoids, *Clinica Terapeutica*, 2000, 151(5), 341-344.
16. PANTHONG A, WANICHA S, KANJANAPOTHI D, TAWAT T, VICHAI R. Analgesic, anti inflammatory and venotonic effects of *Cissus quadrangularis* Linn. *Journal of Ethnopharmacology* 2007; 110: 264-70.
17. FERRANDIZ M.L., ALCARAZ M.J., Anti-inflammatory activity and inhibition of arachidonic acid metabolism by flavonoids, *Agents and Actions*, 1991, 32 (3-4), 283-288.
18. MALLIKA J., SHYAMALA DEVI CS., Gastroprotective action of *Cissus quadrangularis* extract against NSAID induced gastric ulcer: role of proinflammatory cytokines and oxidative damage, *Biol Interact*, 2006, 161, 262-70.



# CISSUS MAX

(CISSUS QUADRANGULARIS EXTRACT)

20% KETOSTERONES

19. JAINU, M., et al., *Gastroprotective effect of Cissus quadrangularis extract in rats with experimentally induced ulcer*. Indian J Med Res, 2006. 123(6): p. 799-806.
20. OGEY A., BAYRAKTAR F., SEVIN G., A comparative study of Raloxifen and estrogen on bone strength and cholesterol levels in ovariectomized rats, Endocrine Abstracts, 2001, 3, 10.
21. OBEN J, KUATE D, AGBOR G, MOMO C, TALLA X., The use of a Cissus quadrangularis/Irvingia gabonensis combination in the management of weight loss: a double-blind placebo-controlled study. Lipids Health Dis. 2008 Mar 31;7:12. Cameroon
22. OBEN J, KUATE D, AGBOR G, MOMO C, TALLA X.; The use of a Cissus quadrangularis formulation in the management of weight loss and metabolic syndrome; Lipids in Health and Disease 2006, 5:24, Cameroon



Revisão No: 01

Data: Abril/2012

Elaborado por: Maria Eugenia Ayres - CRF/SC 11337