



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) **PI0903556-7 A2**

(22) Data de Depósito: 21/09/2009
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)



* B R P I 0 9 0 3 5 5 6 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*
A61K 36/61 2006.01
A61K 36/48 2006.01
A61K 36/74 2006.01
A61K 36/9068 2006.01

(54) Título: **COMPOSTO BAUHINIA SP, PSIDIUM SP, UNCARIA SP E ZINGIBER SP**

(73) Titular(es): José Carlos Barbosa Vosgerau

(72) Inventor(es): José Carlos Barbosa Vosgerau

(57) Resumo: COMPOSTO BAUHINIA SP, PSIDIUM SP, UNCARIA SP E ZINGIBER SP. O enfoque atual das doenças e seus tratamentos é caro e pouco eficiente, sobrecarregando os sistemas de saúde e privilegiando o tratamento sintomático em detrimento das causas, dando grande ênfase a procedimentos invasivos, agressivos, mutilantes, imunossupressores com efeitos colaterais graves, incapacitantes e fatais. A presente patente refere-se ao composto formado pela associação Bauhinia sp, Psidium sp, Uncaria sp e Zingiber sp como imunomodulador, viricida, antibiótico, antitussígeno, anticonvulsivante, antiemético, analgésico, sem toxicidade, não teratogênico, em que se destaca a aplicação do composto com fundamentação na técnica imunológica prática restauradora em associação com antibioticoterapia, útil na prevenção e no tratamento de doenças e fatais tratando-se causa e efeito simultaneamente. Tem grande abrangência quanto ao número de enfermidades passíveis de tratamento; baixo custo, acesso à grande massa da população; maior simplicidade, eficiência e eficácia no tratamento descongestionando os sistemas de saúde; efeitos colaterais pouco significativos ou até desejáveis.



“COMPOSTO BAUHINIA SP, PSIDIUM SP, UNCARIA SP E ZINGIBER SP”

A presente patente refere-se ao uso do composto *Bauhinia sp*, *Psidium sp*, talidomida, *Uncaria sp* e *Zingiber sp* (BPUZ) todos imunomoduladores, em que se destaca a aplicação deste fármaco com fundamentação na técnica imunológica em associação com antibioticoterapia, onde o composto é viricida, antibiótico, imunomodulador mais potente que cada um dos fármacos isoladamente.

A Medicina popular foi pouco valorizada pela Medicina Ocidental, mas os conhecimentos milenares e a sua eficiência chamaram a atenção nos últimos anos. Laboratórios farmacêuticos resolveram investir em fitoterápicos e ocupar este nicho de mercado. Fitoterápicos movimentam mais de US\$ 1.5 bilhão de dólares por ano, nos Estados Unidos da América.

Psidium é um gênero botânico de plantas designadas vulgarmente por araçá, a que também pertence a goiabeira, família Mirtaceae, que é composta por mais de 70 gêneros e 2.800 espécies, sendo que 110 a 130 espécies são naturais da América Tropical e Subtropical.

A goiaba é um alimento de grande valor nutritivo. Possui quantidade razoável de sais minerais, como cálcio e fósforo. É rica em vitaminas como A, B₁ (Tiamina), e B₂ (Riboflavina), B₆ (Piridoxina). Fruto rico em vitamina C. Algumas variedades nacionais acusam em média um teor de ácido ascórbico de 80 miligramas por 100 gramas. A goiaba branca e a amarela são mais ricas que a vermelha. O limão contém cerca de 40 mg por 100g, que corresponde à metade da concentração da goiaba branca.

O conteúdo de vitamina C vai diminuindo de fora para dentro do fruto, isto é, a casca é mais rica do que a polpa interna. Graças à descoberta do elevado teor de vitamina C da goiaba, esta fruta foi, durante a Segunda Guerra Mundial,

utilizada como suplemento na alimentação dos soldados aliados nas regiões frias. Desidratada e reduzida a pó tinha por finalidade aumentar a resistência orgânica contra as afecções do aparelho respiratório.

O uso tradicional de produtos naturais derivados de plantas por diferentes grupos étnicos tem sido uma importante fonte de descoberta de potenciais medicamentos. Na medicina popular as plantas de *Psidium sp* como a goiabeira, sejam as folhas, frutos, raízes são recomendadas no combate ao escorbuto, diarreia, infecções, hemorragia, artrite, dores ósseas, cicatrização de cortes e queimaduras. Pode ser útil no tratamento de perda da visão por hipovitaminose A, auxilia no crescimento, ajuda na regularização do sistema nervoso (vitamina B1) e aparelho digestivo, tonificando, ainda, o músculo cardíaco. As folhas da *Psidium guajava Linn.* (família, Myrtaceae) tem sido usadas tradicionalmente na medicina de povos africanos para tratamento ou controle de diabetes mellitus e hipertensão arterial, mas se desconhece o mecanismo de ação pelo qual a planta atua, Ojewole 2005(1)

Psidium sp, planta originária da América tropical, a goiabeira é cultivada comercialmente em larga escala no Brasil, do sul ao nordeste, em outros países sul americanos, nas Antilhas e nas partes mais quentes dos Estados Unidos (Flórida e a Califórnia), Índia, Paquistão, México, Egito e Venezuela. *Psidium sp* é importante fonte de produtos medicinais naturais. Durante os últimos anos, alcalóides, taninos terpenos, glicosídeos do ácido elágico, polifenóis, flavonóides, triterpenoides, guajaverina, quercetina e outros compostos químicos tem sido isolados das folhas da *Psidium sp*.

Psidium guajava, uma das espécies de *Psidium sp* tem propriedades anti-apoptóticas, e pode aumentar a reparação do DNA, contudo mais conhecidas são suas propriedades anti-inflamatórias, particularmente do trato gastrointestinal.

A explosão demográfica, com o aumento da longevidade e os problemas relacionados com a vida moderna associados à abordagem atual da Medicina Ocidental mais imediatista, preocupada com procedimentos invasivos ou em tratar os sintomas ao invés das causas, o enfoque na Especialidade e não no paciente como

5 um todo, são fatores que favorecem o aumento descontrolado de doenças e doentes. Esta situação caótica impôs sobrecarga descomunal ao sistema público e privado de saúde, tornando-os congestionados, pouco eficientes e caros, com graves conseqüências sócio-econômicas, uma vez que o absenteísmo no trabalho traz

10 prejuízos não só para o paciente mas também para a empresa que o emprega, problemas que afetam tanto o Brasil quanto o resto do mundo. Ao contrário do esperado e do que é alardeado, a vida moderna não está trazendo a qualidade de vida esperada. Jovens na 2ª. década de vida estão tendo acidente vascular cerebral (AVC- derrame), infarto do miocárdio, câncer de pele, estas e outras doenças igualmente estão tirando o bem-estar e comprometendo a esperada qualidade de

15 vida dos adultos e dos idosos. No entanto, a História da Medicina Ocidental é a história da evolução. Na Idade Média até os nossos dias sempre se deu grande ênfase às técnicas cirúrgicas ou invasivas como o tratamento de ponta para a maioria das doenças. Todavia o tempo tem demonstrado que procedimentos invasivos são muito agressivos, freqüentemente não respeitam as mais básicas funções dos

20 diferentes órgãos, com efeitos colaterais sérios, incapacitantes e permanentes, às vezes fatais, e se restringem a um pequeno número de pacientes, mais para aqueles que podem pagar por tais tratamentos, freqüentemente caros para a maioria da população. Com o surgimento das especialidades médicas e a fragmentação do conhecimento se perdeu a noção de conjunto e a importância do **sistema**

25 **imunológico** na saúde e na doença foi minimizada. Habitualmente se dá grande ênfase aos aspectos anatômicos e anátomo-patológicos das doenças em geral, privilegia-se as especialidades médicas que se isolam, em detrimento do resultado eficaz para o paciente. A grande maioria dos tratamentos corriqueiramente utilizados

são imediatistas, direcionados para o tratamento de sintomas com pouca preocupação com as causas e com as conseqüências a longo prazo, ou com a prevenção dessas doenças.

O binômio - **reação do hospedeiro x agente agressor = saúde ou**
 5 **doença** é uma equação esquecida na prática médica ocidental. Neste binômio fundamenta-se a **técnica imunológica prática restauradora**, que devolve a unidade ao paciente, o mesmo deixa de ser apenas um fígado, um pedaço de pele, um olho esquerdo, uma articulação ou um rim doente e volta ser um indivíduo inteiro, faz a conexão entre todos os órgãos, os sentidos e o cérebro, com os
 10 sentimentos/emoções, enfim promove a reunião do corpo com a mente (separados no século V D.C.) a partir do sistema imunológico. A interdependência entre cada órgão, aparelho ou sistema é valorizada a partir do sistema imunológico, tanto no espaço quanto no tempo sendo possível compreender o desenvolvimento das doenças tanto retrospectiva quanto prospectivamente e os meios mais adequados, eficientes, de
 15 efeitos colaterais reduzidos ou corrigíveis ou de ausência de efeitos colaterais graves ou fatais com redução dos custos, de ansiedades e muitas dores, ainda com a prevenção de futuras complicações graves e fatais. Raramente se leva em conta o papel do sistema imunológico do hospedeiro (paciente) frente a agressões de microorganismos ou de outros agentes etiológicos na patogenia e tratamento das
 20 doenças a partir de um **enfoque imunológico prático**, isto é, o papel das **citoquinas** quando aguda ou crônica e patologicamente aumentadas, tais como: interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-4 (IL-4), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), interleucina-10 (IL-10), interferon-gama (IFN- γ), interferon-alfa (IFN- α), fator de necrose de tumor-alfa (TNF- α), entre outras; como elementos
 25 desencadeadores dos diversos sinais e **sintomas** e/ou de **alterações clínico-laboratoriais** de **diferentes doenças**, como: **artralgia/artrite/dores ósseas, osteoporose, angina pectoris, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca e**

outros distúrbios cardiovasculares, pneumonia, edema agudo de pulmão, insuficiência renal, hepatite, cânceres, disseminação de metástases, disfunção do eixo hipotálamo-hipofisário, choque séptico, hipertensão arterial, diabetes mellitus, depressão, psicoses, anemia, aumento/diminuição patológica do colesterol e dos triglicerídeos, do sódio e potássio plasmático, alterações no hemograma, proteína C-reativa aumentada, etc, que podem servir de indicadores indiretos da atividade das citocinas. Rotineiramente não existe nenhum medicamento que reduza os níveis elevados destas **citocinas**, exceto a **talidomida**, que é um **imunomodulador**, e não um imunossupressor como habitualmente é considerada, além da **Bauhinia sp** e **Psidium sp**. A partir do enfoque da **técnica imunológica prática restauradora**, é importante salientar que as citocinas são produzidas em baixos níveis pelo sistema imunológico (lato sensu) para combater infecções, cânceres, alergias, traumas, etc, que devem retornar aos níveis normais quando a agressão é vencida, mas são fundamentais também em outras funções. Se o organismo não consegue destruir o agente agressor a produção de citocinas se torna crônica com níveis progressivamente crescentes e tóxicos para o paciente, Vosgerau, 1994 (2). Camundongos resistentes ao vírus da hepatite 3 e os resistentes à tuberculose tem níveis significativamente menores de IFN- γ do que os suscetíveis a estas infecções, quando expostos aos agentes causais, Luchiari et al, 1989 (3), Bocharova et al, 1991 (4). Camundongos suscetíveis à infecção experimental por *Toxoplasma* mostram níveis elevados de TNF- α nos tecidos cerebrais, enquanto que os resistentes à infecção não apresentam nenhum nível detectável da citocina, Freund et al, 1992 (5). O soro de pacientes do tipo multi-parasita/bacilar (leishmaniose visceral ou cutânea difusa e hanseníase virchowiana-MHV), conhecidas por estarem associadas com resposta de células T específica baixa ou ausente, contém significativamente níveis mais altos de TNF- α que daqueles pacientes pauci-parasitas/bacilares (leishmaniose cutânea localizada e hanseníase não-virchowiana), Pisa et al, 1990 (6).

No entanto para se compreender o papel das citocinas em qualquer infecção, trauma, transtornos mentais, cânceres é preciso ter em mente 5 pontos: 1. citocinas são estimuladas e produzidas em cascata e não isoladamente, 2. os efeitos das citocinas são níveis-dependentes, 3. Altos níveis de citocinas não são um fenômeno espontâneo IFN- γ , TNF- α e/ou IFN- α são induzidos principalmente por parasitas intracelulares, mas também por emoções, trauma, particulados oriundos da produção, refino e queima de combustíveis fósseis. 4. Frente aos estímulos desencadeados pelo mesmo patógeno a secreção de citocinas é diferente e tal diferença é relacionada às variações individuais do código genético de cada pessoa ou animal, o que determina a variação do quadro clínico. 5. Na técnica imunológica prática restauradora infecções, cânceres, traumas, transtornos mentais são a expressão clínico-laboratorial da tempestade de citocinas onde o sistema imunológico é um dos sistemas afetados e o envolvimento de outros órgãos não é um evento isolado, ocasional, uma "complicação", mas sim parte do quadro clínico-laboratorial que reflete a ação tóxica e progressiva das citocinas no organismo como um todo. O envolvimento de pele, nervos, ossos, rim, etc é mais um evento esperado se a elevação crônica das citocinas não for interrompida, uma vez que todos os órgãos, aparelhos e sistemas estão interligados entre si e todos são influenciados pela ação das citocinas, e a pele que é também um órgão com funções imunológicas, reflete externamente eventos internos, é parte deste todo, e não um órgão isolado.

Embora o IFN- γ seja o mediador chave das defesas antivirais, esta citocina também é um mediador da inflamação. A inflamação pode levar à replicação de lentivirus como o HIV. Feito experimento com vacina de Macacos rhesus simio-humano imunodeficiência virus 89.6 (SHIV89.6), observou-se que: os macacos vacinados imunizados tinham baixos níveis RNA viral (vRNA), os vacinados mas não imunizados tinham níveis moderados de vRNA, e os animais não vacinados tinham altos níveis de vRNA tecidual. Inflamação induzida pelo IFN- γ promove a

replicação do SIV nos macacos vacinados mas não imunes e nos macacos não vacinados. Diferentemente de todos os macacos não vacinados, a maioria dos macacos vacinados com SHIV89.6 não desenvolveram inflamação induzida pelo IFN- γ , mas sim respostas antivirais CD8(+)-células -T efetivas, Abel 2004 (7).

5 Componentes e misturas de alcalóides da *Psidium sp* dose-dependente inibe IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5 modulando as vias imunobioquímicas induzidas por esta citocinas, Kato et al, 2001 (8). IFN- γ mesmo em níveis abaixo de ser detectado pode mediar importantes funções biológicas, Matsui et al, 1987 (9). Os efeitos do IFN- γ são dose e tempo dependentes, Stanton et al, 1987 (10). A toxicidade do IFN- γ causa febre moderada a severa, arrepios, cansaço, mialgia, cefaléia, taquiarritmias, alterações do sistema nervoso central, neutropenia, elevação das enzimas hepáticas. O tratamento com IFN- γ em infusão I.V.contínua ou I.M.a cada 24 h em pacientes com AIDS causou depressão dos leucócitos dose-dependente, afetando ambos os granulócitos e linfócitos. A atividade das células natural killer (NK) estava ligeiramente aumentada na dose de 0.1 mg/m² porém suprimida em 1.0 mg/m² da droga, Lane HC, et al, 1989 (11).

IFN- γ potencia a ação das outras citocinas. IFN- γ aumenta a atividade do TNF- α ao aumentar a expressão dos receptores o TNF- α . A intoxicação pelo TNF- α provoca febre, arrepios, anorexia e náusea, alterações neurológicas, hipotensão, alterações da função hepática, distúrbios hematológicos. A toxicidade do TNF- α inclui hipotensão (31%), hipertensão (38%), trombose da veia da retina na ausência de distúrbios da hemostasia várias semanas após completar a terapia. Kemeny et al, 1990 (12). A expressão do fator nuclear kappaB (NFkappaB) nos genes determina a produção e secreção de TNF- α , uma citocina pró-inflamatória, cujos alvos primários inclui células endoteliais vasculares. A expressão da molécula de adesão mediada pelo TNF- α tem um papel central na respostas inflamatórias de células endoteliais como aterosclerose ou na hemorragia na dengue ou na febre

amarela. Vírus, micobactérias, etc, quando invadem as células ativam continuamente o NFkappaB, determinando níveis progressivamente elevados de TNF- α , contribuindo para o agravamento da tempestade de citocinas. *Psidium guajava* tem efeito inibitório sobre a expressão do NFkappaB, ou melhor, de imunomodulação das atividades do NFkappaB, Kaileh et al, 2007 (13). Todos os componentes da *Psidium sp*, exceto o metil-galato, suprimem a produção de citocinas em ambas linhagens de células Th1 e Th2 cells. Metil-galato suprime a produção de IgE no camundongo. Somente o metil-galato seletivamente suprime a produção de citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-10), Kosuge et al, 2000 (14).

10 Vale lembrar existência das interfaces do sistema imunológico com outros órgãos ou sistemas e suas interações, que também se relacionam com a suscetibilidade à doença e ao controle da infecção pelo sistema imunológico. Administração de altas doses de TNF- α causou hemorragia pulmonar e grave disfunção hepática, Schilling et al, 1992 (15). *Psidium guajava* tem efeito
15 hepatoprotetor tanto na hepatite aguda, com a normalização de aminotransferases, fosfatase alcalina, bilirrubinas, tanto quanto na hepatite crônica, Roy et al, 2006 (16). Este efeito certamente se deve à modulação de TNF- α , entre outras citocinas. IFN- γ também aumenta a atividade do IFN- α aumentando a expressssão dos receptores do IFN- α . O tratamento com IFN- α induz pequeno mas significativo aumento da
20 produção do IFN- γ em pacientes com AIDS, Paganelli et al, 1989 (17). Pacientes com melanoma metastático tratados com IL-2 e IFN- α tiveram infarto do miocárdio, fibrilação atrial, ondas T negativas e hipocinesia do miocárdio e psicose, Kruit WH et al, 1991 (18). Extrato de *Psidium guajava* significativamente atenua contratura isquêmica durante a isquemia e melhora a disfunção miocárdio após reperfusão. *P.*
25 *guajava L* mostrou efeitos cardioprotetores contra isquemia do miocárdio em corações isolados de camundongos, Yamashiro et al, 2003 (19), certamente relacionado à modulação dos níveis de IFN- γ , TNF- α e principalmente de IFN- α .

Citoquinas atuam no metabolismo ósseo. Níveis elevados de IL-1 e TNF- α tem atividade osteoclástica e promove reabsorção óssea, Kamagata et al, 1990 (20); IFN- γ e IFN- α inibem a proliferação de células ósseas normais, Beresford et al, 1990 (21). Níveis elevados destas quatro citocinas causam osteoporose, dores ósseas, artrite, atralgia. *Psidium sp*, é antiinflamatório e analgésico, Ojewole 2006 (22), e este efeito certamente se deve à modulação de citocinas como IFN- γ , IFN- α , TNF- α e IL-1. Diferentemente da técnica atual, que não dispõe de um bom analgésico e que não cause hemorragia, discrasia sanguínea, hipotensão/choque ou hepatite fulminante como o faz o ácido acetil salicílico, dipirona ou paracetamol, *Psidium sp* não só trata as dores ósseas, articulares de doenças infecciosas ou não, como a dengue, etc mas também previne complicações graves e fatais como choque, coagulação intravascular disseminada, edema agudo de pulmão, hepatite, etc e ainda trata doenças concomitantes previamente instaladas como diabetes, infecção do HIV, etc.

O polimorfismo dos genes das citocinas afeta a produção de citocinas. Há aumento significativo do alelo TNF-308A entre os pacientes com dengue hemorrágica quando comparado com pacientes com a dengue clássica, o que indica que os primeiros são predispostos geneticamente a expressar níveis mais altos de TNF- α , Fernández-Mestre et al, 2004 (23). A partir da **técnica imunológica prática restauradora**, é no polimorfismo dos genes que reside as diferentes manifestações da doença – pacientes assintomáticos – baixos produtores de citocinas, as formas moderadas – denota pessoas produtoras de níveis intermediários de citocinas, e aqueles que apresentam a forma grave da tempestade de citocinas (hepatite, insuficiência renal, hemorragia, choque, etc) são os que tem os níveis mais altos de citocinas e certamente há tempestade de citocinas prévia, cuja causa deva ser determinada.

Além de imunomodulação de citocinas, *Psidium sp* apresenta outras propriedades: combate a infecções, cânceres, ao ser citotóxico contra células cancerígenas ou ter atividade antimicrobiana. *Psidium guajava* apresentou atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, Gnan & Demello, 1999 (24),
5 Betoni et al, 2006 (25), inibe a tosse e o crescimento de colônias de *Staphylococcus aureus* e *estreptococcus β grupo A*, Jaiarj et al, 1999 (26). *Psidium sp* tem atividade inibitória antimicrobiana muito alta contra bactérias Gram-positivas quando comparada às bactérias Gram-negativas exceto para *V. parahaemolyticus*, *P. aeruginosa* e *A. hydrophila*, Mahfuzul Hoque et al, 2007 (27), *Salmonella enteritidis* e
10 *Bacillus cereus*, Arima & Danno 2002 (28). Inibe o crescimento de *Strep. mutans*. Este efeito inibitório recém descoberto do componente guajaverina da *Psidium guajava* contra *Strep. mutans* deverá levar à aceitação dos produtos naturais pela medicina tradicional como forma alternativa (à técnica vigente) de atenção à saúde, Prabu et al, 2006 (29). *Psidium guajava* inibe bactérias Gram-positivas e tem alguma
15 atividade contra *Bacillus subtilis*, Rabe & van Staden, 1997 (30). A adesão dos primeiros microorganismos da placa dental à superfície do dente tem papel importante na iniciação do desenvolvimento da placa dental. As propriedades hidrofóbicas da superfície da parede celular das bactérias são indiretamente responsáveis pela adesão da bactéria à película adquirida no dente. O tratamento
20 dos microorganismos das placas iniciais com extrato de *Psidium guajava* reduziu a hidrofobicidade do *Strep. sanguinis*, *Strep. mitis* e *Actinomyces sp.* em 54.1%, 49.9% e 40.6%, respectivamente, Razak et al, 2006 (31). Extrato de *Psidium guajava* previne o crescimento de bactérias retiradas de feridas- *Staphylococcus aureus* (4 cepas), *E. coli* (2 cepas), *Pseudomonas aeruginosa* (1 cepa), *Proteus spp.* (3 cepas)
25 e *Shigella spp.* (1 cepa) e favorece a cicatrização destas feridas em 90% dos casos em 14 dias, Chah et al, 2006 (32). *Psidium guajava* tem grande atividade anti-fúngica, Sato et al, 2000 (33). *Psidium guajava* tem atividade anti-diarreica contra diferentes modelos experimentais de diarreia em ratos tanto quanto atividade anti-

microbiana contra diferentes microorganismos patogênicos que causam diarreia. *P. guajava* (folhas) foi o único agente que mostrou atividade inibitória significativa contra o crescimento de *Salmonella* spp., *Shigella* spp. (*S. flexneri*, *S. virchow* e *S. dysenteriae*) e *Escherichia coli* enteropatogênica, Lin et al, 2002 (34). *Psidium guajava* inibe o crescimento *Entamoeba histolytica* e a contração de ileum de porquinhos-da-índia, Tona et al, 1998, 2000 (35) e da giardia, Ponce-Macotela et al, 1994 (36). A polpa da *Psidium sartorianum* apresenta atividade anti-fúngica contra *Trichophyton* sp, Camacho-Hernández IL, et al, 2004 (37).

Concentrações extraordinariamente elevadas de polifenóis e flavonóides em extrato aquoso das folhas da *Psidium guajava* apresenta efeito anti-tumoral, com efeito inibitório e citotóxico em linhagens de células metastáticas no cérebro de câncer de próstata (DU-145) resistentes ao tratamento convencional com andrógenos, efeito este, dose e tempo-dependente, Chen et al, 2007 (38). Óleo das folhas de *Psidium guajava* L. apresentou a mais alta atividade anti-proliferativa (4.37 vezes mais potente que vincristina) em carcinoma epidérmico humano da boca e células de leucemia murina (P388), Manosroi et al, 2006 (39). Camundongos pré-tratados com extratos de *P. guajava* apresentaram retardo do crescimento de células de melanoma B16 inoculadas no subcutâneo, Seo et al, 2005 (40). Estes efeitos anti-tumor certamente se devem à imunomodulação de IFN- γ e TNF- α entre outras citoquinas.

Psidium sp não apresenta genotoxicidade. Ao contrário, foi capaz de desfazer mutação genética provocada pela irradiação com UV em *E. coli*, Matsuo et al, 1994 (41) e em *Salmonella typhimurium* provocada por compostos químicos mutagênicos, Grover & Bala, 1993 (42). Extrato alcoólico de folhas de *Psidium guajava* tem efeito benéfico na toxicidade de esperma induzida por gossypol, portanto pode aumentar a fertilidade masculina, Akinola et al, 2007 (43).

A *Bauhinia sp* é a outra opção terapêutica como imunomodulador.e viricida. *Bauhinia purpurea* inibe a replicação viral do herpes virus tipo 1, do vírus

da raiva e da rubéola, Marchetti et al, 1995 (44). Espécies de *Bauhinia* (Fabaceae) exibiram atividade antiviral impressionante contra herpes simplex virus, Sindbis virus e poliovirus, Taylor et al, 1996 (45). As sementes de *Bauhinia variegata* também tem efeito inibitório na atividade da transcriptase reversa de retrovírus, Lin & Ng, 2008 (46),
 5 outro efeito viricida da *Bauhinia* na replicação viral (intracelular). A *Bauhinia sp* reduz os níveis de IL-2, Imai & Osawa, 1983 (47), Yamaguchi & Osawa, 1984 (48), os flavonóides (kaempferol, ombuin, kaempferol 7,4'-dimetil eter 3-O-beta-D-glucopiranoside, kaempferol 3-O-beta-D-glucopiranoside, isoramnetin 3-O-beta-D-glucopiranoside e hesperidin) e triterpeno caffeate, ácido 3beta-trans-(3,4-
 10 dihydroxycinnamoyloxy)olean-12-en-28-oic presentes na *Bauhinia variegata* significativa e dose dependente inibem o IFN- γ , TNF- α e IL-12, Rao et al, 2008 (49) e possivelmente, IL-1, IL-6.

Parasitas intracelulares como micobactérias (tuberculose, hanseníase), vírus, etc não conseguem entrar sozinhos na célula para poderem se multiplicar.
 15 Dependem das condições favoráveis criadas pelo hospedeiro. Macrófagos humanos podem ser infectados com o HIV através de receptores Fc gama expressos na superfície de suas células. Após tratamento com o fator de ativação do macrófago, o IFN- γ , a expressão dos receptores Fc gama e a citotoxicidade dos astrócitos estava aumentada, Nitta et al, 1992 (50). Infecções recorrentes ou oportunistas, como a
 20 tuberculose, em pacientes com infecção do HIV estimula a replicação do HIV. Os receptores de citocinas CXCR4 e CCR5 do hospedeiro podem funcionar como co-receptores do HIV. O aumento da viremia do HIV que ocorre em associação com a tuberculose pode resultar do aumento da expressão de CXCR4 e CCR5 em células T CD4(+), causando a aceleração da infecção do HIV. A talidomida (modulador de
 25 TNF- α e outras citocinas) produz inibição dose-dependente do aumento de expressão de CXCR4 e CCR5 induzida por lipopolissacaride (LPS) in vitro e in vivo, após os pacientes com a infecção do HIV ingerirem o medicamento. Antígeno da parede da célula do *M. tuberculosis* (lipoarabinomannan) também aumenta a

expressão de CXCR4 e CCR5 e a infectividade do HIV em células T CD4(+). Anticorpos contra TNF- α e IFN- γ também atenuam o aumento da expressão de co-receptores do HIV induzidos pela LPS, Juffermans et al, 2000 (51-2). *Psidium sp* modula IFN- γ e TNF- α , e reforça a modulação de citocinas da *Bauhinia sp*, portanto a imunomodulação do composto BPUZ é muito mais potente do que cada componente isoladamente. *Psidium guajava* também tem efeito inibitório na atividade da transcriptase reversa de retrovírus, Suthienkul et al, 1993 (53), outro efeito viricida da *Psidium sp* na replicação viral (intracelular). BPUZ também é útil no tratamento de doenças virais, na tuberculose, hanseníase, etc.

10 O uso tradicional de produtos naturais derivados plantas por diferentes grupos étnicos tem sido uma importante fonte de descoberta de potenciais medicamentos. *Uncaria tomentosa*, planta da América do Sul, comum na floresta amazônica, tem sido usada por populações andinas por mais de 2000 anos, tendo sido consideradas sagradas pelos Incas. *Uncaria guianensis*, é encontrada no cerrado brasileiro. *Uncaria sp* é importante fonte de produtos medicinais naturais. Durante os últimos 20 anos, alcalóides, terpenos, glicosídeos do ácido quinovico, flavonóides e cumarínicos tem sido isolados da *Uncaria sp*.

20 *Uncaria tomentosa*, uma das espécies de *Uncaria sp* tem propriedades anti-apoptóticas, e pode aumentar a reparação do DNA, contudo mais conhecidas são suas propriedades anti-inflamatórias. Embora o IFN- γ seja o mediador chave das defesas antivirais, esta citocina também é um mediador da inflamação. A inflamação pode levar à replicação de lentivirus como o HIV. Componentes e misturas de alcalóides da *Uncaria tomentosa* dose-dependente inibe IFN- γ , modulando as vias imunobioquímicas induzidas por esta citocina, Winkler et al, 2004 (54). Células T gamadelta são células imunes inatas do hospedeiro e participam nas respostas do hospedeiro contra muitos patógenos e cânceres. As frações tanino- condensadas da *Uncaria tomentosa* são capazes de

expandir as células T gamadelta *in vivo*, Holderness et al, 2007 (55). *Uncaria tomentosa* estimula a ativação ou fagocitose dos macrófagos, inibe síntese de IFN- γ , Groom et al, 2007 (56).

Uncaria tomentosa e *Uncaria guianensis* são efetivas no tratamento de osteoartrite, com melhora acentuada da dor na 1ª semana de tratamento. Não apresentam efeitos colaterais no sangue, fígado ou outros efeitos colaterais. Ambas inibem igualmente a produção de TNF- α , Piscocya et al, 2001 (57), e também a apoptose (morte celular), Sandoval et al, 2002 (58). *Uncaria tomentosa* é antioxidante, e principalmente um inibidor do fator nuclear NF-kappaB, fazendo imunomodulação via supressão da síntese de TNF- α , Sandoval et al, 2000 (59). *Uncaria tomentosa* não tem toxicidade tanto em ratos quanto em humanos, mesmo quando usada em doses consideradas muito altas, Sheng et al, 2000 (60).

Além de imunomodulação de citocinas, a *Uncaria sp* apresenta outras propriedades: combate a infecções, cânceres, ao ser citotóxico contra células cancerígenas ou ter atividade antimicrobiana. Vale lembrar que parasitas intracelulares como micobactérias (tuberculose, hanseníase), vírus, etc não conseguem entrar sozinhos na célula para poderem se multiplicar. Dependem das condições favoráveis criadas pelo hospedeiro, conforme tanto explicitado acima. *Uncaria sp* modulam IFN- γ e TNF- α , portanto também é útil tanto no tratamento e principalmente na prevenção de doenças virais, na tuberculose, hanseníase, etc.

Uncaria tomentosa apresentou atividade antimicrobiana contra germes isolados da cavidade oral humana: Enterobacteriaceae, S. mutans e Staphylococcus spp, Ccahuana-Vasquez et al, 2007 (61). Isopteropodine (0.3%), um alcalóide pentacíclico oxindol da *Uncaria*, exibe atividade antibacteriana contra bactérias Gram positivas, García et al, 2005 (62).

Mitrafilline é alcalóide pentacíclico da *Uncaria tomentosa* que apresenta efeito anti anti-tumoral, com efeito inibitório e citotóxico em linhagens de

células de glioma GAMG e neuroblastoma SKN-BE, García Prado et al, 2007 (63), além da imunomodulação das citocinas. *Uncaria sp* não apresenta genotoxicidade. Ao contrário, foi capaz de desfazer mutação genética provocada pelo peróxido de hidrogênio em *Drosophila melanogaster*, Romero-Jiménez et al, 2005 (64). Extratos de *Uncaria tomentosa* aumentam a reparação de DNA, a resposta mitogênica e a recuperação do dano ao DNA após a agressão provocada pelo quimioterapia in vivo, Sheng et al, 2001 (65).

Gengibres são da família Zingiberaceae, em torno de 1000 espécies em 47 gêneros. Há numerosos membros com óleos aromáticos, úteis em perfumes e muitos são ornamentais. Curcuma ou gengibre-dourado (*Curcuma longa*), é um dos mais importantes temperos no mundo, particularmente na Índia e outras áreas do sudeste asiático. Em algumas regiões tropicais, como no Havai, gengibres ornamentais, escaparam do cultivo e se tornaram sérias espécies invasivas em regiões tropicais úmidas.

O uso da raiz de gengibre-dourado (*Curcuma longa*, família Zingiberaceae) para o tratamento de diferentes doenças inflamatórias foi descrito no Ayurveda e na medicina tradicional chinesa há milhares de anos. O componente ativo do gengibre responsável por esta atividade, o curcumin, foi identificado há quase 2 séculos. A ciência moderna demonstrou que o curcumin media seus efeitos pela modulação de vários importantes alvos moleculares, inclusive fatores de transcrição (NF-kappaB, AP-1, Egr-1, beta-catenin, e PPAR-gama), enzimas (COX2, 5-LOX, iNOS e hemeoxigenase-1), proteínas do ciclo das células (ciclina D1 e p21), citocinas (TNF, IL-1, IL-6 entre outras), receptores (EGFR e HER2), e moléculas de adesão de superfície das células. Por modular a expressão destes alvos, o curcumin está sendo usado para tratar câncer, artrite, diabetes, doença de Crohn's, doenças cardiovasculares, osteoporose, doença de Alzheimer, psoríase e outras doenças. O 6-gingerol, análogo natural do curcumin derivado da raiz do gengibre (*Zingiber officinalis*), exibe atividade biológica similar à do curcumin. A eficácia, a segurança

farmacológica e os baixos custos dos curcuminóides nos faz "voltar às nossas raízes", Shishodia et al, 2005 (66).

A técnica atual é incompetente em resolver doenças com dor crônica, o que leva pacientes a procurar fitoterapia. Há remissão de artrite reumatóide com
 5 Zengiber officinalis e redução dos níveis séricos da IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF- α anticorpos anti-CII. Este efeito é dose-dependente, Fouda & Berika , 2009 (67).

Os constituintes do gengibre mioga (*Zingiber mioga* Roscoe), aframodial e galanal B, junto com gingerol-6 e galanolactone existentes no gengibre apresentam efeitos supressivos na geração de radicais livres e na indução da
 10 expressão de genes pró-inflamatórios. Aframodial (20 microM) exibe efeitos supressivos marcados no promotor de tumor 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato-induzido O₂, na geração em células HL-60 (células de leucemia promielocítica aguda humana) e na geração de lipopolissacaride (LPS)/óxido nítrico (NO) de IFN- γ -induzido em células RAW264.7 (taxas de inibição =84.6% e 95.9%, respectivamente).
 15 Aframodial também suprime fortemente a mutagenicidade estimulada em células HL-60 induzida em células AS52 (95.9%). A expressão de genes pró-inflamatórios LPS-induzidos tais como NO sintase, IL-1 β , IL-6, e o fator estimulante de colônias de granulócito-macrófago - foram significativamente abolidos pelo aframodial (99.1%, 74.6%, 74.0%, e 64.4%, respectivamente). Além disso, a degradação do inibidor do
 20 fator nuclear kappaB foi suprimido por este componente (100%), sugerindo que a supressão da ativação do fator nuclear kappaB, é mecanismo envolvido, no mínimo em parte, Kim et al, 2005 (68). O gengibre é importante no tratamento da tempestade de citocinas e na prevenção da carcinogênese.

NF-kappaB pode ser ativado nas células epiteliais de câncer ovariano e
 25 pode contribuir para o aumento da transcrição e translação dos fatores angiogênicos, como VEGF e IL-8. O componente do gengibre [6]-gingerol apresenta atividade anti-inflamatória através da modulação do NF-kappaB. O tratamento com gengibre de células de câncer ovariano em cultura induz profunda inibição do crescimento em

todas as linhas de células testadas. In vitro, 6-shogaol é o mais ativo dos componentes individuais testados do gengibre. O tratamento com gengibre resultou na inibição da ativação do NF-kappaB, assim como diminuiu a secreção do VEGF e IL-8, Rhode et al, 2007 (69).

5 Zerumbone, componente do gengibre subtropical *Zingiber zerumbet* Smith exibe atividades antiproliferativas e antiinflamatórias. O NF-kappaB regula muitos genes reguladores da proliferação e da apoptose. Zerumbone suprime a ativação do NF-kappaB induzido pelo TNF- α , ácido ocadaico, condensados da fumaça de cigarro, forbol miristate acetato e H₂O₂ e a supressão não é tipo de célula
10 específica. A inibição da expressão destes genes NF-kappaB-regulados pelo Zerumbone também correlaciona-se com a supressão da atividade de invasão metastática induzida pelo TNF- α . Zerumbone inibe a ativação do NF-kappaB e da expressão do gene regulada pelo NF-kappaB e induzida por carcinógenos, Takada et al, 2005 (70).

15 O gengibre suprime a resposta imune Th2-mediada. Os níveis de IL-4, IL-5 e eotaxin nos pulmões tanto quanto os níveis séricos de IgE específica claramente diminuíram em camundongos tratados com gengibre em relação aos controles após sensibilização com alergenos. 6-gingerol, o principal constituinte do gengibre, foi suficiente para suprimir a eosinofilia no modelo de inflamação in vivo,
20 Ahui et al, 2008 (71).

Todavia, se este aumento exagerado das citocinas é desencadeado e/ou reforçado por parasitas intracelulares e/ou extracelulares sensíveis a **antibioticoterapia** (ou a germes extracelulares resistentes a antibioticoterapia convencional) além do **composto *Bauhinia sp, Psidium sp, uncaria sp e Zingiber sp***, é importante se acrescentar esquema de **antibióticos** tais como: azitromicina, sulfametoxazol+trimetoprim, dapsona, roxitromicina, ceftriaxona ou outros antibióticos
25 existentes ou que venham a surgir no mercado, mais eficientes para estas e outras

infecções. *Psidium sp* também é antibiótico e antifúngico. Todos os componentes do **composto** são viricidas, mas quando associados este poder viricida é muito potencializado.

Desta forma estar-se-á combatendo o **agente etiológico** com os **antibióticos e viricidas** adequados, e ao mesmo tempo estar-se-á normalizando a resposta exagerada do hospedeiro frente à agressão sofrida ao se **reduzir os níveis** patologicamente aumentados de **citoquinas** com o **BPUZ**. Na atualidade, esta abordagem imunológica prática não é utilizada porque:1. A Imunologia ainda faz parte quase que exclusivamente de círculos fechados de pesquisa sem nenhum interesse em aplicações práticas e no máximo esta disciplina está ligada a conceitos teóricos para os cursos de graduação e pós-graduação. Não se buscou dar um aspecto prático a este conjunto de conhecimentos que permanecem fragmentados, este elo perdido é o **uso adequado do composto (*Bauhinia sp, Psidium sp, Uncaria sp e Zingiber sp*) associada antibióticos** com a interpretação de exames corriqueiros a partir de um **enfoque imunológico**.

2. Há um grande desconhecimento e enorme preconceito em relação tanto a fitoterapia, antibioticoterapia adequada e em particular em relação à **talidomida**. O único efeito colateral indesejável e sério da talidomida é teratogênese, mas facilmente contornável. *Psidium sp, Uncaria sp e Zingiber sp* revertem mutagênese, eliminando a teratogênese. No entanto, será necessário que haja um tempo para se vencer os preconceitos contra a talidomida, neste período, o **composto (*Bauhinia sp e Psidium sp*)** será de grande importância, principalmente na prevenção de doenças na população em geral, que desencadeiam tempestade de citoquinas, como a gripe suína ou não. A *Bauhinia sp*, além de ser imunomodulador e viricida, é anti-obstipante, melhor aceito por pacientes que tenham obstipação intestinal (e teimosos em corrigir erros alimentares). Anti-obstipante ou laxante imunomodulador e viricida ao mesmo tempo, é recurso que a técnica atual desconhece. *Bauhinia sp* em doses

terapêuticas adequadas pode provocar diarreia - é anti-obstipante, propriedade de fundamental importância no **composto**, uma vez que se contrapõe, corrige e equilibra o efeito obstipante de *Psidium sp.* Estas vantagens também fazem do **composto** novidade inventiva e representam mais um avanço da ciência.

- 5 O uso racional do *BPUZ* traz resultados surpreendentes e a curto prazo no tratamento de doenças hoje consideradas de enorme gravidade e sem tratamento eficaz e de grande potencial para desencadear complicações graves e fatais. Com o detalhe que este tratamento pode evitar o aparecimento de complicações graves e fatais, portanto é elemento importante na Medicina Preventiva. Ao invés de se usar a
- 10 técnica de extirpar tumores e órgãos danificados (a técnica da mutilação) com efeitos colaterais graves e potencialmente fatais, com anticoagulantes ou tentar esmagar o sistema imunológico, como se este fosse um inimigo implacável, com imunossupressores ou radioterapia, excessivamente caros, desencadeadores de cânceres, infecções, graves complicações cardiovasculares, hepáticas e renais,
- 15 hemorragias incontroláveis que exigem centros cirúrgicos e hospitais de grande porte altamente especializados com capacidade limitada de atendimento de pacientes, e deteriorar ainda mais o sistema imunológico, usamos a técnica imunológica de normalizar citoquinas para recuperar estes órgãos combatidos (técnica restauradora), com a vantagem de se corrigir todos os outros órgãos afetados e não apenas um rim
- 20 ou um coração deteriorado. O **composto** *Bauhinia sp, Psidium sp, Uncaria sp e Zingiber sp* associado à antibioticoterapia enriquece a **técnica imunológica prática restauradora** e por não ter toxicidade permite a prevenção de doenças em que haja aumento patológico de citoquinas, em qualquer paciente em qualquer idade, inclusive em animais, diferentemente da técnica atual. É importante salientar
- 25 que a técnica imunológica se aplica a número ilimitado de pacientes e a combinação dos diferentes medicamentos se aplica a condições patológicas e não variam de paciente para paciente, a variação individual nas doses do *BPUZ* oscila de acordo

com a gravidade da situação. O efeito imunomodulador, viricida, antibiótico potencializado do *BPUZ* é dose-dependente. Os componentes do *BPUZ* são acondicionados separadamente – a *Bauhinia sp* é muito higroscópica. Todavia os quatro componentes do composto devem ser ingeridos simultaneamente para se

5 alcançar o resultado esperado.

O *BPUZ* associado a antibióticos, com a abordagem imunológica resulta em vantagens de grande abrangência, a citar:

- Tem alcance praticamente ilimitado, de aplicação simples e muito eficaz, com efeitos colaterais ou riscos reduzidos ou nulos que beneficia praticamente qualquer
- 10 paciente com doença que apresente citocinas aumentadas em sua fisiopatologia e pode ser feito no próprio domicílio, descongestionando o sistema de saúde público e privado, podendo ser realizado tanto numa grande metrópole quanto no mais remoto interior em qualquer país do mundo;
- Apresenta-se como solução eficaz, tornando possível a cura de doenças hoje
- 15 consideradas graves e incuráveis e que apresentam complicações fatais, que não podem ser tratadas eficientemente ou prevenidas apenas com os tratamentos sintomáticos e paliativos utilizados atualmente;
- **vale lembrar que a obstipação intestinal não é fato isolado, ou um inconveniente. Na realidade trata-se da inibição da secreção de glândulas, não**
- 20 **só do intestino, mas de outros órgãos, como as do aparelho respiratório. Esta propriedade é de fundamental importância em doenças respiratórias graves e fatais, como na pneumonia, insuficiência respiratória, causas de morte, inclusive na gripe suína ou não, onde o pulmão fica inundado de secreções que impedem as trocas gasosas e favorecem o crescimento de bactérias,**
- 25 **piorando ainda mais, um quadro clínico muito grave. A técnica atual não dispõe**

de nenhum medicamento que bloqueie o aumento da secreção destas glândulas – apenas faz aspiração da secreção através de traqueotomia ou por entubação, ambos procedimentos extremamente agressivos, causadores de graves infecções hospitalares (num doente muito debilitado...), além de exigir
5 uma equipe médica especializada, UTI, com funcionários para fazer aspirações freqüentes, descarte deste material contaminado, assepsia dos frascos e mangueiras, e do próprio respirador, etc. No entanto, o *BPUZ* com a maior simplicidade, enquanto normaliza a secreção do aparelho respiratório e limpa os pulmões, elimina as bactérias e vírus. Esta propriedade de normalização de
10 secreções do *BPUZ*, é mais uma novidade inventiva, que pode tornar as UTIs desnecessárias a muitos pacientes, descongestionando o sistema público e privado de saúde, eliminando o eterno conflito resultante de falta de vagas em hospitais e UTIs.

- O tratamento a domicílio promove o bem-estar do paciente, evita tratamentos
15 invasivos e dolorosos (agulhas, exames, cirurgias, máquinas etc), o trauma emocional da separação dos entes queridos em favor do bom funcionamento do hospital ao invés do interesse do paciente, situação que pode resultar em depressão e maior dificuldade na recuperação do paciente, particularmente com idosos e crianças, desaparece o risco de infecção hospitalar, complicação muitas vezes fatal, que pode
20 ser de tratamento muito caro e pouco eficaz, portanto a *técnica imunológica prática restauradora* representa importante melhoria na qualidade de vida do paciente;

- Ao tratar a causa de doenças de fundo imunológico, além da eficácia obtida de imediato, a *técnica imunológica* também previne o aparecimento de complicações graves e fatais num futuro próximo e distante, com redução de custos, de dor e
25 ansiedade desnecessárias para o paciente, favorecendo ainda mais o descongestionamento do sistema de saúde público e privado - resulta na melhoria da qualidade de vida do cidadão – viver de maneira saudável e sem doenças;

- A simplificação com o aumento da eficiência, eficácia e efetividade do tratamento imunológico amplia a atuação do médico e reduz a necessidade de especialistas tornando mais ágil o sistema de saúde e o paciente passa ser tratado com ser individual e inteiro;
- 5 - Ao invés de se usar a técnica de extirpar tumores e órgãos danificados (a técnica da mutilação) ou aquela que usa quimioterapia, diferentes radiações (paliativa e imunossupressora) com riscos de desencadear mais cânceres, graves complicações cardiovasculares, hepáticas, renais, infecções e deteriorar ainda mais o sistema imunológico, usamos a técnica imunológica de normalizar citocinas para recuperar
- 10 estes órgãos combalidos (técnica restauradora), com a vantagem de se corrigir todos os outros órgãos afetados e não apenas um ou outro órgão deteriorado.

Referências bibliográficas

- 15 1. Ojewole JA. Hypoglycemic and hypotensive effects of *Psidium guajava* Linn. (*Myrtaceae*) leaf aqueous extract. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005; 27:689-95.
2. Vosgerau JCB. Autoimmunity in human immunodeficiency virus infection and the use of thalidomide. *Panminerva med* 1994; 36:1-4. **
- 20 ** publicação citada pelo FDA, em 1997.
3. Lucchiari MA & Pereira CA. Major role of macrophage activation by interferon-gamma during mouse hepatitis virus hepatitis type 3 infection. I. Genetically dependent resistance. *Immunobiology* 1989; 180:12-22.

4. Bocharova IV, Maiorov KB, Moroz AM. Productio of immune interferon in experimental tuberculosis and anti-tuberculosis vaccination in mice. *Probl-Tuberk* 1991; 11:69-72.
- 5 5. Freund YR, Sgarlato G, Jacob CA et al. Polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene correlate with murine resistance to the development of toxoplasmic encephalitis and with levels of TNF-alpha mRNA in infected brain tissue. *J Exp Med* 1992; 175:683-8.
- 10 6. Pisa P, Gennene M, Soder O, Ottenhoff T, Hansson M, Kiessling R. Serum tumor necrosis factor levels and disease dissemination in leprosy and leishmaniasis. *J Infect Dis* 1990; 161:988-91.
- 15 7. Abel K, La Franco-Scheuch L, Rourke T, Ma ZM, et al. Gamma interferon-mediated inflammation is associated with lack of protection from intravaginal simian immunodeficiency virus SIVmac239 challenge in simian-human immunodeficiency virus 89.6-immunized rhesus macaques. *J Virol* 2004; 78:841-54.
- 20 8. Kato K, Yamashita S, Kitanaka S, Toyoshima S. Effect of gallic acid derivatives on secretion of Th1 cytokines and Th2 cytokines from anti CD3-stimulated spleen cells. *Yakugaku Zasshi* 2001; 121:451-7.
- 25 9. Matsui M., Temponi, M, Ferrone S. Characterization of a monoclonal antibody-defined human melanoma associated antigen susceptible to induction of immune interferon. *J Immunol* 1987; 139:2088-95.

10. Stanton GJ, Weigent DA, Fleischmann W.R. Jr. Interferons review. *Invest Radiol* 1987; 22:259-73.
11. Lane HC, Davey RT Jr, Sherwin AS, Masur H, Rook AH, Manischewitz JF, et al. A
5 phase I trial of recombinant human interferon-gamma in patients with Kaposi's
sarcoma and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *J Clin Immunol* 1989;
9:351-61.
12. Kemeny N, Childs B, Larchian W, Rosado K, Kelsen D. A phase II trial of
10 recombinant tumor necrosis factor in patients with advanced colorectal carcinoma.
Cancer 1990; 66:659-63.
13. Kaileh M, Berghe WV, Boone E, Essawi T, Haegeman G. Screening of indigenous
Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. *J*
15 *Ethnopharmacol.* 2007; 113:510-6.
14. Kosuge T, Shishikura H, Kitanaka S, Toyoshima S. Effects of psidium components
on cytokine productions in helper T cells and type-I allergy. *Yakugaku Zasshi.* 2000;
120:408-12.
- 20
15. Schilling PJ, Murray JL, Markowitz AB. Novel tumor necrosis factor alpha toxic
effects. Pulmonary hemorrhage and severe hepatic dysfunction. *Cancer* 1992; 69:256-
60.

16. Roy CK, Kamath JV, Asad M. Hepatoprotective activity of *Psidium guajava* Linn. leaf extract. *Indian J Exp Biol.* 2006; 44:305-11.
17. Paganelli R, Capobianchi MR, D'Offizi GP, Mezzaroma I, Cherchi M, Di Marco, et al. Alpha interferon treatment in HIV infected patients restores gamma interferon production in vitro. *Boll Ist Sieroter Milan* 1989; 68:67-71.
18. Kruit WH, Goey SH, Monson JR, Stahel RA, Calabresi F, Mertelsmann R, et al. Clinical experience with the combined use of recombinant interleukin-2 (IL2) and interferon alfa-2a (IFN alpha) in metastatic melanoma. *Br J Haematol* 1991; 79 (Suppl 1):84-6.
19. Yamashiro S, Noguchi K, Matsuzaki T, Miyagi K. Cardioprotective effects of extracts from *Psidium guajava* L and *Limonium wrightii*, Okinawan medicinal plants, against ischemia-reperfusion injury in perfused rat hearts. *Pharmacology.* 2003; 67:128-35.
20. Kamagata Y, Miyasaka N, Inoue H, Hashimoto J, Iida M. Study of cytokines production in inflamed human gingival tissues in periodontitis. Interleukin-1 (IL-1 alpha, beta) and tumor necrosis factor (TNF- alpha). *Am J Roentgenol* 1990; 154:327-30.
21. Beresford JN, Taylor GT, Triffitt JT. Interferons and bone. A comparison of the effects of interferon-alpha and interferon-gamma in cultures of human bone-derived cells and osteosarcoma cell line. *Euro J Biochem* 1990; 193:589-97.

22. Ojewole JA. Antiinflammatory and analgesic effects of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract in rats and mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006; 28:441-6.
- 5 23. Fernández-Mestre MT, Gendzekhadze K, Rivas-Vetencourt P, Layrisse Z. TNF- α -308A allele, a possible severity risk factor of hemorrhagic manifestation in dengue fever patients. *Tissue Antigens*. 2004; 64:469-72.
24. Gnan SO & Demello MT. Inhibition of *Staphylococcus aureus* by aqueous *Goiaba* extracts. *J Ethnopharmacol*. 1999; 68:103-8.
- 10 25. Betoni JE, Mantovani RP, Barbosa LN, Di Stasi LC, Fernandes Junior A. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2006; 101:387-90.
- 15 26. Jaiarj P, Khoohaswan P, Wongkrajang Y, Peungvicha P, et al. Anticough and antimicrobial activities of *Psidium guajava* Linn. leaf extract. *J Ethnopharmacol*. 1999; 67:203-12.
- 20 27. Mahfuzul Hoque MD, Bari ML, Inatsu Y, Juneja VK, Kawamoto S. Antibacterial activity of guava (*Psidium guajava* L.) and Neem (*Azadirachta indica* A. Juss.) extracts against foodborne pathogens and spoilage bacteria. *Foodborne Pathog Dis*. 2007; 4:481-8.
- 25 28. Arima H & Danno G. Isolation of antimicrobial compounds from guava (*Psidium guajava* L.) and their structural elucidation. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2002; 66:1727-30.

29. Prabu GR, Gnanamani A, Sadulla S. Guaijaverin -- a plant flavonoid as potential antiplaque agent against *Streptococcus mutans*. *J Appl Microbiol.* 2006; 101:487-95.
30. Rabe T, van Staden J. Antibacterial activity of South African plants used for medicinal purposes. *J Ethnopharmacol.* 1997; 56:81-7.
31. Razak FA, Othman RY, Rahim ZH. The effect of Piper betle and Psidium guajava extracts on the cell-surface hydrophobicity of selected early settlers of dental plaque. *J Oral Sci.* 2006; 48:71-5.
32. Chah KF, Eze CA, Emuelosi CE, Esimone CO. Antibacterial and wound healing properties of methanolic extracts of some Nigerian medicinal plants. *J Ethnopharmacol.* 2006; 104:164-7.
33. Sato J, Goto K, Nanjo F, Kawai S, Murata K. Antifungal activity of plant extracts against *Arthrimum sacchari* and *Chaetomium funicola*. *J Biosci Bioeng.* 2000; 90:442-6.
34. Lin J, Puckree T, Mvelase TP. Anti-diarrhoeal evaluation of some medicinal plants used by Zulu traditional healers. *J Ethnopharmacol.* 2002; 79:53-6.
35. Tona L, Kambu K, Ngimbi N, Mesia K, et al. Antiamoebic and spasmolytic activities of extracts from some antidiarrhoeal traditional preparations used in Kinshasa, Congo. *Phytomedicine.* 2000; 7:31-8.
36. Ponce-Macotella M, Navarro-Alegria I, Martinez-Gordillo MN, Alvarez-Chacón R. In vitro effect against *Giardia* of 14 plant extracts. *Rev Invest Clin.* 1994; 46:343-7.

37. Camacho-Hernández IL, Cisneros-Rodríguez C, Uribe-Beltrán MJ, Ríos-Morgan A, Delgado-Vargas F. Antifungal activity of fruit pulp extract from *Psidium sartorianum*. Fitoterapia. 2004; 75:401-4.
- 5 38. Chen KC, Hsieh CL, Peng CC, Hsieh-Li HM, et al. Brain derived metastatic prostate cancer DU-145 cells are effectively inhibited in vitro by guava (*Psidium guajava* L.) leaf extracts. *Nutr Cancer*. 2007; 58:93-106.
39. Manosroi J, Dhumtanom P, Manosroi A. Anti-proliferative activity of essential oil
10 extracted from Thai medicinal plants on KB and P388 cell lines. *Cancer Lett*. 2006; 235:114-20.
40. Seo N, Ito T, Wang N, Yao X, Tokura Y, Furukawa F, Takigawa M, Kitanaka S. Anti-allergic *Psidium guajava* extracts exert an antitumor effect by inhibition of T
15 regulatory cells and resultant augmentation of Th1 cells. *Anticancer Res*. 2005; 25:3763-70.
41. Matsuo T, Hanamura N, Shimoi K, Nakamura Y, Tomita I. Identification of (+)-
20 gallocatechin as a bio-antimutagenic compound in *Psidium guajava* leaves. *Phytochemistry*. 1994; 36:1027-9.
42. Grover IS, Bala S. Studies on antimutagenic effects of guava (*Psidium guajava*) in *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res*. 1993; 300:1-3.
- 25 43. Akinola OB, Oladosu OS, Dosumu OO. Permatoprotective Activity of the Leaf Extract of *Psidium guajava* Linn. *Niger Postgrad Med J*. 2007; 14:273-6.

44. Marchetti M, Mastromarino P, Rieti S, Seganti L, Orsi N. Inhibition of herpes simplex, rabies and rubella viruses by lectins with different specificities. *Res Virol.* 1995; 146:211-5.
- 5 45. Taylor RS, Hudson JB, Manandhar NP, Towers GH. Antiviral activities of medicinal plants of southern Nepal. *J Ethnopharmacol.* 1996; 53:97-104.
46. Lin P, Ng TB. Preparation and biological properties of a melibiose binding lectin from *Bauhinia variegata* seeds. *J Agric Food Chem.* 2008; 56:10481-6.
- 10 47. Imai Y & Osawa T. Enrichment of IL-2-producer T cells from mouse spleen by use of *Bauhinia purpurea* lectin. *Scand J Immunol* 1983; 18:217-24.
48. Yamaguchi N & Osawa T. Separation and characterization of macrophage precursors and of interleukin 2-responding cells from nylon wool-nonadherent murine spleen cells by using *Bauhinia purpurea* agglutinin. *Int Arch Allergy Appl Immunol*
15 1984; 75:309-16.
49. Rao YK, Fang SH, Tzeng YM. Antiinflammatory activities of flavonoids and a triterpene caffeate isolated from *Bauhinia variegata*. *Phytother Res.* 2008; 22:957-62.
50. Nitta T, Yagita H, Sato K, Okumura K. Expression of Fc gamma receptors on astroglial cell lines and their role in the central nervous system. *Neurosurgery.* 1992;
20 31:83-7; discussion 87-8.
51. Juffermans NP, Speelman P, Verbon A, Veenstra J, et al. Patients with active tuberculosis have increased expression of HIV coreceptors CXCR4 and CCR5 on CD4(+) T cells. *Clin Infect Dis.* 2001; 32:650-2.

52. Juffermans NP, Verbon A, Olszyna DP, van Deventer SJ, Speelman P, van Der Poll T. Thalidomide suppresses Up-regulation of human immunodeficiency virus coreceptors CXCR4 and CCR5 on CD4+ T cells in humans. *J Infect Dis.* 2000; 181:1813-6.

5

53. Suthienkul O, Miyazaki O, Chulasiri M, Kositanont U, Oishi K. Retroviral reverse transcriptase inhibitory activity in Thai herbs and spices: screening with Moloney murine leukemia viral enzyme. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1993; 24:751-5.

10

54. Winkler C, Wirleitner B, Schroecksadel K, Schennach H, Mur E, Fuchs D. In vitro effects of two extracts and two pure alkaloid preparations of *Uncaria tomentosa* on peripheral blood mononuclear cells. *Planta Med.* 2004; 70:205-10.

15

55. Holderness J, Jackiw L, Kimmel E, Kerns H, Radke M, Hedges JF, Petrie C, McCurley P, Glee PM, Palecanda A, Jutila MA. Select plant tannins induce IL-2Ralpha up-regulation and augment cell division in gammadelta T cells. *J Immunol.* 2007; 179:6468-78. *J Immunol.* 2007; 179:6468-78.

20

56. Groom SN, Johns T, Oldfield PR. The potency of immunomodulatory herbs may be primarily dependent upon macrophage activation. *J Med Food.* 2007; 10:73-9.

57. Piscoya J, Rodriguez Z, Bustamante SA, Okuhama NN, Miller MJ, Sandoval M.

25 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; 50:442-8.

58. Sandoval M, Okuhama NN, Zhang XJ, Condezo LA, Lao J, Angeles' FM, Musah RA, Bobrowski P, Miller MJ. Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content. *Phytomedicine*. 2002; 9:325-37.
59. Sandoval M, Charbonnet RM, Okuhama NN, Roberts J, Krenova Z, Trentacosti AM, Miller MJ. Cat's claw inhibits TNF α production and scavenges free radicals: role in cytoprotection. *Free Radic Biol Med*. 2000; 29:71-8.
60. Sheng Y, Bryngelsson C, Pero RW. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *J Ethnopharmacol*. 2000; 69:115-26.
61. Ccahuana-Vasquez RA, Santos SS, Koga-Ito CY, Jorge AO. Antimicrobial activity of *Uncaria tomentosa* against oral human pathogens. *Braz Oral Res*. 2007; 21:46-50.
66. García R, Cayunao C, Bocic R, Backhouse N, Delporte C, Zaldivar M, Erazo S. Antimicrobial activity of isopteropodine. *Z Naturforsch [C]*. 2005; 60:385-8.
62. García R, Cayunao C, Bocic R, Backhouse N, Delporte C, Zaldivar M, Erazo S. Antimicrobial activity of isopteropodine. *Z Naturforsch [C]*. 2005; 60:385-8.
63. García Prado E, García Gimenez MD, De la Puerta Vázquez R, Espartero Sánchez JL, Sáenz Rodríguez MT. Antiproliferative effects of mitraphylline, a pentacyclic oxindole alkaloid of *Uncaria tomentosa* on human glioma and neuroblastoma cell lines. *Phytomedicine*. 2007; 14:280-4. Epub 2007 Feb 12.

64. Romero-Jiménez M, Campos-Sánchez J, Analla M, Muñoz-Serrano A, Alonso-Moraga A. Genotoxicity and anti-genotoxicity of some traditional medicinal herbs. : *Mutat Res.* 2005; 585:147-55.
- 5 65. Sheng Y, Li L, Holmgren K, Pero RW. DNA repair enhancement of aqueous extracts of *Uncaria tomentosa* in a human volunteer study. *Phytomedicine.* 2001; 8:275-82.
66. Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1056:206-17.
- 10 67. Fouda AM, Berika MY. Evaluation of the effect of hydroalcoholic extract of *Zingiber officinale* rhizomes in rat collagen-induced arthritis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2009;104:262-71.
- 15 68. Kim HW, Murakami A, Abe M, Ozawa Y, et al. Suppressive effects of mioga ginger and ginger constituents on reactive oxygen and nitrogen species generation, and the expression of inducible pro-inflammatory genes in macrophages. *Antioxid Redox Signal.* 2005; 7:1621-9.
- 20 69. Rhode J, Fogoros S, Zick S, Wahl H, et al. Ginger inhibits cell growth and modulates angiogenic factors in ovarian cancer cells. *BMC Complement Altern Med.* 2007;7:44.
- 25 70. Takada Y, Murakami A, Aggarwal BB. Zerumbone abolishes NF-kappaB and IkappaBalpha kinase activation leading to suppression of antiapoptotic and metastatic gene expression, upregulation of apoptosis, and downregulation of invasion. *Oncogene.* 2005; 24:6957-69

71. Ahui ML, Champy P, Ramadan A, Pham Van L, et al. Ginger prevents Th2-mediated immune responses in a mouse model of airway inflammation. *Int Immunopharmacol.* 2008; 8:1626-32.

REIVINDICAÇÃO

**“COMPOSTO BAUHINIA SP, PSIDIUM SP, UNCARIA SP E ZINGIBER SP”
CARACTERIZADO pela “COMPOSIÇÃO DE BAUHINIA SP, PSIDIUM SP,
UNCARIA SP E ZINGIBER SP”**

RESUMO

“COMPOSTO BAUHINIA SP, PSIDIUM SP, UNCARIA SP E ZINGIBER SP”

O enfoque atual das doenças e seus tratamentos é caro e pouco eficiente, sobrecarregando os sistemas de saúde e privilegiando o tratamento sintomático em detrimento das causas, dando grande ênfase a procedimentos invasivos, agressivos, mutilantes, imunossupressores com efeitos colaterais graves, incapacitantes e fatais.

A presente patente refere-se ao composto formado pela associação *Bauhinia sp*, *Psidium sp*, *Uncaria sp* e *Zingiber sp* como imunomodulador, viricida, antibiótico, antitussígeno, anticonvulsivante, antiemético, analgésico, sem toxicidade, não teratogênico, em que se destaca a aplicação do composto com fundamentação na técnica imunológica prática restauradora em associação com antibioticoterapia, útil na prevenção e no tratamento de doenças com citocinas aumentadas e na prevenção de complicações graves e fatais tratando-se causa e efeito simultaneamente. Tem grande abrangência quanto ao número de enfermidades passíveis de tratamento; baixo custo, acesso à grande massa da população; maior simplicidade, eficiência e eficácia no tratamento descongestionando os sistemas de saúde; efeitos colaterais pouco significativos ou até desejáveis.