

# fiale

LABORATÓRIO DE ESTÉREIS E INJETÁVEIS



RADICAIS LIVRES

# Fiale



Saúde e qualidade de vida são indispensáveis para o ser humano viver plenamente, conquistar seus sonhos e ser feliz. Foi pensando nisso que a Fiale surgiu!

Da união de empresários com ampla experiência no segmento farmacêutico a Fiale foi concebida com a ideia de trazer à classe médica formulações injetáveis diferenciadas, contribuindo no tratamento e prevenção de doenças, aumentando o acesso dos médicos a produtos antes não disponibilizados.

A Fiale é uma empresa que pautada em excelência na qualidade, selecionou uma equipe altamente capacitada, aliada a equipamentos tecnológicos de última geração através de um processo com procedimentos padrões rigorosos, totalmente controlado, desta forma desenvolvendo formulações inovadoras e seguras.

Uma empresa diferenciada que antecipa as necessidades do setor magistral na área de injetáveis, assumindo a postura de recriar novos conceitos que se adaptem a novas realidades e busca, cada vez mais, através de pesquisa e desenvolvimento, uma contínua evolução, garantindo ao médico um tratamento pleno e individualizado para cada paciente.



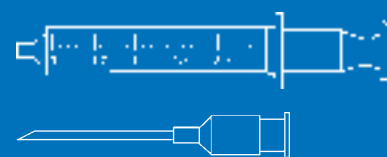
## Diferenciais

- Caixas
- Seringas
- Agulhas
- Assistência farmacêutica
- Assistência *in loco*

# Nossos diferenciais:



## Fiale Laboratório de Estéreis e Injetáveis



Agulhas e seringas enviadas juntamente com os produtos prescritos em associação. Mais segurança e comodidade a você!

- **A Fiale** conta com infraestrutura física e tecnológica de produção moderna, procurando garantir eficiência e assegurar a qualidade de seus produtos, investindo recursos no desenvolvimento de novas formulações.
- **Nossa equipe** é composta de profissionais motivados, responsáveis e engajados em criar, transformar e inovar meios e métodos para soluções estéreis que promovam a saúde e bem-estar dos pacientes.

- **Os medicamentos** são apresentados em embalagens com identificação específica da área de atuação a fim de garantir segurança ao profissional de saúde responsável pela aplicação.
- **As caixas** fornecidas possuem a via de administração com a seringa na graduação apropriada, com as agulhas para a aspiração correta do injetável
- **As ampolas** acondicionadas apresentam 2 alos com cores que indicam também a via correta de administração.
- **Os princípios da Fiale** estão intimamente ligados aos conceitos de Garantia da Qualidade e preocupação com a excelência, promovendo e renovando o direcionamento da empresa para que as Boas Práticas de Manipulação em Farmácia (BPMF) e o Controle de Qualidade sejam o corpo e alma dos nossos negócios.



Ampolas com legenda de cores, cuidadosamente eleitas para cada via de administração prescrita.

**Segurança Fiale Para você e seus pacientes!**

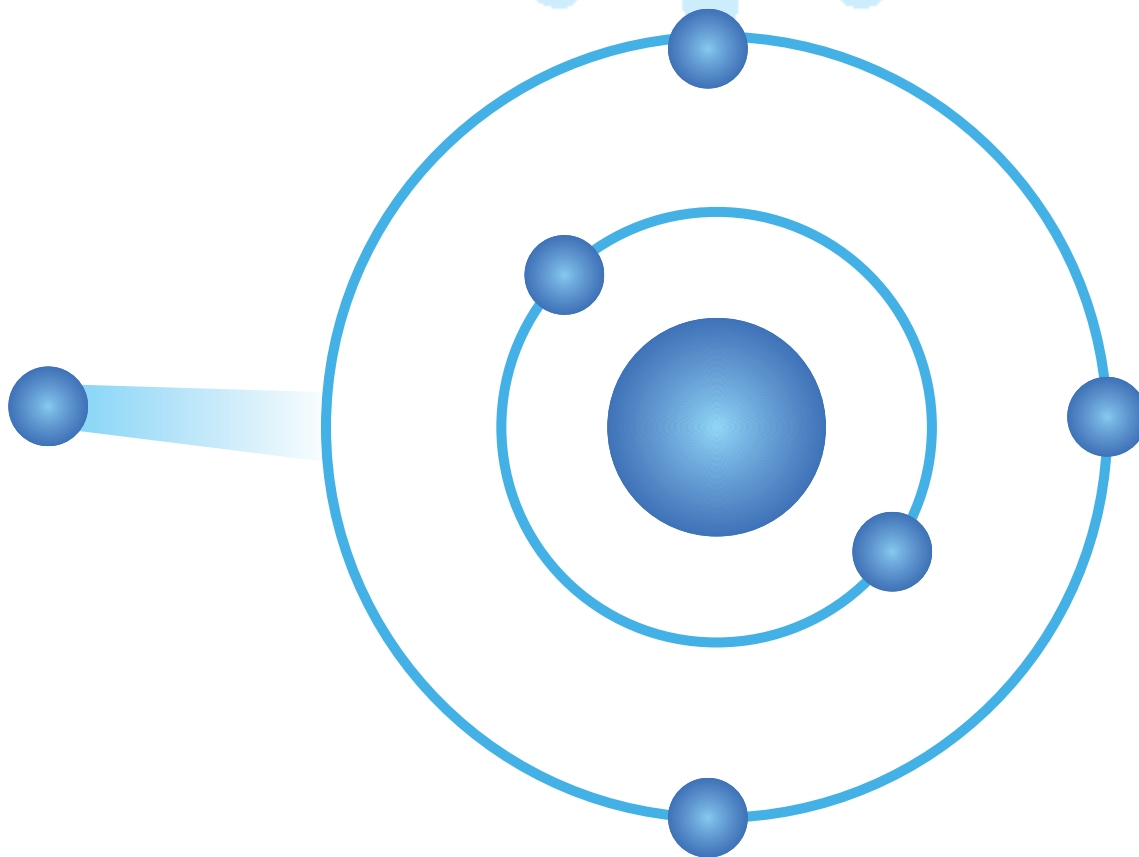
VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- EV | Endovenosa
- IM | Intramuscular
- ID | Intradérmica
- SC | Subcutânea



**fiale**  
LABORATÓRIO DE ESTÉREIS E INJETÁVEIS

# RADICAIS LIVRES

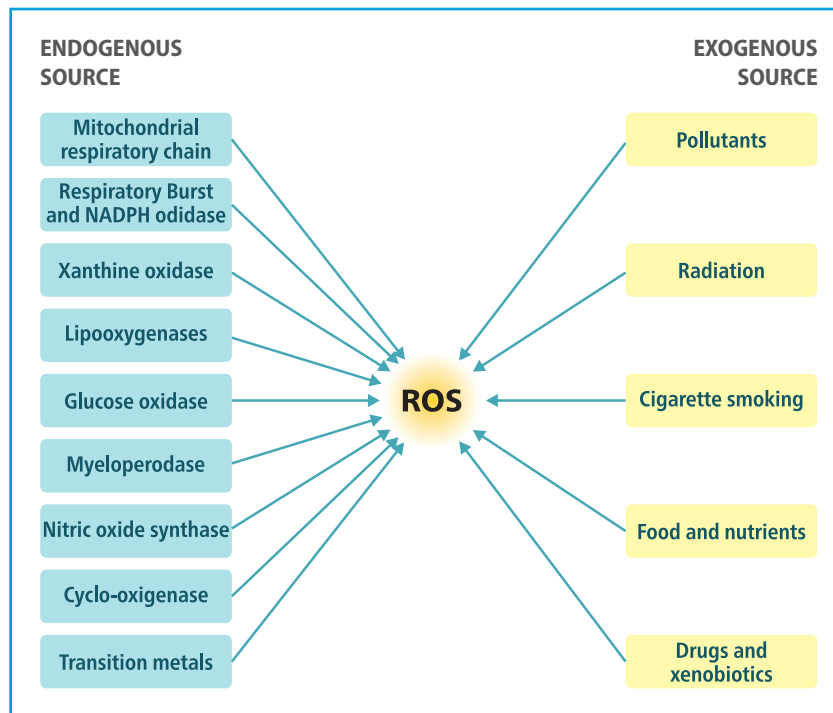


Um Radical Livre nada mais é do que qualquer átomo, molécula ou íon que possui um ou mais que um elétrons livres na sua órbita externa. Essas partículas, formadas por elétrons livres ou não pareados tem uma instabilidade elétrica muito grande, e por esta razão, mesmo tendo meia vida muito curta, apresentam grande capacidade reativa, o que pode acontecer com qualquer composto que esteja próximo, a fim de captar um elétron desse composto para sua estabilização, independente de ser uma molécula, uma célula, ou tecido do organismo, a partir do que, acontecem reações em cadeia de lesão celular. Devido a esta característica, é denominado de substância oxidante. O oxigênio tem a sua atividade fundamental no metabolismo celular aeróbico. Desta forma, a formação de Radicais Livres pelo organismo em condições normais é inevitável, pois são necessários no processo de respiração celular que ocorre nas mitocôndrias ("usinas energéticas") das células, a fim de gerar o ATP (energia). Também os Radicais Livres, produzidos pelos macrófagos e neutrófilos (glóbulos brancos de defesa), são usados contra bactérias e fungos invasores do organismo, produzindo ação lesiva à estes microrganismos. Um elétron desemparelhado pode se associar com átomos isolados (hidrogênio ou íons metálicos), ou, ainda, com

moléculas (açúcares, proteínas, lipídeos, DNA), o que resulta em um processo de relevância biológica (Slater, 1984; Halliwell, 1987). Por outro lado, os radicais livres já foram relacionados a várias doenças humanas e participam como componentes fundamentais em muitas, o que mostra quão grande é o dano oxidativo causado por eles (Halliwell & Gutteridge, 1985). A formação dos ERO se dá primeiramente pelo o radical superóxido ( $O_2^{\bullet -}$ ), que pode ser dismutado em peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) ou mesmo através de ação catalítica, pela atuação da enzima superóxido dismutase (SOD). No organismo existem duas SODs principais, uma citoplasmática, que é a CuZnSOD e outra, mitocondrial, que é a MnSOD, esta contendo Manganês e aquela contendo Cobre-Zinco na mesma molécula. A importância da SOD pode ser demonstrada pelo fato de ser a enzima mais abundante do organismo, ao mesmo tempo em que também é a quinta proteína mais abundante neste mesmo organismo (Halliwell & Gutteridge, 1989).

A formação de radicais livres in vivo ocorre via ação catalítica de enzimas, durante os processos de transferência de elétrons que ocorrem no metabolismo celular e pela exposição à fatores exógenos (Quadro 1).

**Quadro 1.** Fontes endógenas e exógenas de geração de radicais livres.



## ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO

Há ainda um conjunto de agentes patogênicos altamente reativos que nem sempre apresentam elétrons desemparelhados em sua órbita externa, estes são denominados Espécies Reativas de Oxigênio (EROs). Quantidades baixas e moderadas de EROs têm efeitos benéficos em vários processos fisiológicos, incluindo a morte de patógenos invasores, cicatrização de feridas e processos de reparo tecidual. As EROs atuam como moléculas sinalizadoras essenciais. O tratamento do câncer por agentes quimioterápicos e radioterapias depende, em grande parte, da geração de EROs para destruir células malignas induzindo a apoptose. No entanto, a geração desproporcional de EROs representa um sério problema para a homeostase corporal e causa dano tecidual oxidativo. Para contrabalançar essa produção e seus potenciais efeitos negativos, o organismo dispõe de um sistema antioxidante.

As EROs em excesso são produzidas em resposta à radiação ultravioleta (UV), tabagismo, consumo de álcool, ingestão de drogas antiinflamatórias não esteroidais (AINEs) e muitos outros agentes exógenos. Infecções, lesão de isquemia-reperfusão (IR) e vários processos inflamatórios também resultam em níveis elevados de EROs.

**Quadro 2.** Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) e de Nitrogênio (ERNs)

ESPÉCIE	NOME
$O_2^{\bullet-}$	Ânion radical superóxido
$H_2O_2$	Peróxido de hidrogênio
$HO^{\bullet}$	Radical hidroxila
$Ro^{\bullet}$	Radical alcoxila
$^1O_2$	Oxigênio singlete
$HC1O$	Ácido hipocloroso
$NO^{\bullet}$	Óxido nítrico
$NO_2^{\bullet}$	Dióxido de nitrogênio
$ONOO^-$	Peroxinitrito

## AÇÃO DAS EROS NOS SISTEMAS BIOLÓGICOS

### PEROXIDAÇÃO LIPÍDICA

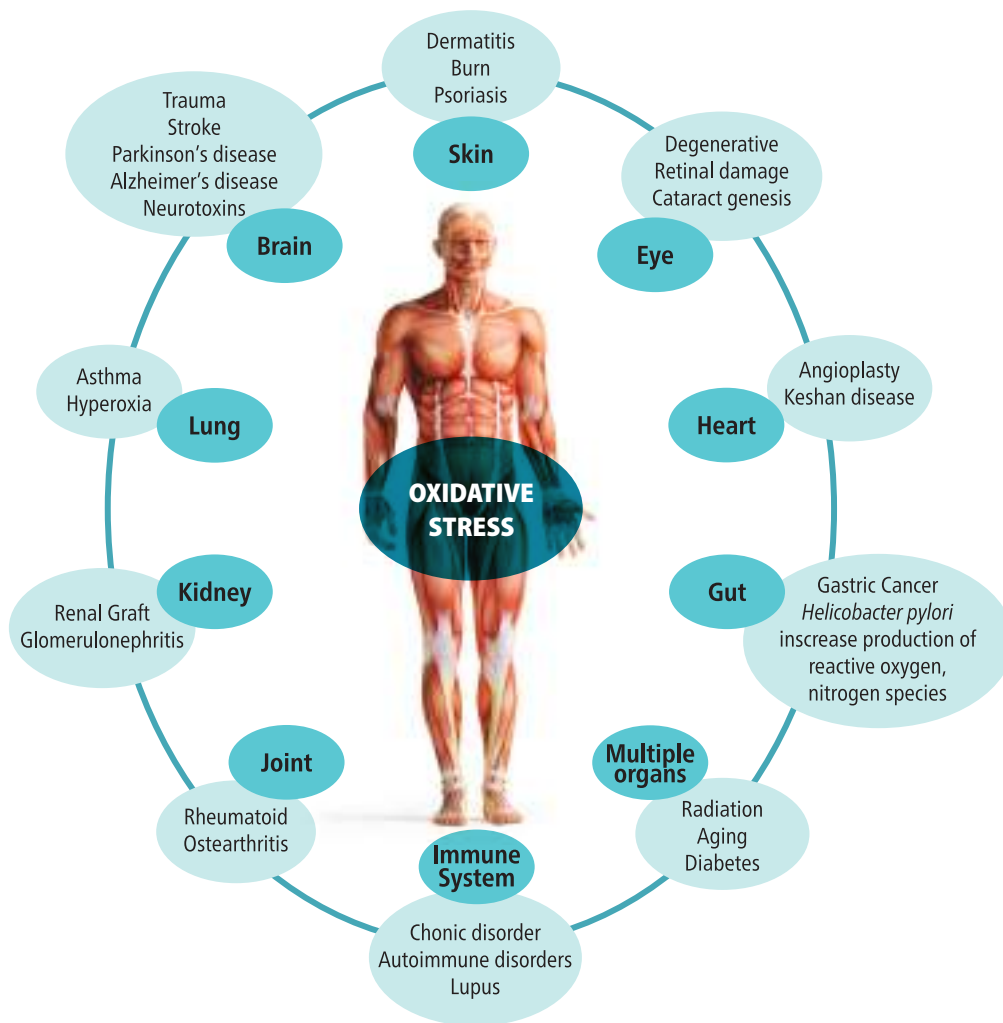
A peroxidação lipídica é o processo através do qual as EROs agrirem os ácidos graxos polinsaturados dos fosfolípidos das membranas das células, desintegrando-as e permitindo, desta feita, a entrada dessas espécies nas estruturas intracelulares. A fosfolipase, ativada pelas espécies tóxicas desintegra os fosfolípidos, liberando os ácidos graxos não saturados (Halliwell & Gutteridge, 1989), resultando nas seguintes ações deletérias dos peróxidos lipídicos: → Ruptura das membranas celulares (bombas  $Na/K$  e  $Ca/Mg$ ); → Mutações do DNA - ácido desoxirribonucléico; → Oxidação dos lípidos insaturados; → Formação de resíduos químicos como o malondialdeído; → Comprometimento dos componentes da matriz extracelular, proteoglicanos, colágeno e elastina. Os peróxidos lipídicos possuem poder de ação maior do que as outras espécies tóxicas primárias de  $O_2$  ( $O_2^{\bullet-}$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH^{\bullet}$ ,  $O_2$ ), atingindo facilmente alvos mais distantes. A lipoperoxidação deve ter também, um papel muito importante na proliferação celular, especialmente em células tumorais. Há autores que sugerem que os produtos da lipoperoxidação estão envolvidos no controle da divisão celular, sendo que a peroxidação de lípidos está inversamente relacionada com o crescimento tumoral (Gonzalez, 1992).

### ESTRESSE OXIDATIVO

Estresse Oxidativo é o processo onde compostos oxidantes e antioxidantes entram em desequilíbrio, em favor da sintetização excessiva de radicais livres e espécies reativas de oxigênio (EROs) ou a diminuição da velocidade de remoção desses.

A ocorrência de um estresse oxidativo moderado, frequentemente é acompanhada do aumento das defesas antioxidantes enzimáticas, mas a produção de uma grande quantidade de radicais livres pode causar danos e morte celular. Os danos oxidativos induzidos nas células e tecidos têm sido relacionados com a etiologia de várias doenças, incluindo doenças degenerativas tais como as cardiopatias, aterosclerose e problemas pulmonares (Quadro 3). Os danos no DNA causados pelos radicais livres também desempenham um papel importante nos processos de mutagenese e carcinogênese.

# RADICAIS LIVRES



Quadro 3. Algumas doenças relacionadas com a geração de radicais livres.

## RADICAIS LIVRES EM PROCESSOS PATOLÓGICOS

Os radicais livres, ou espécies radicalares, têm sido implicados em um grande número de doenças que afetam o ser humano, indicando que essas espécies provavelmente não tenham um papel etiológico na grande maioria das doenças, mas participem diretamente nos mecanismos fisiopatológicos que determinam a continuidade, o agravamento e as complicações presentes nestes processos patológicos.

As espécies radicalares participam tanto das reações inflamatórias como de mecanismos de tradução de sinais, atuando como segundos mensageiros para manter diversas funções celulares. Portanto, o equilíbrio entre a formação e a remoção de espécies radicalares no organismo deve ser regulado de modo que as reações e processos metabólicos dependentes delas possam ocorrer em um nível adequado para a manutenção da fisiologia das células.

O desequilíbrio entre a formação e a remoção das espécies radicalares no organismo, decorrente seja da diminuição dos antioxidantes endógenos, devido a menor formação ou maior consumo, ou do aumento da geração de espécies oxidantes, gera um estado pró-oxidante que favorece a ocorrência de lesões oxidativas em macromoléculas e estruturas celulares, podendo resultar até mesmo em uma morte celular.

Nas últimas décadas, inúmeros estudos foram conduzidos para esclarecer o papel dos radicais livres em processos patológicos como envelhecimento, câncer, aterosclerose, inflamação, entre outros.

Doença de Parkinson: Marcadores de estresse oxidativo como a lipide-peroxidação são elevados em pacientes com Parkinson. Apesar de o ferro total ser aumentado, os níveis de ferritina geralmente são normais. Componentes antioxidantes como a glutatona encontram-

se abaixo do normal e superóxido Dismutase elevado. É possível observar que a progressão da doença está associada a lesões contínuas a elementos neuronais causadas pelos radicais livres.

**Alzheimer:** A doença de Alzheimer é caracterizada pela neuropatologia típica, comprometimento da função sináptica e perda de células. A bioquímica deste distúrbio envolve o estresse oxidativo, no qual há o acúmulo de radicais livres levando a peroxidação lipídica e degeneração neuronal excessiva em determinadas regiões do cérebro. Os níveis de oxidação por radicais livres de lipídios, proteínas e DNA são elevados no tecido cerebral de pacientes com doença de Alzheimer quando comparados com cérebros de indivíduos não acometidos por tal patologia.

O cérebro é um órgão que possui alta sensibilidade aos danos causados pelo estresse oxidativo. Tal fato é justificado pelo alto consumo de oxigênio do tecido cerebral, pelo conteúdo relativamente baixo de substâncias antioxidantes e também pela presença de ácidos graxos facilmente oxidados. Além de todos esses fatores, o alto nível de ferro no tecido também colabora para os danos causados pelo estresse oxidativo.

**Câncer:** As espécies reativas de oxigênio (EROs) são reguladores de diversas vias de transdução de sinais, podendo participar de diversas etapas da transformação e progressão tumoral, como a autossuficiência em sinais de crescimento, insensibilidade a sinais antiproliferativos, evasão da apoptose, potencial replicativo ilimitado, angiogênese sustentada, invasão e metástase, metabolismo e inflamação.

As EROs regulam as proteínas MAPK e PI3K. A primeira ativa fatores de transcrição que regulam a expressão de genes envolvidas na proliferação celular, diferenciação, transformação, inflamação, entre outros. Já a PI3K está envolvida na sobrevivência celular. Portanto, uma desregulação de EROs contribuem diretamente para o desenvolvimento de tumores.

Infeções virais como o Vírus da Hepatite C (HCV), que representa grande risco para carcinoma hepatocelular e Vírus do Papiloma Humano (HPV), fator de risco para câncer de colo de útero, também são responsáveis por levar ao desbalanço de EROs, levando a um estresse oxidativo, ativando proteínas como as citadas anteriormente (MAPK e PI3K), criando condições ideais para a progressão tumoral.

**Síndrome Metabólica:** Alguns estudos experimentais demonstram que o estresse oxidativo aumenta a resistência insulínica e a adiposidade. Pacientes com Síndrome metabólica tem elevados níveis de dano oxidativo, entre eles, peroxidação lipídica, r carbonilação de proteínas, evidenciados pela diminuição da ação da proteção de antioxidantes, causado pela baixa concentração de vitamina C e da enzima superóxido Dismutase. Ainda, a disfunção endotelial é uma característica da Síndrome Metabólica relacionado à resistência insulínica, induzido pelo estresse oxidativo. Portanto, níveis elevados de oxidação lipídica e baixos níveis de atividade antioxidante são encontrados em pacientes com Síndrome Metabólica.

**Aterosclerose:** A ativação de monócitos em macrófagos em junção com a lipoproteína de baixa intensidade (LDL) tornando-se alta-

mente oxidada. Essa LDL oxidada passa a não ser reconhecida pelos receptores de membranas celulares comuns, sendo reconhecida apenas por macrófagos oxidados, aumentando sua captação. Além de formar células espumosas, acentuam a lesão endotelial. A oxidação inicia-se nos ácidos graxos poliinsaturados dos fosfolípidos da superfície da lipoproteína, propagando até o colesterol. As espécies reativas de oxigênio reagem com hidrogênio de ácidos graxos poliinsaturados, formando o radical lipídico, que reage com oxigênio, formando radical peróxido, que gera mais radicais livres, formando uma cascata de eventos oxidativos.

**Quadro 4.** EROS e antioxidantes.

EROS	ANTIOXIDANTES	
	ENDÓGENOS	EXÓGENOS
Superóxido (O <sub>2</sub> <sup>•-</sup> )	Superóxido dismutase (SOD): a) citoplasmática: Zinco-Cobre b) mitocondrial: Manganês	Vitaminas, zinco, cobre, manganês, picnogenol, EDTA
Peróxido de hidrogênio (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	Catalase Fe <sup>2+</sup>	
Peróxido lipídico (COOH <sup>-</sup> )	Glutaciona peroxidase, selênio, cisteína	Vitamina E, selênio
Radical hidroxila (HO <sup>•</sup> )		Vitamina C, picnogenol, dimetil sulfoxido, EDTA, ácido dimercaptosuccínico e manitol
<b>Oxigênio singlet (O<sub>2</sub>)</b>		<b>Betacaroteno</b>

## ANTIOXIDANTES:

O organismo possui sistemas naturais de eliminação de Radicais Livres, enzimáticos ou não, que são os chamados “Varredores de Radicais Livres, produzindo a sua eliminação ou então impedindo sua transformação em produtos mais tóxicos para as células. O efeito prejudicial dos Radicais Livres ocorre quando eles estão em quantidade excessiva no organismo, ultrapassando a capacidade do organismo de neutralizá-los com os seus sistemas naturais. Esses sistemas enzimáticos de defesa são compostos pelas seguintes enzimas: Glutaciona-Peroxidase (que necessita do Selênio), Catalase, Metionina-Redutase e Superóxido Dismutase (há vários tipos, e os 2 principais necessitam de Zinco e Cobre, e Manganês), os quais combatem, no organismo os seguintes Radicais Livres: Peróxido de Hidrogênio, Superóxido,

Oxigênio Single, Íon Hidroxila, Óxido Nítrico e Óxido Nitroso. Os Antioxidantes não enzimáticos, em sua maioria são exógenos, ou seja, necessitam ser absorvidos pela alimentação apropriada. Os principais podem ser divididos em: Vitaminas Lipossolúveis (vitamina A, vitamina E, beta-caroteno), Vitaminas Hidrossolúveis (vitamina C, vitaminas do complexo B), e os oligoelementos (Zinco, cobre, selênio, magnésio etc.), os bioflavonóides (derivados de plantas), etc. Segue Quadro 4 das EROS relacionadas aos seus respectivos antioxidantes.

## TERAPIA ANTIOXIDANTE

Estudos humanos recentes explorando a eficiência de antioxidantes na prevenção e tratamento de várias doenças são revisados (Quadro 5).

**Quadro 5.** Relação de antioxidantes na prevenção e tratamento de doenças

DOENÇA ESTUDADA/ MORTALIDADE:	ANTIOXIDANTE USADO	REFERÊNCIA
Prevenção Primária / Secundária	Beta-caroteno, vitamina A, vitamina C, vitamina E e selênio	Bjelakovic et al.
Doença hepática gordurosa	Vitamina A, carotenóides, vitamina C, vitamina E e selênio	Lirussi et al.
Esclerose Lateral Amiotrófica (SLA)	Vitamina E 500 mg duas vezes ao dia	Orrell et al.
Esclerose múltipla	Ácidos graxos ômega-6 (ácido linoleico 11-23 g / dia)	Farinotti et al.
Doença Hepática Alcoólica	S-adenosil-L-metionina	Rambaldi et al.
Tratamentos Oncológicos	Selênio	Dennert et al.
Doença Macular Relacionada ao Olho	Beta-caroteno e alfa-tocoferol.	Evans et al.
Gravidez e pré-eclâmpsia	Suplementos de vitamina C e vitamina E	Poston et al.
Perfil de Risco Cardiovascular	Antioxidantes dietéticos	EJ Brunner et al.
Crescimento Neonatal Sob		
Nutrição Parenteral (PN)	Cisteína, cistina ou seu precursor N-acetilcisteína	Soghier et al.
Melatonina e comprometimento cognitivo ou demência	Melatonina	Jansen et al.
Doença de Alzheimer	Vitaminas C ou E	Gray et al.
Doença de Parkinson	Tocoferol, CoQ10 e glutaciona.	Weber et al.
Câncer	Vitaminas antioxidantes lipossolúveis,	Kirsh et al.
Asma	Vitamina C, manganês etc.	Patel et al.
Doenças cardiovasculares	Vitaminas C e E	Berhendt et al.
Lesão de Isquemia-Reperusão	Vitamina C.	Pleiner e cols.
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)	Sumo de romã rico em polifenóis (PJ)	Cerda et al.
Pancreatite	Selênio, L-metionina e vitaminas C e E,	Kirk et al.
Artrite reumatóide	Vitaminas A, C, E ou selênio ou sua combinação	Canter et al.
Doenças Renais	Vitamina E	Ong-ajyooth et al.
Doenças Hepáticas	Terapia antioxidante	Gabbay et al.
Diabetes Tipo I e II	Probucol e estatinas	Endo et al.

# MINERAIS



## COBRE

O cobre é um cofator essencial para uma série de enzimas envolvidas em reações metabólicas de integridade do DNA, diferenciação e divisão celular, de transporte de oxigênio e proteção antioxidante. Juntamente com o zinco, o cobre é importante cofator da enzima superóxido dismutase (Cu/Zn-SOD).

**Indicações:** O cobre é indicado para suprir as deficiências em formulações gerais e como adjuvante nos tratamentos anti-inflamatórios, hipercolesterolemia, anemias hipocrômicas, benéfico contra algumas formas de artrite reumatóide, possui potente ação antioxidante. Deste modo, explica-se o aumento do potencial terapêutico das substâncias anti-inflamatórias quando são utilizadas juntamente com o Cobre.

## MAGNÉSIO

O magnésio pode atenuar a produção de radicais livres de duas maneiras: pode inibir diretamente a produção de radicais livres ou facilitar a eliminação. Um estudo recente mostrou que o Mg inibe a redução da nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato oxidase, uma enzima que produz radical superóxido; o efeito do Mg em concentrações mais altas foi comparável a outros metais (como o cobre) que são usualmente considerados excelentes inibidores da geração de radicais livres pela redução da nicotinamida-adenina dinucleotídeo fosfato oxidase.

**Indicações:** Relaxante; Prevenção e tratamento de doenças cardíacas; Combate à fadiga neuromuscular e no stress;

## MANGANÊS

O manganês tem um papel primordial no organismo como componente de uma enzima antioxidante conhecida como superóxido dismutase (SOD), mas especificamente uma variante conhecida como superóxido dismutase de manganês (MnSOD) que é diferente da variante dependente de cobre e zinco conhecida como Cobre, zinco-superóxido dismutase (Cu, Zn-SOD); eles têm funções semelhantes, mas diferem em locais de atuação a nível celular.

Outras enzimas que o manganês é um componente conhecido incluem piruvato carboxilase e glutamina sintetase localizada no citoplasma das células gliais, onde converte o glutamato (neurotransmissor) em glutamina.

**Indicações:** É usado para suprir as deficiências dietéticas e em processos degenerativos crônicos como a degeneração de discos vertebrais. É usado também como suplemento, nos tratamentos em que há aumento na ingestão de cálcio e fosforo, uma vez que estes elementos dimi-

nuem a absorção de manganês. A ingestão de quantidades excessivas de manganês interfere na absorção do ferro, causando anemia. A intoxicação por manganês produz distúrbios psiquiátricos semelhantes a esquizofrenia, e distúrbios neurológicos semelhantes ao mal de Parkinson.

## SELÊNIO

O selênio ingerido, quer na forma orgânica quer inorgânica, é convertido pelo fígado em selenocisteína, usada na biossíntese de selenoproteínas, como a peroxidase da glutathione e a redutase da tioredoxina. Este mineral faz parte da enzima antioxidante, Glutathione peroxidase, que atua no interior da célula convertendo compostos tóxicos, peróxido de hidrogênio, em atóxicos, água e O<sub>2</sub>, resultando na redução de radicais livres. O selênio é um mineral (oligoelemento) que também está relacionado com a proteção, frente ao dano causado pelo estresse oxidativo. A literatura científica tem demonstrado que várias categorias de antioxidantes da dieta, dentre eles o selênio, podem ser efetivos em suprimir a ativação de vias pró-inflamatórias, por meio da quebração das moléculas de radicais livres.

**Indicações:** Preventivo nas alterações degenerativas do pâncreas; exerce efeito protetor, retardando o desenvolvimento do tecido cancerígeno; deficiências imunológicas; artrite reumatóide; doenças cardíacas; também protege contra os efeitos tóxicos do cádmio, mercúrio, chumbo e outros metais tóxicos formando complexos biologicamente inativos; outra característica do selênio é que aumenta a efetividade da vitamina E. A deficiência de selênio pode produzir distrofia muscular, diástese exudativa, necrose do fígado e infertilidade.

## ZINCO

É um importante cofator da enzima superóxido dismutase (Cu/ZnSOD), que participa de reações no combate aos radicais livres. Participa da síntese de proteínas que podem se ligar a metais, como o cobre, impedindo a formação de radicais livres. É cofator na absorção de vitaminas lipossolúveis além de ser um potente antioxidante. Menor concentração de zinco no organismo está associada a maior concentração de componentes pró-inflamatórios e menor capacidade de defesa imunológica além de estresse oxidativo aumentado.

**Indicações:** Aumento da imunidade, para o tratamento de disfunções do aparelho genital masculino (fertilidade e impotência), para fertilidade feminina, alcoolismo, stress, alterações oftálmicas, diabetes, tratamento de acne, alopecia, anti-inflamatório, no tratamento da artrite reumatóide, entre outros distúrbios.



# VITAMINAS ANTIOXIDANTES



## ÁCIDO ASCÓRBICO

A vitamina C (ácido ascórbico) é considerada o principal antioxidante hidrossolúvel. Esta vitamina atua na fase aquosa como um antioxidante sobre as EROs, mas não é capaz de agir nos compartimentos lipofílicos para inibir a oxidação dos lipídios. Está disponível tanto no meio intra como extracelular da maior parte dos órgãos e com envolvimento direto nas defesas antioxidantes.

A vitamina C é cofator das hidroxilases de prolina e lisina, sendo importante para a produção e manutenção do colágeno. Participa da hidroxilação da prolina, formando a hidroxiprolina. É ainda cofator da dopamina β-hidroxilase, responsável pela conversão da dopamina em norepinefrina.

**Indicações:** Tratamento da carência de ácido ascórbico, denominada de escorbuto que se manifesta através dos seguintes sintomas: cansaço, sangramentos mucosos e cutâneos, gengivites, perda de dentes, anemia, diminuição da resistência às infecções, retardo no tempo de cicatrização das feridas.

## VITAMINAS DO COMPLEXO B (SEM VITAMINA B1)

**Descrição:** As vitaminas do complexo B participam de sistemas enzimáticos essenciais para o metabolismo energético de carboidratos, proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos.

**Mecanismo de ação:** Vitaminas do complexo B são essenciais para a produção de energia celular. Um dos papéis chave das vitaminas B é servir como coenzimas primárias para o ciclo de Krebs, a via bioquímica responsável pela manutenção da produção de energia sob a forma de energia celular chamada adenosina trifosfato (ATP). Além disso, as vitaminas do complexo B, são necessárias para a metilação adequada, um processo bioquímico que ajuda a converter a homocisteína nos aminoácidos metionina e cisteína.

A metilação apropriada é crítica para suportar muitos aspectos da saúde mental e física, incluindo a regulação da expressão genética e reparo do DNA.

## VITAMINA B2 - RIBOFLAVINA

Liga-se a riboflavina hidrogenase, riboflavina quinase e riboflavina sintase. A riboflavina é a precursora de mononucleótido de flavina (FMN, riboflavina monofosfato) e flavina adenina dinucleótido (FAD). A atividade antioxidante da riboflavina é derivada principalmente de seu papel como um precursor do FAD e o papel desse cofator na produção de glutatona. A glutatona é o cofator das peroxidases de glutatona contendo selênio, entre outras coisas. As glutatona peroxidases são as principais enzimas antioxidantes.

Funcionam como transportadores de hidrogênio em reações de oxidação-redução. FMN e FAD estão fortemente ligados como grupos protéticos em flavoproteínas que medeiam a transferência de elétrons em múltiplos pontos do metabolismo intermediário. Flavocoenzimas, flavoproteínas e metaloproteínas são exemplos de substratos que usam FAD como cofator para conduzir reações. A riboflavina desempenha um papel na eritropoiese, na epinefrina e no catabolismo da norepinefrina, na gluconeogênese, na ativação da piridoxina, na conversão de folato em 5-metilteetrahydrofolato (5-MTHF) e na conversão de triptofano em niacina.

## VITAMINA B3 - NICOTINAMIDA

A nicotinamida ou niacinamida é a forma ativa da Vitamina B3, que funciona como um constituinte de duas coenzimas, nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) e nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP). Nas formas destas coenzimas, a nicotinamida funciona em muitas reações redox biológicas que ativam cerca de 200 desidrogenases essenciais ao transporte de elétrons e outras reações respiratórias celulares. NAD funciona como um portador de elétrons para a respiração intracelular, bem como um cofator para as enzimas envolvidas na oxidação (catabolismo) de gorduras, proteínas, carboidratos e álcool para produzir energia.

O NADP funciona como um doador de hidrogênio na biossíntese reductora (anabolismo), tal como na síntese de ácidos graxos e esteróides.

## VITAMINA B5 - DEXPANTENOL

O D-pantenol é um álcool biologicamente ativo análogo do ácido pantotênico, é a provitamina do ácido pantotênico.

O ácido pantotênico é utilizado na síntese da coenzima A (CoA). A coenzima A atua como um veículo do grupo acilo para formar acetil-CoA e outros compostos relacionados; esta é uma maneira de transportar átomos de carbono dentro da célula. CoA é importante no metabolismo energético para o piruvato entrar no ciclo do ácido tricarbóxico (ciclo TCA) como acetil-CoA, e para o α-cetoglutarato ser transformado em succinil-CoA no ciclo. CoA também é importante na biossíntese de muitos compostos importantes, tais como ácidos graxos, colesterol e acetilcolina.

O ácido pantotênico na forma de CoA é também necessário para a acilação e acetilação, as quais, por exemplo, estão envolvidas na transdução de sinal e na ativação e desativação de enzimas, respectivamente. Uma vez que o ácido pantotênico participa de uma ampla gama de papéis biológicos essenciais, é essencial para todas as formas de vida.

Apoiando a saúde cardiovascular. O ácido pantotênico é vital na produção saudável, transporte e degradação de lipídios. Além disso, esta vitamina B promove a produção do neurotransmissor acetilcolina.

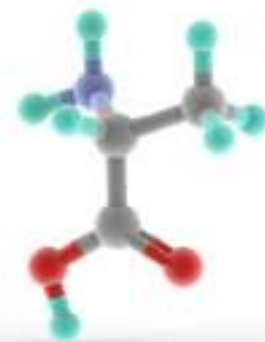
## VITAMINA B6 - PIRIDOXINA

A piridoxina é convertida em piridoxal 5-fosfato no corpo. Piridoxal 5-fosfato é uma coenzima para síntese de aminoácidos e neurotransmissores (serotonina, norepinefrina)

A vitamina B6 (piridoxina) funciona na biossíntese de proteínas estruturais do corpo e metabolismo de aminoácidos. Também desempenha um papel muito importante na transmissão nervosa, glóbulos vermelhos e síntese de prostaglandinas. Esta vitamina está envolvida na divisão celular e, portanto, desempenha um papel vital na gravidez e no bom funcionamento do sistema imunológico, membrana mucosa, pele, glóbulos vermelhos e química cerebral.

A piridoxina é necessária para a formação de hemoglobina. O PLP parece estar envolvido em mais de 100 reações enzimáticas. É necessária para a formação de compostos porfirínicos, partes essenciais da molécula de hemoglobina.

A vitamina B6 atua como cofator da enzima cistationina-β-sintase, envolvida no metabolismo da homocisteína e, conseqüentemente, com as doenças cardiovasculares, e da glutatona, um importante antioxidante. Além disso, pode inibir a agregação plaquetária e está envolvida em processos imunológicos.



# AMINOÁCIDOS E PEPTÍDEOS

## N-ACETILCISTEÍNA

N-acetilcisteína (NAC) é derivada do aminoácido contendo enxofre, cisteína. Juntamente com o ácido glutâmico e a glicina, o NAC é um precursor da glutatona (GSH), o antioxidante celular mais importante do corpo e um limpador direto de ROS que tem sido usado com sucesso em vários estudos experimentais e ensaios clínicos. N-acetilcisteína tem sido usada na prática clínica há várias décadas, onde teve efeitos benéficos na redução de muitos eventos patológicos, incluindo intoxicação por acetaminofeno, síndrome do desconforto respiratório, toxicidade por metais pesados, toxicidade induzida por quimioterapia e transtornos psiquiátricos. Além disso, o NAC foi utilizado como agente terapêutico em muitos distúrbios cardiovasculares, como cardiotoxicidade induzida pela doxorubicina, doenças isquêmicas do coração e lesão miocárdica isquêmica-reperusão.

Um estudo publicado pela Dose Response em abril de 2018 mostrou que a N-acetilcisteína tem a capacidade de reduzir o nível de NO, suprimir o nível de peroxidação lipídica da membrana miocárdica e aumentar o nível de GSH. O NAC pode ter a capacidade de proteção adicional através da regulação positiva de sistemas antioxidantes, como a superóxido dismutase ou aumentar a atividade catalica da GSH peroxidase. Esses efeitos auxiliam na redução da peroxidação lipídica e da lesão tecidual miocárdica.

**Indicação:** Tratamento da TPM; combate à depressão; redução do stress e ansiedade.

## L CARNITINA

A L-carnitina é uma substância endógena que atua como transportadora de ácidos graxos através da membrana mitocondrial interna necessária para a subsequente produção de beta-oxidação e ATP. Além de seu papel importante no metabolismo de lipídios, a L-carnitina também é um antioxidante potente (depurador de radicais livres) e, portanto, pode proteger os tecidos dos danos oxidativos. Em uma revisão abordando descobertas recentes obtidas de pacientes com algumas doença neurometabólica hereditária mostrou que a L-carnitina pode estar envolvida na redução do dano oxidativo observado nesses distúrbios. Para algumas destas doenças, podem ocorrer concentrações reduzidas de L-carnitina devido à combinação deste composto com os metabólitos tóxicos acumulados, especialmente ácidos orgânicos, ou como resultado de dietas com restrição proteica. Assim, a suplementação de L-carnitina pode ser útil não apenas para prevenir a deficiência tecidual desse elemento, mas também para evitar danos oxidativos secundários ao aumento da produção de espécies reativas nessas doenças. Considerando a capacidade da L-carnitina de atravessar facilmente a barreira hematoencefálica, a suplementação de L-carnitina também pode ser benéfica na prevenção de danos neurológicos derivados de lesão oxidativa.

**Indicações:** Coadjuvante no tratamento da obesidade, aumento do rendimento muscular

## L GLICINA

A glicina é um aminoácido necessário para a síntese de proteínas, especialmente a síntese de colágeno, e a biossíntese de heme, creatina, glutatona e purinas. A glicina também funciona como um neurotransmissor inibitório e excitatório, funciona como uma molécula de sinalização no sistema imunológico, é necessária para o funcionamento adequado de algumas enzimas e desempenha um papel na digestão e absorção lipídica

Evidências em humanos sugerem que a escassez de glicina também afeta o status da glutatona. A glutatona é criada a partir dos aminoácidos: glutamato, cisteína e glicina. O glutamato e a cisteína se combinam para formar a gama-glutamilcisteína, que então se combina com a glicina para formar a glutatona. Pessoas com defeitos genéticos, nesta última etapa, mostram níveis aumentados de 5-oxoprolina urinária (ácido piroglutâmico). Concentrações urinárias aumentadas de 5-oxoprolina também foram encontradas após a depleção do pool de glicina do corpo com ácido benzóico e depois de

alimentar adultos saudáveis com uma dieta livre de glicina. Por outro lado, a suplementação de glicina tem mostrado reduzir as concentrações urinárias de 5-oxoprolina e aumentar o status da glutatona. Esses estudos demonstram coletivamente que a produção e a disponibilidade da glutatona são sensíveis ao status da glicina e podem ser menos que ideais em circunstâncias de disponibilidade limitada de glicina. Uma escassez crônica de glicina poderia, portanto, ter implicações de longo prazo para a exposição do corpo ao estresse oxidativo.

**Indicações:** Auxiliar em transtornos como depressão, ansiedade, falta de atenção e hiperatividade, antioxidante, melhora da qualidade e na duração do sono, melhora a resistência à insulina.

## L-GLUTATONA

A L-Glutatona, também conhecida pela sigla GSH, é um tripeptídeo produzido pelo fígado formado pelos aminoácidos ácido glutâmico, cisteína e glicina. Este peptídeo é solúvel em água, um potente agente redutor, auxilia na inativação de compostos oxidantes, que possuem o poder de deterioração das células.

A L-Glutatona catalisa glutatona S-transferases (GST) e glutatona peroxidases (GPx). Assim, desempenhando um papel na desintoxicação através da eliminação de moléculas eletrofílicas tóxicas e peróxidos reativos. Glutathione desempenha um papel crucial no sistema de desintoxicação, na biotransformação e eliminação de xenobióticos e na defesa das células contra o estresse oxidativo.

Além de seu papel de desintoxicação é importante para uma variedade de reações celulares essenciais. Sua presença no sistema de glicólise, é fundamental para a redução de nucleotídeos de DNA e RNA. A glutatona é também um constituinte na regulação da expressão de proteínas e de genes, as reações de troca incluindo as proporções tiol a dissulfureto envolvem a glutatona.

**Mecanismo de Ação:** A L-Glutathione é usado como substrato pela glutatona peroxidase, na eliminação de peróxido de hidrogênio. A L-glutathione também ajuda a manter os estados reduzidos dos grupos sulfidríla nas proteínas, incluindo a hemoglobina. O GSH reduz a forma oxidada da vitamina C, que assim pode atuar, mantendo a vitamina E na sua forma reduzida e funcional. O GSH pode através da glutatona transferase, detoxificar aldeídos reativos, que são gerados durante a peroxidação lipídica.

**Indicação:** Tratamento preventivo do envelhecimento; Antioxidante; Hepatoproteção.

## L TAURINA

A taurina é um ácido orgânico que atua como um estabilizador lipídico / membrana no corpo e pode auxiliar vários sistemas de defesa anti-oxidante.

A taurina é investigada por suas interações com a testosterona, por ser o aminoácido livre mais proeminente localizado nos testículos dos machos. Foi detectado em células de Leydig, células endoteliais vasculares e outras células intersticiais de testículos, células epiteliais dos ductos eferentes por métodos imuno-histoquímicos. Nos testículos, a taurina atua principalmente como um composto anti-oxidante e protege os testículos e estruturas localizadas do estresse oxidativo. Isso parece atenuar reduções de testosterona de outros agentes que podem reduzir a testosterona via pró-oxidação, e isso foi demonstrado com nicotina, arsênio, cádmio e doxorubicina..

A taurina possui alguns mecanismos, potencialmente associados à sinalização de GABA e BDNF, sugerindo que ela pode ter propriedades antidepressivas. É possível que esse efeito antidepressivo seja mais relevante em diabéticos.

**Indicações:** Antioxidante; está sendo fortemente pesquisado como um composto anti-diabético devido a suas ações em órgãos do corpo que mais preocupam os diabéticos (rins, olhos, saúde nervosa), bem como no controle do açúcar no sangue, reduzindo algumas formas de resistência à insulina.

# COENZIMAS ANTIOXIDANTES



## ÁCIDO LIPÓICO

O ácido alfa-lipóico (ALA) é um composto mitocondrial altamente envolvido no metabolismo energético. É uma coenzima antioxidante muito eficaz, pois além de combater os radicais livres, regenera os antioxidantes oxidados.

**Mecanismo de ação:** O Ácido Alfa Lipóico é prontamente reduzido a ácido dihidrolipóico. Este, por sua vez, é capaz de varrer uma ampla variedade de espécies reativas do oxigênio tais como os radicais hidroxila, superóxido, peroxila, oxigênio singlet e óxido nítrico. Além disso, o ácido dihidrolipóico prolonga a atividade das vitaminas E e C, regenerando o ascorbato de seu radical ascorbil, que por sua vez pode regenerar o tocoferol de seu radical tocoferil. Desta forma, estas vitaminas que são antioxidantes por si mesmas, atuam em sinergismo reparando-se mutuamente.

**Indicações Terapêuticas:** ALA é um potente composto antioxidante sendo indicado como anti-envelhecimento, protege contra doenças cardíacas, doenças do fígado, diabetes e declínio neurológico associados ao envelhecimento.

Estudos revelam que células suplementadas com Ácido Alfa Lipóico aumentam seu conteúdo de glutatona; o ácido dihidrolipóico e o Ácido Alfa Lipóico protegem as proteínas, segundo demonstrado em testes com fumantes nos quais observou-se a tioração do ácido dihidrolipóico, enquanto o Ácido Alfa Lipóico bloqueia a glicação da albumina incubada em altas doses de glicose, provavelmente por ligação aos sítios hidrofóbicos. O Ácido Alfa Lipóico também é útil nas complicações diabéticas, incluindo os danos neurológicos e a catarata. Neste último caso, sabe-se

que esta pode ser causada por competição entre o dihidro ascorbato e a glicose para transporte da membrana. Assim, o Ácido Alfa Lipóico, que prontamente entra na célula, pode regenerar o ascorbato e o tocoferol e manter os níveis de glutatona, sendo assim um poderoso tratamento preventivo.

## PQQ

A Pirroloquinolina quinona (PQQ) é uma quinona tricíclica que funciona como uma coenzima em várias reações óxido-redução bacterianas. É um nutriente essencial que o organismo não pode sintetizar, sendo um cofator de reações de óxi-redução, atuando como um potente antioxidante, com capacidade de neutralizar os radicais livres superóxidos e hidróxidos, resultando na redução do envelhecimento celular precoce, tendo como consequência a promoção do envelhecimento saudável. Melhora as funções cognitivas, promove a proteção mitocondrial, possui propriedades antioxidantes, protege o sistema imunológico e neurológico. Além disso, estudos mostram que o PQQ aumenta fatores de crescimento e contribui para a biogênese mitocondrial. Estudos mostram que PQQ pode melhorar a função cognitiva, qualidade do sono, alívio da fadiga mental e humor positivo. Outros estudos mostram que PQQ tem influência positiva sobre as funções cerebrais, melhorando a memória e atenção em idosos saudáveis.

**Indicações:** Envelhecimento saudável, Melhora da memória e função cognitiva, Melhora do sistema imunológico, Proteção cardiovascular, Melhora da qualidade de vida de pacientes com Parkinson.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bhattacharyya, Asima; Chattopadhyay, Ranajoy; Mitra, Sankar; Crowe, Sheila E. Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev*; 94(2): 329-54, 2014 Apr.
- Martelli, F.; Nunes, FMF. Radicais livres: em busca do equilíbrio. *Cienc. Cult.* vol.66 no. 3 São Paulo Sept. 2014.
- Schneider, C. D.; Oliveira, A. R. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. *Rev Bras Med Esporte* Vol. 10, Nº 4 – Jul/Ago, 2004.
- Barbosa, B. F.; Costa, N. M. B.; Alfenas, R. C. G.; Paula, S. O.; Minim, V. P. R.; Bressan, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. *Rev. Nutr.* vol.23 no.4 Campinas July/Aug. 2010
- Sheng, Y.; Abreu, Y. A.; Cabelli, D. E.; Maroney, M. J.; Miller, A. F.; Teixeira, M.; Valentine, J. S. Superóxido dismutase e superóxido redutase. *Rev. Chem.* 2014 9 de abril; 114 (7): 3854-3918.
- Maffra, D.; Abdalla D. S. P.; Cozzolino, S. M. F. Peroxidação Lipídica em Pacientes com Doença Renal Crônica. *Rev. Nutr., Campinas*, 12(3): 205-212, set./dez., 1999.
- Luz, H. K. M. et al. Papel de agentes oxidantes na criopreservação de células germinativas e embriões. *Acta Scientiae Veterinariae*, 2011. (39)2: 956.
- Pôrto, W. G. Radicais Livres e Neurodegeneração. Entendimento Fisiológico: Base Para Nova Terapia? *Rev. Neurociências* 9(2): 70-76, 2001.
- Silva, C. T.; Jasiulionis, M. G. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer *Cienc. Cult.* vol.66 no.1 São Paulo 2014
- Gottlieb, M. G. V. et al. Estresse Oxidativo como fator de risco cardiometabólico emergente. *Scientia Medica (Porto Alegre)* 2010; volume 20, número 3, p. 243-249.
- Oliveira, V. P., Espechit, A. C. R. Flavanóides e Doenças Cardiovasculares: Ação Antioxidante. *Rev Med Minas Gerais* 2006; 16(4): 234-8.
- Elbaky, N. A. A.; El-Orabi, N. F.; Fadda, M. M.; Abd-Elkader, O. H.; Ali, H. M. Role of N-Acetylcysteine and Coenzyme Q10 in the Amelioration of Myocardial Energy Expenditure and Oxidative Stress, Induced by Carbon Tetrachloride Intoxication in Rats. Dose Response. 2018 Jul-Sep; 16(3): 1559325818790158.
- Roussel, A. M.; Favier, I. H.; Waters, R. S.; Osman, M.; Fernholz, K.; Anderson, R. A. EDTA Chelation Therapy, without Added Vitamin C, Decreases Oxidative DNA Damage and Lipid Peroxidation. *Alternative Medicine Review* Volume 14, Number 1 2009.
- García, L.; DeJong, S. C.; Martin Sean, Smith, R.; Buettner, G.; Kerber, R. Magnesium reduces free radicals in an in vivo coronary occlusion-reperfusion model. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 32, Issue 2, August 1998, Pages 536-539.
- Literatura do fornecedor Infinity Pharma.
- Mehta, Shalini Kapoor, Gowder, Sivakumar Joghitha; Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress. Submitted: October 22nd 2015 Reviewed: October 30th 2015 DOI: 10.5772/61884
- BIEWENGA, G.; HAENEM, G. R. M. M.; BAST, A. The pharmacology of the antioxidante lipoico acid. *General Pharmacology, [S.l.]*, v29, n3, p315 – 331, 1997
- He K, Nukada H, Urakami T, Murphy MP. Antioxidant and pro-oxidant properties of pyrroloquinoline quinone (PQQ): implications for its function in biological systems. *Biochemical Pharmacology*. 2003; 65:67-74.
- T, Khan MB, Hoda MN, Yousof S, Ahmad M, Ansari MA, Ahmad AS, Islam F. Coenzyme Q10 modulates cognitive impairment against intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. *Behav Brain Res*. 2006; 15; 171(1): 9-16.
- Liu J. The effects and mechanisms of mitochondrial nutrient alpha-lipoic acid on improving age associated mitochondrial and cognitive dysfunction: an overview. *Neurochem Res*. 2008; (33(1)): 194-203.
- Ribas GS, Vargas CR, Wajner M.L.-carnitine supplementation as a potential antioxidant therapy for inherited neurometabolic disorders. *Gene*. 2014 Jan 10;533(2):469-76. doi: 10.1016/j.gene.2013.10.017. Epub 2013 Oct 19.
- Mayatepek E. 5-Oxoprolinuria in patients with and without defects in the gamma-glutamyl cycle. *Eur J Pediatr*. (1999)
- Ruíz, Karina. Nutracêuticos na prática: terapias baseadas em evidências. Inedita. Instituto Educacional de Desenvolvimento de trabalhos Científicos e Associados, 2012..



**fiale**  
LABORATÓRIO DE ESTERES E NIFAVES

Rua João Bettga, 1865, Portão  
81070-001 - Curitiba / Paraná / Brasil  
Fone: 55 41 3090-1616  
[www.fiale.com.br](http://www.fiale.com.br)

