

Informe
Científico



 Valena®

NEURAVENA® FRUTAROM / ISRAEL

Neuravena® (Frutarom/Israel)

Aumento da performance cognitiva na memória recente e tardia

Nome Científico: *Avena sativa L.*

O sistema cognitivo é o responsável pelo processo da aquisição de informações e desenvolvimento do conhecimento que se dá através da percepção, da atenção, memória, raciocínio, imaginação, pensamento e linguagem. Dessa forma, a manutenção da função cognitiva, principalmente em situações de estresse, torna-se cada vez mais essencial para gerenciar os diferentes desafios do cotidiano.

Evidências recentes sugerem que as deficiências cognitivas relacionadas ao estresse envolvendo a memória estão provavelmente relacionadas com alterações no hipocampo. Nessas situações de estresse, outras alterações também são esperadas, como baixa concentração de dopamina e adenosina monofosfato ciclíca (cAMP) no cérebro, favorecendo disfunções no sistema nervoso central (SNC) e diminuição do fluxo sanguíneo no cérebro. Essas alterações estão diretamente relacionadas com o processamento mais eficiente de informações.

O envelhecimento também ocasiona alterações fisiológicas no cérebro, porém as alterações citadas não são apenas relacionadas à idade, mas também ao estilo de vida que alguns adultos jovens a partir dos 20 anos possuem. Fatores e hábitos individuais determinam diversas características, podendo influenciar até na cognição e seus aspectos (memória, atenção e outras funções executivas).

Sabemos também que não é somente o estresse o fator do déficit cognitivo. Abaixo ilustra-se algum dos fatores que podem influenciar neste déficit em todas as idades.



Fatores que podem influenciar na deficiência Cognitiva.



Definição do ativo

Neuravena® é o extrato da parte aérea de uma variedade específica de aveia verde silvestre, cultivada em condições controladas, plantadas no outono e colhidas um pouco antes do florescer total na primavera. É composto por potentes bioativos, como avenantramidas, saponinas e flavonoides (vitexina e isovitexina), os quais garantem a melhora na concentração, desempenho da memória, aptidão mental e performance cognitiva principalmente em situações de estresse.

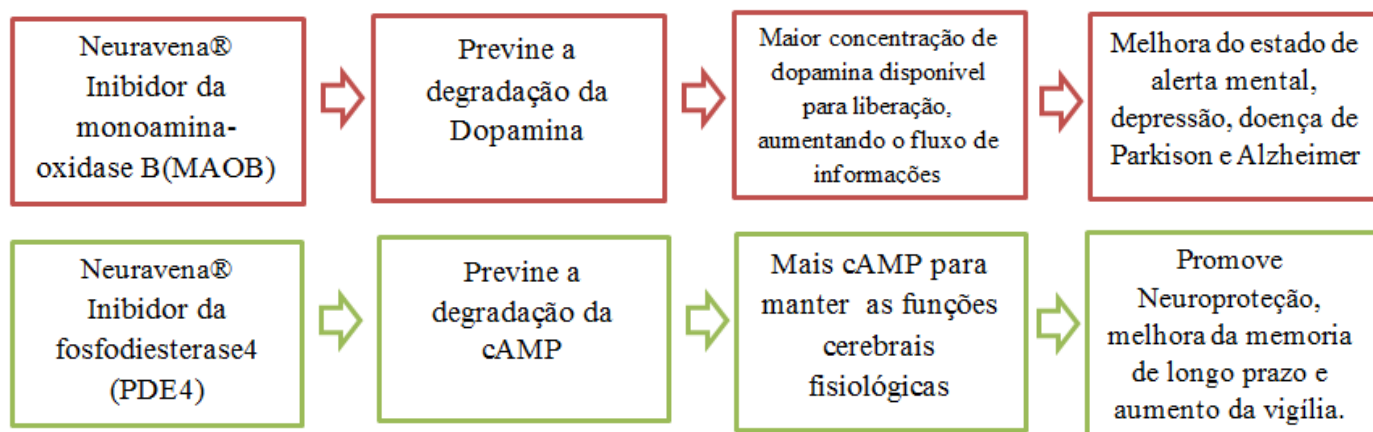


Mecanismo de ação

Neuravena® combina dois diferentes mecanismos que melhoram a saúde mental e possui também ações exclusivas devido às variedades de bioativos na sua composição.

Ações:

- ✓ Inibidora da monoamina-oxidase B (MAOB)
- ✓ Inibidora da fosfodiesterase 4 (PDE4)



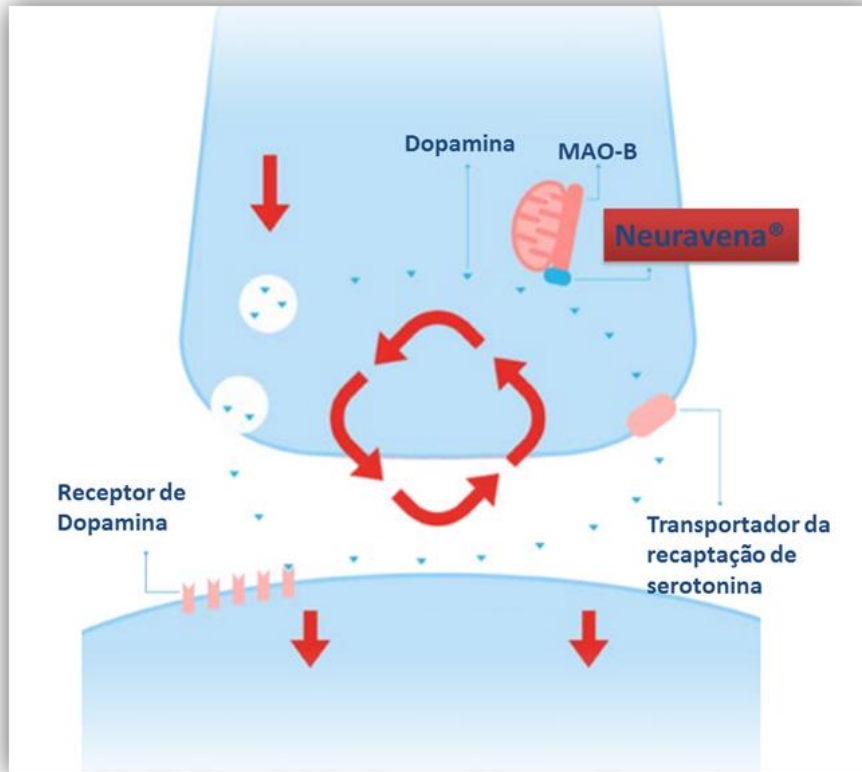
Mecanismos de ação de **Neuravena®**

MAO-B é uma enzima mitocondrial envolvida na degradação de aminas biogênicas, preferencialmente dopamina, feniletilamina e benzilamina. O inibidor da MAO-B promove o aumento dos níveis de dopamina que são associados a um melhor desempenho cognitivo.

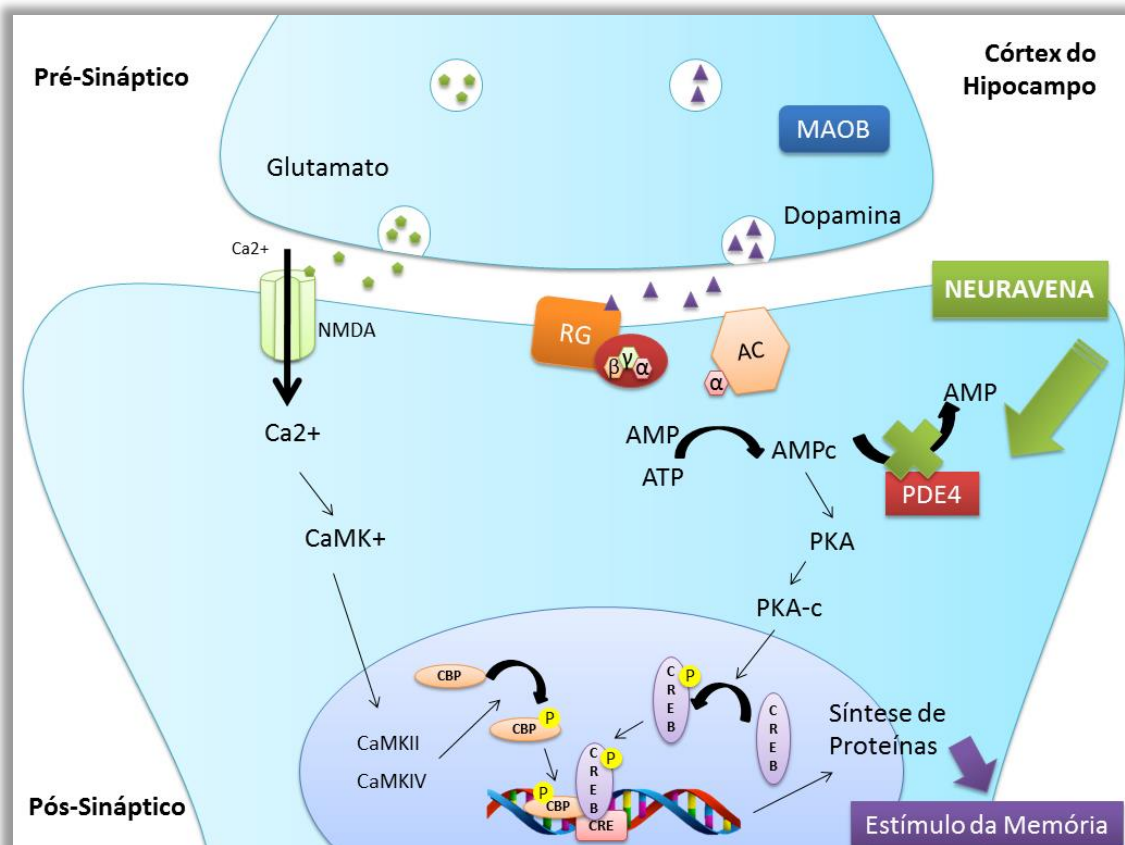
As fosfodiesterases (PDE) são enzimas que hidrolisam os nucleotídeos cíclicos; adenosina-3,5-monofosfato cíclico (AMPC) e guanosina-3,5-monofosfato cíclico (GMPC), para 5' monofosfato nucleotídeos inativos, 5'AMP e 5'GMP, respectivamente. PDE4 é uma fosfodiesterase específica de AMPC, que é codificada por 4 genes como PDE4A, PDE4B, PDE4C e PDE4D. Cada gene com importantes funções nos neurotransmissores e ação vasodilatadora no sistema nervoso central, que promovem vasodilatação nos vasos sanguíneos cerebrais, melhorando assim as funções cognitivas.

O resultado da inibição da degradação de neurotransmissores pela MAOB e do segundo mensageiro AMPC favorecem várias ações, que vão desde o aumento da

função dopaminérgica à vasodilatação cerebral, muito importantes para a função cognitiva, memória e humor.



Mecanismo de ação de **Neuravena®** na inibição da MAO-B



Cascata do cAMP – Inibição do PDE4 pelo **Neuravena®**

A consolidação da memória se dá através da transmissão sináptica de alguns neurotransmissores os quais, ao interagirem com receptores de membrana das células pós-sinápticas, ativam vias de transdução para a síntese de proteínas específicas para o armazenamento da memória de curto e longo prazo.

Neurotransmissores dopaminérgicos ativam receptores acoplados à proteína G (RG) nas células pós-sinápticas. A porção alfa da proteína G liga-se à Adenil ciclase (AC), enzima responsável por converter AMP (adenosina monofosfato) em AMPc (adenosina monofosfato cíclica). Essa conversão ativa uma cascata de fosforilação levando a produção de determinadas proteínas.

O AMPc ativa a proteína quinase A (PKA) que fosforilada, apresenta-se com sua unidade catalítica livre (PKA-c). O PKA-c é responsável, então por fosforilar a proteína CREB (Proteína de ligação a elemento responsiva a AMP) que, quando fosforilada na região da Ser 133, forma um complexo com seu cofator CBP e liga-se ao CRE (elemento de resposta ao AMPc) presente no DNA aumentando a iniciação da transcrição de proteínas responsáveis pelo estímulo da memória. (Saura & Valero, 2011; Brady & Siegel 2012).

O PDE4 é a enzima responsável pela hidrólise do AMPc em AMP, mantendo a homeostase da célula. Em situações de pouco estímulo das células pós-sinápticas para a conversão do AMP em AMPc, a consolidação da memória é comprometida. Dessa forma, um inibidor de PDE4 pode ser eficiente na melhora do estímulo da memória, uma vez que esta enzima inibida, leva a um aumento da concentração de AMPc na célula e conseqüentemente um aumento da via de sinalização responsável pela síntese de proteínas específicas para o armazenamento da memória.

É interessante notar que há mais vias envolvidas na formação da memória. Outra via que é simultaneamente importante para a produção das proteínas da memória é a entrada de Íons Cálcio. O glutamato é importante para a abertura de canais iônicos possibilitando a entrada de íons de cálcio (Ca^{2+}) na célula pós-sináptica. O cálcio também tem importante função na consolidação da memória, pois é ele quem ativa na célula a calmodulina quinase ($CaMK^+$) formando CaMKII e CaMKIV. Esta última é responsável por fosforilar e ativar CBP (cofator de CREB), possibilitando sua complexação com CREB e, conseqüentemente, ativação de CRE.

Avenantramidas	- Auxilia na melhora do óxido nítrico (NO) em células do músculo liso da aorta humana e suprime citocinas inflamatórias por inibir a ativação do fator de transcrição nuclear kappa B (NF-kB), os dois mecanismos podem provocar vasodilatação nas artérias cerebrais.
Flavonoides	- Integram e modulam a atividade de uma série de vias de sinalização celular e transdução, incluindo interações com receptores, diversas proteínas-quinases neuronais e glias e cascatas de sinalização de lipídeo-quinases. - Controlam a transcrição gênica e respostas celulares (como proliferação, apoptose, síntese de crescimento) - Aumenta o fluxo sanguíneo e modula os neurotransmissores

Saponinas Triterpeno	<ul style="list-style-type: none">- Modula neurotransmissores por interação direta com os receptores e via de inibição de enzimas que catalisam a oxidação ou hidrólise dos neurotransmissores.- Efeito adaptogênico (semelhança estrutural aos hormônios estradiol e glucocorticóides)
-----------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

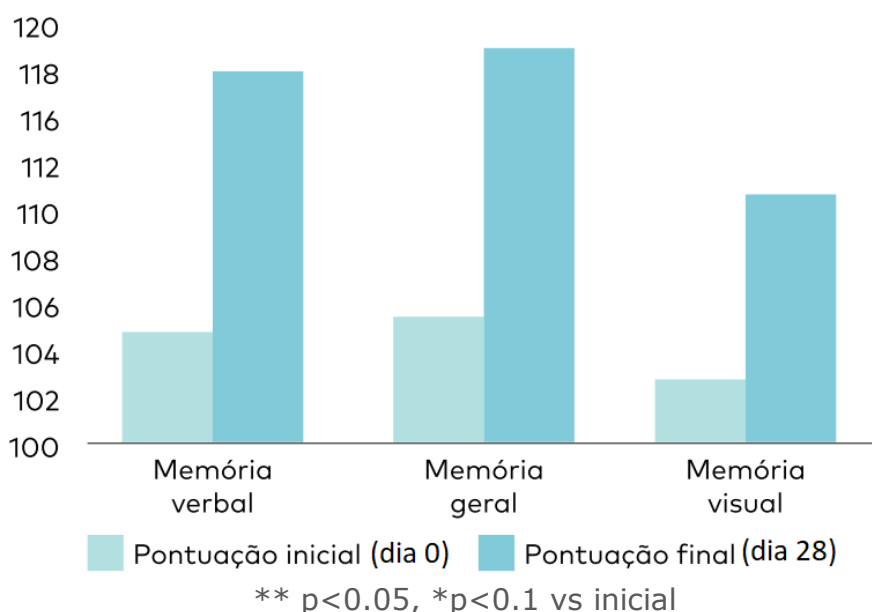
Redução da compulsão por alimentos salgados e café

É comum a relação entre o aumento da ansiedade e falta de concentração nas situações de compulsões por alimentos e café. Através da modulação da MAO-B o **Neuravena**® modula a dopamina, e a normalização dos níveis de dopamina promove o estado de alerta e atenção, contribuindo para a diminuição da compulsão por alimentos salgados e café.

Estudos IN VIVO

Eficácia de **Neuravena**® na função cognitiva de fumantes saudáveis (Fujii, F. et al, 2008)

Estudo avalia os efeitos na memória de 900mg de **Neuravena**® durante 28 dias em 8 voluntários homens fumantes saudáveis com média de idade 32.5 ± 3.9 anos. Foram avaliadas diferentes funções da memória: memória verbal, visual e geral, através da escala de memória de Wechsler revisada (WMS-R). O estudo foi realizado para investigar a ideia de que fumar aumenta o risco de redução da memória e da cognição em pessoas na meia idade.



Eficácia de **Neuravena**® na performance da memória

Resultados: **Neuravena**® melhorou significativamente a memória geral em 11,3%, verbal em 11,7% e visual em 7,7%.

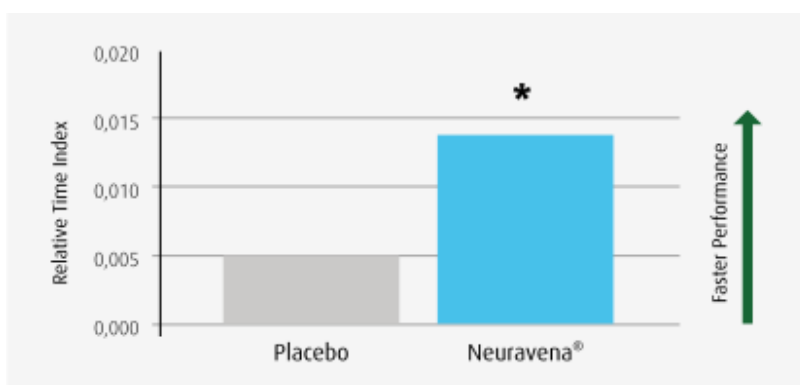
Neuravena® melhora a função cognitiva em adultos saudáveis (Kennedy, D.O. et al. 2015)

Estudo placebo controlado, duplo cego e randomizado analisou a ingestão de 800mg de **Neuravena**® na performance da cognição com avaliações entre os principais domínios cognitivos como funcionamento global (rapidez e precisão), atenção, memória de trabalho, memória episódica e função executiva. Participaram 42 voluntários homens adultos saudáveis (média das idades = 58,9 anos) que auto relataram idade associada com a diminuição da cognição.

Velocidade no desempenho global

A "velocidade do desempenho" é um resultado global no tempo de reação calculado a partir de todas as tarefas cronometradas dentro da bateria de testes.

Velocidade no desempenho global



* $p < 0.05$, significativa diferença entre os grupos com base na análise estatística, $n = 40$

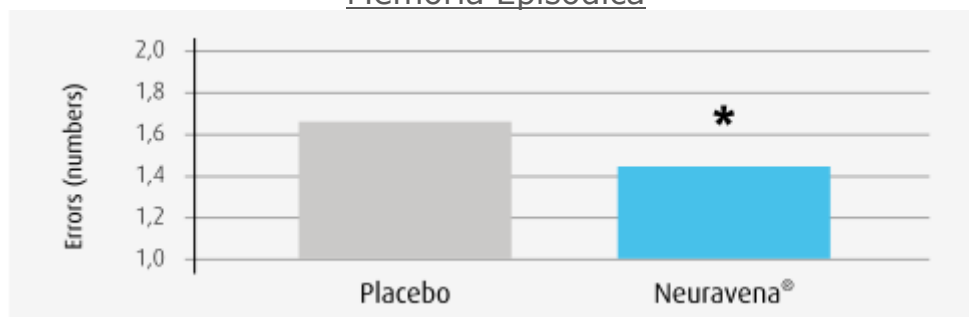
Aumento da performance cognitiva

Resultados: A Análise desta medida global mostrou que os participantes que administraram 800mg de **Neuravena**® demonstraram uma performance mais rápida na velocidade de desempenho.

Memória Episódica

Para esta avaliação os voluntários estudaram uma lista de palavras e imediatamente foram solicitados a lembrar das palavras. Após um período curto de distração foram solicitados novamente a lembrar das palavras.

Memória Episódica

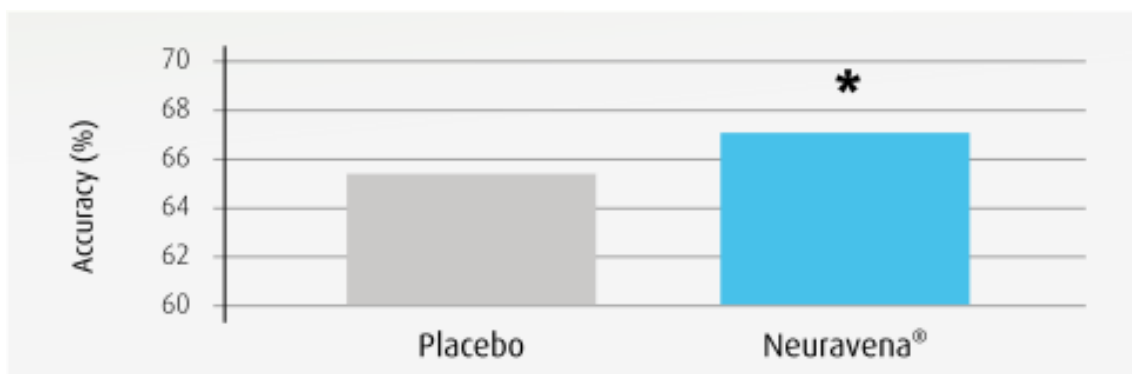


* $p < 0,05$, diferenças significativas entre os grupos com base na análise estatística, $n = 38$
Análise da recordação tardia dos voluntários

Resultados: Foi verificado um efeito significativo do número de erros cometidos durante a análise das palavras recordadas tardias (após período curto de distração). **Neuravena**[®] resultou em um número significativamente menor de erros em comparação com placebo.

Memória de trabalho - Corsi Blocks

Este teste é um modelo bem conhecido para a avaliação da extensão da memória espacial dos indivíduos. Nesta avaliação, um conjunto de até nove blocos idênticos espacialmente separados mudam de cor, um por um, numa sequência variável. O voluntário necessita reproduzir a sequência na mesma ordem como foi originalmente apresentada.



* $p < 0,05$, diferenças significativas entre os grupos com base em análise estatística, $n = 42$
Análise do teste de Corsi Blocks

Resultados: Os voluntários que foram suplementados com **Neuravena**[®] demonstraram maior exatidão na reprodução da sequência original de blocos no teste de Corsi Blocks em comparação com o placebo.

Resultados gerais

O estudo demonstra que a ingestão de uma dose de 800 mg de **Neuravena**[®] por adultos saudáveis apresentando declínio cognitivo associado com a idade promove diferentes benefícios relacionados a função cognitiva.

Neuravena[®] melhora o desempenho no teste Stroop (TCPS) em adultos com 50 anos ou mais (Berry, Narelle M. et al, 2011)

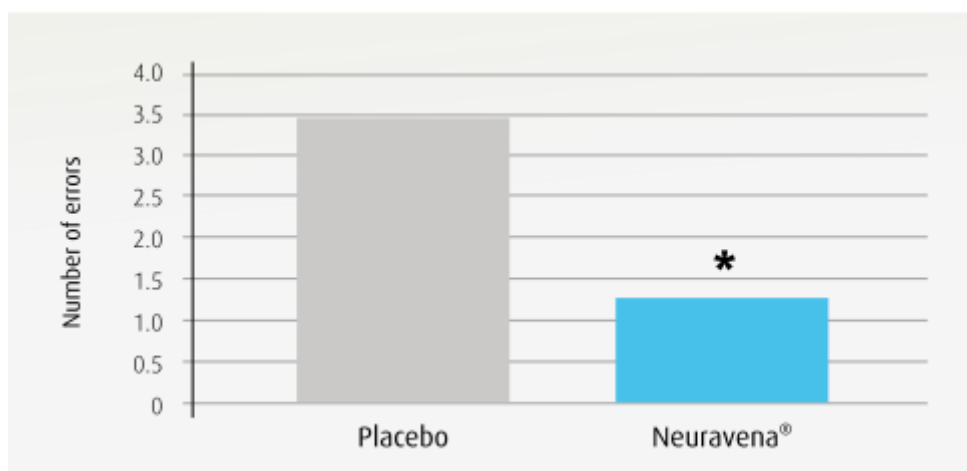
O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos da suplementação de 1.600 mg de **Neuravena**[®] na concentração, foco e atenção, utilizando o teste de Stroop. Para isso, 36 voluntários adultos (22 mulheres e 14 homens, média de idades = $67 \pm 8,6$ anos) com baixa função cognitiva foram avaliados no teste de Stroop.

O teste de Stroop é um teste cognitivo válido e confiável amplamente utilizado na neuropsicologia. Ele é utilizado para mensurar a atenção, flexibilidade cognitiva, velocidade de processamento (avalia as funções executivas). Neste teste os participantes são solicitados a nomear as cores das palavras impressas em uma folha com diferentes cores de tintas, sem ler as palavras.

BLUE	RED	YELLOW	ORANGE
GREEN	BLUE	PURPLE	RED
PURPLE	YELLOW	RED	BLUE
ORANGE	BLUE	YELLOW	RED
RED	GREEN	ORANGE	BLUE
PURPLE	YELLOW	BLUE	ORANGE

Modelo da folha no teste de *Stroop*

A maioria das pessoas costuma falar o nome que a palavra representa, porque a tarefa de leitura de palavras é mais fácil do que a tarefa de nomear a cor da tinta que a palavra está escrita.



* Diferença estatisticamente significativa em relação ao placebo ($p < 0,05$).
Erros na nomeação das cores no teste de Stroop

Resultados: A suplementação com **Neuravena®** reduziu o número de erros cometidos durante a nomeação de cor. O número de erros cometidos durante a nomeação de cores do teste de *Stroop* representa falhas na atenção, concentração e foco na realização de tarefas.

A suplementação aguda com **Neuravena®** melhora significativamente a resposta no teste *Stroop* em voluntários com baixa função cognitiva, evidenciando os benefícios na melhora da atenção, concentração e na capacidade de manter o foco em adultos mais velhos com níveis diferentes de estado cognitivo.

Benefícios

- Auxilia na melhora da aptidão mental ao longo do dia
- Estimula a memória recente e tardia

- Contribui para a melhora do desempenho cognitivo em situações estressantes
- Auxilia na melhora da atenção, concentração e agilidade
- Contribui para o aumento da performance mental e redução do cansaço
- Contribui para uma mente mais ativa
- Melhora a qualidade do sono
- Diminui a irritabilidade
- Contribui para reduzir a compulsão por alimentos salgados e café

Indicações e Aplicações

Neuravena[®] é indicado em todas as situações nas quais se deseja melhora na cognição e aumento da performance mental, incluindo situações de transtornos cognitivos (principalmente déficits na memória e dificuldade de concentração).

Pode ser dispensado em cápsulas e sachê.

Dosagem usual

- Crianças de 6 a 10 anos: 100mg a 300 mg ao dia
- Adolescentes de 11 a 16 anos: 100mg a 500 mg ao dia
- Acima de 16 anos: 100mg a 600 mg ao dia

Recomendações Farmacotécnicas

Neuravena[®] é um ativo higroscópico e, assim sendo, deve ser armazenado em embalagem bem fechada, ao abrigo da luz e umidade, além de ser manipulado com a adição de excipientes específicos e, no caso de cidades muito úmidas, em cápsulas vegetais.

É estável em temperaturas até 40°C.

Propriedades

- Aspecto: Pó
- Coloração: Marrom claro
- Solubilidade: 1 parte de **Neuravena**[®] é solúvel entre 10 a 30 partes de água

Certificados e Premiações

- Foi premiado como o ingrediente do ano de 2018 na European Cognitive Health pela empresa Frost & Sullivan.



- Não contém nenhum constituinte de origem bovina ou animal, por isso é inofensivo em relação à BSE (encefalopatia espongiforme bovina) e TSE (encefalopatias espongiformes transmissíveis).
- Não contém alérgenos descritos no anexo II da resolução EU 1169/2011.

**BSE
FREE**



Sugestões de Formulações

AUMENTO DA PERFORMANCE COGNITIVA NA MEMÓRIA RECENTE E TARDIA

Neuravena®	200 mg
Dimpless®	10 mg
Fosfatidilseriena	200mg
<i>Rhodiola rosea</i> (5% de Rosavin)	100 mg

Administrar 1 dose ao dia pela manhã.

MELHORA DA COGNIÇÃO

Neuravena®	200mg
Dimpless®	10mg
Fosfatidilserina	200 mg
Vitamina D	1000 UI

Administrar 1 dose ao dia juntamente com a primeira refeição.

MELHORA COGNITIVA E ATIVAÇÃO DA MENTE

Neuravena®	200 mg
Dimpless®	10 mg

Administrar 1 dose ao dia.

MELHORA DA COGNIÇÃO E IRRITABILIDADE CAUSADAS POR ESTRESSE

Neuravena®	100mg
Dimpless®	5mg
Serenzo™	125mg
L-Theanina	150 mg

Administrar 1 dose após o café da manhã e à noite.

MELHORA DA COGNIÇÃO E REDUÇÃO DA IRRITABILIDADE

Neuravena®	100 mg
Serenzo™	125 mg
Dimpless®	10 mg
Extrato de Chá Verde (EGCG 98%)	50 mg

Administrar 1 dose, 2 vezes ao dia.

MELHORA DA QUALIDADE DO SONO

Neuravena®	100mg
Dimpless®	10mg
Saffrin®	90mg

Administrar 1 dose ao dia.

REDUÇÃO DA COMPULSÃO POR CAFÉ E ALIMENTOS SALGADOS

Modulação Dopaminérgica

Neuravena®	100 mg
Saffrin®	70 mg
<i>Mucuna pruriens</i>	150 mg

Administrar 1 dose pela manhã e no final da tarde.

As formulações apresentadas são apenas sugestões e requerem testes preliminares. A Galena se exime de qualquer responsabilidade quanto a problemas que, eventualmente, possam ocorrer pela não realização de testes complementares com produtos finais.

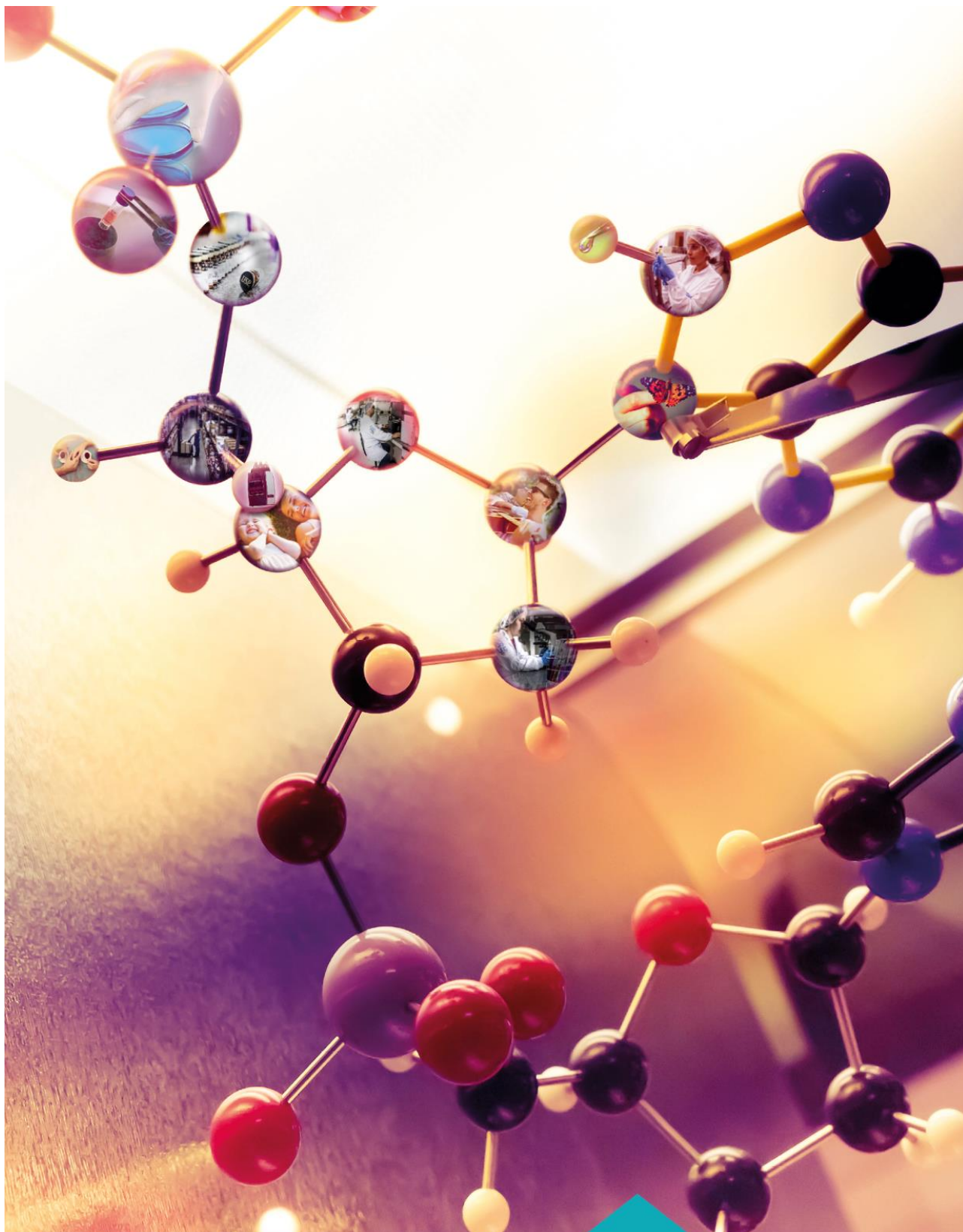
Referências Bibliográficas

- Literatura do Fabricante (Frutarom/Israel)
- Anexo II da resolução EU 1169/2011, disponível em (acesso em 30/10/18): <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011R1169&from=EN>

- BERRY, Narelle M. et al. Acute effects of an Avena sativa herb extract on responses to the stroop color-word test. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, v. 17, n. 7, p. 635-637, 2011.
- BRADY, Scott T.; SIEGEL, George J. Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular and Medical Neurobiology. Academic Press, 8ª Edição p. 484, 2012.
- DIMPFEL, Wilfried; STORNI, Charlotte; VERBRUGGEN, Marian. Ingested oat herb extract (Avena sativa) changes EEG spectral frequencies in healthy subjects. The Journal of Alternative and Complementary Medicine, v. 17, n. 5, p. 427-434, 2011.
- Fujii, F *et al* (2008). Pilot study of the standardized oats herb extract for smoking reduction. Pharmacometrics 75 (3/4): 47-53
- KENNEDY, David O. et al. Acute effects of a wild green-oat (Avena sativa) extract on cognitive function in middle-aged adults: A double-blind, placebo-controlled, within-subjects trial. Nutritional neuroscience, p. 1-17, 2015.
- MOZOLIC, Jennifer L.; HAYASKA, Satoru; LAURIENTI, Paul J. A cognitive training intervention increases resting cerebral blood flow in healthy older adults. Frontiers in human neuroscience, v. 4, p. 16, 2010.
- SAURA, Carlos A.; VALERO, Jorge The role of CREB signaling in Alzheimer's disease and other cognitive disorders. Rev. Neurosci, v. 22(2), p. 153, 2011
- WONG, Rachel HX et al. Chronic effects of a wild green oat extract supplementation on cognitive performance in older adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. Nutrients, v. 4, n. 5, p. 331-342, 2012.

Propaganda exclusiva para profissionais da Saúde

Atualização 09.04.19/DS & MN & DS & LV



Remetente:
Galena Química Farmacêutica Ltda.
Rua Pedro Stancato, 860 - Campo dos Amarais
13082-050 | Campinas | SP.



galena.com.br

 /galenafarmaceutica
 @galenafarmaceutica
 Galena Química e Farmacêutica