

## RECOVERY NUTRI®

TEX-OE™

- **NUTRIENTE multifuncional para o aumento da RESISTENCIA CELULAR a diversas formas de estresse (Químico, Físico ou Metabólico)**
- **MECANISMO INOVADOR: acelera a SÍNTESE e LIBERAÇÃO das HEAT SHOCK PROTEINS (HSP)**
- **Promove AUMENTO da VIABILIDADE e CONDICIONAMENTO CELULAR - indicado para diversas terapias**

Várias publicações científicas comprovam como as células, desde as mais primitivas até as mais evoluídas, criam meios de defesa, quando desafiadas por diversos tipos de estresse. Existem vários mecanismos esclarecidos, embora haja muito que se investigar. Estas descobertas contribuem para o desenvolvimento de tratamentos que permitam uma maior resistência dos tecidos a diversas doenças.

Há basicamente três tipos de resposta celular ao estresse:

**ESTRESSE OXIDATIVO:** A resposta ao estresse oxidativo ocorre quando as células são expostas aos metabólitos reativos de oxigênio ou ROM (*Reactive Oxygen Metabolites*). Estas substâncias podem danificar o DNA, membranas e a síntese de proteínas saudáveis. A célula responde produzindo Heme-Oxigenase<sup>1</sup>.

**ESTRESSE INFLAMATÓRIO:** Também conhecido como resposta de fase aguda a diferentes tipos de agressão, tais como um corte decorrente a uma cirurgia. Além de substâncias inflamatórias sinalizadoras, as células produzem Citocinas (fatores de crescimento), capazes de acelerar o processo de cicatrização com produção de uma nova matriz extra celular<sup>2</sup>.

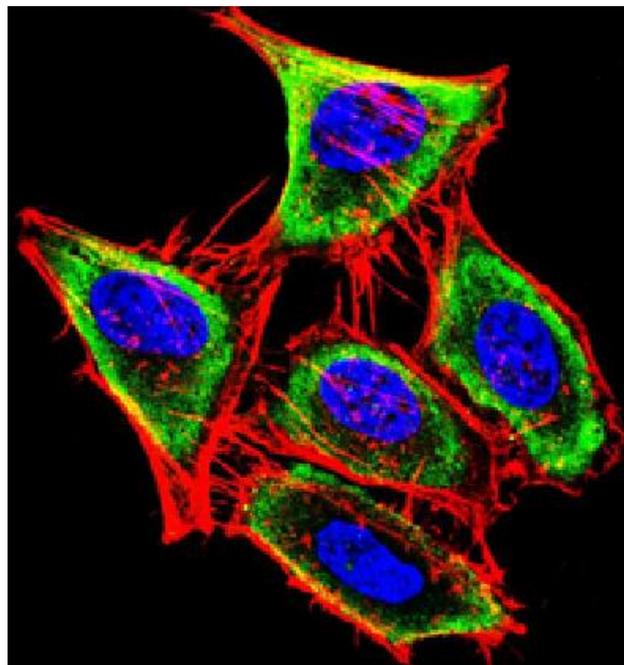
**ESTRESSE CAUSADO POR RADIAÇÃO e CHOQUE TERMICO:** Células submetidas a choque térmico ou expostas à radiação solar produzem determinada classe de proteínas denominadas *HEAT SHOCK PROTEINS (HSP)* ou proteínas de choque térmico<sup>3</sup>.

Estes três tipos de respostas ocorrem como resultado de um estresse que gerou danos na célula levando à expressão de genes e à transcrição de proteínas protetoras: Heme Oxigenase, Citocinas e HSP<sup>4</sup>.

## HEAT SHOCK PROTEIN (HSP) – APRESENTAÇÃO

Em 1962, descobriu-se que a exposição de células de glândulas salivares de *Drosophila busckii* a calor, dinitrofenol ou salicilatos produzia o surgimento, em cromossomos, de um novo padrão de espessamento, que representava sítios específicos de transcrição para a síntese de proteínas. O estresse térmico ou químico induzia a expressão de genes, até então desconhecidos, os quais faziam com que as células estressadas fabricassem grande quantidade de uma determinada classe de proteínas, que foram chamadas de *Heat Shock Proteins* (HSP), ou proteínas do choque térmico. O processo pelo qual as células respondiam ao estresse ficou conhecido como *Heat Shock Response* (HSR), ou resposta ao choque térmico.

Verificou-se, posteriormente, que a HSR era um fenômeno praticamente universal entre todos os seres vivos<sup>3</sup>. Esta resposta é caracterizada por um aumento de um grupo seletivo de proteínas, as HSP, o que não ocorre apenas após exposição ao calor, mas também quando as células são expostas a outros desafios metabólicos, incluindo metais pesados, agentes que modificam as sulfidrilas protéicas, diversos ionóforos e outros venenos metabólicos<sup>4</sup>.



Grânulos de HSP 70 corados em verde após inoculação de anti corpo HSP 70 (13D3) visualizado por microscopia eletrônica  
(Fonte: Pierce Biotechnology BOX 117 [www.thermo.com/pierce](http://www.thermo.com/pierce))

As HSP são uma classe de proteínas altamente conservadas, desde seres primitivos (procariontas) até o homem, o que é um indício de seu grande valor evolutivo. As HSP podem ser agrupadas em famílias: HSP 20, HSP 40, HSP 60, HSP 70, HSP 90 e HSP 110, de acordo com suas sequências de aminoácidos e com seus pesos moleculares (Kd – quilodaltons). Em cada família, há diferentes proteínas, por exemplo, HSP 72 e HSP 73 no grupo HSP 70. Os pesos moleculares são similares, mas os padrões de indução e expressão são distintos<sup>3</sup>.

FAMÍLIA	FUNÇÃO
<b>HSP 20</b>	Apresentação de “proteínas defeituosas” a sistemas proteolíticos
<b>HSP 40</b>	Estimula a síntese de proteínas. Regula enzimas e proteínas de transcrição
<b>HSP 60</b>	Síntese de proteínas protetoras (funcionais) para a célula
<b>HSP 70</b>	Síntese de proteínas protetoras (funcionais) para a célula. Proteína apresentadora de antígenos. Estimula a síntese de novas proteínas
<b>HSP 90</b>	Regula enzimas e proteínas de transcrição
<b>HSP 110</b>	Estimula a síntese de novas proteínas

O principal mecanismo de ação da HSP, mediante o qual conferem proteção, seria o de atuarem como “chaperonas” moleculares<sup>5</sup>. Chaperona, inexistente em português, serve para designar substâncias que, sem fazer parte da estrutura final de proteínas, evitam interações incorretas entre estas, auxiliam o posicionamento correto dos aminoácidos durante seqüenciamento, síntese da proteína, dobramento e degradação – uma espécie de “proteína acompanhante”, indispensável para a “garantia de qualidade” das sínteses protéicas<sup>6</sup>. As HSP atuam evitando interações aleatórias como “protetoras moleculares” até que o término do processo de dobramento ocorra e a proteína adquira resistência. São regulatórias.

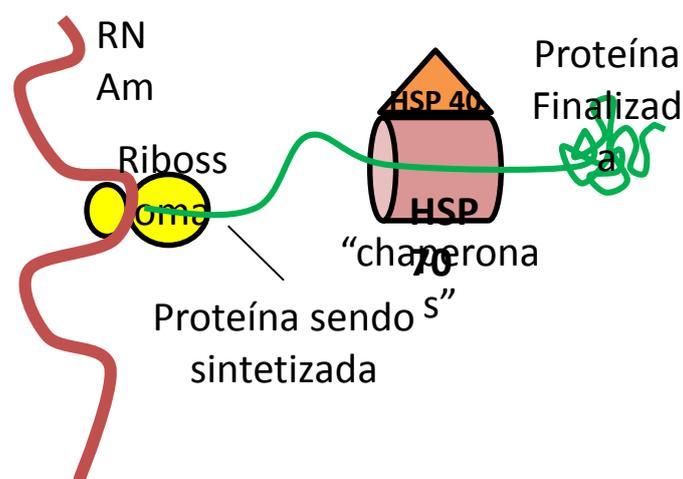


Ilustração sobre a importância das HSP durante a síntese proteica. Conhecidas como “chaperonas” ou acompanhantes evitam interações incorretas entre aminoácidos durante o seqüenciamento e construção proteica.  
(Fonte: Bioquímica, Genética e Biologia Molecular – 5ª. Edição / Editora Santos)

Na medida em que o choque térmico (como exemplo a elevação rápida de temperatura corporal durante a prática de exercícios físicos), e outras condições estressantes causam momentaneamente interações aleatórias de aminoácidos durante a síntese protéica. As células reagem elevando a quantidade de HSP intracelular para agilizar a remoção de proteínas desnaturadas do interior das células<sup>7</sup>.

Esta reação celular também é descrita na literatura como aumento da viabilidade celular, capacidade pela qual a célula tem de retomar e normalizar suas funções após agressão. Testes de aumento da viabilidade celular são realizados a partir da mensuração da quantidade de ATP produzido pelas mitocôndrias, indicando que a “respiração” foi retomada e a lesão mitocondrial neutralizada. As HSP protegem células e tecidos dos efeitos deletérios da inflamação, prevenção de sínteses protéicas atípicas e também peroxidação lipídica através da proteção da estrutura e função das mitocôndrias<sup>5</sup>.

Os níveis aumentados de proteínas de choque térmico (HSP) dão à célula meios para:

- Identificar e facilitar a hidrólise de proteínas danificadas durante estresse metabólico, enviando-as a um sistema proteolítico adequado, facilitando a eliminação de proteínas defeituosas;
- Agilizar a síntese e maturação de novas proteínas para substituição.

O uso crônico de anti-inflamatórios (especialmente os glicocorticóides) e quimioterápicos são capazes de retardar a liberação natural das HSP no citoplasma deixando a célula ainda mais vulnerável aos danos decorrentes do estresse metabólico<sup>4, 5</sup>.

*As células levam em torno de 6 a 18 horas para desenvolver plenamente a produção das HSP. Dependendo do tipo e quantidade de estresse que as células forem submetidas, podemos considerar que durante este tempo, as células estão “desprotegidas” prejudicando a fisiologia dos tecidos<sup>8</sup>.*

## EFEITOS PROTETORES DAS HSP E PAPÉIS FISIOLÓGICOS

### Imunomodulação

Estudos *In Vivo* comprovam que o choque térmico protege órgãos contra uma série de lesões associadas com produção aumentada de citocinas e radicais livres. A superexpressão das HSP-70 pode proteger as células contra necrose induzida pelos TNF $\alpha$  e TNF $\beta$ <sup>9, 10</sup>.

Como coadjuvantes em tratamentos quimioterápicos, as HSP estão envolvidas em vários aspectos: estabilização do RNAm de proto oncogenes e interação com a proteína p53 mutante. HSP podem ser antígenos tumorais e são indicadas como espécie de “vacinas”<sup>11</sup>.

Indícios comprovam que as HSP, especialmente a família HSP 70, tem um papel no processamento e apresentação de antígenos. Os linfócitos B e os monócitos aumentam suas funções de processamento e apresentação de antígenos após choque térmico<sup>5,12</sup>.

### **Cardioproteção**

Em roedores, a hipertermia (choque térmico) induziu um aumento no nível de HSP no coração, o que conferiu proteção, uma vez que estes animais, se comparados a controles, sofreram menor lesão miocárdica em resposta a um episódio subsequente de isquemia de reperfusão. Isto também foi observado em coelhos. Após uma obstrução coronariana, as células miocárdicas são lesadas pela isquemia e, a seguir, pela reperfusão com liberação de radicais livres. As células com níveis elevados de HSP, induzidos previamente, são mais resistentes. Morris *et al* demonstraram que a expressão de HSP-70 protege cardiomiócitos de ratos (em cultura) contra isquemia e elevação de temperatura que, de outro modo, seriam letais<sup>8, 13, 14, 15</sup>.

### **Neuroproteção**

No sistema nervoso central foi também observado efeito benéfico do choque térmico, em ratos, protegendo contra lesão induzida por isquemia/reperfusão e por estimulação com glutamato. Na retina, a lesão provocada por exposição à luz intensa foi reduzida, ainda em roedores, pela submissão prévia a choque térmico o que coincidiu com aumento no nível de HSP 70 na retina<sup>16, 17</sup>.

### **Gastro e Nefroproteção**

Zeniya *et al* demonstraram que, em ratos, o estresse por submersão produziu úlceras no estômago. Estas foram numerosas e importantes no fundo gástrico, ao passo que a região pilórica foi poupada. A expressão de HSP 72 foi maior na mucosa pilórica. Deste modo sugeriram que a HSP 72 tem efeito citoprotetor na mucosa gástrica. Estes resultados coincidem com os de Nakamura *et al* que demonstraram, em culturas de células da mucosa gástrica de cobaias, efeito protetor, dado por HSP, contra lesões induzidas por etanol. Otaka *et al* demonstraram que a

indução de HSP protege contra a pancreatite induzida por ceruleína em ratos. Emmi *et al* obtiveram efeitos citoprotetores em rins de ratos pelo estresse térmico<sup>18, 19, 20, 21</sup>.

### **Mioproteção**

Garramone *et al* demonstraram que as HSP protegia contra lesões produzidas em músculos esqueléticos submetidos a isquemia; nos animais que previamente sofreram o choque térmico, houve indução de HSP 72 no músculo; após isquemia, houve redução significativa das lesões comparado ao grupo de animais não submetidos ao condicionamento térmico prévio<sup>22</sup>.

### **Pneumoproteção**

Villar *et al* desenvolveram um modelo experimental de sepse e lesão pulmonar aguda (SARA ou Síndrome de Angústia Respiratória do Adulto). Os animais foram divididos em grupos. Aqueles previamente condicionados pelo choque térmico apresentaram notável redução da mortalidade em sete dias (21%), quando comparados aos que não foram assim condicionados (69% de mortalidade). Os animais condicionados mostraram menos evidências histológicas de lesões pulmonares e hepáticas. Posteriormente Ribeiro *et al* mostraram que um mecanismo possível para esta redução de mortalidade seria a diminuição da produção de TNF $\alpha$  mediada pela HSP. É possível que parte do efeito protetor, nos casos de inflamação generalizada como a SARA, se deve a indução de HSP nas células endoteliais<sup>23, 24</sup>.

### **Proteção Cutânea**

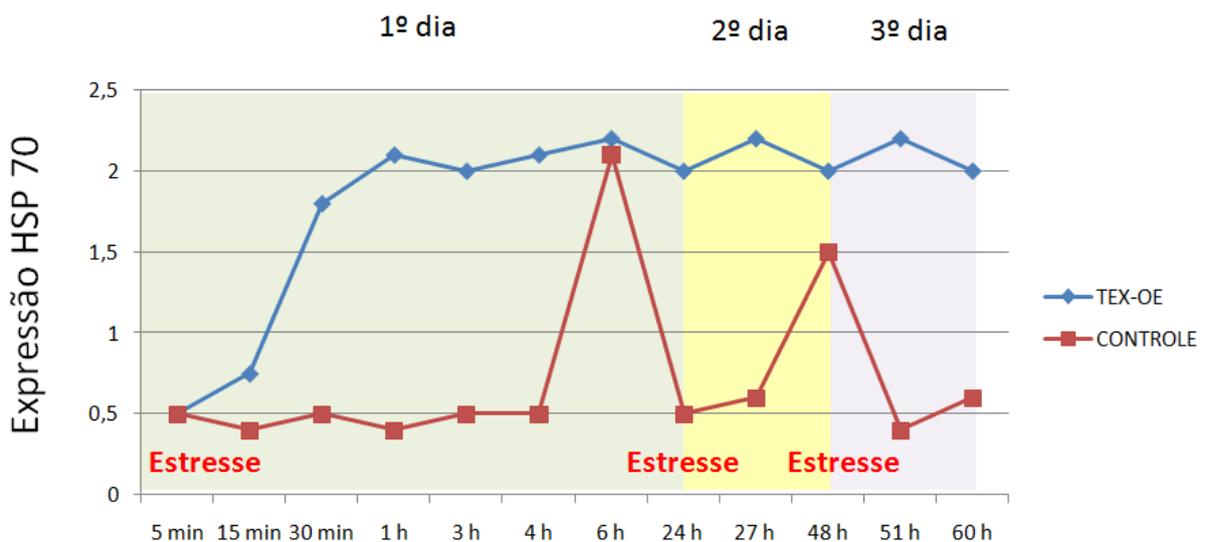
O choque térmico é capaz de acelerar a reepitelização de ferimentos provocados em roedores<sup>25</sup>. HSP 47 é uma proteína localizada no retículo endoplasmático rugoso em vários tipos celulares. Nos fibroblastos as HSP 47 funcionam como uma espécie de “controle de qualidade” na síntese de colágeno tipo I, II, III, IV e V. São capazes de prevenir a degeneração do tecido conjuntivo provocados pelo estresse metabólico ou fotoinduzido<sup>26</sup>.

*Dentre as respostas celulares ao estresse hoje conhecidas, as HSP são as que mais benefícios proporcionam ao organismo. A diminuição da sua liberação pode acarretar em várias doenças, enquanto que sua preservação e defesa pode aumentar a resistência das células contra uma série de lesões.*

## RECOVERY NUTRI e COMPROVAÇÃO DE EFICÁCIA

**RECOVERY NUTRI®** é composto por um triterpeno patenteado, isolado do epicarpo de *Opuntia ficus indica*, conhecido como TEX-OE™. Age como um acelerador da liberação de HSP e faz com que estas proteínas protetoras atuem por mais tempo no organismo.

Esta espécie de cacto é muito conhecida no meio científico por suas propriedades farmacológicas. Estudos comprovam que substâncias ativas extraídas deste cacto são capazes de conferir efeitos imunomoduladores, antioxidantes, anti-inflamatórios e também antidiabéticos<sup>27</sup>. Especialmente do epicarpo (casca do fruto), extrai-se o TEX-OE™ triterpeno patenteado pela ICP Institute capaz de estimular a liberação de todas as HSP em até quinze minutos após administração sublingual com prolongação de sua meia vida (após três dias da administração ainda é possível quantificar HSP circulante).



Comparação no doseamento de HSP no sangue de paciente tratado com TEX-OE™ e paciente não tratado submetidos ao mesmo tipo de estresse. (Fonte: Literatura ICP Institute)

Os benefícios de **RECOVERY NUTRI®** foram avaliados em pacientes submetidos a variados tipos de estresse, porém todos considerados “extremos”, propositalmente:

**RECOVERY NUTRI® é indicado para o pré-condicionamento de mergulhadores:** o mergulho expõe o organismo a específicas condições de estresse tais como choque térmico, variação de pressão e hipoxia. Em resposta, o organismo passa a produzir de forma mais acelerada que o normal a HSP 72 com objetivo protetor. **RECOVERY NUTRI®** 120mg foi indicado como suplemento alimentar para um grupo de mergulhadores na ilha de Malta, três dias antes do mergulho. Avaliações clínicas e subjetivas foram realizadas após atividade. Comparado com grupo controle, os mergulhadores que tomaram **RECOVERY NUTRI®** apresentaram maiores níveis de HSP 72 com melhor resposta cognitiva e desempenho físico<sup>28</sup>.

**RECOVERY NUTRI® melhora os parâmetros cardíacos em atletas de alto nível:** cinco esquiadores do norte da França participaram de um estudo para avaliar a influência da suplementação de **RECOVERY NUTRI®** nas avaliações cardiovasculares. Os resultados foram comparados com outros cinco atletas que tomaram placebo. Todos os atletas que tomaram **RECOVERY NUTRI®** 120mg apresentaram menor variação da frequência cardíaca refletindo uma melhora da taxa respiratória e contração muscular. O estudo concluiu que **RECOVERY NUTRI®** pode ser um método de proteção contra a fadiga e otimiza a atividade do sistema nervoso autônomo. Uma forma de melhorar o desempenho de atletas antes das competições<sup>29</sup>.

**RECOVERY NUTRI® diminui os efeitos colaterais causados pela ressaca:** 64 adultos participaram de um estudo para avaliar o efeito protetor de **RECOVERY NUTRI®** após o consumo de álcool. Parte destes voluntários recebeu 1600 UI de TEX OE™ (aproximadamente 120mg de **RECOVERY NUTRI®**) cinco horas antes do consumo de álcool. A outra parte foi administrada placebo. Durante 4 horas os voluntários consumiram o equivalente a 1,75g de álcool por quilo de peso. Os sintomas como boca seca, náusea, anorexia, dor de cabeça, fraqueza, sonolência, tremor, diarreia e tontura foram classificados. Amostras de sangue e urina foram coletadas no dia seguinte. Todos os voluntários tratados com **RECOVERY NUTRI®** tiveram redução dos sintomas, especialmente náusea, boca seca e anorexia. Os níveis de glicose nos voluntários tratados foram maiores quando comparados com grupo controle. O estudo concluiu que a aceleração da liberação das HSP no grupo tratado com **RECOVERY NUTRI®** diminuiu a resposta inflamatória dos tecidos provocada pelo álcool e da diminuição radical de glicose circulante<sup>30</sup>.

## INDICAÇÕES DO RECOVERY NUTRI®

- Aumento do desempenho corporal durante a prática de exercícios físicos;
- Melhora da cognição e capacidade de raciocínio durante situações estressantes;
- Antes, durante e após tratamentos com corticoides e antibióticos;
- Terapias imunomoduladoras, visando maior resistência do organismo a uma nova contaminação por fungos, bactérias e vírus;
- Potencialização de terapias antioxidantes;
- Protocolos de proteção contra envelhecimento fotoinduzido;
- Em associação com terapias gastro e hepatoprotetoras;
- Em associação com terapias cardiovasculares;
- Terapias antiinflamatórias;
- Tratamentos pré e pós cirúrgicos.

## APRESENTAÇÕES E DOSAGENS:

O doseamento de TEX OE™ é mensurado a partir de sua atividade biológica e padronizado em efeito a cada lote produzido. De acordo com a necessidade do paciente, é possível sugerir dois tipos de terapias:

- **Liberação LENTA de HSP em níveis PROGRESSIVOS\***:

Dosagem: 20 - 50mg de **RECOVERY NUTRI®**, administrado **DIARIAMENTE** longe das refeições (preferencialmente em jejum)

Apresentações: cápsulas gelatinosas, xaropes e demais apresentações de uso oral

Indicações: Imunomodulação, potencialização de terapias antioxidantes, em associação com terapias cardiovasculares, gastro e hepatoprotetoras.

- **Liberação RÁPIDA de HSP em níveis FISIOLÓGICOS\***:

Dosagem: 80 – 120mg de **RECOVERY NUTRI®**, administrado A CADA TRÊS DIAS longe das refeições (preferencialmente em jejum)

Apresentações: comprimidos sublinguais, gotas sublinguais, suspensões sublinguais

Indicações: Pré condicionamento físico, tratamentos pré e pós cirúrgicos, terapias com radioterapias, exposição solar, melhora da cognição e capacidade de raciocínio durante situações estressantes.

**RECOVERY NUTRI® ACELERA** a liberação das HSP em níveis fisiológicos e permite que estas proteínas protetoras atuem por mais tempo no organismo auxiliando no pré condicionamento celular a diferentes tipos de estresse.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Applegate LA, Luscher P, Tyrrel, RM. Induction of heme oxygenase: a general response to oxidant stress in cultured mammalian cells. *Cancer Res* 1991; 51:974-78.
2. Udelsman R, Holbrook NJ. Endocrine and molecular responses to surgical stress. *Curr Probl Surg* 1994; 31:658-720.
3. Jäättelä M, Wissing D. Emerging role of heat shock proteins in biology and medicine. *Ann Med* 1992; 24:249-58.
4. Welch WJ. Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev* 1992; 72:1.063-81.
5. Feige U, Polla BS. Hsp70 - a multi-gene, multi-structure, multi-function family with potential clinical applications. *Experientia* 1994; 50: 979-86.
6. Ellis RJ. Proteins as molecular chaperones. *Nature* 1987; 328:378-9.
7. Terlecky SP. Hsp70 and lysosomal proteolysis. *Experientia* 1994; 50:1.021-25.
8. Minowada G, Welch WI. Clinical implications of the stress response. *J Clin Invest* 1995; 95:3-12.
9. Jacquier-Sarlin MR, Fuller K, Dinh-Xuan AT. *et al.* Protective effects of hsp70 in inflammation. *Experientia* 1994; 50:1031-8.
10. Jäättelä M. Overexpression of major heat shock protein hsp70 inhibits tumor necrosis factor-induced activation of phospholipase A2. *J Immunol* 1993; 151:4.286-94.
11. Jurivich DA, Pachetti C, Qiu L, Welk JF. Salicylate triggers heat shock factor differently than heat. *J Biol Chem* 1995;270:24.489-95.
12. Cristau B, Schafer PH, Perce SK. Heat shock enhances antigen processing and accelerates the formation of compact class II ab dimers. *J Immunol* 1994; 152:1.546-56
13. Currie RW, Tanguay RM, Kingma JG. Heat shock response and limitation of tissue necrosis during occlusion/reperfusion in rabbit hearts. *Circulation* 1993; 87:963-71.
14. Willians RS, Benjamin IJ. Stress proteins and cardiovascular disease. *Mol Biol Med* 1991; 8:197-206.
15. Morris SD, Cumming DVE, Latchman DS, Yellon DM. Specific induction of the 70-kD heat stress proteins by the tyrosine kinase inhibitor herbimycin-A protects rat neonatal cardiomyocytes. *J Clin Invest* 1996; 97:706-12.
16. Sloviter RS, Lowenstein DH. Heat shock protein expression in vulnerable cells of the rat hippocampus as an indicator of excitation-induced neuronal stress. *J Neurosci* 1992; 12:3004-9.
17. Barbe MF, Tyttell M, Gower DJ, Welch WJ. Hyperthermia protects against light damage in the rat retina. *Science (Wash DC)* 1988; 241:1.817-20.
18. Zeniya A, Otaka M, Itoch H *et al.* Induction and intracellular localization of a 72-kDa heat shock protein in rat gastric mucosa after water-immersion stress. *J Gastroenterol* 1995; 30:572-7.
19. Nakamura K, Rokutan K, Marui N *et al.* Induction of heat shock proteins and their implication in protection against ethanol-induced damage in cultured guinea pig gastric mucosal cells. *Gastroenterology* 1991; 101:161-6.
20. Otaka M, Itoh H, Kuwabara T *et al.* Induction of heat shock protein and prevention of caerulein-induced pancreatitis by water-immersion stress in rats. *Int J Biochem* 1994; 26:805-11.

21. Emami A, Schwartz JH, Borkan S. Transient ischemia or heat stress induced a cytoprotectant protein in rat kidney. *Am J Physiol* 1991; 260:479-85.
22. Garramone Jr RR, Winters RM, DAS DK, Deckers PJ. Reduction of skeletal muscle injury through stress conditioning using the heat-shock response. *Plast Reconstr Surg* 1994; 93:1.242- 7.
23. Villar J, Ribeiro SP, Mullen JBM *et al.* Induction of the heat shock response reduces mortality rate and organ damage in a sepsis-induced acute lung injury model. *Crit Care Med* 1994; 22:914-21.
24. Ribeiro SP, Villar J, Downey GP *et al.* Effects of the stress response in septic rats and LPS-stimulated alveolar macrophages: evidence for TNF- $\alpha$  posttranslational regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1843-50.
25. Koenig WJ, Lohner RA, Perdrizet GA *et al.* Improving acute skin-flap survival through stress conditioning using heat shock and recovery. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90:659-64.
26. Msika P; Piccirilli A; Picardi N. Use of a cosmetic of pharmaceutical composition comprising a lupeol-rich extract as an active ingredient for stimulating the synthesis of heat shock proteins. USA Patent Application Publication. US 2006/0216249 A1.
27. Feugang J. M; Konarski P; Zou D. Stintzing F C; Zou C. Nutritional and medicinal use of Cactus pear (*Opuntia spp.*) cladones and fruits. *Frontiers in Bioscience* 11, 2574-2589 – 2006
28. Corleo R. C.; Gutierrez G.; Saliba C.; Serrar M.; Marroni A.; Brincat M.; Cormary M. Heat Shock Protein 72 rises following a diving stress and this rise is accelerated following preconditioning using TEX-OE; British Hyperbaric Association – DAN Europe ORG 1<sup>st</sup> publication 2005.
29. Schmitt L.; Fouillot JP.; Nicolet G.; Midol A. TEX OE<sup>TM</sup> increases heart-rate variability in High-Level Athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 2008, 18, 169-178
30. Wiese J.; Mc Pherson S.; Michelle C.; Michael G. Effect of TEX OE<sup>TM</sup> on Symptoms of the alcohol hangover. *American Medical Association - Arch Intern Med/Vol* 164, June 28, 2004.