

LACTIUM™

ANTIESTRESSE NATURAL DERIVADO DO LEITE

Diante da realidade de saúde atual e do estilo de vida moderna, o estresse tem sido objeto de diversos estudos que o correlacionam a fatores desencadeantes de doenças.

Estudiosos do assunto classificam o estresse psicológico em três categorias. A primeira o relaciona a eventos traumáticos, que ameaçam a vida; ou situações imprevisíveis de ameaça que perturbam a saúde e o bem-estar. A segunda se refere a pressões duradouras provocadas por estímulos persistentes, que causam um desgaste natural devido ao efeito cumulativo. E a terceira considera a suscetibilidade individual.

Assim, o estresse não é considerado uma doença, mas o termo é utilizado para descrever a reação do corpo e da mente frente à tensão e a pressão sofrida no cotidiano, sendo seu nível diferente para cada pessoa, pois cada um reage de uma maneira aos acontecimentos e situações.

Origem de Lactium™

Durante os últimos vinte anos, pesquisas têm mostrado que as principais proteínas do leite (a caseína e as proteínas do soro) contêm, em sua estrutura primária, peptídeos com alta atividade biológica. Dentre estas, são relatadas as opióides, antiopióides, anti-hipertensivas, imunomodulatórias e antitrombóticas.

Observando a calma dos bebês após ingerirem leite morno, pesquisadores do Laboratório de Biociências de Alimentos da Nancy University (França) questionaram se havia uma relação entre a hidrólise trípica das proteínas do leite e a calma expressada pelo bebê. Posteriormente, demonstraram que o efeito tranquilizador do leite não era somente devido ao esforço da sucção ou a saciedade, mas provinha do próprio leite.

Assim, recém-nascidos, expostos a diversos tipos de modificações ambientais (físicas e psicológicas), podem obter vantagens e não passar por estado de ansiedade durante o aleitamento materno. Este tipo de observação levou ao desenvolvimento de um peptídeo derivado do leite com atividade ansiolítica, o **Lactium™**.

Lactium™ é um biopeptídeo derivado de hidrólise trípica do leite com atividade *ansiolítica-like*, e sua sequência tridimensional de aminoácidos foi determinada usando técnicas cromatográficas e estudos pré-clínicos (MICLO L. *et al.*, 2001).

E por uma técnica de varredura, onde cada aminoácido foi sucessivamente substituído por alanina, a importância de cada um para a atividade ansiolítica foi estimada. Conhecendo a sequência do peptídeo ativo, eles foram capazes de sintetizá-lo e estudar mais a fundo sua atividade ansiolítica.

A importância dos peptídeos como mediadores químicos

Os peptídeos biologicamente ativos têm ocupado papel cada vez mais importante na área farmacêutica. Entretanto, ainda faltam muitas informações sobre o conhecimento farmacológico da transmissão de sinais gerados por eles, considerando que metodologias necessárias ao seu estudo foram criadas recentemente, com o auxílio das áreas de biologia molecular e biotecnologia.

Naturalmente, o organismo produz mediadores peptídicos, que podem atuar em várias diferentes partes do organismo, por exemplo, a bradicinina, um nonapeptídeo que dentre suas diversas atividades participa da estimulação de terminações nervosas para dor; e a endotelina, um peptídeo vasoconstritor potente liberado no sistema vascular.

Segundo RANG *et al.*, especificamente no Sistema Nervoso Central (SNC), a diferença entre os mediadores peptídicos e não-peptídicos é principalmente constitucional, sendo as funções muito semelhantes. Na maioria dos aspectos, a transmissão mediada pelos neuropeptídios assemelha-se intimamente à transmissão pelos mediadores não-peptídicos clássicos. Da mesma forma, os efeitos dos peptídeos sobre as células-alvo parecem envolver exatamente os mesmos mecanismos básicos (ligação a receptores, ativação de sistemas de segundo mensageiro, etc) que aqueles envolvidos em resposta a não-peptídeos.

Mecanismo de ação

O decapeptídeo bioativo presente no **Lactium™** inicialmente demonstrou ter uma afinidade por receptores GABA_A. Ele tem uma sequência homóloga ao DBI (*diazepam binding inhibitor*-inibidor da ligação do diazepam, um ligante endógeno a receptores GABA_A) e há uma distância similar entre os centros dos dois anéis aromáticos de tirosina, iguais aos encontrados nos anéis benzodiazepínicos.

O receptor GABA_A é uma proteína pentamérica localizada na membrana pós-sináptica. Contém um canal de íon cloreto, cuja abertura é modulada por diversos tipos de moléculas, como benzodiazepínicos, álcool, barbitúricos e esteróides; que se ligam em sítios específicos deste receptor. Quando a ligação acontece, estas substâncias ativas modulam a resposta do GABA (ácido gama aminobutírico), o ligante primário deste receptor.

O receptor GABA_A contém várias subunidades, sendo que o sítio específico para os benzodiazepínicos, que possuem atividade ansiolítica, sedativa e hipnótica, é denominado BZD ou ω , e pode ser dividido em três categorias:

- ω 1, o mais comum, que é reconhecido por mediar a sedação e a tolerância;
- ω 2, presente no hipocampo, estriato e medula espinhal, reconhecido por mediar a ansiedade e a cognição;
- ω 3, também chamado receptor benzodiazepínico periférico.

A maioria dos benzodiazepínicos não mostram seletividade para os receptores ω 1 ou ω 3, mas nossos estudos sugeriram fortemente que o peptídeo bioativo de **Lactium™** seria seletivo para os receptores ω 2.

Por envolver mecanismos neurológicos complexos, o mecanismo de ação de **Lactium™** não está completamente esclarecido. No momento, estudos complementares estão sendo feitos, usando receptores antagonistas neurológicos específicos. Hoje, a hipótese mais acertada sobre o mecanismo de ação envolve os receptores de benzodiazepínicos 2 (BZD2 ou ω 2) que, devido a sua localização no sistema nervoso central, desempenha um papel na ansiedade, cognição e sentimentalismo.

Estudos em humanos demonstraram que a estimulação desses receptores pelo peptídeo ativo de **Lactium™** não induziria os seguintes efeitos colaterais: sedação, relaxamento muscular, perda de memória, desinibição, tolerância ou dependência. O oposto acontece usualmente com os benzodiazepínicos, que se ligam não-seletivamente aos receptores ω_1 e ω_2 (antagonistas plenos), causando vários efeitos adversos.

Estudos científicos

Estudos em animais

CDB teste – *Conditioned Defensive Burying*

Determinação da dose-resposta em função do efeito *ansiolítico-like* do decapeptídeo natural, intraperitonealmente administrado em ratos wistar machos.

O biopeptídeo de **Lactium™** foi estudado nas doses de 0,2, 0,4, 0,6, 3,0 e 15mg/Kg dissolvido em solução de NaCl 0,9%. Foi administrado intraperitoneal ou oralmente 30 minutos antes do teste começar. Diazepam na dose de 1mg/Kg foi usado como substância de referência (controle positivo) em todos os testes.

Neste modelo de estudo, as descargas elétricas geram estresse nos animais, e foi observado que os que receberam substâncias calmantes, como o diazepam (controle positivo) e **Lactium™** não se estressaram e comportaram-se naturalmente. Já os animais que tomaram placebo, após certo tempo se estressaram e identificaram que a descarga era proveniente do eletrodo, e assim eles comportaram-se empurrando o pó de serra para cobrir o mesmo.

Além disso, este estudo mostrou que o aumento da dose administrada de **Lactium™** por kilo (de 3,0 para 15,0mg) não resultou em maior diminuição da ansiedade.

Análise estatística da eficácia anti-estresse de **Lactium™ em mulheres estressadas**

A eficácia de **Lactium™** foi investigada por meio de um questionário, no qual a gravidade de cada sintoma foi avaliada usando uma escala de 0 (absolutamente nada) a 9 (excessivamente).

O estudo foi duplo-cego e as 63 voluntárias foram divididas em dois grupos:

Grupo 1: ingeriram 150mg de **Lactium™** ao dia por 30 dias, tiveram um intervalo de 3 semanas, e depois ingeriram 150mg de placebo ao dia por mais 30 dias;

Grupo 2: ingeriram 150mg de placebo ao dia por 30 dias, tiveram um intervalo de 3 semanas, e depois ingeriram 150mg de **Lactium™** ao dia por 30 dias.

As voluntárias (n=63) responderam o questionário, que considerou as principais áreas potencialmente afetadas pelo estresse, no 1º, 15º e 30º dia de cada período de tratamento:

- **Aspectos físicos e fisiológicos:** possíveis distúrbios no sistema digestório (dificuldade de deglutição, náusea, perda de apetite, distúrbios intestinais, dores abdominais), respiratório (espasmos, dificuldade para respirar, sensação de sufocação), cardiovascular (hipertensão arterial, taquicardia, mãos e pés gelados e suando) e locomotor (espasmos, dores musculares, tensão), além de outros sintomas físicos (distúrbios urinários, cefaléia, amenorréia, problemas sexuais);
- **Problemas psicológicos relacionados ao estresse:** possíveis distúrbios nas funções intelectuais e emocionais (memória, concentração, raciocínio, desmotivação);
- **Aspecto social:** distúrbios relacionados a problemas de relacionamento social (sentimento de solidão, falta de coragem, baixa produtividade, tomada de decisão).

Tabela 1. Porcentagem de melhora dos principais sintomas avaliados nas voluntárias.

Melhora (%)	Lactium™	Placebo	Diferença
<i>Sist. Digestório</i>	66,1	36,6	29,5
<i>Sist. Respiratório</i>	68,9	43,1	25,8
<i>Sist. Cardiovascular</i>	48	35,5	12,5
<i>Sist. Locomotor</i>	65,8	63,9	1,9
<i>Aspectos físicos</i>	53,8	41	12,8
<i>Aspectos intelectuais</i>	64,8	36,7	28,1
<i>Aspectos emocionais</i>	43,8	23,5	20,3
<i>Aspectos sociais</i>	36,7	22,5	14,2

Após o tratamento com **Lactium™**, melhoras significativas foram observadas em todos os sistemas fisiológicos e aspectos emocionais. Na dose de 150mg ao dia, **Lactium™** foi particularmente eficiente nas voluntárias que apresentaram maior intensidade nos seus principais sintomas de estresse, o que foi observado após 15 e 30 dias de tratamento.

Propriedades

- Antiestresse natural;
- Sem efeitos colaterais observados;
- Proporciona alívio dos sintomas relacionados ao estresse;
- Melhora a qualidade do sono;
- Mantém a pressão arterial em níveis adequados;
- Não interfere no ganho ou perda de peso.

Indicações

Por suas qualidades apresentadas em vários estudos, **Lactium™** é indicado para alívio de sintomas físicos e emocionais relacionados ao estresse, tais como:

- perturbações do sono;
- irritabilidade, dificuldade de comunicação;
- falta de motivação, dificuldade de concentração;
- transtornos digestivos,
- distúrbios alimentares, perda de apetite;

- distúrbios cardiovasculares: palpitações, aumento da pressão arterial.

Recomendação de uso

Recomenda-se a ingestão de 150mg ao dia, preferencialmente à noite.

Além de cápsulas, pode ser incorporado em bases alimentícias (suco, leite, chá, iogurte, chocolate, etc), ou dispensado na forma de sachê, shake e goma.

Status de segurança

- Estudos toxicológicos em animais realizados pelo fabricante comprovaram a segurança de **Lactium™**, onde não foram observados efeitos secundários como: perda de memória, tolerância ou dependência química, desinibição, sedação e hipotensão.

- **Lactium™** não apresentou efeito mutagênico, tóxico e teratogênico.
- Por ser um hidrolisado da caseína do leite, possui baixo poder alergênico.
- Por conter baixo teor de lactose (aproximadamente 0,5-1,0%), **Lactium™** pode ser considerado *lactose free*.

Referências bibliográficas

1. CASTIEL, L. D. *O estresse na pesquisa epidemiologia: o desgaste dos modelos de explicação coletiva do processo saúde-doença*. PHYSIS: Rev. Saúde Coletiva, 15(Suplemento): p.103-120, Rio de Janeiro, 2005;
2. SAINT-HILAIRE, Z. *et al. Effects of a bovine alpha S1-Casein tryptic hydrolysate (CTH) on sleep disorder in Japanese general population*. The Open Sleep Journal, p.26-32, 2009;
3. KOROKOLVAS, A.; BURCKHALTER, J. H. *Química Farmacêutica*. Ed. Guanabara Koogan, RJ, 2008;
4. LECOUEY, M. *et al. Conformational studies of a benzodiazepine-like peptide in SDS micelles by circular dichroism, H-NMR and molecular dynamics simulation*. Letters in Peptide Science, p.359-364, 1997;
5. LECOUEY, M. *et al. Two-dimensional H-NMR and CD structural analysis in a micellar medium of a bovine casein fragment having benzodiazepine-like properties*. European Journal of Biochemistry, p.872-878, 1997;
6. Literatura do fabricante;
7. MARTINDALE. *Guia Completa de Consulta Farmacoterapêutica*. 2ªEd. Pharma Editores, 2005;
8. MESSAOUDI M. *et al. Effects of a tryptic hydrolysate from bovine milk α_{S1} -casein on hemodynamic responses in health human volunteers facing successive mental and physical stress situations*. European Journal of Nutrition, 2004;
9. MICLO, L. *et al. Characterization of α -casozepine, a tryptic peptide from bovine α_{S1} -casein with benzodiazepine-like activity*. FASEB Journal. 15:1780-1782, 2001;
10. RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; *Farmacologia*. Ed. Guanabara Koogan, 3ªEd. 1995;
11. VIOLLE N. *et al. Ethological comparison of the effects of a bovine α_{S1} -casein tryptic hydrolysate and diazepam on the behaviour of rats in two models of anxiety*. Disponível em <http://www.lactiumusa.com/pdf/restudy/ethological-comparison.pdf>

