

**Uso:** Interno

**Fator de Correção:** Não se aplica

**Fator de Equivalência:** Não se aplica

## **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. Estima-se que as desordens de saúde provocadas pelo estresse acometam aproximadamente 250 milhões de pessoas em todo o mundo, dependendo cerca de 250 bilhões de dólares com gastos em saúde anualmente.

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 Biotecnologia de Alimentos da Nancy University (França) questionaram se havia uma relação entre a hidrólise triptica 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.

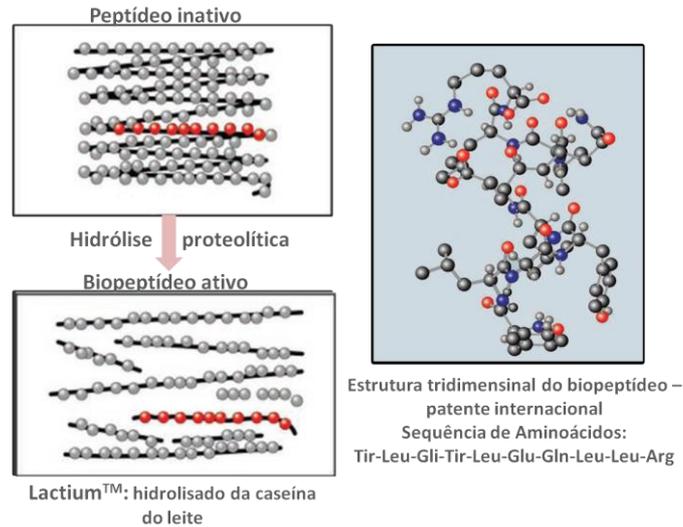
Assim, recém-nascidos, expostos a diversos tipos de modificações ambientais (físicas e psicológicas), podem obter vantagens e não passar por estado de ansiedade durante o aleitamento materno. Este tipo de observação levou ao desenvolvimento de um peptídeo derivado do leite com atividade ansiolítica,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

**Lactium™** é um biopeptídeo derivado de hidrólise triptica 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.

**Composição de Lactium™**

Lactium™ é composto por um biopeptídeo extraído da caseína do leite, com propriedades relaxantes.



**Figura 1.** Composição de Lactium™



**Figura 2.** Método de obtenção de Lactium™

### 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.

### 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.

### Aplicações

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.

### Vantagens

- ✓ 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.

### Mecanismo de ação

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

O receptor GABA<sub>A</sub> 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<sub>A</sub> (ácido gama aminobutírico), o ligante primário deste receptor.

O receptor GABA<sub>A</sub> contém várias subunidades, sendo que o sítio específico para os benzodiazepínicos, que possuem atividade ansiolítica, sedativa e hipnótica, é denominado BZD ou  $\omega$ , e pode ser dividido em três categorias:

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

A maioria dos benzodiazepínicos não mostram seletividade para os receptores  $\omega_1$  ou  $\omega_3$ , mas nossos estudos sugeriram fortemente que o peptídeo bioativo de **Lactium™** seria seletivo para os receptores  $\omega_2$ .

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  $\omega_2$ ) 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  $\omega_1$  e  $\omega_2$  (antagonistas plenos), causando vários efeitos adversos.

## Comprovação de eficácia

### Estudos em animais

#### 1. CDB teste – *Conditioned Defensive Burying*

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

Vários modelos de testes comportamentais, como o CDB teste, podem ser usados para medir a atividade ansiolítica de uma substância. Os ratos usados no presente estudo foram tratados de acordo com as regras estipuladas pelo Comitê de Ética ASAB (1993) e pelo Conselho Canadense de Cuidados a Animais (1984).

Neste teste, ratos pesando entre 280-300g foram alojados em quatro gaiolas (48 x 27 x 20 cm) com umidade e temperatura controladas (umidade  $50 \pm 5\%$ ; temperatura  $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ), contendo serragem, em ciclo de 12 horas claro/escuro. No centro de uma das paredes da caixa, a 2cm do nível da cama de pó de serra, havia um pequeno buraco por onde era inserido um eletrodo, que descarregava até 8mA.

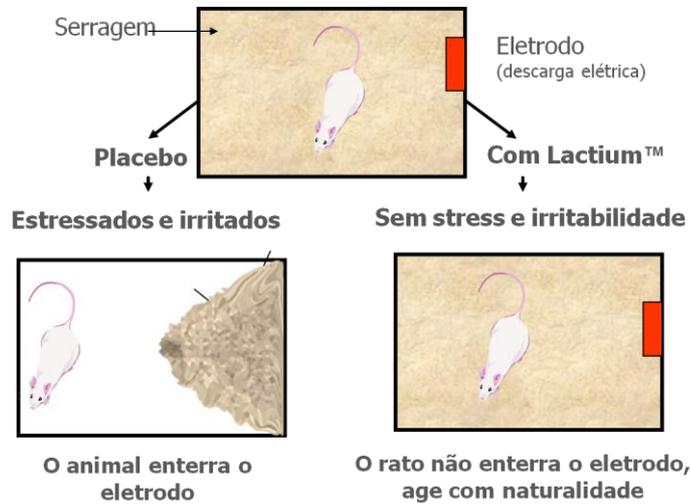
Os ratos tiveram acesso à comida e água normalmente até o dia do experimento. Depois de um período de 7 dias de aclimatização desde a chegada, eles foram pesados e randomicamente colocados em 4 diferentes grupos (n=12).

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.

Todos os ratos foram manuseados da mesma maneira e submetidos às mesmas condições. O teste foi realizado por 5 minutos durante as primeiras horas do ciclo escuro, período quando os ratos são mais ativos. O comportamento deles foi gravado por 5 minutos, após a administração do choque (aproximadamente 2mA).

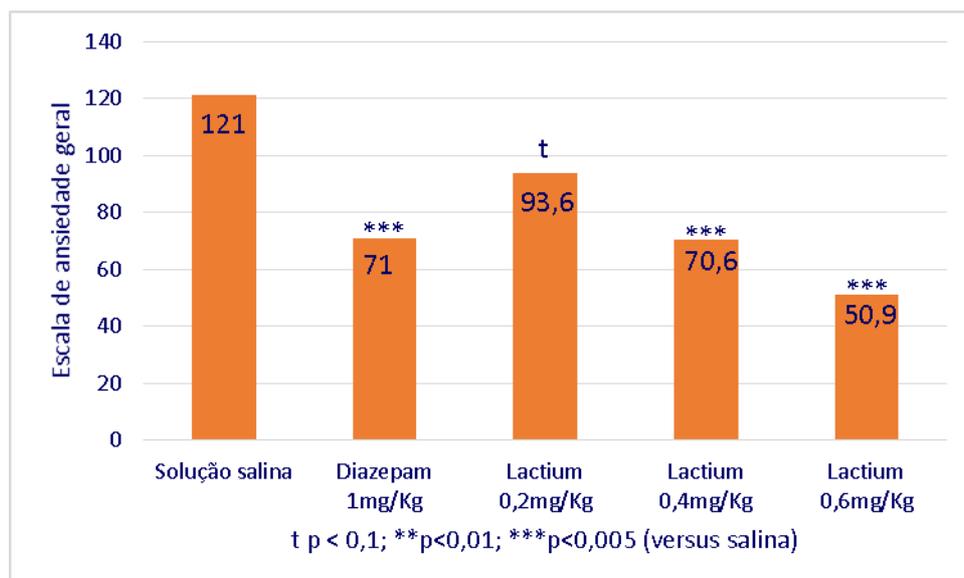
As variáveis observadas foram: duração do ato de enterrar o eletrodo; número de alongamento de cabeça para o eletrodo; número de abordagens e de distanciamentos do eletrodo. A razão destes dois últimos multiplicada por 100 resulta na porcentagem de abordagens seguida de afastamento.

Os valores das variáveis foram classificados em ordem crescente e então transformados em suas respectivas escalas. Para cada rato, a soma dos pontos de três variáveis representa sua escala geral de ansiedade.



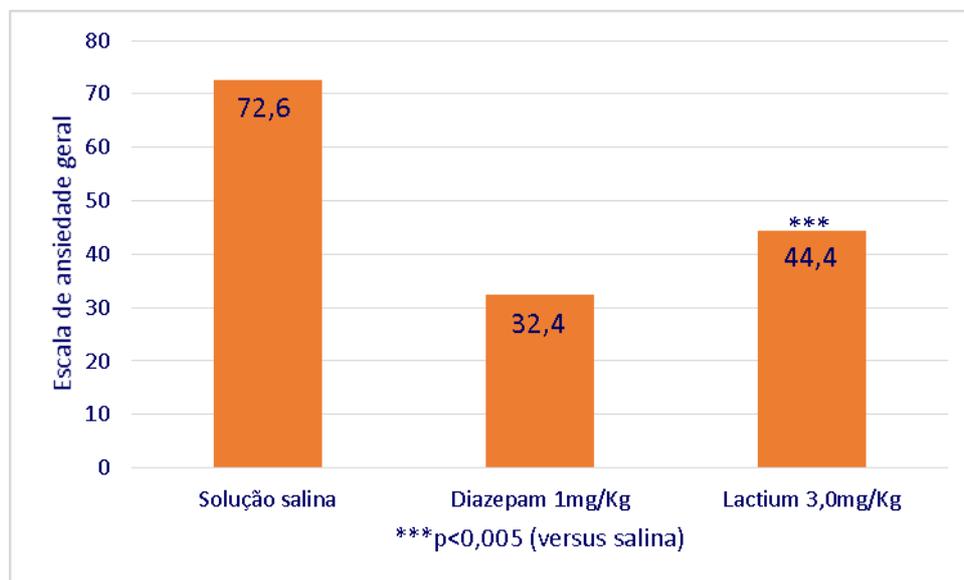
**Figura 3.** CDB teste – *Conditioned Defensive Burying*

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. Nas doses de 0,4 e 0,6mg/Kg administradas no peritônio, o biopeptídeo de **Lactium™** diminuiu significativamente o grau de ansiedade geral (**Figura 4**) em comparação à solução salina (41,65% e 57,9% respectivamente). Nestas doses, ele mostrou efeito *ansiolítico-like* significativo, equivalente ao diazepam a 1mg/Kg quando 0,4mg/Kg foi administrado, e maior que o diazepam quando administrado a 0,6mg/kg.

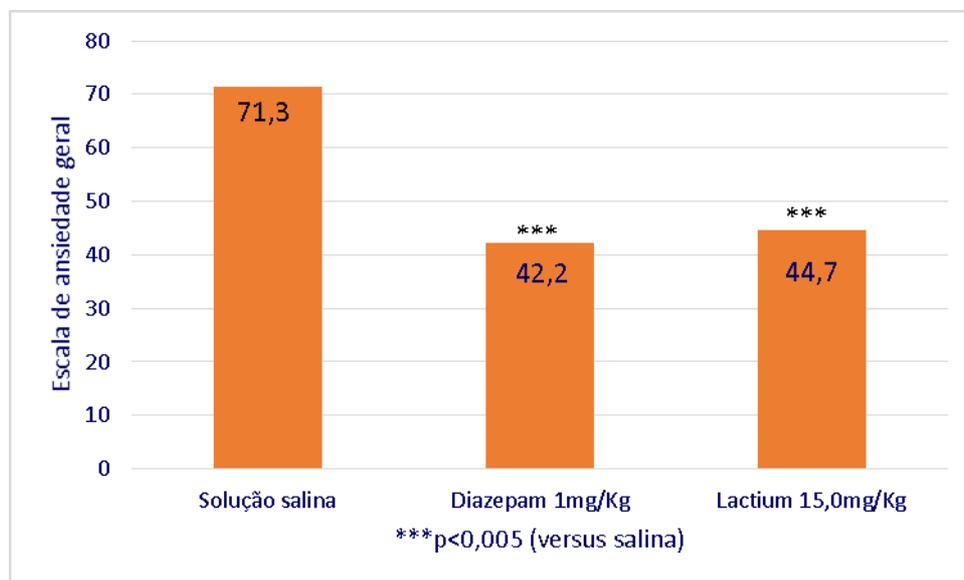


**Figura 4.** Diminuição da ansiedade geral promovida por **Lactium™** nas doses de 0,4 e 0,6mg/Kg.

Já nas doses de 3,0 e 15mg/Kg (**Figuras 5 e 6**), administradas por via intraperitoneal e oral respectivamente, a diminuição da ansiedade geral em comparação à solução salina também foi significativa (38,8% e 37,3% respectivamente). 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.



**Figura 5.** Diminuição da ansiedade geral promovida por **Lactium™**, após administração intraperitoneal de 3,0 mg/Kg.

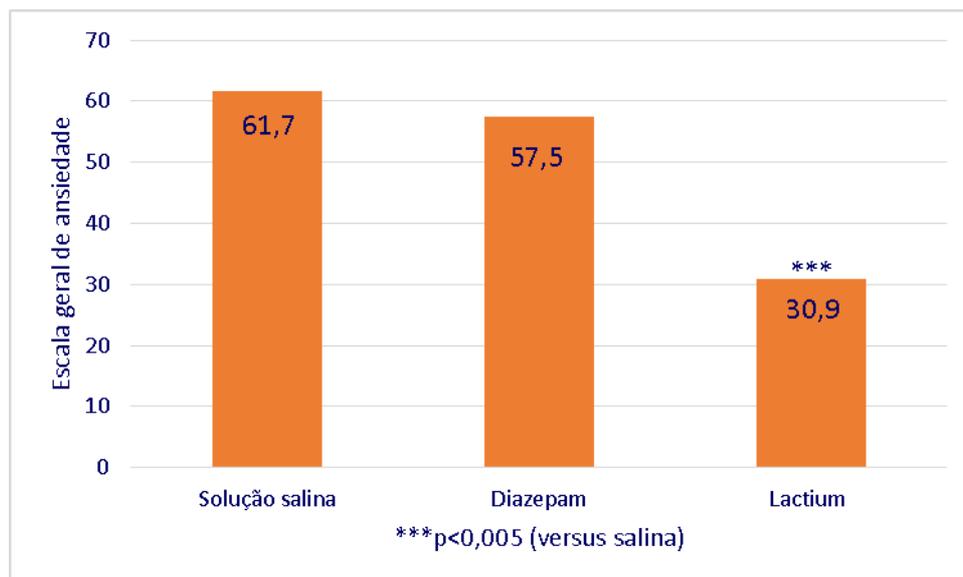


**Figura 6.** Diminuição da ansiedade geral promovida por **Lactium™**, após administração oral de 15,0 mg/Kg.

O CDB teste também foi utilizado para avaliar a tolerância da administração intraperitoneal crônica de **Lactium™** em ratos wistar machos. **Lactium™** foi dissolvido em solução de NaCl a 0,9% e administrado duas vezes ao dia na dose de 12mg/Kg durante 4 dias. No quinto dia, ele foi administrado na dose de 6mg/kg, trinta minutos antes do teste.

Diazepam foi utilizado como controle positivo, dissolvido na mesma solução de NaCl, e administrado duas vezes ao dia na dose de 2mg/Kg durante 4 dias. No quinto dia, foi administrado na dose de 1mg/Kg, trinta minutos antes do teste.

Conforme observado na **Figura 7**, na dose de 6mg/Kg, **Lactium™** diminuiu significativamente a ansiedade geral (49,9%). Já a mesma diminuição não foi observada com a administração de diazepam, em comparação à solução salina (6,8%).



**Figura 7.** Diminuição da ansiedade geral promovida por **Lactium™**, após administração crônica durante 5 dias.

## 2. 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.

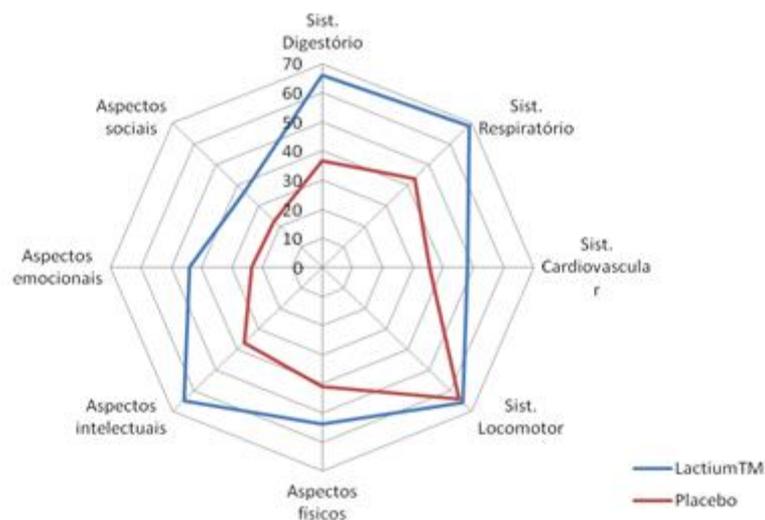
As voluntárias (n=63) responderam o questionário, que considerou as principais áreas potencialmente afetadas pelo estresse, no 1º, 15º e 30º dia de cada período de tratamento:

- **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).

Os resultados encontram-se a seguir na **Tabela 1** e **Figura 8**.

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

<b>Melhora (%)</b>	<b>Lactium™</b>	<b>Placebo</b>	<b>Diferença</b>
<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



**Figura 8.** Porcentagem de melhora dos principais sintomas avaliados nas voluntárias.

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.

#### 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*.

### Precauções

Pacientes com **hipersensibilidade** ao leite ou **intolerantes** a lactose.

### 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. *Guía Completa de Consulta Farmacoterapêutica*. 2ªEd. Pharma Editores, 2005;
8. MESSAOUDI M. et al. *Effects of a tryptic hydrolysate from bovine milk  $\alpha_{S1}$ -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  $\alpha$ -casozepine, a tryptic peptide from bovine  $\alpha_{S1}$ -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  $\alpha_{S1}$ -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>

Última atualização: 29/05/2015 DP