

# RIBOSÍDEO DE NICOTINAMIDA (CLORETO)

Melhora do metabolismo energético celular

Melhora a função cardiovascular

Contribui para o bem-estar físico e mental

## ■ O QUE É?

O ribosídeo de nicotinamida é um derivado da vitamina B3 de ocorrência natural, sintetizado por leveduras, bactérias e mamíferos. Atua como um precursor de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD<sup>+</sup>) – cofator redox intracelular que desempenha um papel central em inúmeras reações bioquímicas, além de regular a atividade de enzimas que participam de vias de sinalização celular em todo o organismo.<sup>1-3</sup>

O declínio dos níveis endógenos de NAD<sup>+</sup> é observado naturalmente com o envelhecimento, bem como pode ser influenciado pelo estilo de vida (como dieta hipercalórica e sedentarismo), e pode contribuir para o desenvolvimento de diversas doenças. Neste contexto, tem sido demonstrado que a suplementação por via oral com ribosídeo de nicotinamida na forma de sal (cloreto) acarreta em inúmeros benefícios à saúde humana, tal como a melhora do metabolismo energético celular e a redução do estresse oxidativo. Desta forma, contribui para o bem-estar físico e mental, além de auxiliar na promoção do envelhecimento saudável.<sup>1-3</sup>

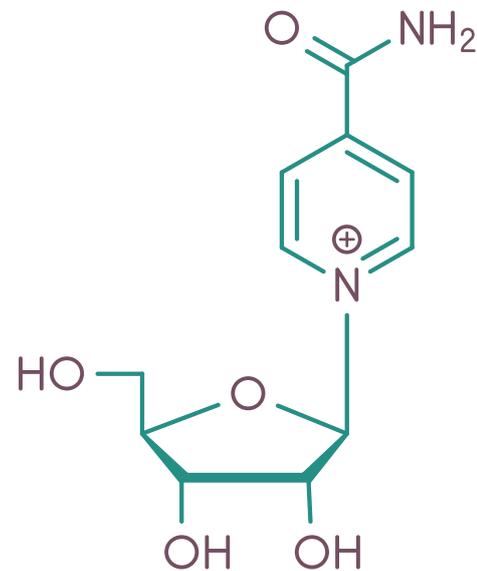


FIGURA 1 – Estrutura química do ribosídeo de nicotinamida. Adaptado de [www.shutterstock.com](http://www.shutterstock.com), 2021.

## ■ QUAL É O MECANISMO DE AÇÃO?

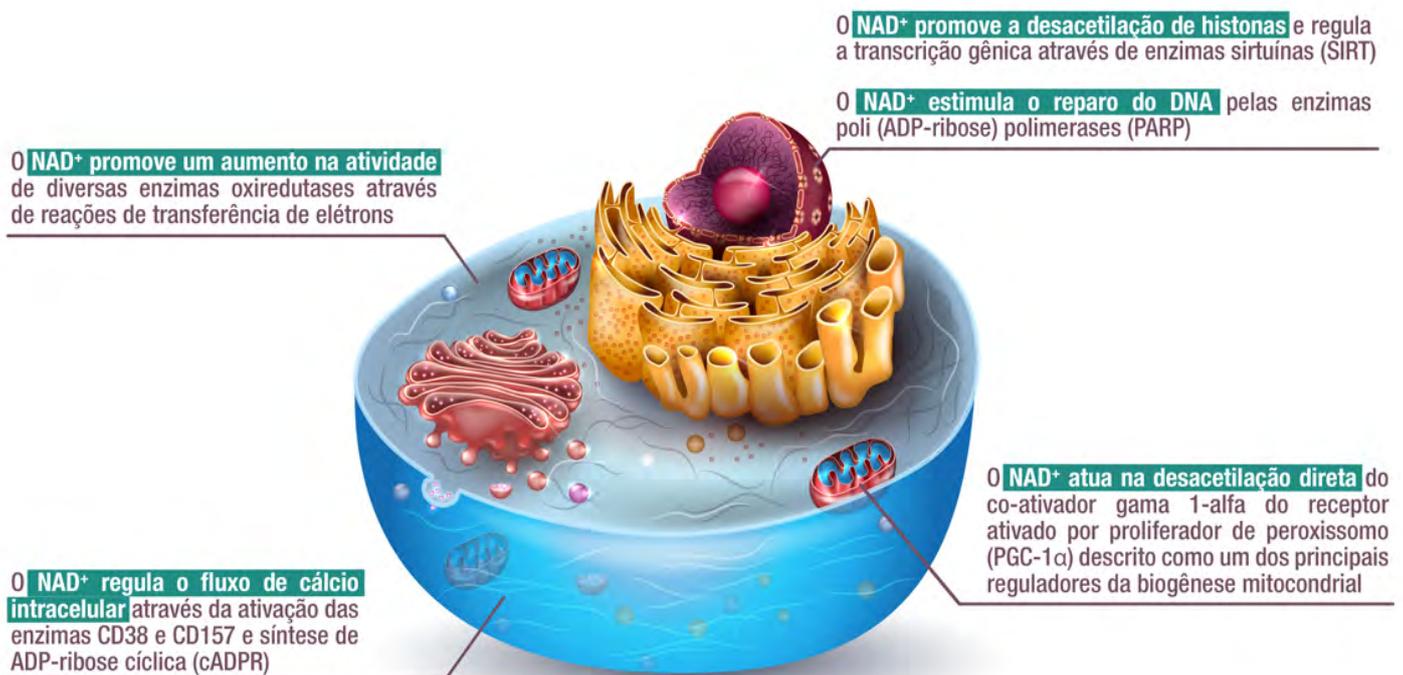
Em mamíferos, após ser transportado para o interior das células através de proteínas carreadoras presentes nas membranas celulares, o ribosídeo de nicotinamida pode ser convertido a NAD<sup>+</sup> através de duas vias. Mediante ação de enzimas quinases (Nrks), o ribosídeo de nicotinamida é convertido a mononucleotídeo de nicotinamida (NMN), seguida da adenililação por enzimas NMN adenililtransferase (NMNAT) a NAD<sup>+</sup>. Em humanos, duas isoformas de NrK (NrK1 e NrK2) e três isoformas de NMNAT (NMNAT1, 2, 3) já foram identificadas. Alternativamente, a segunda via de síntese de NAD<sup>+</sup> envolve a degradação do ribosídeo de nicotinamida a nicotinamida por enzimas fosforilases, seguida de sua conversão a NMN pela enzima nicotinamida fosforibosiltransferase (NAMPT). Semelhante à primeira via de síntese, a NMN é, então, convertida a NAD<sup>+</sup> pela enzima NMNAT.<sup>2,3</sup>

Assim, evidências demonstram que os efeitos benéficos decorrentes da suplementação com o ribosídeo de nicotinamida podem ser atribuídos ao aumento dos níveis endógenos de NAD<sup>+</sup>. O NAD<sup>+</sup>, por sua vez, participa de diversos processos fisiológicos essenciais para o funcionamento do organismo. Apresenta dois estados de oxidação (NAD<sup>+</sup> e NADH), e atua como uma coenzima em reações químicas de redução e oxidação, ou seja, reações que necessitam da transferência de elétrons de uma molécula para outra. Além disso, outro papel biológico importante atribuído ao NAD<sup>+</sup> é a ativação de enzimas relacionadas à desacetilação de proteínas, transcrição gênica e manutenção da integridade do ácido nucleico, tais como as sirtuínas (SIRT).<sup>2,3</sup>

As SIRT pertencem a uma família (SIRT1 a 7) de enzimas histonas deacetilases dependentes de NAD, que exercem atividade repressiva sobre a transcrição gênica através de mecanismos epigenéticos. A acetilação de resíduos de lisina na porção N terminal das histonas promove a descompactação da cromatina por diminuir a afinidade dessas proteínas com o DNA, permitindo que fatores de transcrição gênica e a enzima RNA polimerase acessem mais facilmente a região promotora de transcrição gênica. Assim, a desacetilação de histonas mediada pelas SIRT dependentes de NAD modula a capacidade de outras proteínas interagirem com o DNA.<sup>4-7</sup>

Evidências demonstram que além da desacetilação de histonas e regulação da transcrição gênica, a SIRT1 também atua na desacetilação direta de diversos fatores transcripcionais, incluindo o fator nuclear kappa B (NF-κB, que regula transcrição de genes pró-inflamatórios) e o coativador gama 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PGC-1α, associado ao metabolismo energético celular). O PGC-1α tem sido extensivamente descrito como um dos principais reguladores da biogênese mitocondrial, sobretudo em resposta a situações de maior demanda metabólica. Normalmente, esse fator encontra-se na forma acetilada (inativa) e, após desacetilação e ativação induzida por SIRT, move-se para o núcleo da célula para ativar a transcrição de genes relacionados ao metabolismo energético celular e proteção contra a ação de radicais livres. Dessa forma, o recrutamento de PGC-1α mediado por SIRT1 é outro mecanismo que sustenta o efeito benéfico de NAD<sup>+</sup> sobre o organismo, e que possui impacto positivo sobre a longevidade.<sup>8,9</sup>

Ainda, além da SIRT1 outras enzimas necessitam de NAD<sup>+</sup> para desempenhar sua atividade catalítica, como a família de poli (ADP-ribose) polimerases (PARPs) e as ADP-ribose cíclica (cADPR) sintases, como CD38 e CD157. Enquanto as PARPs estão envolvidas na manutenção da integridade do genoma, reparo do DNA e regulação da morte celular, a cADPR (gerada pelas enzimas CD38 e CD157) é uma molécula de sinalização que controla o fluxo de cálcio intracelular. Durante o processo natural de envelhecimento, acredita-se que a redução do conteúdo de NAD esteja associada, em grande parte, ao aumento dos níveis de PARP1 e CD38 e maior demanda de utilização dessa coenzima.<sup>10</sup>



**FIGURA 2** – O ribosídeo de nicotinamida atua como um precursor na síntese de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD<sup>+</sup>), coenzima associada a diversos efeitos biológicos. **Adaptado de www.shutterstock.com, 2020.**

## EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

### ■ METABOLISMO ENERGÉTICO E SENSIBILIDADE À INSULINA

A insulina é um hormônio responsável por promover a captação de glicose pelas células, de forma que este carboidrato seja utilizado como substrato energético em diversos processos fisiológicos. A redução da sensibilidade endógena à ação da insulina resulta no aumento da glicemia e favorece o desenvolvimento de diabetes do tipo 2, dislipidemias, obesidade, doenças cardiovasculares, entre outras alterações metabólicas. O NAD<sup>+</sup>, por sua vez, atua como uma coenzima essencial em reações redox envolvidas na oxidação de lipídeos, na glicólise e no ciclo dos ácidos tricarbóxicos. Evidências pré-clínicas apontam que a administração de ribosídeo de nicotinamida promove um aumento dos níveis intracelulares de NAD<sup>+</sup>, acarretando na melhora da sensibilidade à insulina e do metabolismo energético celular através da ativação de SIRT.<sup>3,10-14</sup>

### ■ ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES

O avanço da idade é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV), considerada atualmente como a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo. O enrijecimento da parede de grandes vasos sanguíneos (como a artéria aorta) e o aumento da pressão arterial sistólica (PAS) em decorrência do envelhecimento contribuem para este risco, evidenciando a importância de intervenções destinadas para a redução da pressão arterial sistêmica e/ou melhora da função arterial visando a prevenção de DCV relacionada à idade. Neste contexto, evidências pré-clínicas vêm demonstrando que ao ativar enzimas SIRT, a suplementação com NAD<sup>+</sup> e seus precursores (incluindo o ribosídeo de nicotinamida) pode auxiliar na manutenção da função cardiovascular e contribuir para a melhor da saúde cardiovascular.<sup>15-19</sup>

### ■ DESEMPENHO FÍSICO E FUNÇÃO MUSCULAR

O NAD<sup>+</sup> desempenha um papel importante em inúmeras reações de oxidação e redução essenciais para a manutenção do metabolismo energético no organismo e, desta forma, contribui para o bem-estar físico e desempenho durante a prática de exercícios físicos. Em idosos, a redução dos níveis endógenos de NAD<sup>+</sup> contribui para a redução do desempenho físico e fadiga, sugerindo o potencial benéfico da suplementação de ribosídeo de nicotinamida nestes indivíduos. Em um estudo clínico cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo conduzido com 12 homens jovens (idade média de 22 anos) e 12 idosos (idade média de 71 anos), após a administração por via oral com uma dose única de ribosídeo de nicotinamida (500 mg) foi observado um aumento dos níveis endógenos de NADH (forma reduzida do NAD<sup>+</sup>) no dois grupos, assim como uma redução de 18% dos níveis de (um marcador de estresse oxidativo) nos indivíduos idosos. Adicionalmente, nos indivíduos idosos também foi observada uma redução de 15% na fadiga muscular e melhora de 8% na força isométrica do músculo extensor do joelho. Assim, este estudo sugere o efeito benéfico da suplementação com ribosídeo de nicotinamida sobre a homeostasia energética e desempenho físico, sobretudo em indivíduos idosos.<sup>13,20</sup>

## INFORMAÇÕES ADICIONAIS

### SUGESTÃO POSOLÓGICA:

**USO ORAL:** 100 a 500 mg, uma a duas vezes ao dia

**FORMAS FARMACÊUTICAS:** cápsulas

**Este insumo deve ser utilizado sob orientação médica ou de outro profissional de saúde habilitado.**

**Informativo destinado a profissionais da saúde.**

## LITERATURAS CONSULTADAS

1. Makarov M V., Migaud ME. Syntheses and chemical properties of  $\beta$ -nicotinamide riboside and its analogues and derivatives. *Beilstein J Org Chem.* 2019;15:401-430. doi:10.3762/bjoc.15.36
2. Mehmel M, Jovanovi N, Spitz U. Nicotinamide Riboside—The Current State of Research and Therapeutic Uses. 2020;12(1616). doi:10.3390/nu12061616
3. Chi Y, Sauve AA. Nicotinamide riboside, a trace nutrient in foods, is a Vitamin B3 with effects on energy metabolism and neuroprotection. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(6):657-661. doi:10.1097/MCO.0b013e32836510c0
4. Mendes KL, Lelis D de F, Santos SHS. Nuclear sirtuins and inflammatory signaling pathways. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017;38(November):98-105. doi:10.1016/j.cytogfr.2017.11.001
5. Singh CK, Chhabra G, Ndiaye MA, Garcia-Peterson LM, MacK NJ, Ahmad N. The Role of Sirtuins in Antioxidant and Redox Signaling. *Antioxidants Redox Signal.* 2018;28(8):643-661. doi:10.1089/ars.2017.7290
6. Wątroba M, Dudek I, Skoda M, Stangret A, Rzodkiewicz P, Szukiewicz D. Sirtuins, epigenetics and longevity. *Ageing Res Rev.* 2017;40:11-19. doi:10.1016/j.arr.2017.08.001
7. Kupis W, Palyga J, Tomal E, Niewiadomska E. The role of sirtuins in cellular homeostasis. *J Physiol Biochem.* 2016;72(3):371-380. doi:10.1007/s13105-016-0492-6
8. Rodgers JT, Lerin C, Gerhart-Hines Z, Puigserver P. Metabolic Adaptations through the PGC-1 $\alpha$  and SIRT1 Pathways. *FEBS Lett.* 2008;582(1):46-53.
9. Hosseini L, Vafae MS, Mahmoudi J, Badalzadeh R. Nicotinamide adenine dinucleotide emerges as a therapeutic target in aging and ischemic conditions. *Biogerontology.* 2019;20(4):381-395. doi:10.1007/s10522-019-09805-6
10. Katsyuba E, Auwerx J. Modulating NAD + metabolism, from bench to bedside . *EMBO J.* 2017;36(18):2670-2683. doi:10.15252/embj.201797135
11. Okabe K, Yaku K, Tobe K, Nakagawa T. Implications of altered NAD metabolism in metabolic disorders. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):1-13. doi:10.1186/s12929-019-0527-8
12. Massudi H, Grant R, Braidy N, Guest J, Farnsworth B, Guillemin GJ. Age-associated changes in oxidative stress and NAD+ metabolism in human tissue. *PLoS One.* 2012;7(7):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0042357
13. Custodero C, Saini SK, Shin MJ, et al. Nicotinamide riboside—A missing piece in the puzzle of exercise therapy for older adults? *Exp Gerontol.* 2020;137:110972. doi:10.1016/j.exger.2020.110972
14. Cantó C, Houtkooper RH, Pirinen E, et al. The NAD+ precursor nicotinamide riboside enhances oxidative metabolism and protects against high-fat diet-induced obesity. *Cell Metab.* 2012;15(6):838-847. doi:10.1016/j.cmet.2012.04.022
15. Diguët N, Trammell SAJ, Tannous C, et al. Nicotinamide riboside preserves cardiac function in a mouse model of dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2018;137(21):2256-2273. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026099
16. Hosseini L, Vafae MS, Mahmoudi J, Badalzadeh R. Nicotinamide adenine dinucleotide emerges as a therapeutic target in aging and ischemic conditions. *Biogerontology.* 2019;20(4):381-395. doi:10.1007/s10522-019-09805-6
17. Ahmad F, Tomar D, C SAA, et al. Nicotinamide riboside kinase-2 alleviates ischemia-induced heart failure through P38 signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020;1866(3).
18. Toropova YG, Pechnikova NA, Zelinskaya IA, et al. Nicotinamide riboside has protective effects in a rat model of mesenteric ischaemia-reperfusion. *Int J Exp Pathol.* 2018;99(6):304-311. doi:10.1111/iep.12302
19. de Castro JM, Assumpção JAF, Stein DJ, et al. Nicotinamide riboside reduces cardiometabolic risk factors and modulates cardiac oxidative stress in obese Wistar rats under caloric restriction. *Life Sci.* 2020;263:118596. doi:10.1016/j.lfs.2020.118596
20. Dolopikou CF, Kourtzidis IA, Margaritelis N V., et al. Acute nicotinamide riboside supplementation improves redox homeostasis and exercise performance in old individuals: a double-blind cross-over study. *Eur J Nutr.* 2020;59(2):505-515. doi:10.1007/s00394-019-01919-4

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130  
Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam