

CLOVEOL

HEPATOPROTETOR

Diferenciais de CLOVEOL®

- Dupla padronização
- Ação hepatoprotetora
- Redução dos sintomas da ressaca
- Efeitos antioxidante e anti-inflamatório
- Prevenção à cirrose e danos gástricos
- Auxílio na prevenção e tratamento da esteatose hepática

Considerações iniciais

CLOVEOL® é um fitoativo obtido a partir de *Syzygium aromaticum* (Cravo da Índia), com dupla padronização em 30% de polifenóis e 10% de eugenol e importante função hepatoprotetora. O alto conteúdo em polifenóis antioxidantes e anti-inflamatórios confere proteção ao fígado, combatendo a toxicidade induzida por agentes externos, como bebidas alcoólicas, reduzindo significativamente os efeitos indesejáveis da ressaca, além de alimentação inadequada, medicamentos, nicotina e outros agentes. Além disso, a presença do marcador confere elevada ação preventiva e de tratamento da esteatose hepática.

Indicações e ações farmacológicas

O fígado desempenha um papel importante no metabolismo de substâncias endógenas e exógenas e as lesões deste órgão estão associadas ao prejuízo dessas funções. Este importante órgão é suscetível a doenças como hepatite, cirrose, distúrbios relacionados ao álcool e câncer. Uma das principais causas desses distúrbios é a exposição a diferentes poluentes ambientais, medicamentos e álcool. Estes agentes tóxicos danificam o fígado, produzindo espécies reativas de oxigênio em excesso, que levam ao estresse oxidativo. As EROs são conhecidas por produzir lesão tecidual por meio da ligação covalente com moléculas endógenas e oxidação lipídica. São relacionadas também ao desenvolvimento excessivo de fibrose, a partir do aumento da síntese de colágeno. Portanto, substâncias antioxidantes e anti-inflamatórias, como os compostos presentes em **CLOVEOL®** são capazes de reduzir tais danos hepáticos e prevenir o aparecimento de doenças (EL-HADARY, RAMADAN HASSANIEN, 2014).

As doenças hepáticas relacionadas ao excesso de bebidas alcoólicas são causadas pelos metabólitos tóxicos, formados a partir da biotransformação do etanol no fígado. O etanol é metabolizado principalmente pela enzima álcool desidrogenase (ADH), resultando na formação de acetaldeído e na produção de equivalentes redutores via conversão de NAD em NADH. Este caminho é responsável pela maior parte do metabolismo, quando há baixo nível de etanol no sangue, devido ao baixo Km da enzima ADH (0,2 - 2 mM). A formação do metabolito tóxico acetaldeído induz ao estresse oxidativo no fígado e compromete a função mitocondrial. O aumento da produção de NADH interrompe o equilíbrio *redox*, prejudicando a gliconeogênese hepática. O acetaldeído é metabolizado pela enzima acetaldeído desidrogenase para produzir acetato, um substrato para o ciclo de Krebs, que pode gerar energia. A segunda via do metabolismo ocorre pelo sistema de oxidação microsomal do

etanol (SOME), que é catalisada pelo citocromo P450 2E1 (CYP2E1). Como a ADH, o CYP2E1 é encontrado predominantemente no hepatócito, mas estudos relataram aumento da expressão do CYP2E1 em células de Kupffer, após exposição crônica ao etanol. Esta via é responsável pelo metabolismo de quantidades excessivas de etanol, devido ao alto K_m do CYP2E1 (10 a 15 mM). O CYP2E1 é aumentado 4 a 10 vezes no fígado de humanos e roedores após exposição crônica ao etanol. O metabolismo do etanol por CYP2E1 gera espécies reativas de oxigênio (EROs), que reagem com proteínas e lipídeos, levando a danos oxidativos importantes. A terceira via de metabolização é a não oxidativa, que resulta na produção de ésteres etílicos de ácidos graxos, que são produtos de esterificação de etanol e ácidos graxos, considerados citotóxicos. O fígado e pâncreas, órgãos comumente danificados pelo abuso de álcool, apresentam altas concentrações destes metabólitos e das enzimas que levam à sua produção (COHEN, NAGY, 2011; CEDERBAUM, 2012).

O desenvolvimento da doença hepática alcoólica (DHA) é complexo e envolve as células parenquimatosas e não parenquimatosas no fígado. O impacto do etanol nos hepatócitos pode ser caracterizado como condição de “estresse organelar”, com alterações multifatoriais nas funções gerais, acumuladas durante a exposição ao etanol. Essas mudanças incluem o estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, diminuição da capacidade de metilação, estresse do retículo endoplasmático, tráfego vesicular prejudicado e função proteossômica alterada. Alterações na integridade estrutural das células endoteliais sinusoidais do fígado, bem como aumento da inflamação pelo etanol também contribuem para tais lesões. A ativação de células estreladas hepáticas inicia a deposição das proteínas da matriz extracelular, característica da fibrose. Células de Kupffer, os macrófagos residentes do fígado, são críticos para o aparecimento de lesão hepática induzida pelo etanol em uso crônico, que por sua vez sensibiliza estas células à ativação pelo lipopolissacarídeo, por meio do receptor tipo 4. Esta sensibilização aumenta a produção de mediadores inflamatórios, como fator de necrose

tumoral-alfa (TNF- α) e espécies reativas de oxigênio, que contribuem para a disfunção hepatocitária, necrose, apoptose de hepatócitos e geração de proteínas da matriz extracelular, levando à fibrose e prejuízo importante das funções hepáticas em geral (COHEN, NAGY, 2011).

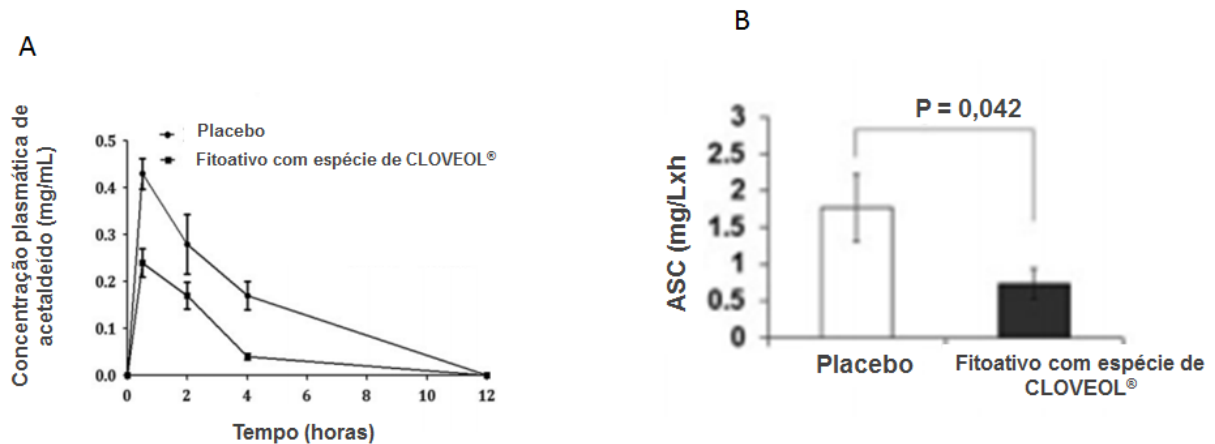
Diante disso, os compostos ativos presentes em **CLOVEOL[®]** correspondem a um recurso terapêutico importante para a saúde do fígado. Os efeitos principais estão relacionados à capacidade antioxidante e anti-inflamatória. Além destas, há outras ações secundárias, como antibacteriana, antifúngica, analgésica, antiespasmódica, carminativa e antisséptica, além de antiulcerogênica gástrico.

Estudos clínicos

Dosagem De Acetaldeído E Avaliação De Efeitos Sobre A Ressaca

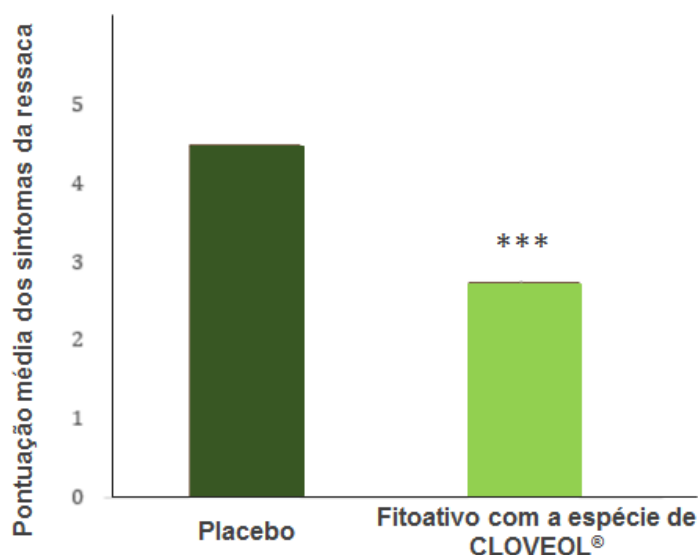
Um estudo clínico, randomizado, duplo-cego e do tipo cross-over, foi realizado com voluntários homens, considerados bebedores sociais, divididos em dois grupos: 1) placebo e 2) fitoativo com a espécie de **CLOVEOL[®]** - 250 mg/dia. Ao final de 14 dias de tratamento, cada participante recebeu por via oral uma dose 240 mL de etanol a 42,8% e amostras de sangue foram coletadas em tempos diferentes, para quantificação da presença do acetaldeído no sangue. Houve importante redução da concentração plasmática de acetaldeído, como demonstrados na figura 1 A e B (MAMMEN et al., 2018).

Figura 1. Efeitos da pré-administração do fitoativo com a espécie de **CLOVEOL®** e do placebo sobre os níveis plasmáticos de acetaldeído (mg/L), depois do consumo de 240 mL de etanol a 42,8%, em voluntários sadios (A - decurso temporal de resposta e B - dados de área sob a curva - paired t-tests. $p < 0,05$).



Neste mesmo estudo clínico, foi feita uma avaliação da intensidade de quinze sintomas diferentes da “ressaca”, que foram avaliados pelos participantes em escala de notas, cujas médias dos dois grupos estão representadas na figura 2. Houve, de forma geral, uma redução de 55% dos sintomas nos participantes tratados com o fitoativo com a espécie de **CLOVEOL®**, em relação ao placebo (Figura 2). Dentre os principais sintomas avaliados, destacam-se tontura, dor de cabeça, sede, náusea, sudorese, desconforto gastrointestinal, suor, palpitação, mal-estar e fadiga. É importante destacar que mais que 80% dos indivíduos tratados com o fitoativo com a espécie de **CLOVEOL®** relataram boa noite de sono sem acordar para beber água e uma redução significativa da sede durante a manhã seguinte à ingestão do etanol (MAMMEN et al., 2018).

Figura 2. Médias da somatória das notas dos sintomas de ressaca atribuídas pelos participantes dos grupos tratados com o placebo e com o fitoativo com a espécie de **CLOVEOL®** (***) $p < 0,001$ g paired t-test.)



CLOVEOL® na atividade antioxidante

A geração de radicais livres constitui um processo contínuo e fisiológico, cumprindo funções biológicas relevantes. Durante os processos metabólicos, esses radicais atuam como mediadores para a transferência de elétrons em várias reações bioquímicas. Sua produção, em proporções adequadas, possibilita a geração de ATP (energia), por meio da cadeia transportadora de elétrons, fertilização do óvulo, ativação de genes e participação em mecanismos de defesa durante o processo de infecção. Porém, a produção excessiva pode conduzir a danos oxidativos. A produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos culminou no desenvolvimento de mecanismos de defesa antioxidante, que têm o objetivo de limitar os níveis intracelulares de tais espécies reativas e controlar a ocorrência de danos decorrentes. A instalação do processo de estresse oxidativo decorre da existência

de um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, em favor da geração excessiva de radicais livres ou em detrimento da velocidade de remoção desses. Tal processo conduz à oxidação de biomoléculas, com consequente perda de suas funções biológicas e/ou desequilíbrio homeostático. A cronicidade do processo em questão tem relevantes implicações sobre o processo etiológico de numerosas enfermidades crônicas não transmissíveis, entre elas a aterosclerose, diabetes, obesidade, transtornos neurodegenerativos, câncer e doenças hepáticas (BARBOSA et al., 2010).

O consumo de álcool causa depleção nos níveis primários de enzimas antioxidantes durante até 12 horas após o consumo. Neste estudo, SOD (superóxido dismutase) e GSH (glutathiona) foram diminuídas significativamente após 2, 4 e 12 horas do consumo de álcool. A redução máxima foi encontrada após 4 horas e permaneceu quase no mesmo nível mesmo após 12 horas. Os níveis de SOD no grupo placebo mostraram redução de 35% após 12 h, em comparação com a linha de base. As substâncias ativas presentes no fitoativo com espécie de **CLOVEOL®** foram capazes de manter os níveis basais de SOD, inibindo sua depleção em 92,5%, em comparação com o placebo. Uma diminuição similar dos níveis de glutathiona também foi observada no grupo placebo. Com o fitoativo com espécie de **CLOVEOL®**, foi verificada a inibição deste esgotamento e ainda um com um aumento médio de 34,5%, em comparação com o placebo (MAMMEN et al., 2018).

O efeito benéfico de **CLOVEOL®** na atividade antioxidante também pode ser aplicado para pacientes que realizam a prática de exercícios físicos. Quando a prática desses exercícios é realizada de forma prolongada e extrema, ocorre o que chamamos de sobretreinamento. Este estado é caracterizado principalmente pela lesão e fraqueza muscular, mas também há a presença de outras problemáticas, como a ativação de citocinas.

No sobretreinamento, a lesão muscular ocorre de forma aliada à excessiva produção de radicais livres, os quais são produtos de reações celulares da cadeia oxigenativa que ocorrem para a produção energética. O excesso de radicais livres no organismo, em destaque no tecido muscular contribui com o processo inflamatório, ocorrendo a ativação de neutrófilos e macrófagos, os quais se infiltram no tecido muscular com o objetivo de recuperar as lesões musculares e aumentam a liberação de citocinas (IL-1 β , IL-6 e TNF- α).

Os ativos de **CLOVEOL**[®], pela ação estimulatória de enzimas antioxidantes, são responsáveis pela neutralização dos radicais livres produzidos durante a prática de exercícios físicos de natureza intensificada, reduzindo o processo inflamatório através da menor liberação de citocinas e garantindo a melhor recuperação física (CUNHA et al., 2006).

Diante do reconhecido potencial biológico do eugenol em estudos científicos, a presença deste marcador no extrato padronizado de **CLOVEOL**[®] amplifica ainda mais suas aplicações terapêuticas.

Mahapatra e colaboradores (2009) investigaram o efeito protetor do eugenol (1-20 μ l/mL) no dano celular induzido pela nicotina (10 mM) em macrófagos peritoniais de camundongos através da análise da geração de radicais livres, danos no DNA, lipídeo e proteína e função antioxidante endógena. Os resultados apontaram o eugenol como um agente com elevada capacidade de modular o dano celular e toxicidade induzida pela nicotina. Um aumento significativo na geração de radicais, na atividade NADPH oxidase e mieloperoxidase, dano no DNA e nível de glutathione oxidada foi observado no grupo tratado com nicotina, o qual foi significativamente reduzido através da adição do eugenol. Além disso, o efeito antioxidante significativamente reduzido no grupo tratado com nicotina foi eficientemente recuperado após adição do eugenol.

Jo et al. (2014) avaliaram uma possível ação benéfica do eugenol na esteatose hepática não alcoólica. Os resultados revelaram redução significativa do conteúdo lipídico nos hepatócitos e, além disso, foi observado regulação na expressão de genes relacionados ao processo de lipogênese e lipólise. No ensaio *in vivo*, o grupo tratado com eugenol mostrou redução dos níveis de triglicerídeo hepático e grau de esteatose em até 45% e 72%, respectivamente, comprovando o grande potencial do eugenol na prevenção e tratamento de doenças hepáticas, a exemplo da esteatose hepática.

Auxílio no processo de desparasitação

O alto conteúdo em polifenóis antioxidantes e anti-inflamatórios proporciona benefícios no combate a toxicidade induzida por, além das bebidas alcoólicas, outros agentes externos, como alimentação inadequada, medicamentos, nicotina e agentes patogênicos. A padronização em eugenol também confere atividade antimicrobiana, devido ao grupo hidroxila livre na molécula. O grupo hidroxila do eugenol se liga a proteínas, impedindo a ação enzimática e alterando a permeabilidade da membrana celular bacteriana, resultando na morte celular e impedindo a proliferação destes agentes (MARCHESE et al., 2017).

Posologia e modo de usar

Ingerir uma dose de 250 mg de **CLOVEOL®**, uma vez ao dia. Para combate aos sintomas da ressaca, ingerir preferencialmente antes da ingestão de álcool.

Contraindicações

A administração oral de **CLOVEOL®**, nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. Não deve ser utilizado em crianças, gestantes e lactantes.

*Material destinado ao profissional da saúde (médico, nutricionista ou farmacêutico).

Referências

BARBOSA, K.B.F.; COSTA, N.M.B.; ALFENAS, R.C.G. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Rev. Nutr.**, v. 23, p. 629-643, 2010.

CEDERBAUM, A.I. Alcohol metabolism. **Clin. Liver Dis.**, v. 16, p. 667-685, 2012.

COHEN, J.I.; NAGY, L.E. Pathogenesis of alcoholic liver disease: interactions between parenchymal and non-parenchymal cells. **J. Dig. Dis.**, v. 12, p. 3-9, 2011.

CUNHA G.S.; RIBEIRO, J.L.; OLIVEIRA, A.R. Sobretraining: teorias, diagnóstico e marcadores. **Rev. Bras. Med. Esporte**, v. 12, p. 297-302, 2006.

EL-HADARY, A.E.; RAMADAN HASSANIEN, M.F. Hepatoprotective effect of cold-pressed *Syzygium aromaticum* oil against carbon tetrachloride (CCl₄)-induced hepatotoxicity in rats. **Pharm Biol.** v. 54, p. 1364-1372, 2016.

JO, H.K.; KIM, G.W.; JEONG, K.J.; et al. Eugenol Ameliorates Hepatic Steatosis and Fibrosis by Down-Regulating SREBP1 Gene Expression via AMPK-mTOR-p70S6K Signaling Pathway. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 37, p. 1341-1351, 2014.

MAHAPATRA, S.K.; CHAKRABORTY, S.P.; MAJUMDAR, S.; BAG, B.; ROY, S. Eugenol protects nicotine-induced superoxide mediated oxidative damage in murine peritoneal macrophages *in vitro*. **Eur. J. Pharmacol.** v. 623, p. 132-140, 2009.

MAMMEN, R.R.; MULAKAL, J.N.; MOHANAN, R. et al. Clove bud polyphenols alleviate alterations in inflammation and oxidative stress markers associated with binge drinking: a randomized double-blinded placebo-controlled crossover study. **J. Med. Food**, v. 21, p. 1188-1196, 2018.

MARCHESE, A. et al. Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 43, n. 6, p. 668–689, 27 mar. 2017.