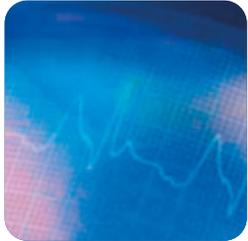


PYCNOGENOL®

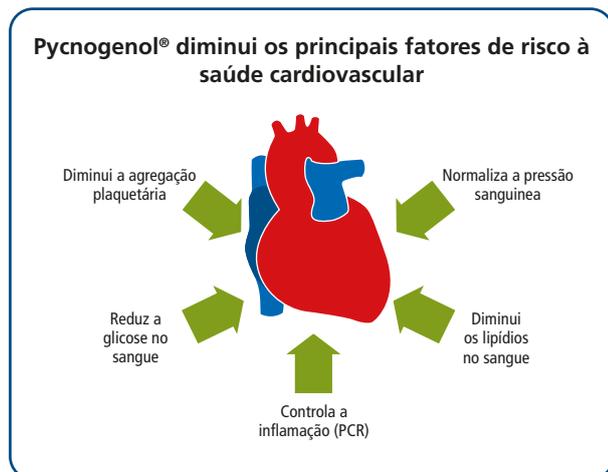
Saúde Cardiovascular



Pycnogenol® para a Saúde Cardiovascular

Manter o sistema cardiovascular saudável é essencial para manter a vitalidade, a força física, a saúde mental e para o bem-estar em geral. As funções vasculares podem estar correndo risco por causa de alguns poucos fatores fora de nosso controle, como nosso sexo e o processo normal de envelhecimento. Em contraste, há muitos fatores variáveis de risco, como o tabagismo, obesidade, sedentarismo e os fatores de risco discretos como hipertensão, hipercolesterolemia e hiperglicemia.

Pycnogenol® como parte de um estilo de vida mais saudável pode contribuir significativamente para diminuir os fatores discretos de risco para a saúde cardíaca, devido à normalização da pressão sanguínea e da função plaquetária, além da melhora dos níveis de lipídios e glicídios no sangue. Um número cada vez maior de estudos clínicos demonstra a eficácia de Pycnogenol® em afastar os problemas cardiovasculares. Pycnogenol® foi analisado em pessoas saudáveis, indivíduos no limiar dos altos fatores de risco, mas também como complemento em pessoas que tomam remédios controlados para problemas cardiovasculares.

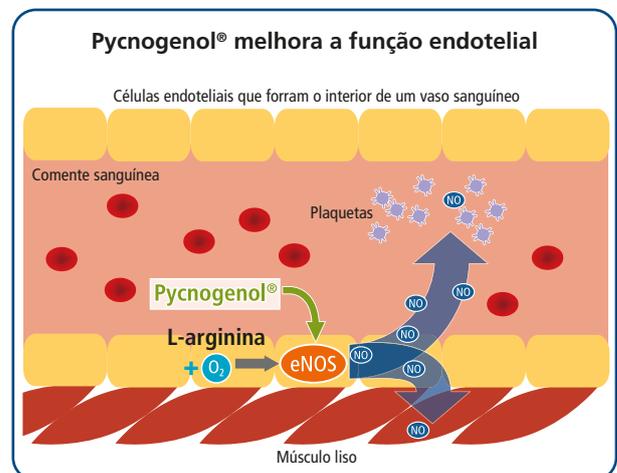


mento de pressão nos vasos sanguíneos. Além disso, o óxido nítrico também atua sobre as plaquetas para diminuir sua tendência de agregação, o que se traduz em proteção contra o desenvolvimento de trombose.

Em várias situações clínicas como hipertensão, aterosclerose e diabetes, mas também com o avanço da idade, a síntese endotelial de óxido nítrico diminui. Isso resulta em constrição crônica dos vasos sanguíneos, o que debilita o fluxo de sangue, eleva a pressão e aumenta o risco de trombose.

Pycnogenol® melhora a função endotelial

O denominador comum da maioria dos fatores de risco cardiovascular é a incapacidade de um vaso sanguíneo de produzir o mais importante mediador vascular: óxido nítrico (NO). O óxido nítrico é sintetizado por células (endoteliais) que formam a parede interior dos vasos sanguíneos. As moléculas de NO se difundem pela parede do vaso sanguíneo para finalmente interagirem com um receptor específico no músculo liso em volta do vaso. Isso faz o músculo relaxar e o lúmen do vaso aumenta. Este mecanismo de autorregulação possibilita o alívio da perfusão tecidual insuficiente e do au-



Pycnogenol® ativa a enzima óxido nítrico sintetase endotelial (eNOS), presente nas células endoteliais, para produzir de óxido nítrico (NO) de maneira mais eficiente a partir do aminoácido precursor L-arginina.

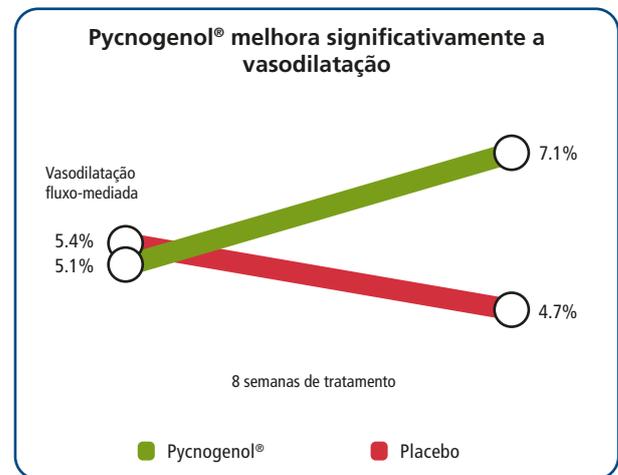
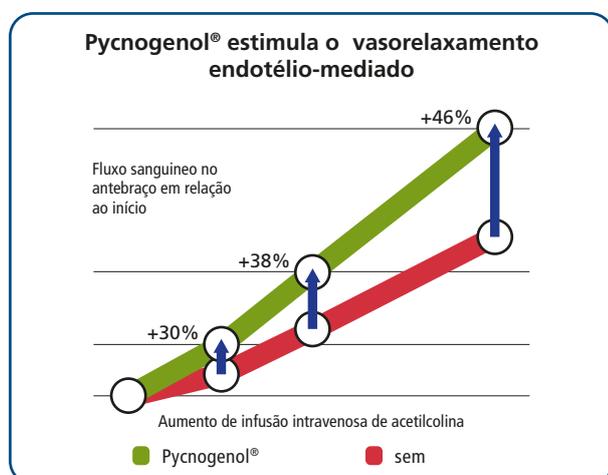
Testes farmacológicos em humanos mostram que Pycnogenol® aumenta a função endotelial

O efeito de Pycnogenol® na vasodilatação endotélio-dependente e no fluxo sanguíneo foi analisado em uma investigação farmacológica com 16 voluntários jovens e saudáveis de maneira duplo-cega e placebo-controlada [Nishioka et al, 2007]. A dilatação endotélio-dependente da artéria do antebraço e o aumento correspondente do fluxo sanguíneo foi iniciada por infusão de quantidades crescentes do neurotransmissor acetilcolina, que estimula a atividade da enzima eNOS para aumentar a produção de NO. Após duas semanas de suplementação com Pycnogenol®, o endotélio podia produzir significativamente mais NO para aumentar o fluxo sanguíneo no antebraço em 46% a mais que no início dos testes. Esse efeito de Pycnogenol® foi expressivo se comparado ao placebo, que não aumentou o fluxo de sangue no antebraço. Outras experiências de controle utilizando um antagonista da L-arginina provaram que Pycnogenol® realmente aumentou a vasodilatação por estimulação da síntese endotelial de NO.

O resultado deste estudo farmacológico é impressionante porque apresenta aumento da função endotelial em indivíduos saudáveis. Portanto, até mesmo pessoas saudáveis se beneficiarão com a suplementação de Pycnogenol®, resultando em melhor fluxo sanguíneo e perfusão tecidual.

Pycnogenol® aumenta a função endotelial em pacientes cardiovasculares

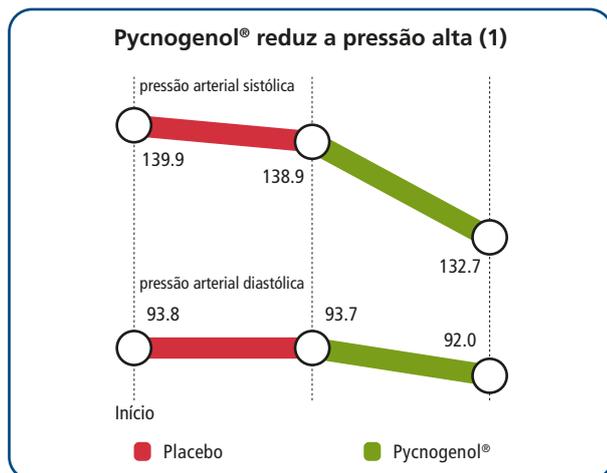
Um estudo duplo-cego cruzado e placebo-controlado com pacientes com doença arterial coronariana constatou que Pycnogenol® aumentou significativamente a função endotelial, enquanto nenhum efeito foi alcançado com placebo [Enseleit et al., 2010]. Esses pacientes estavam sob excelente controle com medicamentos para pressão sanguínea, função plaquetária e lipídeos no sangue. Os pacientes tiveram pressão arterial de 120/75mmHg que não mudou durante o tratamento. No entanto, a função endotelial melhorou, pois Pycnogenol® demonstrou aumentar significativamente a vasodilatação fluxo-mediada em 33%, enquanto este número diminuiu ligeiramente com placebo. Portanto, tomar Pycnogenol® junto com a medicação padrão para doença cardiovascular ajuda a restaurar os mecanismos regulatórios do próprio corpo para melhorar a função vascular.



Pycnogenol® normaliza a pressão arterial

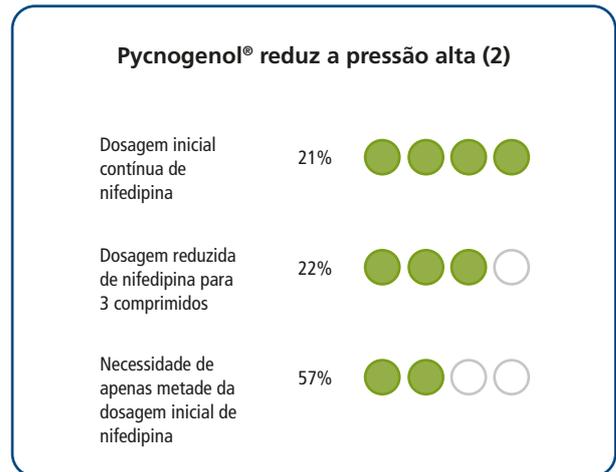
Na maioria dos casos, pressão alta coincide com uma função endotelial comprometida. A função endotelial melhorada com Pycnogenol® possibilita uma vasodilatação mais saudável, o que, por sua vez, ajuda a normalizar a pressão elevada.

Pycnogenol® foi analisado em um estudo duplo-cego, placebo-controlado, cruzado com pacientes que apresentavam hipertensão limítrofe e ainda não estavam recebendo medicamentos hipotensores. A suplementação com Pycnogenol® ao longo de um período de oito semanas diminuiu significativamente a pressão arterial sistólica, em comparação com o placebo, e a pressão diastólica também abaixou [Hosseini et al, 2001].



Pycnogenol® foi testado adicionalmente em pacientes hipertensos que recebiam tratamento com o bloqueador do canal de cálcio nifedipina (20mg por dia). Um grupo de pacientes recebeu Pycnogenol® além da nifedipina, enquanto o grupo de controle recebeu placebo junto com a dose de nifedipina. A cada duas semanas a dosagem individual de nifedipina era ajustada para atingir pressão arterial abaixo de 130mmHg. Quase 60% dos pacientes que receberam suplementação com Pycnogenol® conseguiram diminuir suas dosagens individuais de nifedipina pela metade e manter a pressão arterial em uma faixa mais saudável [Liu et al, 2004].

Além disso, o efeito de Pycnogenol® demonstrou novamente aumentar significativamente a função endotelial nesses indivíduos. A endotelina-1, vasoconstritora, foi significativamente reduzida, ao mesmo tempo em que o NO vasodilatador e a prostaciclina aumentaram.



Pycnogenol® melhora o funcionamento dos rins e níveis de PCR em hipertensos

Em indivíduos hipertensos, danos progressivos aos rins são frequentes. Além de abaixarem a pressão arterial elevada, as medidas de proteção aos rins são um importante objetivo no controle e tratamento da hipertensão avançada.

Em pacientes com hipertensão não tratada anteriormente e sinais iniciais de danos renais, como níveis elevados de albumina na urina, Pycnogenol® foi tomado como adjuvante do tratamento com o inibidor da enzima conversora de angiotensina Ramipril, ao longo de seis meses [Cesarone et al., 2010]. Após seis meses de tratamento, os pacientes que tomaram apenas Ramipril tinham uma pressão arterial média de 123/88mmHg, enquanto aqueles que receberam Pycnogenol® junto com Ramipril tinham pressão média de 119/83mmHg. O grupo que tomou Pycnogenol® com Ramipril apresentou redução da albumina diária na urina de 91mg/dia no início dos testes para 39mg/dia após seis meses. No grupo que tomou apenas Ramipril a albumina na urina diminuiu



de 87 para 64 mg/dia. A principal melhoria da função renal com Pycnogenol® coincidiu com a velocidade do fluxo sanguíneo no córtex renal, que aumentou significativamente, em comparação com o grupo que tomou apenas Ramipril. O fator de risco cardiovascular PCR diminuiu significativamente com Pycnogenol®, dos 2,2 mg/dL iniciais para 1,1 mg/dL após seis meses, enquanto Ramipril diminuiu de maneira não-significativa o marcador inflamatório de 2,1 para apenas 1,8 mg/dL.

Pycnogenol® melhora a pressão arterial e a função renal em pacientes com diabetes e síndrome metabólica

Uma das principais características da síndrome metabólica é a hipertensão. Pycnogenol®, quando tomado por pacientes afetados por critérios da síndrome metabólica, como obesidade, hipertensão, glicose e colesterol altos, apresentou melhoras significativas da maioria dos parâmetros após seis meses [Stuard et al., 2010]. Comparados com um grupo de controle que tomou apenas o inibidor da ECA Lisinopril, pacientes que tomaram Pycnogenol® aliado ao Lisinopril alcançaram níveis significativamente mais saudáveis de pressão arterial, HbA1c, índice de massa corporal e também melhores quantidades de colesterol total e HDL no sangue. A função renal melhorou de maneira significativa, como comprovada pela quantidade diária de albumina na urina além de melhor velocidade do fluxo sanguíneo no córtex renal.

Em estudo duplo-cego, placebo-controlado, em pacientes com diabetes tipo 2 medicados com o IECA Lisinopril e medicação hipoglicemiante, Pycnogenol® abaixou significativamente a pressão arterial e metade dos pacientes pôde reduzir suas dosagens individuais de medicamento hipotensor [Zibadi et al, 2008]. A função endotelial melhorada foi identificada pelos níveis significativamente menores da endotelina-1 vasoconstritora no soro dos pacientes. A quantidade de albumina na urina diminuiu significativamente com Pycnogenol®, enquanto efeitos apenas marginais foram encontrados com placebo. Pycnogenol® demonstrou melhorar significativamente o nível de glicose no sangue, em relação ao grupo com placebo. Os níveis elevados de glicose representam outra séria ameaça à saúde cardiovascular, e Pycnogenol® se mostrou eficaz em normalizar a glicose sanguínea em vários testes clínicos. Constatou-se que o efeito é resultado da inibição da alfa-glicosidase no duodeno. Para mais informações sobre Pycnogenol® para a redução da glicose, diabetes e síndrome metabólica, veja o folheto “Pycnogenol® no Tratamento do Diabetes”.

Em suma, Pycnogenol® é útil por si só para normalizar a hipertensão limítrofe e também é benéfico quando tomado em conjunto com medicamentos hipotensores padrão. Nesses casos, Pycnogenol® também melhora a pressão arterial e/ou possibilita a modificação da dosagem de medicação e melhora a função endotelial.

Resumo dos estudos clínicos com Pycnogenol® apresentando benefícios à pressão arterial

Estudo	Medicação do Paciente	Benefícios de Pycnogenol®	Referência
Hosseini (USA)	Nenhuma	Pressão arterial diminuiu significativamente de 140/94 para 133/92 mmHg	Nutr Res 2001
Yang (Taiwan)	Nenhuma	Pressão arterial diminuiu significativamente de 116/72 para 112/70	Acta Obstetricia et Gynecol 2007
Liu (China)	Bloqueador do canal de cálcio	Menos medicação necessária para manter a PA ≤ 130 mmHg	Life Sci 2004
Zibadi (EUA)	Inibidor ECA	Menos medicação necessária e redução ainda maior da PA	Nutr Res 2008
Cesarone (Itália)	Inibidor ECA	Acréscimo de Pycnogenol ao inibidor ECA diminuiu ainda mais a PA	J Cardiovasc Pharmacol 2010
Stuard (Itália)	Inibidor ECA7	Acréscimo de Pycnogenol ao inibidor ECA diminuiu ainda mais a PA	Panminerva Med 2010
Enseleit (Suíça)	Várias	Pycnogenol melhorou a função endotelial e a vasodilatação	Apresentado

Pycnogenol® é seguro para pessoas com pressão baixa

Em uma investigação com pessoas com pressão baixa ou hipotensão, uma ingestão diária de 100mg de Pycnogenol® ao longo de um período de 30 dias não diminuiu significativamente as pressões arteriais sistólica e diastólica. Nenhum paciente sentiu qualquer efeito colateral desfavorável durante a ingestão de Pycnogenol® [Pella et al., resultados não publicados].

Pycnogenol® normaliza a atividade plaquetária

Embora a hipertensão, aterosclerose e o diabetes contribuam para danos progressivos às paredes dos vasos sanguíneos, os problemas agudos que ocorrem durante o infarto e o derrame são resultado da agregação das plaquetas do sangue. A função endotelial debilitada e a menor disponibilidade de óxido nítrico leva ao aumento da atividade plaquetária. Situações que envolvem função endotelial debilitada, hipercoagulabilidade e hemodinâmica alterada, como a estase, promovem o desenvolvimento de coágulos sanguíneos e trombose. O trombo resultante pode causar a obstrução dos vasos sanguíneos (embolia) e consequen-

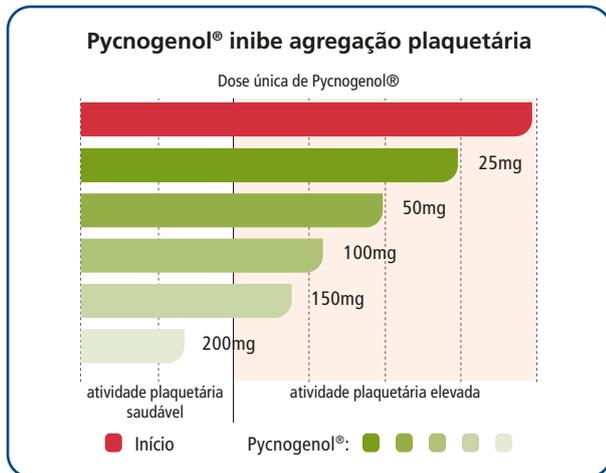
temente interromper o fluxo sanguíneo em certas regiões do corpo. Isto pode ser um risco de vida se um coágulo sanguíneo obstruir artérias do pulmão, impedindo a absorção do oxigênio vital (embolia pulmonar). Quando as artérias ligadas ao músculo cardíaco (coronárias) são afetadas, o suprimento de oxigênio é interrompido, causando infarto do miocárdio.

Em virtude do aumento da produção de óxido nítrico endotelial, Pycnogenol® reduz significativamente a atividade das plaquetas. O óxido nítrico representa a molécula mensageira natural do corpo para diminuir a atividade elevada dos trombócitos.

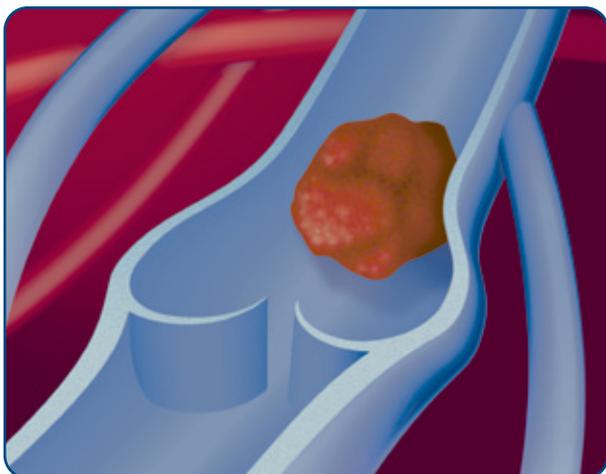
Pycnogenol® demonstrou reduzir de maneira dose-dependente a atividade das plaquetas em indivíduos que tipicamente apresentam maior agregação plaquetária: fumantes. Amostras de sangue foram coletadas antes e 2 horas após a administração de uma dose única de Pycnogenol®. Os resultados mostraram claramente uma redução dose-dependente da atividade plaquetária. Já na dose mais baixa, de 25mg, Pycnogenol® diminuiu perceptivelmente a atividade plaquetária [Pütter et al., 1999]. Pesquisas adicionais revelaram que



Pycnogenol® inibe a liberação de tromboxano das plaquetas dos tabagistas a níveis de não-fumantes saudáveis [Araghi-Niknam et al., 1999].



Pycnogenol® demonstrou ser tão eficaz no controle da atividade plaquetária quanto aspirina nestes experimentos [Pütter et al., 1998]. Além disso, constatou-se que Pycnogenol® não aumenta o tempo de sangramento, um efeito bastante conhecido da aspirina, que prolonga significativamente os sangramentos. O uso de Pycnogenol® para regulação da função plaquetária é patenteado (US 5.720.956).



Pycnogenol® foi testado em um grupo de 200 pessoas com risco de desenvolvimento de trombose [Belcaro et al., 2004]. Os indivíduos ficaram em posição sedentária por tempo prolongado em viagens com duração maior que 8 horas. Essas condições são conhecidas por causarem acúmulo de sangue venoso nas pernas, o que resulta em estase sanguínea, que contribui para o desenvolvimento de trombose. Os resultados apresentaram 5 incidentes de trombose transitória em um total de 97 pessoas (5,15%) no grupo de placebo. Em contraste, nenhum dos 101 indivíduos de alto risco do grupo tratado com Pycnogenol® desenvolveu trombose durante o voo de longa duração.

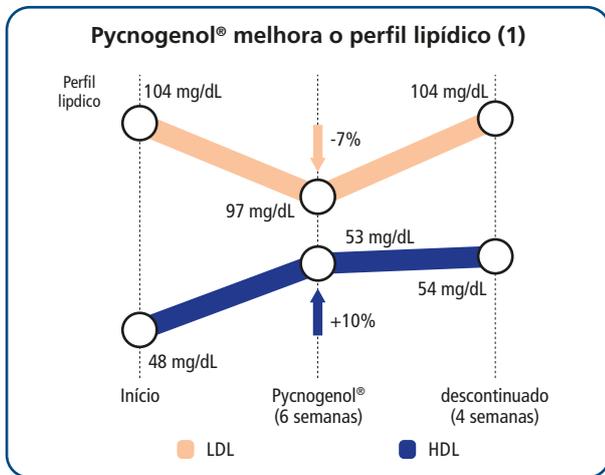
	Placebo	Pycnogenol®
Número de passageiros	97	101
Trombose venosa superficial	1	0
Trombose venosa profunda	4	0
Frequência de trombose	5.51%	0%

Pycnogenol® melhora o perfil lipídico sanguíneo

Até o momento, constatou-se em cinco estudos clínicos controlados que Pycnogenol® diminui o colesterol LDL e aumenta o HDL. Um perfil lipídico com melhoria significativa foi inicialmente descoberto em pessoas jovens e saudáveis [Devaraj et al, 2002].

A suplementação com Pycnogenol® durante 6 semanas aumentou significativamente o HDL e reduziu o colesterol LDL. Uma medição de acompanhamento, 4 semanas após a suspensão de Pycnogenol®, mostrou que o LDL voltou aos níveis iniciais, enquanto o HDL permaneceu em grande parte inalterado. Os níveis de triglicerídeos não foram afetados.

Uma melhora substancial dos lipídeos no sangue foi descoberta em um estudo com pacientes que usaram Pycnogenol® no tratamento de insuficiência venosa (Koch 2002). Esses pacientes apresentavam séria dislipidemia, com colesterol total em 264 mg/dL, LDL em 169 mg/dL e HDL em 46 mg/dL. Após tomar

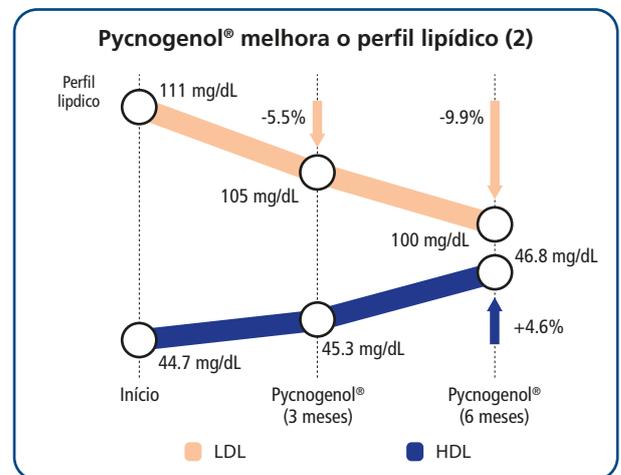


Pycnogenol® por apenas quatro semanas, os lipídios no sangue diminuíram para 212, 147 e 51 mg/dL para o colesterol total, LDL e HDL, respectivamente.

Em homens com leve hipercolesterolemia, a suplementação com Pycnogenol® ao longo de três meses diminuiu significativamente as estatísticas tanto do colesterol total quanto do LDL, em 9,4% e 16%, respectivamente. O HDL aumentou 5,5% durante esse período [Durackova et al., 2003].

Um ensaio clínico duplo-cego, placebo-controlado, de larga escala com 200 mulheres na perimenopausa demonstrou diminuição significativa de LDL em 9,9%, em comparação ao início do teste, bem como ineficácia do placebo [Yang et al., 2007]. O colesterol HDL aumentou significativamente em 4,6% durante os seis meses do tratamento. Nenhum efeito foi constatado no total de triglicerídeos.

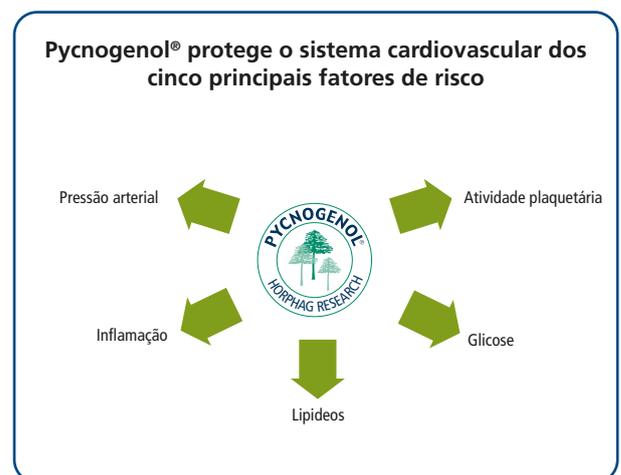
Um estudo com pacientes com diabetes tipo 2 apresentou redução significativa de 12% do colesterol LDL, de 106,4 mg/dL para 93,7 mg/dL, após três meses de tratamento com Pycnogenol®. Os níveis de HDL não foram investigados neste estudo [Zibadi et al., 2008].



Portanto, Pycnogenol® melhora significativamente o índice aterogênico e assim contribui para a prevenção da aterogênese.

Conclusion

Pycnogenol® apresenta uma abordagem natural para proteger o sistema cardiovascular dos cinco principais fatores de risco simultaneamente.



Referências

Araghi-Niknam M, Hosseini S, Larson D, Rohdewald P, Watson RR.

Pine bark extract Pycnogenol® reduces platelet aggregation. *Integ Med* 2 (2/3): 73-77, 1999.

Belcaro G, Cesarone MR, Rohdewald P, Ricci A, Ippolito E, Dugall M, Griffin M, Ruffini I, Acerbi G, Vinciguerra MG, Bavera P, Di Renzo A, Errichi BM, Cerritelli F.

Prevention of venous thrombosis and thrombophlebitis in long-haul flights with Pycnogenol®.

Clin Appl Thromb Hemost 10: 373-377, 2004.

Cesarone MR, Belcaro G, Stuard S, Schönlaue F, DiRenzo A, Grossi MG, Dugall M, Cornelli U, Cacchio M, Gizzi G, Pellegrini L.

Kidney Flow and Function in Hypertension: Protective Effects of Pycnogenol® in Hypertensive Participants – A Controlled Study.

J Cardiovasc Pharmacol Ther 15: 41-46, 2010.

Devaraj S, Vega-López S, Kaul N, Schönlaue F, Rohdewald P, Jialal I.

Supplementation with a pine bark extract rich in polyphenols increases plasma antioxidant capacity and alters the plasma lipoprotein profile. *Lipids* 37: 931-934, 2002.

Durackova Z, Trebaticky B, Novotny V, Zitnanova A, Breza J.

Lipid metabolism and erectile function improvement by Pycnogenol®, extract from the bark of *Pinus pinaster* in patients suffering from erectile dysfunction – a pilot study. *Nutr Res* 23: 1189-1198, 2003.

Enseleit F, Sudano I, Wolfrum M, Périat D, Winnik S, Krasniqi N, Matter CM, Neidhart M, Ruschitzka F, Noll G.

Pycnogenol® Improves Endothelial Function in Patients with Coronary Artery Disease. Submitted 2010

Hosseini S, Lee J, Sepulveda RT, Fagan T, Rohdewald P, Watson RR.

A Randomized, double blind, placebo controlled, prospective, 16 week crossover study to determine the role of Pycnogenol® in modifying blood pressure in mildly hypertensive patients. *Nutr Res* 21: 67-76, 2001.

Koch R.

Comparative study of Venostasin® and Pycnogenol® in chronic venous insufficiency. *Phytother Res* 16:1-5, 2002.

Liu X, Wei J, Tan F, Zhou S, Wurthwein G, Rohdewald P.

Pycnogenol®, French maritime pine bark extract, improves endothelial function of hypertensive patients.

Life Sciences 74: 855-862, 2004.

Nishioka K, Hidaka T, Takemoto H, Nakamura S, Umemura T, Jitsuiki D, Soga J, Goto C, Chayama K, Yoshizumi M, Higashi Y.

Pycnogenol®, French maritime pine bark extract, augments endothelium-dependent vasodilation in humans.

Hypertens Res 30: 775-780, 2007.

Pütter M, Grotemeyer KHM, Würthwein G, Araghi-Niknam M, Watson RR, Hosseini S, Rohdewald P.

Inhibition of smoking-induced platelet aggregation by Aspirin and Pycnogenol®. *Thromb Res* 95: 155-161, 1999.

Stuard S, Belcaro G, Cesarone MR, Ricci A, Dugall M, Cornelli U, Gizzi G, Pellegrini L, Rohdewald PJ.

Kidney function in metabolic syndrome may be improved with Pycnogenol®. *Panminerva Med* 52(Suppl. 1): 27-32, 2010.

Yang H-M, Liao M-N, Yuan ZS, Liao M-F, Rohdewald P.

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of Pycnogenol® on the climacteric syndrome in peri-menopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 86: 978-985, 2007.

Zibadi S, Qianli Y, Rohdewald P, Larson DF, Watson RR.

Impact of Pycnogenol® on left ventricular remodeling induced by L-NAME administration. *Cardiovasc Toxicol* 7:10-18. 2007.



*Horphag Research
Administrative Office
P.O. Box 80
71 Av. Louis Casarì
CH-1216 Cointrin/Geneva
Switzerland
Phone +41(0)22 710 26 26
Fax +41(0)22 710 26 00
info@pycnogenol.com
www.pycnogenol.com*

*Pycnogenol® é uma marca registrada da Horphag Research Ltd.
O uso deste produto é protegido por uma ou mais patentes americanas, #5,720,956 / #6,372,266 e outras patentes internacionais*

Estas declarações não foram avaliadas pelo FDA. Este produto não se destina ao tratamento, prevenção ou cura de qualquer doença.