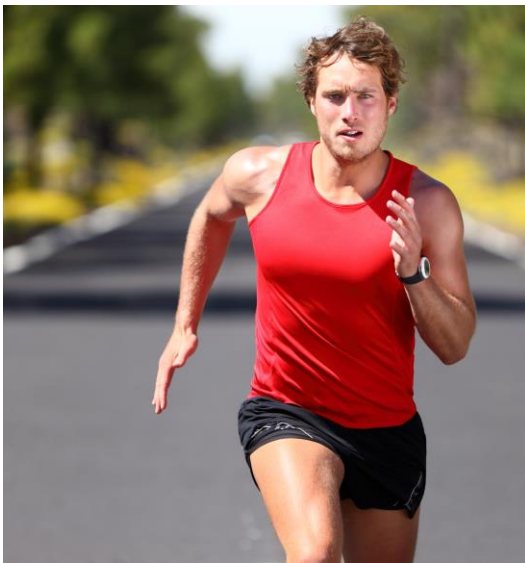




Booster de óxido nítrico



Nome Botânico: *Coffea arabica L., Camellia sinensis, Curcuma Longa L, Vaccinium corymbosum, Brassica oleracea italica, Prunus cerasus, Brassica oleracea acephala.*

Uso: Interno

Fator de Correção: Não se aplica

Descrição

O s7[®] é uma combinação patenteada de sete ingredientes, *plant-based*, com ação clinicamente comprovada no aumento de 230% nos níveis de óxido nítrico (NO).

O s7[®] é um produto solúvel com tripla padronização: 60% de polifenóis totais, 30% de catequinas e 3% de curcumina. Rico em compostos bioativos e fitoquímicos como ácido clorogênico, antocianinas e trigonelina.

O Papel do Óxido Nítrico na Saúde

O óxido nítrico (NO) liderou uma revolução nas pesquisas nas áreas de fisiologia e farmacologia nas últimas duas décadas, por ser uma molécula mensageira pouco ortodoxa, que possui vários alvos moleculares. Esta molécula desempenha um importante papel em muitas funções no corpo, regulando a vasodilatação, o fluxo sanguíneo, a neurotransmissão, respiração mitocondrial e função plaquetária.

Diferentemente de outros mensageiros químicos, o NO não depende de sua "topologia" estrutural para se ligar a um receptor ou enzima, mas sim de sua reatividade redox. Ademais, o NO não é armazenado *in vivo* como outros neurotransmissores, mas sintetizado sobre demanda, difundindo-se rapidamente até seu sítio de ação.

Tabela 1 - Efeitos do NO como mensageiro ou toxina no mesmo tecido, conforme concentração tissular relativa.

Tecido	NO como mensageiro	NO como toxina
Vasos sanguíneos	Antitrombótico, proteção à isquemia, anti-aterosclerótico, inibição de proliferação do músculo liso, antiadesivo plaquetário.	Choque séptico, inflamação, síndrome de reperfusão após isquemia, extravasamento microvascular, aterosclerose.
Coração	Perfusão coronariana, inotrópico negativo.	Choque séptico, síndrome de reperfusão após isquemia.
Pulmões	Manutenção ventilação-perfusão, motilidade bronquiolar, secreção de muco, defesa imune.	Alveolite autoimune, asma?, SARA?
Rins	Feed-back túbulo-glomerular, perfusão glomerular, secreção de renina.	Glomerulonefrite
SNC	Memória tardia, fluxo sanguíneo e isquemia, secreção neuroendócrina, controle visual e olfativo.	Neurotoxicidade, aumento de irritabilidade (pró-convulsivo), enxaqueca, hiperalgesia.
Pâncreas	Secreção endócrina/exócrina.	Destruição de células β .
Intestino	Fluxo sanguíneo, peristaltismo, secreção exócrina, proteção de mucosa, antimicrobiano, antiparasitário.	Dano de mucosa (hemorragia digestiva), mutagênese.
Tecido Imunológico	Antimicrobiano, antiparasitário, antitumor.	Antitransplante, doença do enxerto-hospedeiro, inflamação, choque séptico, dano tissular.

Tabela 1- Efeitos do NO como mensageiro ou toxina no mesmo tecido, conforme concentração tissular relativa (Filho & Zilberstein, 2000).

As funções do NO até hoje descobertas são complexas e antagônicas. Um aspecto marcante desta molécula é a sua capacidade de ser benéfica ou potencialmente tóxica conforme a concentração ou depuração tecidual (Tabela 1).

Em alguns casos, a deficiência na produção de NO pode resultar em hipertensão, angina e impotência, em outros, sua superprodução pode ocasionar respostas inflamatórias severas, sepse, choque circulatório ou até mesmo infarto. Nesse sentido, emergem duas abordagens terapêuticas distintas para o tratamento destas doenças. No caso da superprodução de NO, a utilização de inibidores da NO sintase (NOS), enzima responsável pela sua biossíntese, pode diminuir sua biodisponibilidade, enquanto que, na sua falta, o uso de doadores de NO pode elevar sua biodisponibilidade.

Síntese de NO

A biossíntese do NO compreende uma das funções mais importantes do metabolismo da L-arginina no organismo. O NO é formado a partir do nitrogênio da guanidina presente na L-arginina, sob a ação catalítica da enzima óxido nítrico sintase (NOS), gerando concentrações equimolares de L-citrulina (Figura 1). A ativação da NOS e a síntese de NO ocorre por estímulos químicos (interação de agonistas endógenos/exógenos com receptores específicos como acetilcolina e ATP) ou físicos (força de cisalhamento/ *shear stress*).

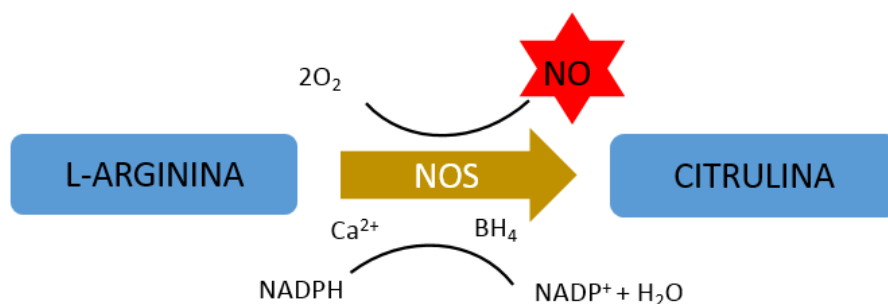


Figura 1 - Esquema ilustrativo da formação do NO a partir o metabolismo da Arginina pela ativação da NOS (adaptado de Ferreira et al, 2008).

Uma vez liberado, o NO difunde-se rapidamente para a célula alvo, ou seja, das células endoteliais para a musculatura lisa do vaso sanguíneo. Na célula muscular lisa, o NO irá ativar uma enzima catalítica, a guanilato ciclase solúvel (GCs) que por sua vez irá formar o monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), a partir da quebra do trifosfato de guanosina (GTP). A formação do GMPc ativa a bomba de cálcio dentro da célula muscular lisa, diminuindo as concentrações de cálcio intracelular levando a redução do tônus vascular.

O NO após diluição tem uma meia vida curta de menos de 10 segundos devido à sua rápida oxidação a nitrito e nitrato. Portanto, a avaliação da concentração de nitrito e nitrato pode ser usada como parâmetro. Nitrato e nitrito são os principais substratos para produção NO através da via independente de NOS. Esses ânions podem ser reduzidos in vivo para NO e outros óxidos de nitrogênio bioativos.

As três formas humanas da NOS identificadas até agora, nNOS (neuronal), iNOS (induzida), e eNOS (endotelial constitutiva), nomeadas com base nos tecidos nos quais foram primeiramente clonadas e caracterizadas.

A isoforma 1, nNOS, ou óxido nítrico sintase neuronal, é constitutiva e está presente principalmente em neurônios e no órgão sexual masculino, é cálcio-calmodulina dependente e regula a transmissão sináptica no sistema nervoso central. Atua na regulação central da pressão sanguínea, no relaxamento da musculatura lisa de artérias e na regulação do fluxo sanguíneo ao cérebro.

A isoforma 2 é induzida, (iNOS) por citocinas e lipopolisacarídeos no endotélio vascular, não é cálcio dependente e é regulada pelo estímulo imunológico, produzindo grandes quantidades de NO para a defesa contra patógenos invasores. A síntese de NO pela iNOS não é verificada em condições basais e quando ocorre dura em torno de 24 horas após o estímulo inicial. Requer a síntese de mRNA e pode ser suprimida por citocinas específicas e por glicocorticóides. A ativação da iNOS produz óxido nítrico até 1000 vezes mais do que as isoformas constitutivas, e é responsável pela ação citotóxica do NO.

A isoforma 3, também constitutiva, é a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), cálcio-calmodulina dependente, que produz o NO continuamente no endotélio em condições basais. O aumento do fluxo sanguíneo, ao produzir maior atrito (shear stress), leva a eNOS a aumentar a produção de NO. Tem ação na regulação da pressão sanguínea e do tônus vascular da musculatura lisa, inibe a proliferação de células da musculatura lisa das artérias, e ainda possui influência na contratilidade da musculatura cardíaca. A inibição da eNOS pode provocar aumento da permeabilidade vascular e acentuar a agregação plaquetária e a aderência de leucócitos ao endotélio. O estresse oxidativo é induzido pelas espécies reativas de oxigênio (EROs) e o ânion superóxido reage com o NO para formar peroxinitrito, substância altamente reativa.

O NO é um importante mensageiro de vários sistemas biológicos.

NO-mensageiro no sistema cardiovascular

Estudos recentes demonstraram que a redução na atividade biológica do NO, tanto pela redução na síntese como pelo aumento da degradação pelo estresse oxidativo, tem sido identificada como um dos principais mecanismos no processo multifatorial na disfunção endotelial e cardiovascular. A redução na biodisponibilidade do NO e a consequente disfunção endotelial determinam, no ambiente vascular, o desencadeamento de eventos como alterações no tônus, disfunções trombóticas, proliferação e migração de células musculares lisas (CML), e adesão de leucócitos. Na disfunção endotelial, ocorre também o aumento da produção de EROs, que podem reduzir a disponibilidade de NO endotelial por diferentes vias: inativação direta do NO por superóxido, com formação de peroxinitrito (ONOO^-); redução na expressão e na atividade das sintases do NO, por causa das mudanças nos seus substratos ou cofatores, e no aumento dos níveis de dimetilarginina assimétrica (ADMA); e, ainda, desacoplamento da NOS endotelial causado pela oxidação aumentada de tetraidrobiopterina (BH_4).

O NO além de atuar de forma direta na vasodilatação, ainda possui a propriedade de inibição da agregação plaquetária, prevenindo a formação de trombos. Além disso, o NO por

ser um potente vasodilatador exerce um papel extremamente relevante no controle da pressão arterial.

O NO é o principal fator relaxante derivado do endotélio, enquanto os fatores de contração incluem produtos da via metabólica da ciclooxigenase (COX) (tromboxano (TX) A₂ e prostaglandina (PG) H₂). O fator de hiperpolarização derivado do endotélio também pode desempenhar um papel no vasorrelaxamento, especialmente em pequenas artérias quando a formação de NO é inibida. A homeostase da pressão arterial depende em parte da liberação basal de NO, que é diminuída na hipertensão. Em modelos humanos e animais, o relaxamento induzido pela acetilcolina dependente do endotélio é prejudicado durante a hipertensão. Isso tem sido atribuído à presença de EROs, que prejudica a função endotelial e, portanto, inibe a produção de NO e / ou inativa o NO sempre que ele é produzido. Foi relatado que o EROs é um produto da COX endotelial. O tratamento com antioxidantes ou eliminadores de radicais livres tem sido útil para restaurar a produção de NO e o tratamento com L-arginina, o substrato para a síntese de NO, demonstrou ter efeitos anti-hipertensivos.

NO-mensageiro no diabetes

Os mecanismos relacionados à disfunção endotelial nos estados de resistência à insulina e DM são: alteração de vias de sinalização que levam à inativação da eNOS; ativação do endotélio por moléculas pró-inflamatórias; disfunção mitocondrial; e aumento do estresse oxidativo vascular, que podem estar de acordo com predisposição genética.

A insulina é um peptídeo com atividade aterogênica, estimulando a produção de lipídios, proliferação da célula muscular lisa e síntese de colágeno e a produção de vários fatores de crescimento. Em contraste a estas propriedades aterogênicas, a insulina estimula a produção de NO. Esta liberação insulino-mediada induz vasodilatação e aumenta a captação celular de glicose e o seu metabolismo. A exposição dos vasos à hiperglicemia e o aumento de ácidos graxos livres característicos do DM e estados de resistência insulínica induzem à produção de superóxido e reduzem a biodisponibilidade de NO, o que pode ser restaurado por tratamentos antioxidantes. A redução da biodisponibilidade do NO, resulta em

comprometimento da utilização da glicose nos músculos, determinando a resistência à insulina e os fenótipos associados da síndrome da resistência à insulina.

A estratégia ideal para a prevenção da aterosclerose no DM é inibir as fontes enzimáticas de EROs, mais do que o uso de scavengers (ácido ascórbico, alfa-tocoferol e outros compostos antioxidantes, aqui incluída a N-acetilcisteína). Nessa linha seriam potenciais efeitos benéficos dos inibidores da enzima conversora da angiotensina seus efeitos de redução de produção de superóxido pela NADPH oxidase e os efeitos de inibição de inflamação e produção de radicais livres pelas estatinas.

NO-mensageiro na saúde sexual

A disfunção erétil (DE) é definida como a “incapacidade recorrente de obter e manter uma ereção que permita atividade sexual satisfatória”. Não constitui uma doença, mas sim, uma manifestação sintomatológica de patologias isoladas ou associadas. Uma ereção normal depende do relaxamento do músculo liso do corpo cavernoso, do aumento do fluxo arterial peniano e da restrição do fluxo venoso de saída.

Diversos fatores podem interferir negativamente nesse mecanismo e estão associados à DE, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), DM, tabagismo, dislipidemia, doenças neurológicas, distúrbios hormonais, uso crônico de alguns medicamentos e distúrbios psicológicos.

A HAS pode estar diretamente relacionada à diminuição da quantidade de NO que é essencial para a ereção peniana. No DM, a exposição prolongada à glicose leva à glicação não-enzimática de proteínas plasmáticas e das membranas celulares, que podem se depositar na camada subendotelial. Dessa forma, isso pode, de maneira direta, inativar o NO endotelial impedindo a vasodilatação endotélio-dependente. Além disso, ocorre uma grande liberação de radicais livres que reagem com o NO gerando um potente oxidante (peroxinitrito).

A ereção ocorre quando um estímulo, recebido por qualquer um dos cinco sentidos e processado no hipotálamo, resulta na inibição do tônus simpático, no aumento da

neurotransmissão parassimpática e na liberação de NO pelas vias não-adrenérgica e não-colinérgica (NANC) e por células endoteliais das arteríolas do pênis. O NO é considerado, atualmente, o principal modulador bioquímico da ereção peniana.

A via NO-GMPc desempenha um importante papel na ereção peniana. A importância biológica da via óxido nítrico (NO) – monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) – proteína cinase dependente do GMPc (PKG) foi avaliada por promover o relaxamento do músculo liso vascular e pelo efeito antiagregante plaquetário. Além disso, os efeitos dessa via na diferenciação e proliferação celular em resposta a fatores de crescimento, peptídeos vasoativos, danos físicos e outros estímulos tem sido claramente demonstrados. A ereção é um evento neurovascular reflexo causado por diferentes estímulos, que ativam a via NO-GMPc e causam o intumescimento do pênis. No retorno ao estado flácido, o cGMP formado é hidrolisado a GMP (guanosina monofosfato) pela enzima fosfodiesterase tipo 5 (PDE 5), a isoforma predominante no pênis. Nesta etapa é que atuam os inibidores de PDE 5, bloqueando a hidrólise do cGMP e conferindo uma ereção mais duradoura.

NO-mensageiro no sistema imunológico

O NO também faz parte do arsenal de primeira defesa do organismo com poder microbicida, antibactericida, antiparasítica e antiviral. Nestes casos, o NO atua em concentrações maiores do que as de mensageiro, sendo tóxico aos microorganismos invasores, resultado de sua ação inibitória nas enzimas chaves da cadeia respiratória e na síntese do ácido desoxirribonucleico (DNA) nas células alvo. Essa ação pode ser direta ou através da formação de EROs, e leva à falência energética, lesão ao DNA e apoptose. Importante ressaltar que diversas doenças caracterizam-se pela produção aumentada de NO, como o choque séptico, doenças neurodegenerativas e autoimunes. No caso de doenças autoimunes e situações de sobrecarga exageradas do organismo, o NO encontra-se em concentrações tóxicas para as células do organismo. Portanto, o NO atua como toxina conforme a concentração e o tecido em questão, devendo ainda ser considerada a capacidade de depuração tecidual.

Embora possa parecer paradoxal, o NO parece apresentar propriedades anti-inflamatórias em determinadas situações. Uma certa variedade de aspectos desta participação tem sido firmemente estabelecidos: a) diversos mediadores e citocinas liberados na resposta inflamatória podem induzir a expressão da isoforma induzível da enzima NO-sintase (iNOS); b) a fase de indução requer um período de algumas horas para se completar; c) uma vez estimulada, a iNOS é capaz de produzir grandes quantidades de NO após algumas horas. Por outro lado, alguns mediadores produzidos precocemente no processo inflamatório podem estimular diretamente a enzima NO-sintase constitutiva endotelial, que produz pequenas quantidades de óxido nítrico, mas estas são bastante relevantes para o controle local de eventos da microcirculação.

Na verdade, o papel do NO no processo inflamatório ainda é bastante controverso, ou seja, o óxido nítrico liberado durante o processo inflamatório tem efeito pró-inflamatório ou inibitório sobre a migração de neutrófilos. É consenso que, na fase aguda da inflamação, a eNOS tem o papel de limitar o processo inflamatório, inibindo a ativação leucocitária, a agregação plaquetária e induzindo a vasodilatação.

NO-mensageiro no esporte

O NO é uma importante molécula de sinalização que pode modular a função muscular esquelética através de seu papel na regulação do fluxo sanguíneo, contratilidade muscular, homeostase da glicose e do cálcio, respiração e biogênese mitocondrial.

Exercícios moderados, abaixo do limiar anaeróbico, realizados em até 65% da capacidade máxima de esforço, tem melhores resultados na produção de NO e seus efeitos na melhora do desempenho esportivo. Já exercícios de alta intensidade levam a uma produção de metabólitos indesejáveis que levam ao estresse oxidativo, com efeitos antagônicos aos apontados por concentrações ótimas de NO.

O NO é um mediador da microcirculação local do miócito, atuando no fornecimento de energia do músculo esquelético através da modulação hormonal, principalmente do hormônio GH. Um estudo realizado em 2015 (Dyakova et al) demonstrou que o NO atua na

ativação da biogênese mitocondrial no músculo esquelético, melhorando a respiração do miócito com relação direta no abastecimento de nutrientes e oxigênio através da regulação do fluxo sanguíneo. A exposição a longo prazo ao NO, por células musculares, desencadeia a biogênese mitocondrial envolvendo a ativação da GMPc.

Diversos estudos vem demonstrando o efeito ergogênico de doadores e precursores de NO. A busca mais comum entre os precursores de NO, ligados ao desempenho atlético, se firma na hipótese de que o NO está ligado à melhora da perfusão sanguínea ao nível muscular, contribuindo para maior aporte de nutrientes e de oxigênio, ao mesmo tempo em que atua como sinalizador no sistema imune e na rede neuronal.

Mecanismo de Ação

- Aumento de 230% na síntese de NO endógeno;
- Correção da Sinalização redox;



O s7[®] é uma combinação patenteada, *plant-based* de café verde, chá verde, cúrcuma, cereja, mirtilo, brócolis e couve. A formulação é rica em fitoquímicos e compostos bioativos

como catequinas, incluindo galato de epigallocatequina (EGCG), ácidos clorogênicos (CGA) e curcumina, polifenóis e antocianinas.

O s7[®] é capaz de influenciar a sinalização redox e a atividade metabólica celular. Os resultados obtidos após a ingestão de s7[®] sugerem o uso potencial do suplemento na correção da sinalização redox desequilibrada inerente a distúrbios metabólicos que são acompanhados por baixa biodisponibilidade de NO, resposta inflamatória elevada e níveis de glicose no sangue. O s7[®] pode ser considerado uma alternativa natural para a recuperação esportiva, desempenho esportivo, saúde cardiovascular, saúde metabólica, vitalidade e longevidade.

Os efeitos multifacetados observados desta nova formulação promovem equilíbrio redox saudável por modulação de:

- Um fluxo saudável e adequadamente modulado de radicais livres e oxidantes.
- Um nível apropriado de antioxidantes juntamente com sistemas totalmente funcionais para reciclar esses antioxidantes.
- Suporte nutricional robusto que ajuda a manter os níveis ideais de antioxidantes e cofatores de suporte.
- Sistemas enzimáticos em pleno funcionamento que reparam ou reciclam e substituem materiais celulares danificados, por exemplo, DNA, RNA, enzimas, proteínas e moléculas redox endógenas (glutathione, vitamina C, vitamina E).

Estudo Clínico

Um estudo randomizado, duplo-cego, *cross-over*, controlado por placebo, foi realizado para analisar os efeitos dependentes de uma única dose do suplemento *plant-based* s7[®] nas vias de sinalização redox. Os sujeitos (n=8 indivíduos com idade de 24 a 55 anos) foram avaliados em 3 intervenções diferentes, com 7-10 dias de *wash-out*: I) placebo; II) s7[®] 25mg; III) s7[®] 50mg. Os testes foram realizados pela manhã, com período de jejum superior à 10 horas. A fim de distinguir entre as diferentes vias envolvidas na geração de EROs e

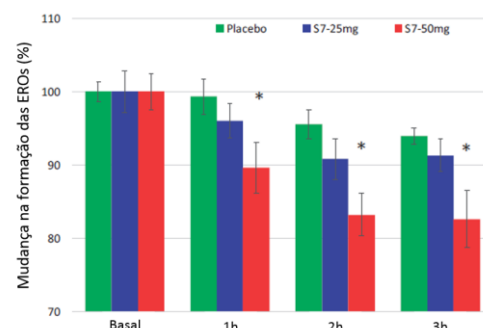
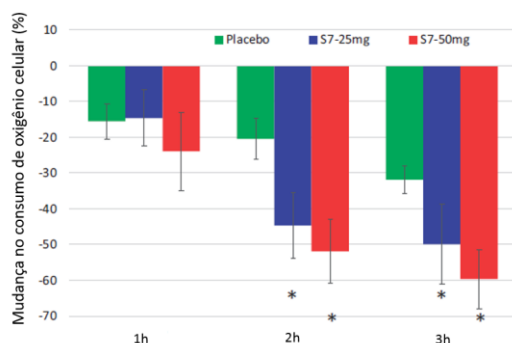


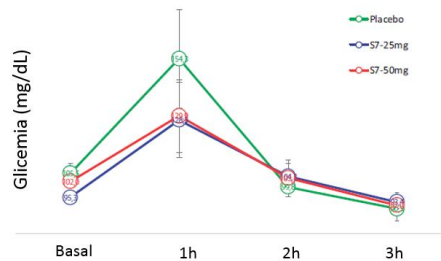
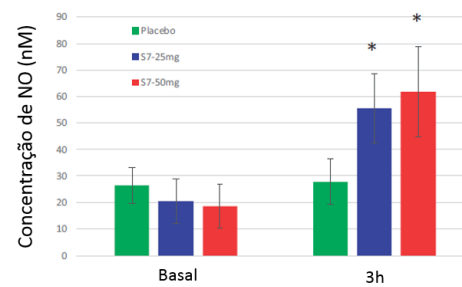
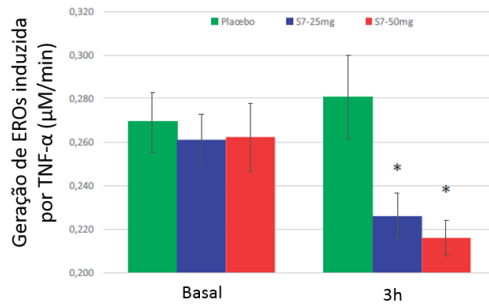
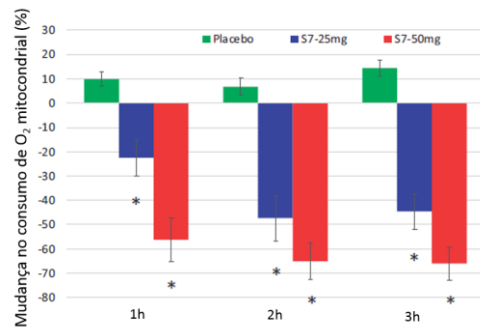
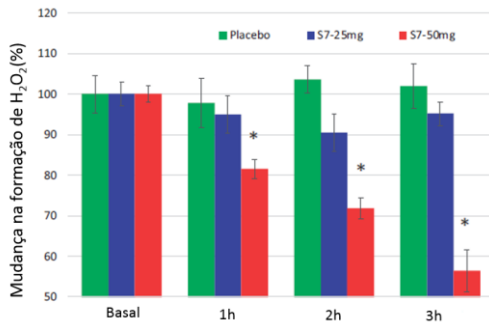
consumo de oxigênio, os parâmetros foram medidos no período basal, 1, 2 e 3 horas após o consumo do café da manhã padrão (análise por ressonância paramagnética de elétrons - NOXYSCAN). Foram realizadas as seguintes análises:

- Consumo total de EROs/ O_2 celular.
- Formação extracelular de O_2^- /consumo de O_2 .
- Formação extracelular de H_2O_2 / consumo de O_2 .
- Formação de EROs mitocondrial / consumo de O_2 .
- Determinação de glicose no sangue capilar.
- Determinação da resistência inflamatória ao TNF- α celular.

Os autores observaram que a suplementação de s7[®] levou a uma inibição estatisticamente significativa, de longo prazo, dose dependente, da geração de EROs mitocondrial e celular (9,2 e 17,7%; respectivamente), bem como inibição na geração extracelular de O_2^- dependente do sistema nicotinamida-dinucleotídeo-fosfato (NADPH) oxidase (12,0 e 14,8%; respectivamente) e inibição da formação extracelular de H_2O_2 (9,5 e 44,5%; respectivamente). Esses resultados refletiram na inibição da resistência inflamatória celular induzida pelo TNF- α (13,4 ou 17,6%; respectivamente) e também no aumento da concentração de NO biodisponível (170 e 230%; respectivamente).

Os dados encontrados no estudo demonstram a capacidade de um suplemento natural modular a sinalização redox celular e aumento significativo na produção de NO endógeno.





Indicações

- Booster de óxido nítrico;
- Melhora da performance em praticantes de atividade física;
- Saúde cardiovascular;
- Imunidade;
- Saúde sexual;
- Diabetes;
- Longevidade;



Reações Adversas

Nenhum efeito colateral indesejado foi observado durante os estudos.

Concentração Recomendada

A dosagem diária recomendada é de 50 mg ao dia.

Certificações e Diferenciais

- non-GMO
- Solúvel
- *Plant-based*
- Nitrato *free*
- Estimulante *free*

Referências Bibliográficas

SHAAN, B.D.A., et al. Disfunção endotelial no diabetes melito e estados de resistência à insulina: papel do estresse oxidativo e potenciais oportunidades terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 54/6, 2010.

AGRICOLA, N.P.A., et al. Óxido nítrico e exercício físico: potencialidades para a pesquisa em saúde – Artigo de Revisão. *Ciência em Movimento, Biociências e Saúde*, v. 19 n. 39, 2017.

DYAKOVA, E.Y., et al. Physical exercise associated with NO production: signaling pathways and significance in health and disease. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* Volume 3, Article 19, April, 2015.

ZAGO, A.S.; ZANESCO, A. Óxido Nítrico, Doenças Cardiovasculares e Exercício Físico. Atualização Clínica. *Arq Bras Cardiol*, 87 (6) : e264-e270. 2006.

DUSSE, L.M.S.; VIEIRA, L.M.; CARVALHO, M.G. Nitric oxide revision – Review Article. *Jornal Brasileiro de patologia e medicina laboratorial*. Rio de Janeiro, v.39, n

FLORA FILHO, R.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. *Rev Ass Med Brasil*, 46(3): 265-71, 2000. 4, p. 343 – 350, 2003.

BARRETO, R. de L.; CORREIA, C.R.D. Óxido nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos. *Quim. Nova*, Vol. 28, No. 6, 1046-1054, 2005.

CERQUEIRA, N.F.; YOSHIDA, W.B. Óxido nítrico: revisão. *Acta Cir Bras* [serial online] 17 (6), Nov-Dez, 2002.

WAJCHENBERG, B.L. Disfunção Endotelial no Diabetes do Tipo 2. *Arq Bras Endocrinol Metab*, vol 46, nº 5, Outubro, 2002.

SARRIS, A.B. Fisiopatologia, avaliação e tratamento da disfunção erétil: artigo de revisão. *Rev Med (São Paulo)*. jan.-mar.;95(1):18-29, 2016.

ALVES, M.A.S.G, et al. Fisiologia peniana e disfunção erétil: uma revisão de literature. *R bras ci Saúde* 16(3):439-444, 2012.

NEVES, G. et al. Agentes dopaminérgicos e o tratamento da disfunção erétil. *Quím. Nova* vol.27 no.6 São Paulo Nov./Dec. 2004

NEMZER, B.V. et al. Oxidative stress or redox signalling – new insights into the effects of a proprietary multifunctional botanical dietary supplement. *Free Radical Research*, 2017.

NEMZER, B.V. et al. New insights on effects of a dietary supplement on oxidative and nitrosative stress in humans. *Food Science & Nutrition*. 2(6): 828–839, 2014.

ACHIKE, F.I.; KWAN, C. Nitric oxide, human diseases and the herbal products that affect the nitric oxide signaling pathway. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 30, 605–615, 2003.

LUIKING, Y.C., et al. Regulation of Nitric Oxide production in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. January ; 13(1): 97–104, 2010.

JIANG, H. Et al. Natural Product Nitric Oxide Chemistry: New Activity of Old Medicines.

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Volume 2012.

CLEMENTS, W.T. et al. Nitrate Ingestion: A Review of the Health and Physical Performance Effects. *Nutrients*, 6, 5224-5264, 2014.

VENKATAKRISHNAN, K. et al. Impact of functional foods and nutraceuticals on high blood pressure with special focus on Meta-analysis: Review from a public health perspective. *Food Funct.*, 2020.

BRYAN, N.S. Nitric oxide enhancement strategies. *Future Sci. OA*, 2015.

FÖRSTERMANN, U. et al. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European Heart Journal*, 33, 829–837, 2012.

Última atualização: 13.01.2021/ CL