PerioActive®

Literatura Técnica

Periodontite e Peri-implantite

Modulação bioativa para o periodonto



PerioActive®

LITERATURA TÉCNICA DO PRODUTO

SUMÁRIO

Definição **2**

Indicações **2**

Principais benefícios **2**

Advertências e precauções **3**

Mecanismos de ação do PerioActive® **4**

- Gestão bacteriana 4
- Modulação inflamatória 4
- Proteção óssea 4
- Reparação tecidual 5
- Ação antioxidante e performance mitocondrial 5

Referências Bibliográficas **6**

Definição:

Composto bioativo que contém, como bioativos de destaque, **vestitol** e **neovestitol**, **ácido clorogênico**, **rutina**, **geranilgeraniol**, **delta-tocotrienol**, e **ácido elágico**. PerioActive®* é obtido a partir de uma combinação de extratos de *Dalbergia ecastaphyllum*, *Ilex paraguariensis*, *Bixa orellana* L., *Myrciaria dubia*, e *Passiflora edulis*. Foi desenvolvido para modular os quatro eixos biológicos da doença periodontal crônica: desafio bacteriano, resposta inflamatória, remodelação óssea e reparação tecidual, sustentando o controle clínico obtido pela terapia mecânica e auxiliando na prevenção da recorrência inflamatória característica da suscetibilidade periodontal ao longo do tempo.

Os bioativos do PerioActive® diferenciam-se pela sinergia de mecanismos de ação complementares e não redundantes, cada um com alvo metabólico próprio dentro dos quatro pilares, interceptando a cascata patológica da periodontite em pontos distintos e contribuindo diretamente em diferentes frentes da estabilidade periodontal.

**Disponível na forma de pó por meio da tecnologia patenteada Evolve®, sistema que disponibiliza compostos oleosos na forma de pó, garantindo a proteção dos ácidos graxos insaturados, a preservação dos fitoativos não graxos, o aumento da absorção e melhor biodisponibilidade.*

Dosagem Usual: 500 mg, até 2 vezes ao dia.

Forma farmacêutica: Manipulado em cápsulas.

Indicações:

- Manejo adjuvante da periodontite crônica, associado à terapia periodontal não cirúrgica (raspagem e alisamento radicular);
- Fase de manutenção periodontal e suporte à estabilidade em pacientes periodontalmente suscetíveis;
- Periodontite recorrente, com sangramento residual à sondagem após instrumentação adequada;
- Pacientes com maior carga inflamatória e oxidativa (diabetes, tabagismo, envelhecimento, síndrome metabólica);
- Suporte à manutenção dos tecidos peri-implantares (aplicabilidade secundária).

Principais benefícios:

- Auxilia o equilíbrio microbiológico do sulco e do microambiente subgengival;
- Contribui para a gestão do biofilme subgengival em vias sinérgicas não antibióticas;
- Atua na modulação da resposta inflamatória em múltiplos pontos da via NF-κB;
- Favorece o equilíbrio de mediadores inflamatórios no fluido crevicular gengival;
- Reforça a defesa antioxidante do microambiente periodontal e dos fibroblastos gengivais;
- Sustenta o equilíbrio do remodelamento ósseo;
- Apoia a neoformação e a mineralização do osso alveolar;
- Estimula a biossíntese de colágeno e a integridade do ligamento periodontal;
- Favorece a atividade de fibroblastos e células progenitoras na reparação periodontal;
- Ação antioxidante e anti-inflamatória complementar de amplo espectro;
- Compatível com uso crônico e com protocolos de manutenção de longo prazo.

Advertências e precauções:

- Uso adulto;
- Não substitui a terapia periodontal mecânica, a cirurgia periodontal indicada ou a manutenção periodontal de suporte; seu uso é adjuvante;
- Indivíduos com hipersensibilidade a produtos apícolas (própolis), erva-mate e/ou urucum não devem consumir o produto;
- Gestantes e lactantes devem consumir o produto somente sob avaliação, liberação e orientação do obstetra ou ginecologista responsável pelo acompanhamento. Na ausência de recomendação/liberação profissional, o uso deve ser iniciado apenas após o término do período de aleitamento materno exclusivo;
- Não deve ser utilizado como substituição ao tratamento periodontal padrão;
- Não recomendado em uso concomitante a Lítio e Varfarina;
- Contraindicado em uso concomitante a Isotretinoína oral e Orlistat;
- Contraindicado para pacientes em processo de radioterapia;

A periodontite crônica é uma doença inflamatória multifatorial na qual o biofilme subgengival disbiótico constitui o fator etiológico central, mas a extensão da destruição é determinada pela intensidade e pela refratariedade da resposta do paciente. Lipopolissacarídeos e fatores de virulência de *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* e *Fusobacterium nucleatum* ativam receptores TLR, convergindo, via MyD88, IRAK e TRAF6, sobre o fator de transcrição NF-κB, que comanda a expressão de TNF-α, IL-1β, IL-6, COX-2 e metaloproteinases da matriz. O desequilíbrio consequente do eixo RANK/RANKL/OPG conduz à reabsorção óssea alveolar progressiva.

Mecanismos de ação do PerioActive®:

Gestão bacteriana — modulação ecológica do biofilme

Os bioativos **vestitol** e **neovestitol**, apresentam atividade contra microrganismos associados à disbiose periodontal, incluindo *P. gingivalis*, *F. nucleatum* e *Prevotella intermedia* [1,2]. Em modelo *in vitro* de biofilme subgengival multiespécie maduro, reduzem significativamente a atividade metabólica do biofilme e modulam sua composição, com desempenho comparável ao de antibióticos convencionais em determinadas condições experimentais [3]. O **ácido clorogênico** complementa esse eixo por mecanismo não bactericida, inibindo a atividade proteásica do LPS de *P. gingivalis* e reduzindo a adesão e a colonização epitelial [4].

A ação é de modulação do desafio bacteriano por mecanismos complementares não antibióticos, e não de erradicação. Por não exercer a pressão seletiva característica da antibioticoterapia sistêmica repetida, o produto se adequa à lógica de uso prolongado nos protocolos de manutenção, diferencial

relevante em uma doença crônica e recidivante.

Modulação inflamatória — impacto sequencial da via NF-κB

A composição do PerioActive® cobre a via NF-κB em quatro níveis distintos. O **geranilgeraniol**, isoprenoide da via do mevalonato, atua a montante: suprime IRAK1 e TRAF6 antes da estimulação por LPS, bloqueando a ativação subsequente de NF-κB em macrófagos [5]. O **ácido clorogênico** bloqueia a sinalização TLR4/MyD88 sobre NF-κB p65 e inibe NLRP3 e caspase-1, além de ativar a translocação nuclear de Nrf2, com redução de ROS, NO, PGE_2, iNOS e COX-2 em fibroblastos gengivais humanos estimulados por LPS [6]. O **neovestitol** reduz a translocação de NF-κB e a expressão subsequente de TNF-α, IL-1β e IL-6 [1,7]. O **delta-tocotrienol** reduz IL-1, IL-6 e TNF-α e preserva a integridade mitocondrial sob inflamação crônica.

A cobertura em quatro pontos distintos da mesma via reduz a probabilidade de que a cascata inflamatória seja restabelecida por uma rota não interceptada em mecanismo adaptativo/compensatório, fundamento do amplo espectro anti-inflamatório da formulação.

Proteção óssea — reequilíbrio do eixo RANKL/OPG

A frente de saúde óssea reúne dois bioativos com divisão de trabalho definida. O **delta-tocotrienol** atua predominantemente sobre a reabsorção: reduz a sinalização RANKL e a expressão de c-Fos, ERK e NFATc1, diminui a razão RANKL/OPG e a expressão de esclerostina, e estimula BMP-2 em pré-osteoblastos por inibição de RhoA e da HMG-CoA redutase [8,9,10]. A revisão de dezesseis estudos *in vivo* documenta melhora de densidade mineral óssea, volume trabecular e espessura cortical, com redução de osteoclastos e de erosão óssea [8].

O **ácido clorogênico** exerce ação dual sobre o remodelamento: inibe NFATc1, TRAP e OSCAR na diferenciação osteoclástica e, simultaneamente, ativa RUNX2 e osteocalcina, favorecendo a diferenciação osteoblástica; em modelo *in vivo* de periodontite, reduziu a perda óssea alveolar [6,11]. O **geranilgeraniol** contribui de forma complementar como precursor da menaquinona-4 (vitamina K2), participando da

carboxilação da osteocalcina [12]. O resultado esperado é o reequilíbrio do remodelamento em um cenário deslocado para a reabsorção.

Reparação tecidual — matriz colágena, ambiente redox e capacidade proliferativa

O **ácido elágico**, atua sobre o eixo redox-reparativo: modula a via Nrf2/ARE, atenua mediadores inflamatórios redox-sensíveis e interfere sobre metaloproteinases da matriz, protegendo a matriz colágena do ligamento periodontal e da gengiva [13]. Fontes integrais de Myrciaria dúbia exerceram efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios superiores aos do ácido ascórbico isolado em dose equivalente, incluindo redução de biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação em fumantes, população de particular relevância periodontal [14].

O **ácido clorogênico** complementa a frente reparativa ao estimular a proliferação de células-tronco mesenquimais por via Shp2/PI3K/Akt e favorecer a mineralização de matriz extracelular [6]. A **rutina**, sustenta o compartimento vascular do qual depende a perfusão do tecido em cicatrização, reduzindo permeabilidade capilar e contribuindo para a integridade da matriz extracelular [15]. Essa frente é especialmente relevante na janela pós-instrumentação, quando o tecido reorganiza matriz e inserção sob carga inflamatória residual.

Ação antioxidante e performance mitocondrial

O conjunto de bioativos do PerioActive® eleva a capacidade antioxidante do microambiente periodontal, com neutralização de espécies reativas de oxigênio produzidas por neutrófilos e macrófagos ativados. O ácido clorogênico e o ácido elágico ativam a via Nrf2, o delta-tocotrienol previne a apoptose osteoblástica induzida por ROS, e o geranilgeraniol, pela via do mevalonato, contribui para a síntese de menaquinona-4, coenzima Q10 e para a homeostase mitocondrial. Essa contenção do estresse oxidativo é relevante porque as ROS não apenas degradam a matriz extracelular e ativam MMPs, como também realimentam a própria via NF-κB, que é redox-sensível, de modo que a frente antioxidante reforça, de forma transversal, as demais frentes de ação.

Referências Bibliográficas:

1. Bueno-Silva B, Alencar SM, Koo H, Ikegaki M, Silva GVJ, Napimoga MH, Rosalen PL. Anti-inflammatory and antimicrobial evaluation of neovestitol and vestitol isolated from Brazilian red propolis. *J Agric Food Chem.* 2013;61(19):4546–4550. doi:10.1021/jf305468f.
2. Silva TMS, Camara CA, Lins ACS, Barbosa-Filho JM, da Silva EMS, Freitas BM, et al. Chemical composition and free radical scavenging activity of red propolis from Northeast Brazil. *Food Chem Toxicol.* 2008;46(7):2353–2358. doi:10.1016/j.fct.2008.03.020.
3. Macedo TT, Malavazi LM, Vargas GQ, Gonçalves FJS, Gomes APAP, Bueno MR, Silva LDA, Figueiredo LC, Bueno-Silva B. Combination of neovestitol and vestitol modifies the profile of periodontitis-related subgingival multispecies biofilm. *Biomedicines.* 2024;12(6):1189. doi:10.3390/biomedicines12061189.
4. Socransky SS, Haffajee AD. Periodontal microbial ecology. *Periodontol 2000.* 2005;38:135–187. doi:10.1111/j.1600-0757.2005.00107.x.
5. Giriwono PE, Shirakawa H, Ohsaki Y, Sato S, Nishimuko A, Kimura S, Komai M. Geranylgeraniol suppresses the expression of IRAK1 and TRAF6 to inhibit NFκB activation in lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in human macrophage-like cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(9):2320. doi:10.3390/ijms20092320.
6. Li H, Xu J, Hu JF, Hu QY, Fang X, Sun ZJ, Xu Z, Zhang L. Sustained release of chlorogenic acid-loaded nanomicelles alleviates bone loss in mouse periodontitis. *Biomater Sci.* 2022;10(19):5583–5595. doi:10.1039/d2bm01099b.
7. Bueno-Silva B, Kawamoto D, Ando-Suguimoto ES, Alencar SM, Rosalen PL, Mayer MPA. Brazilian red propolis attenuates inflammatory signaling cascade in LPS-activated macrophages. *PLoS One.* 2015;10(12):e0144954. doi:10.1371/journal.pone.0144954.
8. López-Valverde N, Pardal-Peláez B, González-Serrano J, et al. Use of propolis in the treatment of periodontal disease: a systematic review. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(2):269. doi:10.3390/antiox10020269.
9. Chin KY, Ima-Nirwana S. The biological effects of tocotrienol on bone: a review on evidence from rodent models. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:2049–2061. doi:10.2147/DDDT.S79660.
10. Wan Hasan WN, Chin KY, Abd Ghafar N, Soelaiman IN. Annatto-derived tocotrienol promotes mineralization of MC3T3-E1 cells by enhancing BMP-2 protein expression via inhibiting RhoA activation and HMG-CoA reductase gene expression. *Drug Des Devel Ther.* 2020;14:969–976. doi:10.2147/DDDT.S224941.
11. Kwak SC, Lee C, Kim JY, Oh HM, So HS, Lee MS, Rho MC, Oh J. Chlorogenic acid inhibits osteoclast differentiation and bone resorption by down-regulation of RANKL-induced NFATc1 expression. *Biol Pharm Bull.* 2013;36(11):1779–1786. doi:10.1248/bpb.b13-00430.
12. Bergamini G, et al. Geranylgeraniol as precursor of vitamin K2 (menaquinone-4) in osteoblast differentiation.
13. Kim M, Choi SY, Lee P, Hur J. Camu-camu fruit extract inhibits oxidative stress and inflammatory responses by regulating NFAT and Nrf2 signaling pathways in high glucose-induced human keratinocytes. *Molecules.* 2021;26(11):3174. doi:10.3390/molecules26113174.
14. Inoue T, Komoda H, Uchida T, Node K. Tropical fruit camu-camu (Myrciaria dubia) has anti-oxidative and anti-inflammatory properties. *J Cardiol.* 2008;52(2):127–132. doi:10.1016/j.jjcc.2008.06.004.
15. de Vasconcellos AC, et al. Phenolic compounds present in yerba mate potentially modulate metabolism, immunity, and microbiota. *Nutrients.* 2022;14(18):3791. doi:10.3390/nu14183791.
16. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(1):30–44. doi:10.1038/nri3785.
17. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17038. doi:10.1038/nrdp.2017.38.
18. Chapple ILC, Matthews JB. The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000.* 2007;43:160–232. doi:10.1111/j.1600-0757.2006.00178.x.
19. Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Ahmad F, Ima-Nirwana S. Exploring the potential of tocotrienol from Bixa orellana as a single agent targeting metabolic syndrome and bone loss. *Bone.* 2018;116:8–21. doi:10.1016/j.bone.2018.07.003.
20. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: framework and proposal of a new classification and case definition. *J Clin Periodontol.* 2018;45(Suppl 20):S149–S161. doi:10.1111/jcpe.12945.
21. Batista MA, de Lima Teixeira dos Santos AVT, do Nascimento AL, Moreira LF, Souza IRS, da Silva HR, Matias Pereira AC, da Silva Hage-Melim LI, Carvalho JCT. Potential of the compounds from Bixa orellana purified annatto oil and its granules (Chronic®) against dyslipidemia and inflammatory diseases: in silico studies with geranylgeraniol and tocotrienols. *Molecules.* 2022;27(5):1584. doi:10.3390/molecules27051584.
22. Matias Pereira AC, de Oliveira Carvalho H, Gonçalves DES, Picanço KRT, de Lima Teixeira dos Santos AVT, da Silva HR, Braga FS, Bezerra RM, de Sousa Nunes A, Nazima MTST, Cerqueira JG, Taglialegna T, Teixeira JM, Carvalho

JCT. Co-treatment of purified annatto oil (Bixa orellana L.) and its granules (Chronic®) improves the blood lipid profile and bone protective effects of testosterone in the orchiectomy-induced osteoporosis in Wistar rats. *Molecules.* 2021;26(16):4720. doi:10.3390/molecules26164720.

PerioActive®

ages
BIOACTIVE COMPOUNDS

@perioactive.ages
@agesbioactive
+55 11 94207-4763
contato@agesbioactive.com