

AUMENTE O FOCO SEM CAUSAR AGITAÇÃO

HSfocus -

PSICOESTIMULANTE NATURAL

90% + raciocínio e produtividade
Melhora na tomada de decisão
Reduz fadiga mental e reações *delay*
Não causa dependência

Identificação

Grau: Farmacêutico ()

Alimentício (x)

Cosmético ()

Reagente P.A. ()

Uso: Interno (x)

Externo ()

Especificação Técnica / Denominação Botânica: Asparaprolinas obtidas através de processo enzimático patenteado (INNOASE®) que origina um ingrediente patenteado derivado da parte inferior dura dos talos de *Asparagus officinalis*.

Equivalência: Não aplicável.

Correção:

Teor: Não aplicável.

Umidade / perda por dessecação: Não aplicável.

Fórmula Molecular: Não aplicável.

Peso Molecular: Não aplicável.

DCB: Não aplicável.

CAS: Não aplicável.

INCI: Não aplicável.

Sinonímia: Não aplicável.

Aparência Física: Pó de cor marrom.

Composição: Asparaprolinas (prolina-3-alquil-dicetopiperazinas) obtidas através de processo enzimático tecnológico patenteado (INNOASE®), padronizado em concentração de 5%, a partir de caules de *Asparagus officinalis*.

Características Especiais

- Produto de origem natural
- Gluten-free
- Vegano
- Non-GMO
- Resultados a partir de 7 dias
- Extração por processo enzimático patenteado **INNOASE®**
- Exclusiva padronização
- Mecanismo inovador

Aplicações

Propriedades:

- Aumento da atividade nervosa simpática
- Melhora da capacidade de tomada de decisão
- Melhora da velocidade e eficiência do raciocínio em tarefas diárias

- Redução da fadiga mental e reações de *delay*
- Aumento do engajamento
- Ação neuroprotetora

Indicações:

- Performance cognitiva diária e no trabalho
- Foco e concentração
- Rendimento e produtividade nas atividades
- Alternativa natural aos psicoestimulantes sintéticos
- Estresse oxidativo
- Prevenção de doenças neurodegenerativas

Via de administração/posologia ou concentração: Via oral. Crianças de 6 a 11 anos: Ingerir uma dose de 100 mg de **HSFOCUS®**, ao dia. Adultos e adolescentes a partir de 12 anos: Ingerir uma a duas doses de 150 mg de **HSFOCUS®**, ao dia.

Contraindicações: A administração oral de **HSFOCUS®**, nas doses recomendadas, apresenta boa

tolerabilidade. Não deve

ser utilizado em gestantes e lactantes.

Observações Gerais: Não aplicável.

Farmacologia

Mecanismo de Ação: **HSFOCUS®** é um fitoativo obtido dos talos de *Asparagus officinalis* padronizado em 5% de asparaginas (prolina-3-alkil- dicetopiperazinas), obtidas através de processo enzimático patenteado (**INNOASE®**). É indicado para melhora da resposta negativa ao estresse, aumentando a capacidade para tomada de decisão e efeitos positivos na cognição, reduzindo fadiga mental e reações *delay*, por meio de um mecanismo de ação inovador, que aumenta a expressão das proteínas de choque térmico (HSP70), atuando na proteção e reparação de proteínas danificadas pelo estresse (**Figura 1**).

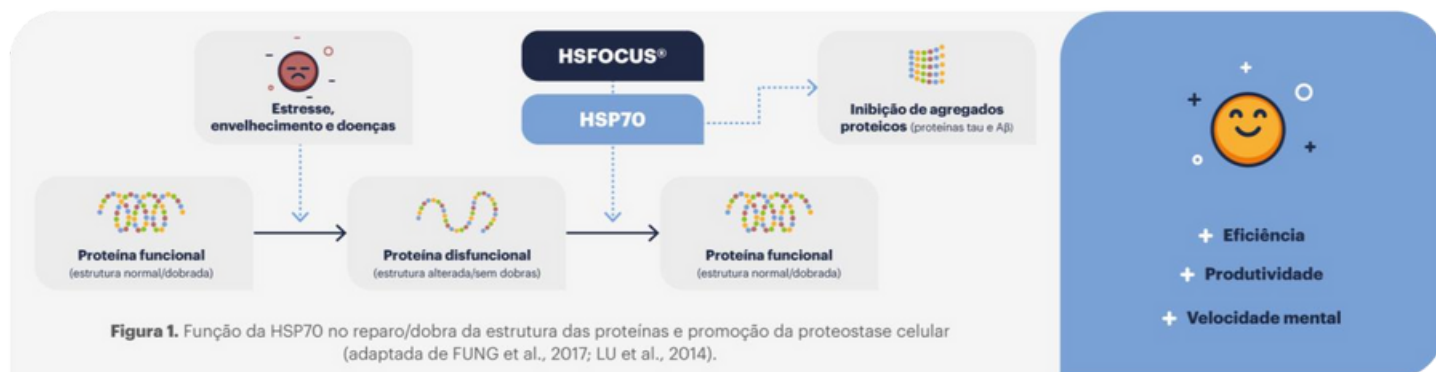


Figura 1: Função da HSP70 no reparo/dobra da estrutura das proteínas e promoção da proteostase celular (adaptada de LU et al., 2014; FUNG et al., 2017).

As **asparaprolinas**, obtidas exclusivamente por processo enzimático, desempenham diversos papéis importantes no organismo, incluindo funções relacionadas à regulação da expressão gênica e ao funcionamento de diferentes vias metabólicas. Essa capacidade intrínseca **associa o composto à regulação do fator de transcrição de choque térmico (HSF1) e à ativação de vias de sinalização celular, por meio da modulação da conformação proteica, regulação da atividade de quinases, modulação do ambiente celular e interação proteína-proteína, elevando assim a expressão de HSP70.**

VOCÊ SABIA QUE...

Alterações na estrutura de proteínas geradas pelo estresse, envelhecimento e doenças produzem sinais e sintomas de fadiga, cansaço, lentificação do raciocínio e favorece o aparecimento de doenças crônicas (FUNG et al., 2017).

Os ativos de **HSFOCUS®** induzem a expressão de HSP70, que reparam a estrutura, impedem a formação de agregados ou os enviam para a degradação (em condições extremas), garantindo a proteostase celular (Figura 1) e melhorando sintomas no sistema nervoso central (fadiga mental e reações de *delay*), além de reduzir a aglomeração de proteína β -amiloides e agregados hiperfosforilados de proteínas tau (ITO et al., 2014a; LANG et al., 2021; SAKAI et al., 2021).

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença cerebral degenerativa e a causa mais comum de demência, com perda irreversível de neurônios corticais, principalmente no córtex associativo e hipocampo, ocorrendo declínio na memória, linguagem, resolução de problemas e habilidades cognitivas que afetam a capacidade para atividades cotidianas. Vários distúrbios metabólicos e lesões como acidente vascular cerebral, doenças neurodegenerativas, epilepsia e choque induzem a resposta ao estresse, que leva à liberação de várias proteínas, com destaque para a proteína de choque térmico de 70 kD (HSP70). Com os relatos de que há alta expressão de HSP70 no cérebro após lesão, foi postulado que a HSP70 ofereceria neuroproteção. Foi demonstrado que a expressão de HSP70 e HSP27 é proeminente no cérebro, pois são bem induzidas em células gliais e neurônios, após estímulos prejudiciais no estágio inicial de neurodegeneração. Em modelos animais de acidente vascular cerebral e em cultura de tecidos, a superexpressão de HSP70 diminuiu a lesão isquêmica e protegeu neurônios e células gliais. Numerosos estudos reconheceram a capacidade das HSPs em reduzir a apoptose após estímulos, como calor, danos no DNA e outros (PENG et al., 2021).

Os dados neuropatológicos mais relevantes em pacientes de DA são a presença de atrofia cortical difusa, degeneração neurovascular, perdas neuronais e sinápticas envolvendo vários sistemas de neurotransmissão, presença de placas senis extracelulares compostas de agregados filamentosos da proteína β -amiloide ($A\beta$) e massas neurofibrilares intracelulares, formadas principalmente pela proteína tau, como demonstrado na figura 2 (DE FALCO et al., 2016).

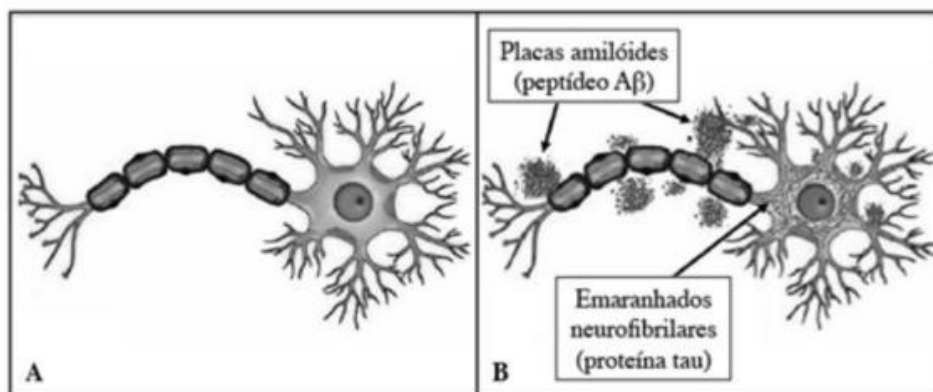


Figura 2: Diferenças entre um neurônio saudável (A) e um neurônio de um paciente com doença de Alzheimer (B) (DE FALCO et al., 2016).

Referências Científicas

Estudoclínico (7dias)

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo avaliou os efeitos de **HSFOCUS®** na expressão de RNAm da HSP70 (proteína de choque térmico) no sangue e nas condições de funcionamento do sistema nervoso autônomo. O estudo com o grupo **HSFOCUS®** demonstrou aumento de cerca de 3 vezes na expressão de RNAm da HSP70 no sangue em 7 dias, comparando com o início do tratamento (**Figura 3**). Sendo assim, essa expressão aumentada é um elemento essencial na tomada de decisões e capacidade cognitiva (ITO et al., 2014b).

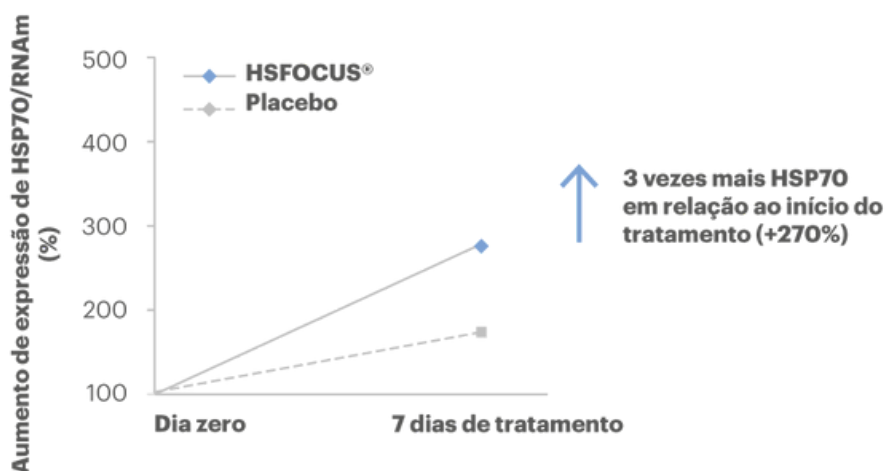


Figura 3: Aumento da expressão do RNAm da HSP70 pelo tratamento com **HSFOCUS®** (ITO et al., 2014b)

Enquanto na condição nervosa autonômica, foram constatadas melhorias significativas na função do sistema nervoso autônomo (SNA) e condição geral mental, além de redução do estresse físico e mental, avaliados com dispositivo médico aprovado (Pulse Analyzer Plus TAS9). Os parâmetros foram significativamente melhorados no grupo **HSFOCUS®** quando comparado ao grupo placebo após os 7 dias de tratamento. No mesmo estudo, investigou-se a influência de **HSFOCUS®** na

concentração salivar de cromogranina A (s-CgA), que foi considerada um marcador estresse psicológico, sendo uma glicoproteína ácida co-localizada com catecolaminas nos grânulos secretores de várias estruturas endócrinas e nos neurônios. CgA e catecolaminas são co-liberadas no ambiente extracelular, quando o sistema simpatomedular é estimulado. Comparada às catecolaminas, a CgA apresenta maior estabilidade no sistema circulatório e pode ser um índice mais preciso da atividade simpática na resposta ao estresse. No grupo **HSFOCUS®**, foi observado uma redução de quase 40% nos níveis de s-CgA, quando comparado ao início da suplementação (TAKANARI et al., 2016; DAI et al., 2020).

Estudoclínico (28dias)

Em estudo clínico tipo *cross-over*, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, o tratamento com **HSFOCUS®** por 28 dias com mulheres e homens saudáveis. Após o uso de **HSFOCUS®**, os voluntários eram avaliados psicologicamente em um centro de testes, onde primeiramente era respondido um curto questionário de triagem para avaliação das condições psicológicas naquele exato momento do teste. Após a triagem, avaliou-se o raciocínio através de um teste com cálculos matemáticos, onde foram levados em consideração o tempo de resposta e a precisão nas respostas (respostas certas), simulando condições de tomada de decisão frente ao stress. O grupo que recebeu o tratamento **HSFOCUS®** aumentou duas vezes mais o número de respostas e o número de respostas corretas, indicando melhora cognitiva e de velocidade de raciocínio(Figura 4) (TAKANARI et al., 2016).

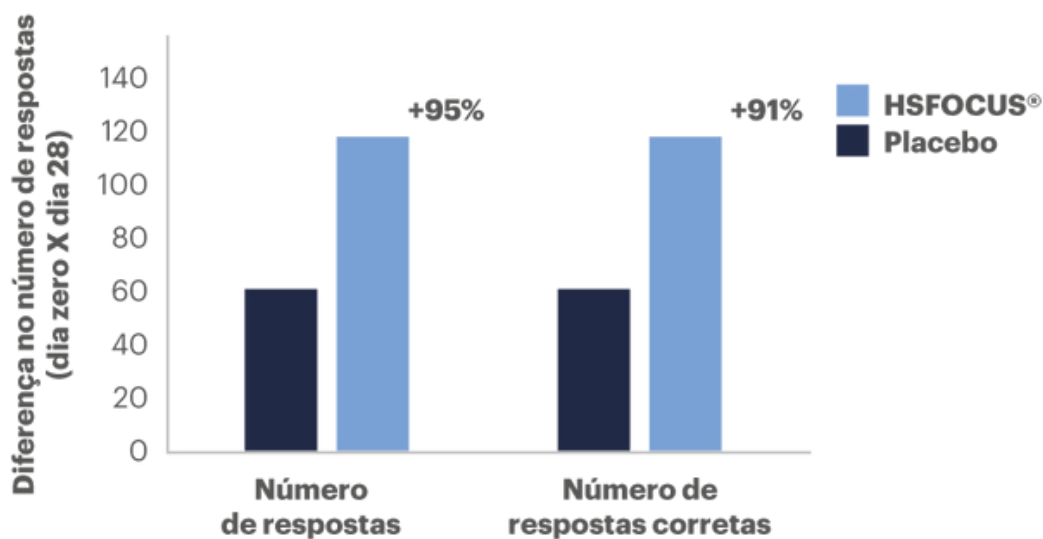


Figura 4: Efeito de **HSFOCUS®**sobre a cognição e raciocínio em condições de estresse (adaptada de TANAKARI et al., 2016).

Ainda, por meio de avaliação pelo questionário de condições psicológicas, o parâmetro fadiga apresentou redução estatística quando comparado ao início do tratamento. Esse resultado pode ser utilizado como indicador para demonstrar o quanto o indivíduo pode se sentir confortável durante ou imediatamente após a realização de tarefas específicas com o uso de **HSFOCUS®** (TAKANARI et al., 2016).

Estudo clínico em Demência (12 semanas – 3 meses)

A sociedade está enfrentando um aumento significativo na prevalência da demência devido ao envelhecimento da população e ao aumento da expectativa de vida. Esforços consideráveis estão sendo direcionados para o desenvolvimento de tratamentos, tanto farmacológicos quanto não farmacológicos, para mitigar os efeitos da doença. Entre esses tratamentos, **HSFOCUS®**, um produto derivado de asparaginas, tem se destacado por demonstrar potencial em aumentar a atividade de proteínas relacionadas ao estresse e regulação do sistema nervoso autônomo, tornando-se uma opção promissora para melhorar a qualidade de vida e fornecer suporte no tratamento da demência.

Este ensaio piloto duplo-cego cruzado teve como objetivo examinar os efeitos do **HSFOCUS®** em pacientes, onde um total de 27 pacientes com demência leve a moderada foram incluídos no ensaio clínico. Durante o estudo, os pacientes consumiram **HSFOCUS®** por 12 semanas, seguido por um período de 12 semanas em que receberam placebo. A avaliação da gravidade dos sintomas foi realizada utilizando o Questionário do Inventário Neuropsiquiátrico (NPI-Q-a), que analisou itens como agitação, depressão e apatia.

Os resultados do ensaio revelaram uma diferença significativa na pontuação média da gravidade dos sintomas entre o período em que os pacientes consumiram **HSFOCUS®** e o período de placebo. Essa diferença indica uma redução nos sintomas associados à demência durante o período de consumo de **HSFOCUS®**. Especificamente, observou-se uma diminuição significativa nos sintomas de agitação e depressão, enquanto a apatia apresentou uma tendência à melhora com o consumo de **HSFOCUS®**. Apesar desses resultados promissores, ressalta-se a necessidade de estudos adicionais em larga escala para avaliar de maneira mais abrangente os efeitos do **HSFOCUS®** na demência. Esses estudos devem considerar fatores como o grau de demência dos pacientes, a presença de outras doenças concomitantes e a duração da intervenção para obter os melhores resultados terapêuticos (Zenimoto & Takahashi, 2023).

Estudos pré-clínicos para avaliação de eficácia

Efeito de **HSFOCUS®** em células neuronais NG108-15 *in vitro*

Foram investigados os efeitos de **HSFOCUS®** em células neuronais da linhagem NG108-15 em cultura. A expressão de mRNAs para fatores que exercem funções citoprotetoras e antiapoptóticas, como proteína de choque térmico 70 (HSP70), heme oxigenase-1 (HO-1) e fator de crescimento e diferenciação celular-15 (GDF-15), foi regulada positivamente nas células tratadas com **HSFOCUS®** (Figura 5). Além disso, quando a liberação de lactato-desidrogenase das células NG108-15 danificadas foi aumentada pelo meio de cultura contendo o nitroprussiato de sódio como doador de óxido nítrico ou o reagente mimetizador de hipóxia (cloreto de cobalto), **HSFOCUS®** atenuou significativamente esse dano celular (SAKURAI et al., 2014).

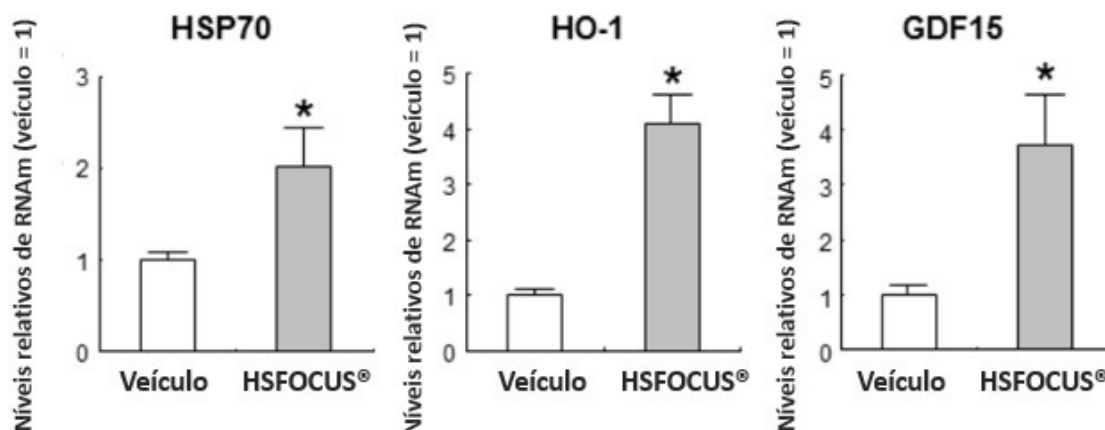


Figura 5: Alterações na expressão of HSP70, HO-1 e GDF15 células neuronais NG108-15 tratadas com HSFOCUS® (SAKURAI et al., 2014).

Efeito de HSFOCUS® *in vivo*

Em um primeiro estudo, foram investigados os efeitos de HSFOCUS® sobre prejuízos cognitivos e do ritmo circadiano em camundongos machos SAMP8 (propensos à senescência acelerada), que foram divididos em grupos para as doses de 200 e 1000 mg/kg, enquanto que os camundongos resistentes à senescência acelerada (SAMR1) foram usados como controles. Após 12 semanas de tratamento, o grupo experimental melhorou significativamente o desempenho cognitivo, inibiu as expressões da proteína precursora beta-amiloide (APP) e beta secretase 1 (BACE-1) e reduziu o acúmulo de peptídeos β -amiloide ($A\beta$) no cérebro. **HSFOCUS®** também aumentou significativamente o número de neurônios no núcleo supraquiasmático (SCN) demonstrando melhora a capacidade cognitiva e inibição efetiva da deposição de $A\beta$ (CHAN et al., 2019).

Em um segundo estudo, foram investigados os efeitos de **HSFOCUS®** nas células neuronais e no comprometimento cognitivo em camundongos propensos a senescência acelerada (SAMP8). Os resultados mostraram que **HSFOCUS®** produz efeitos citoprotetores em células neuronais (neuroprotetor) e atenuou os efeitos no comprometimento cognitivo dos camundongos via mecanismos previamente explicados. (SAKURAI et al., 2014)

Estudo pré-clínico para avaliação da segurança de HSFOCUS®

A segurança de **HSFOCUS®** foi avaliada, por administração oral em ratos, em modelo experimental de toxicidade aguda para determinação da DL50. Inicialmente, houve a administração única da dose de 175 mg/kg e observação por 48 horas. Posteriormente, foi repetido o mesmo procedimento para as doses de 550 e 2000 mg/kg. Todos os animais foram observados quanto ao estado geral e sinais clínicos durante 30 minutos e 1, 2, 4 e 6 horas após a administração no dia 0 e, depois disso, uma vez ao dia durante 14 dias. Já no estudo de toxicidade subcrônica, foram administradas, em ratos, as doses de 500, 1000 e 2000 mg/kg uma vez ao dia (via oral), por 90 dias consecutivos. Além disso, foi avaliado o efeito genotóxico pelo teste de micronúcleo em doses de 500, 1000 e 2000 mg/kg/dia em camundongos e mutagênico, por meio do teste de mutação bacteriana reversa (Ames) *in vitro* (ITO et al., 2014c). Os principais resultados de todos os testes estão demonstrados na tabela 1:

Tabela 1: Resultados de diferentes tipos de estudos pré-clínicos para avaliação de toxicidade, realizados com **HSFOCUS®**.

Experimentos	Resultados
Toxicidade aguda (administrações únicas em diferentes doses)	Dose letal média (DL50) maior que 2000 mg/kg <i>No-observed-effect level</i> (NOEL) = 1000 mg/kg/dia
Toxicidade subcrônica (administrações repetidas em diferentes doses por 90 dias)	<i>No-observed-adverse-effect level</i> (NOAEL) = 2000 mg/kg/dia Não genotóxico = 2000 mg/kg/dia
Teste de micronúcleo em medula óssea	Não mutagênico nas condições testadas (313, 625, 1250, 2500 e 5000 µg/placa)
Teste de mutação bacteriana reversa (Ames) in vitro	

Nenhum dos grupos de animais pertencentes ao tratamento agudo produziu qualquer efeito adverso nos parâmetros avaliados, quando comparados ao controle. No tratamento subcrônico, não se observou alteração em parâmetros urinários nas doses de 500 e 1000 mg/kg. No parâmetro hematológico, não foram observadas alterações em nenhuma das doses no grupo de machos. Nas fêmeas, foi encontrado uma diminuição da concentração média de hemoglobina corpuscular (CHCM) no grupo de 1000 mg/kg, porém o valor alterado não foi dose-dependente. Para os parâmetros bioquímicos, nenhuma alteração significativa foi encontrada para ambos os grupos tratados e respectivas doses. Em relação à necropsia, não foram observadas alterações anormais em nenhum dos sexos tratados com 500 e 1000mg/kg de **HSFOCUS®**. O teste de micronúcleo foi realizado para avaliar o potencial do ingrediente em induzir aberração cromossômica *in vivo*, usando medula óssea de camundongos. Não foram observados sinais anormais na aparência geral nos grupos de controle negativo e nos grupos de 500, 1000 e 2000 mg/kg/dia. Os pesos corporais médios permaneceram estáveis em todos os grupos. A incidência de micronúcleos (%MNIE – eritrócitos maduros micronucleados) não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de controle negativo e os grupos **HSFOCUS®**. Os resultados do teste de Ames demonstram que o **HSFOCUS®** não é mutagênico nas cepas bacterianas testadas nas condições atuais (ITO et al., 2014c).

Efeitos Adversos: Nenhum evento adverso foi relatado durante os estudos nas **doses indicadas**.

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

Farmacotécnica

Estabilidade (produto final): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

pH Estabilidade (produto final): Não encontrado nas referências bibliográficas pesquisadas.

Solubilidade: Água.

Excipiente / Veículo Sugerido / Tipo de Cápsula: Utilizar excipientes para ativos higroscópicos e extratos naturais.

Orientações Farmacotécnicas: Não aplicável.

Compatibilidades (para veículos): Não aplicável.

Capacidade de Incorporação de Ingredientes Farmacêuticos (para veículos): Não aplicável.

Incompatibilidades: Não aplicável.

Conservação / Armazenamento do insumo farmacêutico definido pelo fabricante: Armazenar em local seco e fresco, protegido da luz, calor e oxidação. A temperatura de armazenamento recomendada é a ambiente. **Conservação / Armazenamento do produto final definido pelo farmacêutico RT da farmácia:** De acordo o critério de conservação do insumo definido pelo fabricante, sugerimos conservar o produto final **em recipiente fechado, em local seco e fresco, protegido de luz, calor e oxidação**, porém cabe também avaliação farmacêutica conforme a formulação, sistema conservante e condições do produto.

Formulações

Uso Oral

Performance no trabalho	
HSFOCUS®	300 mg
Ubiqsome®	100 mg
Excipientes q.s.p.	1 cápsula
Posologia: Ingerir uma dose, uma vez ao dia.	

Estímulo de HSP70 e neuroproteção	
HSFOCUS®	300 mg
PQQ	10 mg
Magnésio Quelado	100 mg
Excipientes q.s.p.	1 cápsula
Posologia: Ingerir uma dose ao dia, no período da manhã.	

Preparativo de provas e concursos (uso crônico)	
HSFOCUS®	150 mg
Neurozen®	250 mg
Excipientes q.s.p.	1 cápsula
Posologia: Ingerir uma dose, duas vezes ao dia.	

Referências

1. Materialdo fornecedor, 2023. CHAN YC; WU CS; WU TC; LIN YH; CHANG SJ. A standardized extract of *Asparagus officinalis* stem
2. (ETAS®) ameliorates cognitive impairment, inhibits amyloid β deposition via BACE-1 and normalizes circadian rhythm signaling via MT1 and MT2. **Nutrients**. 2019; 11(7): 1631. DAI F; DALLA COSTA E; CANNAS S; HEINZL EUL; MINERO M; MAZZOLA SM. May salivary chromogranin A act as a physiological index of stress in transported donkeys? a pilot study. **Animals (Basel)**. 2020; 10(6): 972. DE FALCO A; CUKIERMAN DS; HAUSER-DAVIS RA; REY NA. Doença de Alzheimer: hipóteses etiológicas e perspectivas de tratamento. **Quim. Nova**. 2016; 39(1): 63-80.
- 4.



5. FUNG PCW; KONG RKC. The heat shock protein story - from taking MTORC1,2 and heat shock protein inhibitors as therapeutic measures for treating cancers to development of cancer vaccines. **J Cancer Ther.** 2017; 8: 962-1029. ITO T; MAEDA T; GOTO K;
6. MIURA T; WAKAME K; NISHIOKA H; SATO A. Enzyme-treated *Asparagus* extract promotes expression of heat shock protein and exerts antistress effects. **J Food Sci.** 2014a; 79(3): H413-H419. ITO T; GOTO K; TAKANARI J; MIURA T; WAKAME K; NISHIOKA H;
7. TANAKA A; NISHIHIRA J. Effects of enzyme-treated *Asparagus* extract on heat shock protein 70, stress indices, and sleep in healthy adult men. **J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).** 2014b; 60(4): 283-90. ITO T; ONO T; SATO A; GOTO K; MIURA T; WAKAME K; NISHIOKA H; MAEDA T. Toxicological assessment of enzyme-treated *Asparagus* extract in rat acute and subchronic oral toxicity studies and genotoxicity tests. **Regul Toxicol Pharmacol.** 2014c; 68(2): 240-249. LANG BJ; GUERRERO ME; PRINCE TL; OKUSHA Y; BONORINO C; CALDERWOOD SK. The functions and regulation of heat shock proteins; key orchestrators of proteostasis and the heat shock response. **Arch Toxicol.** 2021; 95(6): 1943-1970.
- 9.
10. LU RC; TAN MS; WANG H; XIE AM; YU JT; TAN L. Heat shock protein 70 in Alzheimer's disease. **Biomed Res Int.** 2014; 2014: 435203.
11. PENG Z; BEDI S; MANN V; SUNDARESAN A; HOMMA K; GASKEY G; KOWADA M; UMAR S; KULKARNI AD; ELTZSCHIG HK; DOURSOUT MF. Neuroprotective Effects of *Asparagus officinalis* stem extract in transgenic mice overexpressing amyloid precursor protein. **J Immunol Res.** 2021; 10; 2021: 8121407.
12. SAKAI S; NAGATA M; NAGATA T; MORI K. Improved sleep quality and work performance among shift workers consuming a "foods with function claims" containing *Asparagus* extract. **J UOEH.** 2021; 43(1): 15-23.
13. SAKURAI T; ITO T; WAKAME K; KITADATE K; ARAI T; OGASAWARA J; KIZAKI T; SATO S; ISHIBASHI Y; FUJIWARA T; AKAGAWA K; ISHIDA H; OHNO H. Enzyme-treated *Asparagus officinalis* extract shows neuroprotective effects and attenuates cognitive impairment in senescence-accelerated mice. **Nat Prod Commun.** 2014; 9(1):101-106.
14. TAKANARI J; NAKAHIGASHI J; SATO A; WAKI H; MIYAZAKI S; UEBABA K; HISAJIMA T. Effect of enzyme-treated *Asparagus* extract on psychological stress in healthy individuals. **J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).** 2016; 62(3): 198-205.
15. ZENIMOTO, T., & TAKAHASHI, M. (2023). Effect of a Standardized Extract of *Asparagus officinalis* Stem (ETAS® 50) on Cognitive Function, Psychological Symptoms, and Behavior in Patients with Dementia: A Randomized Crossover Trial. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2023.