

BIO-GT®

ABORDAGEM INTEGRADA NA MODULAÇÃO INFLAMATÓRIA E PROTEÇÃO MUSCULOESQUELÉTICA

O envelhecimento populacional e o estilo de vida contemporâneo impulsionaram um aumento exponencial nas patologias do sistema musculoesquelético, como a sarcopenia, a osteoartrite e a osteopenia. Paralelamente, o uso crônico de estatinas para o manejo de dislipidemias apresenta uma expressiva taxa de descontinuação clínica devido a miopatias e dores musculares induzidas por essa classe farmacológica.

Nesse cenário, o **Bio-GT®** surge como um insumo de alta performance para a prescrição médica magistral, preenchendo uma lacuna terapêutica crucial. Obtido com o extrato seco em pó padronizado do Urucum (*Bixa orellana* L.), o **Bio-GT®** transcende a ação de um fitoterápico ANTIOXIDANTE convencional: trata-se de um modulador metabólico e mitocondrial com dupla padronização lipofílica em **Geranilgeraniol (GG)** e **Tocoferóis/Tocotrienóis**.

PERFIL FITOQUÍMICO E ESPECIFICAÇÕES DE ALTA PERFORMANCE DO FITOCOMPLEXO BIO-GT®

A eficácia clínica e a segurança do **Bio-GT®** estão diretamente atreladas à sua padronização molecular:

- **Geranilgeraniol (GG):** Mínimo de **18%** na matéria-prima.
- **Tocotrienóis Totais:** Quantificação informativa: **5%**
- **Bixina:** Máximo de **5%**.
- **Metais Pesados:** Arsênio (As), Cádmio (Cd), Chumbo (Pb) e Mercúrio (Hg) em **níveis indetectáveis** (0,00 ppm)
- **Resíduos de Pesticidas:** **Ausente** / Livre de resíduos detectáveis.
- **Granulometria:** Pó classificado de **finíssimo a fino**.



O grande diferencial competitivo do **Bio-GT®** no mercado de nutracêuticos de alta performance está na preservação, concentração e pureza biológica de sua matriz lipofílica, extraída das sementes de Urucum (*Bixa orellana* L.). Enquanto a maioria dos ativos antioxidantes do mercado oferece compostos isolados ou frações sintéticas, o Bio-GT® entrega um fitocomplexo padronizado que atua em sinergia direta na via metabólica celular, caracterizado por **dois marcadores principais**:

GERANILGERANIOL (GG)

O Isoprenóide Endógeno e Marcador Fitoquímico Predominante:

- O Geranilgeraniol (*all-trans-geranylgeraniol*) é um álcool diterpênico de cadeia linear de 20 carbonos. Trata-se do componente majoritário e marcador fitoquímico do óleo das sementes de *Bixa orellana* L. (Urucum), apresentando uma concentração altamente padronizada de até 1% do peso seco total da semente. No organismo, bioquimicamente, atua como um composto endógeno mandatório na via metabólica do mevalonato.

- **Mecanismo de Ação e Alvos Terapêuticos**

O GG atua diretamente em duas frentes metabólicas vitais para a homeostase celular:

- **Síntese de Coenzima Q10 (CoQ10):** Funciona como substrato essencial para a montagem da cadeia lateral isoprenóide da CoQ10, otimizando a produção de ATP e a defesa antioxidante mitocondrial.
- **Prenilação Proteica:** Atua como o doador de grupos lipídicos insubstituível para a ancoragem hidrofóbica de proteínas sinalizadoras de membrana (especialmente as GTPases das famílias Rho, Rac e Ras).

FRAÇÃO DE TOCOTRIENÓIS (Vitamina E natural isenta de tocoferóis):

- A fração correspondente à vitamina E extraída da semente de *Bixa orellana* L. apresenta um perfil fitoquímico singular: é composta essencialmente por tocotrienóis (99,9%), com níveis indetectáveis ou residuais de alfa-tocoferol (<0,1%). Esta característica elimina a competição farmacocinética clássica, visto que o alfa-tocoferol satura os transportadores celulares (como a proteína alfa-TTP) e inibe competitivamente a absorção, o transporte tecidual e os efeitos terapêuticos dos tocotrienóis.



- **Distribuição de Isômeros:**

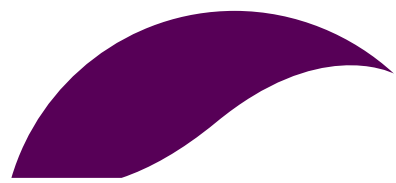
A matriz fitoquímica do urucum é predominantemente composta pelo isômero Delta-tocotrienol, respondendo por 85% a 90% da fração total, enquanto os 10% a 15% restantes correspondem ao isômero Gama-tocotrienol.

- **Dinâmica Celular e Superioridade Cinética:** Diferente dos tocoferóis saturados, os tocotrienóis possuem três ligações duplas (insaturações) em sua cadeia lateral isoprenoide. Essa conformação molecular reduz o impedimento estérico, conferindo maior flexibilidade estrutural física e uma capacidade de redistribuição na bicamada lipídica das membranas celulares até 50 vezes superior à do alfa-tocoferol convencional. O resultado clínico é uma depuração de radicais livres significativamente mais ágil, associada a uma eficiente modulação de vias de sinalização gênica anti-inflamatórias e anabólicas

MECANISMOS DE AÇÃO E EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A. Resgate da Miopatia Induzida por Estatinas e Modulação da Atrofia Muscular

- **Fisiopatologia Molecular:** Os inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) deprimem a via do mevalonato e, conseqüentemente, depletam o pool intracelular de geranilgeraniol (GG) nos tecidos periféricos. A deficiência de GG mitiga a geranilgeranilação (prenilação) de proteínas regulatórias essenciais nas células musculares esqueléticas. Esse bloqueio sinalizador induz a superexpressão de genes de atrofia muscular regulados pela via ubiquitina-proteassoma, especificamente a ligase de ubiquitina **atrogen-1 (MAFbx)**, culminando em proteólise miofibrilar, instabilidade da membrana sarcolêmica e apoptose do miócito.
- **Mecanismo de Ação do Bio-GT®:** Estudos translacionais demonstram que a suplementação exógena com Geranilgeraniol contorna o bloqueio proximal da HMG-CoA redutase. O GG exógeno restaura a geranilgeranilação proteica celular e normaliza a homeostase do proteassoma através da **downregulation da expressão de atrogen-1**. Este resgate metabólico reverte a disfunção muscular e restaura a viabilidade dos miócitos, neutralizando os sintomas da MIE e da sarcopenia, sem interferir na depuração hepática do colesterol mediada pelas estatinas.



B. Imunomodulação, Atenuação do Estresse Oxidativo e da Sinalização Inflamatória

- **Mecanismo Molecular do GG:** O declínio fisiológico ou farmacológico dos intermediários da via do mevalonato atua como um gatilho para o estresse oxidativo e para o influxo de citocinas pró-inflamatórias. O Geranilgeraniol exógeno atua como um modulador contrarregulador, atenuando a secreção de citocinas e quimiocinas ativadas por estressores da via metabólica, restabelecendo a homeostase e a viabilidade celular.
- **Sinergismo Farmacodinâmico dos Tocotrienóis:** Em paralelo, os tocotrienóis (predominantemente os isômeros delta e gama) exercem uma potente **inibição alostérica e transcricional do Fator Nuclear Kappa B (NF-κB)**. A supressão do NF-κB resulta na redução direta da transcrição de mediadores inflamatórios agudos e crônicos, incluindo a ciclooxigenase-2 (COX-2), o óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e as citocinas interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). O fitocomplexo promove, assim, um duplo bloqueio na cascata inflamatória: na modulação transcricional e na neutralização direta das espécies reativas de oxigênio (ERO).

C. Condroproteção Articular e Modulação da Nocicepção

- **Mecanismo Fisiológico:** Na patogênese da osteoartrite, as citocinas pró-inflamatórias locais e o estresse oxidativo percorrido pelos condrócitos estimulam a produção de metaloproteínases de matriz (MMPs), induzindo a degradação da matriz extracelular (MEC) cartilaginosa e a apoptose celular via disfunção mitocondrial. O Bio-GT®, através do Geranilgeraniol, atua na **preservação da ultraestrutura e do potencial de membrana mitocondrial** nos condrócitos, prevenindo a senescência celular precoce do tecido cartilaginoso. Adicionalmente, a atenuação do microambiente inflamatório intra-articular reduz a sensibilização periférica dos nociceptores locais, promovendo analgesia e melhora da amplitude mecânica articular.

D. Dinâmica de Remodelação Óssea: Sinergismo Anabólico e Anticatabólico

Mecanismo Molecular: O Bio-GT® interfere favoravelmente no *turnover* ósseo ao modular o equilíbrio dinâmico entre osteoblastogênese e osteoclastogênese. Os tocotrienóis atuam por vias distintas e complementares:

- **Ação Anticatabólica:** Inibem a diferenciação e a atividade resorptiva dos osteoclastos via **modulação negativa da sinalização RANKL** (Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa B Ligante).





- **Ação Anabólica:** Estimulam a proliferação, diferenciação e sobrevivência dos osteoblastos através da **ativação da via de sinalização Wnt/ β -catenina**.

O resultado clínico desse remodelamento bifásico é a preservação e o ganho da densidade mineral óssea (DMO), além da melhora da microarquitetura trabecular, configurando o ativo como um adjuvante terapêutico estratégico no manejo da osteopenia e da osteoporose (incluindo a osteoporose involutiva e a idiopática masculina).

INDICAÇÕES CLÍNICAS E APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS DO BIO-GT®

Com base na modulação dos alvos moleculares descritos e nas evidências clínicas e pré-clínicas vigentes, o fitocomplexo **Bio-GT®** é indicado como intervenção terapêutica e adjuvante nas seguintes condições:

1. Manejo Clínico da Miopatia Induzida por Estatinas (MIE)

- **Indicação:** Prevenção e atenuação de sintomas musculares associados a estatinas (Smae), tais como mialgia, espasmos musculares (cãibras) e fraqueza crônica induzidos pelo bloqueio proximal da via do mevalonato. O ativo atua como terapia de resgate na prenilação proteica do miócito, sem interferir na eficácia terapêutica do fármaco hipolipemiante.

2. Abordagem da Sarcopenia e Geriatria Translacional

- **Indicação:** Atenuação do declínio da massa muscular esquelética, preservação da força muscular e da capacidade funcional em pacientes idosos ou em quadros de caquexia. O mecanismo fundamenta-se no bloqueio da expressão da ubiquitina ligase atrogin-1 (MAFbx), inibindo a via atrofогênica proteassomal.

3. Condroproteção e Controle da Osteoartrite (OA)

- **Indicação:** Redução da atividade inflamatória sinovial, proteção da integridade morfológica da matriz extracelular (MEC) cartilaginosa e manejo adjuvante não farmacológico da dor articular crônica. Atua diminuindo a sensibilização dos nociceptores locais via downregulation de citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α) e modulação do NF- κ B.



4. Modulação do Turn-Over Ósseo (Osteopenia e Osteoporose)

- **Indicação:** Profilaxia e suporte terapêutico na perda de densidade mineral óssea (DMO), osteoporose involutiva (pós-menopausa), osteopenia crônica e osteoporose masculina. A ação bifásica estimula a osteoblastogênese (via Wnt/ β -catenina) e inibe simultaneamente a atividade resortiva osteoclástica (via sinalização RANKL), melhorando a microarquitetura trabecular.

5. Otimização Bioenergética Celular e Proteção Mitocondrial

- **Indicação:** Suporte funcional à cadeia respiratória mitocondrial, combate à fadiga crônica de etiologia metabólica e otimização da performance celular sistêmica. O ativo atua como substrato mandatório para a biossíntese da cadeia lateral isoprenoide da Coenzima Q10 (CoQ10), potencializando a produção endógena de ATP e a defesa antioxidante intramembrana.

DOSAGEM SUGERIDA

A dosagem pode variar de acordo com o alvo terapêutico, o grau de depleção metabólica do paciente e o sinergismo pretendido:

- **Oral: 300 a 750mg ao dia**

Deve ser administrado junto ou imediatamente após as principais refeições.

Por se tratar de um fitocomplexo estritamente **lipofílico** (composto por uma matriz oleosa de diterpenos e tocotrienóis), a sua biodisponibilidade depende da secreção de ácidos biliares e da formação de micelas no lúmen intestinal. A coingestão com lipídeos dietéticos otimiza a absorção intestinal e o transporte via quilomícrons pela circulação linfática, desviando parcialmente do efeito de primeira passagem hepática.

REFERÊNCIAS

1. CAO P, et.al. Statin-induced muscle damage and atrogen-1 induction is the result of a geranylgeranylation defect. **FASEB J.** 2009 Sep;23(9):2844-54. doi: 10.1096/fj.08-128843. Epub 2009 Apr 30. PMID: 19406843; PMCID: PMC2735363.
2. TRICARICO PM, et.al. Kleiner G, Valencic E, Campisciano G, Girardelli M, Crovella S, Knowles A, Marcuzzi A. Block of the mevalonate pathway triggers oxidative and inflammatory molecular mechanisms modulated by exogenous isoprenoid compounds. **Int J Mol Sci.** 2014 Apr 22;15(4):6843-56. doi: 10.3390/ijms15046843. PMID: 24758928; PMCID: PMC4013665.



3. MARCUZZI A, et.al. Geranylgeraniol and Neurological Impairment: Involvement of Apoptosis and Mitochondrial Morphology. **Int J Mol Sci.** 2016 Mar 11;17(3):365. doi: 10.3390/ijms17030365. PMID: 26978350; PMCID: PMC4813225.
4. CHIN KY, IMA-NIRWANA S. The Role of Tocotrienol in Preventing Male Osteoporosis-A Review of Current Evidence. **Int J Mol Sci.** 2019 Mar 18;20(6):1355. doi: 10.3390/ijms20061355. PMID: 30889819; PMCID: PMC6471446.
5. CHIN, K. Y.; IMA-NIRWANA, S. et al. Effect of tocotrienol from Bixa orellana (annatto) on bone microarchitecture, biomechanical strength, and calcium content in an animal model of osteoporosis. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, p. 1-9, 2018.
6. RANASINGHE R, MATHAI M, ZULLI A. Revisiting the therapeutic potential of tocotrienol. **Biofactors.** 2022 Jul;48(4):813-856. doi: 10.1002/biof.1873. Epub 2022 Jun 20. Erratum in: **Biofactors.** 2023 Jan;49(1):185. doi: 10.1002/biof.1893. PMID: 35719120; PMCID: PMC9544065.
7. VERDAGUER IB, et.al. Prenols and prenoic acids in metabolism, disease, and aging. **J Lipid Res.** 2026 Mar;67(3):101009. doi: 10.1016/j.jlr.2026.101009. Epub 2026 Feb 26. PMID: 41759582; PMCID: PMC13022625.
8. APOSTOLOPOULOU, M. et al. Potential role of geranylgeraniol in managing statin-associated muscle symptoms and mitochondrial dysfunction. **Frontiers in Physiology**, v. 14, p. 1246589, 2023.
9. SERBINOVA, E.; PACKER, L. et al. Free radical recycling and intramembrane mobility in the antioxidant properties of alpha-tocopherol and alpha-tocotrienol. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 10, n. 5, p. 263-275, 1991.
10. GHEITH, R. et.al. The Effects of Geranylgeraniol on Blood Safety and Sex Hormone Profiles in Healthy Adults: A Dose-Escalation, Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Nutraceuticals** 2023, 3, 605-618.
<https://doi.org/10.3390/nutraceuticals3040043>

