

Nuflex-3

Completo para a saúde das articulações

1 produto= Múltiplos benefícios

1. *Anti-inflamatório*
2. *Analgésico*
3. *Recomposição da articulação*
4. *Previne lesões associadas à atividade física.*

A artrose ou osteoartrite ocorre com certa frequência em pessoas de meia-idade, idosos ou praticantes de esportes que geram sobrecarga nas articulações. É o chamado “desgaste”, mas sabe-se que ela é uma doença que envolve a cartilagem, revestimento articular, ligamentos e ossos.

Praticantes de atividade física e atletas exigem mais de suas articulações e estão mais propensas a lesões e desgaste articulares, sendo muitas vezes motivo de afastamento dos treinos.

A Osteoartrite (OA) é uma condição inflamatória autoimune sistêmica, cuja expressão primária ocorre nos tecidos sinoviais (ERICKSON AR, et al., 2016). Embora a OA seja considerada principalmente uma doença das articulações, respostas imunes sistêmicas anormais são evidentes e podem causar uma variedade de manifestações como vasculite, nódulos e aterosclerose acelerada (CROSS M, 2014). Afeta aproximadamente 0,25 – 1% da população geral em todo mundo (CROSS M, 2014; GIBOFISKY A, 2012), onde as taxas são maiores em mulheres do que homens (2-3 vezes maior), com estudo relatando picos no início da doença em idades mais jovens em mulheres (55-64 anos) em comparação aos homens (75-84 anos) (FIRESTEIN GS, 2016; DORAN MF, 2002).

O uso de suplementos nutricionais voltados para problemas articulares tem recebido muita atenção nos últimos anos como terapia preventiva ou terapêutica das doenças articulares e seus agravos.

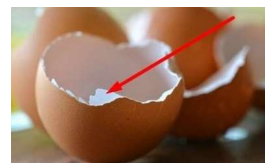
A membrana da casca do ovo, uma película presente no interior da casca do ovo contém os mesmos ingredientes presentes nas articulações humana. É uma fonte verdadeira e natural de ácido hialurônico, glucosamina e condroitina. Outros componentes identificados na membrana da casca do ovo incluem ácido siálico, desmosina e Isodesmosina, ovotransferrina, ácido hialurônico e lisozima.

Pessoas com problemas articulares tem vivenciado resultados surpreendentes com essa nova alternativa para o gerenciamento da saúde das articulações e tendões. Tratamento habituais para problemas articulares atuam principalmente nos sintomas de dor, desconforto e inflamação relacionados à doença.

NUFLEX-3 é um nutracêutico extraído da membrana de ovo obtido através de um processo patenteado de maneira sustentável e ecologicamente correta, sem o uso de produtos químicos. É composto por proteínas fibrosas, como colágenos tipo I, V e X, bem como outros componentes bioativos, como glicosaminoglicanos como sulfato de condroitina, ácido hialurônico e dermatan sulfato (RUFF KJ, 2015) e glicoproteínas sulfatadas, incluindo hexosaminas como a Glucosamina (BENSON KF, 2012). Esta combinação de componentes bioativos pode contribuir para os múltiplos mecanismos de ação do NUFLEX-3, que podem incluir tolerância oral, supressão do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e supressão do C-telopectídeos reticulados do colágeno tipo II (CTX-II).

NUFLEX-3 contém naturalmente os componentes citados acima, sendo todos constituintes importantes das articulações e desempenhando um papel crucial na sua saúde, mobilidade e flexibilidade. NUFLEX-3 assegura o fornecimento de nutrientes necessários para a reparação das articulações em conjunto com compostos anti-inflamatórios de origem natural, promovendo a melhora da função e reduzindo a rigidez e dor nas articulações.

Em desportistas, NUFLEX-3 minimiza a possível interrupção do treinamento e permite uma recuperação mais rápida das articulações. A atividade física regular proporciona um aumento de força nos músculos muito mais rápido do que nos tendões; o desenvolvimento musculoesquelético adequado é necessário para fortalecer tanto o músculo como os tendões, caso contrário, existe um sério risco de lesão. O consumo de NUFLEX-3 permite construir um tecido conjuntivo forte e prevenir o aparecimento de lesões e desgaste nas articulações.



Por que indicar NUFLEX-3 aos seus pacientes?

A descoberta da membrana da casca do ovo como uma fonte natural de combinação de glucosamina, condroitina e ácido hialurônico levou à avaliação desse material como um tratamento potencial para OA. A membrana da casca do ovo é isolada e então parcialmente hidrolisada usando um processo patenteado, originando uma membrana de casca de ovo 100% pura com o nome comercial no Brasil NUFLEX-3:

- ✓ 5X mais eficiente que a combinação de Glucosamina e Condroitina
- ✓ Reduz a dor e rigidez articular
- ✓ Reduz inflamação
- ✓ Acelera a recuperação das articulações em desportistas
- ✓ Previne lesões nas articulações
- ✓ Aprovado pelo FDA

Composição NUFLEX-3

A membrana da casca do ovo é composta principalmente por proteínas fibrosas, como o colágeno tipo I, glicosaminoglicanas como o sulfato de dermatan e sulfato de condroitina, e glicoproteínas sulfatadas, incluindo hexosaminas como a glucosamina – e outros componentes como o ácido hialurônico, ácido siálico, desmosina e Isodesmosina; ovotransferrina, lisil oxidase, lisozima e β -N-acetilglucosaminidase.

Mecanismo de ação

A Osteoartrite (OA) é uma doença sistêmica, envolvendo desregulação imunológica e perfil alterado de citocinas. Em particular, as células T provavelmente desempenham um papel importante na patogênese e progressão da osteoartrite. A osteoartrite envolve a infiltração de monócitos que produzem TNF- α (SAKKAS L, 2007). Também se acredita que os leucócitos do sangue periférico, que viajam pelos tecidos das articulações inflamadas, são ativados por meio da exposição a mediadores de inflamação produzidos localmente (ou seja, IL-1 β , TNF- α , etc.) (ATTUR M, 2011).

A tolerância oral se refere ao fenômeno de redução de um certo tipo de resposta imune (tolerância/dessensibilização do sistema imunológico) que resulta da exposição repetida a antígenos de proteína ingeridos que, de outra forma, causariam uma reação. Pesquisas *in vitro* indicam que, no caso do NUFLEX-3, isso parece ocorrer via modulação de um fator de transcrição denominado NF- κ B (RUFF KJ, 2015). A terapia de tolerância oral tem se mostrado eficaz em uma variedade de doenças autoimunes, incluindo artrite, diabetes, colite e esclerose múltipla.

Pesquisas adicionais sobre o mecanismo de ação do NUFLEX-3 mostram sua capacidade de suprimir o TNF- α , uma proteína de sinalização celular que desempenha um papel significativo no processo inflamatório (BENSON KF, 2012). Pesquisas *in vitro* mostraram que, ao suprimir o TNF- α , o NUFLEX-3 desencadeia um efeito anti-inflamatório.

CTX-II (C-telo-peptídeos reticulados do colágeno tipo II), é um biomarcador que pode prever potencialmente a destruição da cartilagem articular na OA inicial, é um subproduto da degradação dos tecidos articulares, especialmente da matriz extracelular da cartilagem, e pode potencialmente prever a destruição da cartilagem articular na OA (BAI B, 2016). Em estudos com humanos (RUFF KJ, 2017), cães (RUFF KJ, 2016) e ratos (WEDEKIND KJ, 2016), o NUFLEX-3 demonstrou reduzir o CTX-II. Isso sugere que o NUFLEX-3 ajuda a reduzir os danos à cartilagem. Individualmente ou coletivamente, esses mecanismos de ação demonstraram benefícios conjuntos significativos em populações saudáveis, com osteoartrite ou desgaste nas articulações.

Resultados de eficácia

NUFLEX-3: 5X mais efetivo que o combinado glucosamina e condroitina para redução da dor articular.

Glucosamina, condroitina e metilsulfonilmetano (MSM), sozinhos e em combinação, são amplamente comercializados como suplementos dietéticos coadjuvante para tratar a dor nas articulações devido à osteoartrite (OA). Houve dois grandes ensaios clínicos em humanos que investigaram o papel da glucosamina e da condroitina no tratamento dos sintomas de OA.

Um ensaio de 6 meses realizado por Clegg DO e sua equipe (*N Engl J Med* 2006; 354: 795-808), não conseguiu mostrar melhoras significativas no índice WOMAC na população de pacientes para glucosamina, condroitina ou suas combinações. Outro estudo de seis meses patrocinado por uma indústria, mostrou uma pequena melhoria de 5% a 6% na pontuação total WOMAC para dor em relação ao placebo para o sulfato de glucosamina (*Arthritis Rheuma* 2007; 56(2): 555-567). Outras vitaminas, minerais e botânicos como a *boswellia*, *Curcuma longa*, etc, também são comercializados para tratar problemas articulares.

A membrana da casca do ovo pode ser uma alternativa natural para distúrbios articulares. A membrana da casca do ovo é composta principalmente por proteínas fibrosas, como o colágeno tipo I, glicosaminoglicanas como o sulfato de dermatan e sulfato de condroitina, e glicoproteínas sulfatadas, incluindo hexosaminas como a glucosamina – e outros componentes como o ácido hialurônico, ácido siálico, desmosina e Isodesmosina; ovotransferrina, lisil oxidase, lisozima e β -N-acetilglucosaminidase.

Com base nisto, dois estudos clínicos abertos foram conduzidos para avaliar a eficácia e segurança de NUFLEX-3 como um tratamento coadjuvante para a dor e flexibilidade associada à distúrbios do tecido conjuntivo e articular (*Clin Interv Aging* 2009; 4: 235-240).

O primeiro resultado mostra que NUFLEX-3 produziu uma resposta significativa ao tratamento a partir de sete dias para flexibilidade (aumento de 27,8%; $P = 0,038$) e em 30 dias para dor geral (redução de 72,5%; $P = 0,007$), flexibilidade (aumento de 43,7%; $P = 0,006$) e dor associada à ROM – Amplitude de movimento (redução de 75,9%; $P = 0,021$).

O segundo resultado mostra que a suplementação com NUFLEX-3 produziu uma resposta significativa ao tratamento para a dor a partir de sete dias (X: redução de 18,4%; $P = 0,021$. Y: redução de 31,3%; $P = 0,014$). A resposta significativa ao tratamento continuou por 30 dias para a dor (redução de 30,2%; $P = 0,0001$). Não houve eventos adversos relatados durante qualquer estudo e o tratamento foi relatado como bem tolerado pelos participantes do estudo (*Clin Interv Aging* 2009; 4: 235-240).

Valores médios dos ensaios por categoria no início do estudo e nos dias 7 e 30 dias pós-tratamento.

	Dias pós-tratamento	Média $\pm$ SD	Melhoria percentual	Valor P
Dor Geral	Linha de base (n = 11)	3,6 $\pm$ 1,8	-	-
	7 (n = 11)	2,7 $\pm$ 1,7	25,8%	0,515
	30 (n = 11)	1,0 $\pm$ 1,2	72,5%	0,007
Flexão (ROM)	Linha de base (n = 11)	64,2 ° $\pm$ 36,5 °	-	-
	7 (n = 11)	82,0 ° $\pm$ 41,4 °	27,8%	0,038
	30 (n = 11)	92,2 ° $\pm$ 38,4 °	43,7%	0,006
Dor ROM	Linha de base (n = 11)	2,9 $\pm$ 2,6	-	-
	7 (n = 11)	1,7 $\pm$ 2,1	43,3%	0,112
	30 (n = 11)	0,7 $\pm$ 1,3	75,9%	0,021

Tabela 1. Os valores P foram determinados por comparação par a par, bilateral, teste t e representam versus linha de base. * $P < 0.05$ - Abreviações: ROM – Amplitude de movimento; SD – Desvio padrão.

Adaptado: RUFF KJ, et al. (*Clin Interv Aging* 2009; 4: 235-240).

Efeitos anti-inflamatórios e imunomodulares de NUFLEX-3

O fator de necrose tumoral α (TNF- α) desempenha um papel importante nos processos inflamatórios. Um estudo publicado no *Journal of Medicinal Food* (BENSON KF, 2012) avaliou os efeitos da membrana natural da casca do ovo (NUFLEX-3) na modulação da interleucina 2 (IL-2), IL-4, IL-6, IL-10, interferon- γ (IFN- γ) e produção de citocinas TNF- α em culturas de linfócitos humanos, tratados por 4 dias com NUFLEX-3 em cultura de células, utilizando como controle fitohemaglutinina (PHA) e mitógeno pokeweed (PWM). O PHA induz a proliferação de linfócitos T e PWM representa um sinal fisiológico que mimetiza as interações celulares entre monócitos, macrófagos e linfócitos T e B que ocorrem no tecido linfóide.

Os resultados mostram que na presença de PHA (Figura 1A) e PWM (Figura 1B), ocorreu uma diminuição estatisticamente significativa na proliferação de 30% e 15% respectivamente, indicando que NUFLEX-3 alterou a sua resposta aos sinais subsequentes.

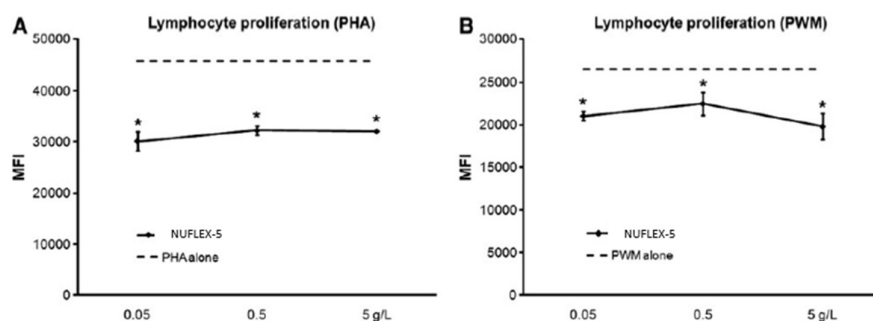


Fig. 1: Efeito de NUFLEX-3 na proliferação de linfócitos na presença de (A) fitohemaglutinina (PHA) e (B) mitógeno de pokeweed (PWM).

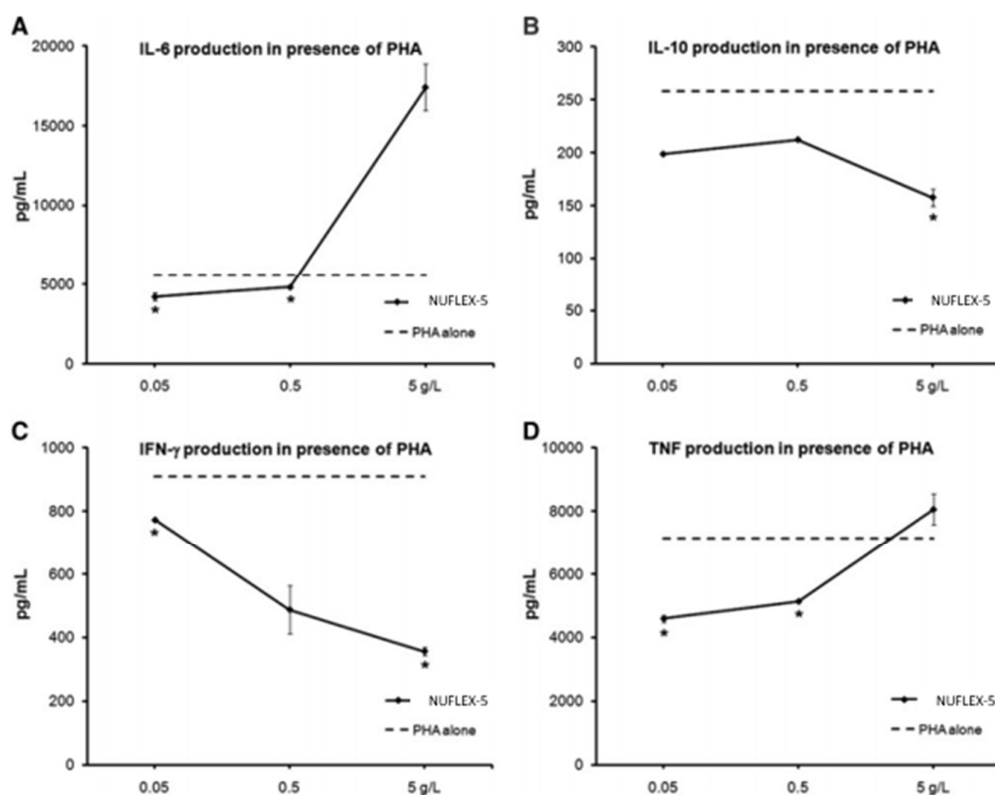


Figura 2. Efeitos de NUFLEX-3 na produção de citocinas (A) interleucina (IL)-6, (B) IL-10, (C) Interferon- γ (IFN- γ), e (D) fator de necrose tumoral α (TNF- α) em cultura de células mononucleares de sangue periférico. Diminuições na produção de IL-10 foram observadas nas três doses de NUFLEX-3. Os níveis de IFN- γ apresentou resultados de mais de 60% na amostra tratada com NUFLEX-3. Houve uma diminuição estatisticamente significativa na produção de TNF- α na amostra tratada com NUFLEX-3 (* $P < 0,05$). Os resultados foram obtidos de cultura de células de três doadores diferentes.

NUFLEX-3 mostrou possuir propriedades de sinalização de leucócitos próprias. O estudo conclui que NUFLEX-3 contém compostos capazes de modular diretamente a ativação das células T, e também apresenta propriedades moduladoras imunológicas no contexto de uma abordagem mais fisiológica processo de ativação. A produção de citocinas foi afetada nas culturas de células, com alterações significativas em três citocinas inflamatórias: IL-6, IFN- γ e TNF- α . NUFLEX-3 apresentou propriedades anti-inflamatórias ao reduzir drasticamente a produção de TNF- α .

Redução da dor

Mesmo pequenas lesões do dia a dia podem causar dor e desconforto nas articulações e tendões. Estudos publicados comprovam que NUFLEX-3 pode ser um coadjuvante no tratamento da redução das dores articulares induzidas por exercício físico.

Um estudo clínico, randomizado multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo, publicado no *Clinical Rheumatology* (2009; 28: 907-914), avaliou a eficácia de NUFLEX-3 para a dor e rigidez associadas à OA de Joelho. Sessenta e sete pacientes foram designados para receber aleatoriamente 500mg de NUFLEX-3 oral (n=34) ou placebo (n=33) diariamente por 8 semanas. Os resultados foram determinados pelo método WOMAC medidas em 10, 30 e 60 dias.

Pontuações médias do WOMAC por categoria em grupos suplementados com NUFLEX-3 e placebo no início do estudo e nos dias 10, 30 e 60 após o tratamento.

	Dias pós-tratamento	Tratamento		Valor P
		Placebo	NEM	
Dor	Linha de base (n = 25, 25)	50,6 ± 19,4	44,0 ± 16,8	0,204
	10 (n = 21, 24)	52,7 ± 24,1	39,0 ± 19,4	0,036 *
	30 (n = 21, 24)	53,7 ± 21,0	42,3 ± 26,2	0,040 *
	60 (n = 21, 24)	50,7 ± 22,2	37,5 ± 25,2	0,038 *
Rigidez	Linha de base (n = 25, 25)	59,3 ± 24,0	50,5 ± 20,3	0,167
	10 (n = 21, 24)	57,0 ± 25,6	42,5 ± 25,0	0,024 *
	30 (n = 21, 24)	60,6 ± 23,0	43,5 ± 23,5	0,009 *
	60 (n = 21, 24)	56,5 ± 24,3	35,0 ± 25,8	0,005 *
Função	Linha de base (n = 25, 25)	55,2 ± 21,3	48,1 ± 19,5	0,227
	10 (n = 21, 24)	57,3 ± 24,6	43,3 ± 23,0	0,084
	30 (n = 21, 24)	55,6 ± 21,8	45,1 ± 25,5	0,079
	60 (n = 21, 24)	53,1 ± 24,9	40,5 ± 27,1	0,076
No geral	Linha de base (n = 25, 25)	54,6 ± 20,4	47,5 ± 17,5	0,191
	10 (n = 21, 24)	56,2 ± 24,1	42,3 ± 21,6	0,059
	30 (n = 21, 24)	55,5 ± 21,4	44,4 ± 25,1	0,055
	60 (n = 21, 24)	52,9 ± 23,9	39,4 ± 26,1	0,052

Tabela 2. Os valores representam médias ± desvios padrão. Os valores de P foram determinados por análise de variância univariada de medidas repetidas (RM-ANOVA) e representam o tratamento versus placebo.

*P<0.05

Porcentagem de pacientes que apresentaram redução da dor aos 10, 30 e 60 dias após o tratamento com NUFLEX-3 versus placebo.

% Redução	10 dias		30 dias		60 dias	
	Placebo	Tratamento	Placebo	Tratamento	Placebo	Tratamento
	n = 21	n = 24	n = 20	n = 22	n = 18	n = 19
≥20	24%	54%	35%	32%	39%	67%
≥30	14%	33%	20%	23%	33%	42%
≥40	10%	17%	10%	23%	22%	42%
≥50	5%	8%	5%	23%	12%	32%

Tabela 3. Os valores são as diferenças médias de tratamento calculadas a partir da Tabela 3. Valores negativos (-) representam melhora ou redução do sintoma e valores positivos (+) representam o inverso.

Aproximadamente um terço (33%) dos sujeitos do estudo apresentaram redução superior a 30% na dor em 10 dias. Aproximadamente um quarto (25%) dos sujeitos do estudo apresentaram mais de 50% na redução da rigidez em 10 dias, com o número de pacientes aumentando para mais da metade (53%) apresentando melhoras em 60 dias. O resultado de 10 dias foi mais de duas vezes (~2,5X) melhor em comparação ao grupo placebo.

Um estudo publicado no *Clinical Interventions in Aging* (2018; 13: 285–295) randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 60 mulheres pós-menopausas saudáveis foram aleatoriamente randomizadas para receber 500mg de NUFLEX-3 oral (n=30) ou placebo (n=30) uma vez ao dia, durante duas semanas uma população saudável revelou a capacidade de NUFLEX-3 na redução nas articulações, associado ao exercício físico a partir de 8 dias de consumo diário em dias alternados.

Os resultados mostram que NUFLEX-3 reduziu significativamente (TE_{abs}) versus placebo para CTX-II após 1 semana (TE_{abs} -17,2%, $P=0.002$) e 2 semanas de exercício (TE_{abs} -9,9%, $P=0.042$). Respostas rápidas ao tratamento foram observadas para rigidez imediata (Dia 7) e dor de recuperação (Dia 8) e rigidez de recuperação (Dia 4). Nenhum evento adverso ocorreu e o tratamento foi relatado como bem tolerado pelos participantes do estudo. Além disso, um efeito condroprotetor foi demonstrado por meio de uma diminuição no biomarcador de degradação da cartilagem CTX-II.

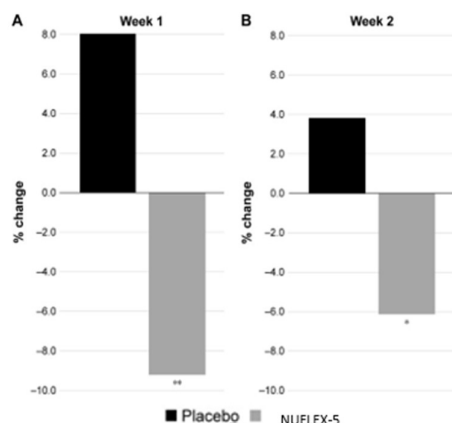


Figura 3. Alterações no percentual de repouso em CTX-II urinário no grupo suplementado com NUFLEX-3 e placebo após 1 semana (A) e 2 semanas (B) da prática de exercício físico.

Notas: * $P<0.05$; ** $P<0.01$ versus placebo.

Abreviações: CTX-II: C-Terminal cross-linked telopeptide of type-II collagen (Telopectídeo reticulado C-terminal de colágeno tipo II), relatado como nanogramas por milimol de creatinina (ng/mmol Cr).

Um estudo publicado no *Clinical Interventions in Aging* (2009; 4: 235-240) mostra que NUFLEX-3 é uma possível opção terapêutica eficaz e segura para o tratamento da dor e rigidez associada à distúrbios do tecido conjuntivo articular. A suplementação com NUFLEX-3 na dose de 500mg diários, reduziu significativamente a dor de forma rápida (7 dias) como continuamente (30 dias).

Valores médios no início do estudo, 7 e 30 dias pós-tratamento

	Dias pós-tratamento	Média $\pm$ SD	Melhoria percentual	Valor P
Dor Geral	Linha de base (n = 11)	3,6 $\pm$ 1,8	-	-
	7 (n = 11)	2,7 $\pm$ 1,7	25,8%	0,515
	30 (n = 11)	1,0 $\pm$ 1,2	72,5%	0,007
Flexão (ROM)	Linha de base (n = 11)	64,2° $\pm$ 36,5°	-	-
	7 (n = 11)	82,0° $\pm$ 41,4°	27,8%	0,038
	30 (n = 11)	92,2° $\pm$ 38,4°	43,7%	0,006
Dor ROM	Linha de base (n = 11)	2,9 $\pm$ 2,6	-	-
	7 (n = 11)	1,7 $\pm$ 2,1	43,3%	0,112
	30 (n = 11)	0,7 $\pm$ 1,3	75,9%	0,021

Tabela 4. Os valores P foram determinados por comparação par a par, bilateral, teste t e representam o tratamento versus linha de base.

Abreviações: ROM - Amplitude de movimento; SD- Desvio padrão.

Redução da rigidez articular

A inflamação é a maneira como o nosso corpo usa para isolar o tecido lesado para que a autocura possa ocorrer, mas com muita frequência a inflamação persistirá e realmente contribuirá para danos adicionais aos tecidos das articulações. NUFLEX-3 demonstrou redução significativa da rigidez em três estudos abertos (*Clin Interv Aging* 2009; 4: 235-240 / *J Arthritis* 2014; 3:3 / *International Journal of Clinical Medicine* 2016; 7: 169-175), e três ensaios duplo-

cegos, controlados por placebo (*Clinical Rheumatology* 2009; 28: 907-914 / *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75: 1165 / *Clin Interv Aging* 2018; 13: 285-295).

Em um ensaio clínico publicado no *Clin Interv Aging* (2018; 13: 285-295) realizado em pessoas saudáveis, mostra redução significativa na rigidez induzida pelo exercício foi demonstrada a partir de apenas 4 dias.

Proteção da cartilagem

NUFLEX-3 proporciona o suporte das articulações a um nível mais alto, ajudando a proteger a cartilagem das articulações. Estudos do mecanismo de ação sugerem que NUFLEX-3 pode ajudar a reduzir a degradação da cartilagem associada ao desgaste natural (*Veterinary Medicine: Research & Reports*, 7:113-221 / *Journal of Medicinal Food* 2012; 15(4): 360-368).

Estudos clínicos *in vivo* e em humanos demonstraram a ação de NUFLEX-3 na redução dos níveis de CTX-II, um biomarcador reconhecido pela degradação da cartilagem que pode ser medido na urina. Ressonância magnética (RCT) em indivíduos saudáveis, mostrou um efeito condroprotetor substancial a partir da suplementação com NUFLEX-3 por meio da diminuição de CTX-II mesmo com a prática diária de exercícios físicos (*Clin Interv Aging* 2018; 13: 285-295).

Avaliação de segurança e toxicidade de NUFLEX-3

NUFLEX-3 foi avaliado quanto à segurança por meio de estudos toxicológicos *in vitro* e *in vivo*. Isso incluiu testes de citotoxicidade, genotoxicidade, toxicidade oral aguda e toxicidade oral de dose repetida por um período de 90 dias. NUFLEX-3 não exibiu nenhum efeito citotóxico na dose de 100µg em um ensaio de viabilidade de células humanas *in vitro* após incubação por até 20h. NUFLEX-3 não exibiu quaisquer efeitos genotóxicos em um ensaio *in vitro* de quatro cepas de *Salmonella typhimurium* dependente de histidina e uma cepa dependente de triptofano com *Escherichia coli* na dose de até 5.000 µg/placa. NUFLEX-3 não exibiu quaisquer sinais de toxicidade aguda em ratos com uma única dose oral de até 2.000 mg/kg de peso corporal, nem sinais de toxicidade (via urinalise, hematologia, exames bioquímicos, análises clínicas ou avaliação histopatológica) em ratos em uma administração oral repetida dose de até 2.000mg/kg de peso corporal por dia durante 90 dias. Os resultados desses estudos sugerem que o NUFLEX-3 pode ser seguro para consumo humano (*Food and Chemical Toxicology* 2012; 50: 604-611).

Indicações e aplicações

NUFLEX-3 é indicado para pessoas que sofrem de Osteoartrite, desgaste e sinovites; praticantes de atividade física e atletas de elite que geram sobrecarga nas articulações ocasionando o chamado “desgaste”.

NUFLEX-3 também é indicado para prevenção do desgaste e proteção dos tendões.

Recomendação de uso

NUFLEX-3 é recomendado nas doses de 500mg diários, podendo ser ingerido em qualquer horário, junto com água ou suco.

Informações de Segurança

NUFLEX-3 não possui os efeitos colaterais associados ao uso prolongado de outros tratamentos prescritos para artrite, como os AINEs. Por este motivo, pode ser administrado continuamente.

Os estudos publicados mostram que NUFLEX-3 é seguro e bem tolerado para uso humano.

NUFLEX-3 foi avaliado quanto à citotoxicidade, genotoxicidade e toxicidade oral. Os resultados demonstram que o ativo apresenta um perfil de segurança de até ~50 vezes a dose humana de 500mg diários (*Food and Chemical Toxicology* 2012; 50: 604-611).

Crianças: por não haver estudos de segurança neste público, NUFLEX-3 deve ser utilizado à critério médico.

Uso durante a gravidez e a amamentação: por não haver estudos de segurança neste público, NUFLEX-3 deve ser utilizado por gestantes e lactantes à critério médico.

Pessoas alérgicas à ovos, não devem utilizar NUFLEX-3.

NUFLEX-3 não contém glúten e lactose. Não é utilizado nenhum ativo para estabilização do produto, o processo está na tecnologia de separação da membrana da casa do ovo.

Interações medicamentosas

Não há interações medicamentosas com nenhum tipo de nutriente, alimentos, medicamentos e fitoterápicos.

Recomendações farmacotécnicas

NUFLEX-3 pode ser aquecido até no máximo 80°C.

NUFLEX-3 possui baixa solubilidade, devendo ser manipulado somente na forma de cápsulas, comprimidos ou suspensão.

Outras formas como chocolate nutricional, biscoitos, o fabricante ainda não tem experiência, por isso será necessário testes prévios para aprovação.

Excipientes: NUFLEX-3 é compatível com qualquer excipiente utilizado na área Farma, tanto para cápsulas como para comprimidos.

Informações de armazenamento

Verificar a informação no rótulo ou certificado de análise do produto.

Referências bibliográficas

Attur M, Belitskaya-Lévy I, Oh C, Krasnokutsky S, Greenberg J, Samuels J, Smiles S, Lee S, Patel J, Al-Mussawir H, McDaniel G, Kraus VB, Abramson SB. Increased interleukin-1 β gene expression in peripheral Blood leukocytes is associated with increased pain and predicts risk for progression of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 1908-1917.

Bai B, Li Y. Combined detection of serum CTX-II and COMP concentrations in osteoarthritis model rabbits: an effective technique for early diagnosis and estimation of disease severity. *J Orthop Surg Res* 2016; 11: 149. doi: 10.1186/s13018-016-0483-x.

Benson KF, Ruff KJ, Jensen GS. Effects of natural eggshell membrane (NEM) on cytokine production in cultures of peripheral blood mononuclear cells: increased suppression of tumor necrosis factor- α levels after in vitro digestion. *J Med Food.* 2012; 15(4):360-368.

Brunello E and Masini A. NEM® Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain and Stiffness Associated with Osteoarthritis of the Knee in an Italian Study Population. *International Journal of Clinical Medicine*, 2016; 7:169-175.

Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006; 354(8): 795–808.

Danesch U, Seybold M, Rittinghausen R, Treibel W and Bitterlich N. NEM® Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain Associated with Knee and Hip Osteoarthritis: Results from a Six Center, Open Label German Clinical Study. *Journal of Arthritis*, 2014; 3(3):136.

Erickson AR, Cannella AC, Mikuls TR. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Kelley and Firestein's textbook of rheumatology*. 10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 1167–86.

Eskiyurt N, Saridogan M, Senel K, Gunaydin R, Erdal A, Akarirmak U, Sendur F, Barut K, Akyüz G, Ozsoy T, Tuncer T, Karatas O, Irdesel J, Ketenci A and Aydoğan C. AB0762 Efficacy and Safety of Nemartro(Nem®-Stratum Nutrition) Brand Eggshell Membrane in Patients with Knee Osteoarthritis Accompanying with Joint Pain and Stiffness. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2016; 75:1165.

Herrero-Beaumont G, Ivorra JAR, Trabado MC, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(2):555–567.

Ruff KJ, Dale PD, DeVore DP, Leu MD, Robinson MA. Eggshell membrane: A possible new natural therapeutic for joint and connective tissue disorders.; Results from two open-label human clinical studies. *Clinical Interventions in Aging* 2009; 4: 235-240.

Ruff KJ, Durham PL, O'Reilly A and Long FD. (2015) Eggshell membrane hydrolyzates activate NF- κ B in vitro: possible implications for in vivo efficacy. *Journal of Inflammation Research*, 2015; 9(8):49-57.

Ruff KJ, Endres JR, Clewell AE, Szabo JR, Schauss AG. Safety evaluation of a natural Eggshell membrane-derived product. *Food and Chemical Toxicology* 2012; 50: 604-611.

Ruff KJ, Kopp KJ, Von Behrens P, Lux M, Mashn M, Back M. Effectiveness of NEM® brand Eggshell membrane in the treatment of suboptimal joint function in dogs: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Veterinary Medicine: Research & Reports*, 2016; 7: 113-121.

Ruff KJ, Morrison D, Duncan SA, Back M, Aydogan C, Theodosakis J. Beneficial Effects of NEM Brand Eggshell Membrane Versus Placebo in Exercise-induced Joint Pain, Stiffness, & Cartilage Turnover in Healthy, Post-menopausal Women: A Single Center, Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Clinical Trial. Unpublished (submitted for publication). 2017: 21 pgs.

Ruff KJ, Morrison D, Duncan SA, Back M, Aydogan C, Theodosakis J. Beneficial effects of natural Eggshell membrane versus placebo in exercise-induced joint pain, stiffness, and cartilage turnover in healthy, postmenopausal women. *Clinical Interventions in Aging* 2018; 13: 285-295.

Ruff KJ, Winkler A, Jackson RW, DeVore DP, Ritz BW. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 907-914 doi: 10.1007/s10067-009-1173-4.

Sakkas L, Platsoucas C. The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis. The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56: 409-424.

Wedekind KJ, Ruff KJ, Atwell CA, Evans JL, Bendele AM. Beneficial effects of natural eggshell membrane (NEM) on multiple indices of arthritis in collagen-induced arthritic rats. *Mod Rheumatol.* 2016; 21:1-11.

Wedeking KJ, Ruff KJ, Atwell CA, Evans JL, Bendele AM. Beneficial effects of natural Eggshell membrane (NEM) on multiple indices of arthritis in collagen-induced arthritic rats. *Mod Rheumatol* 2017; 27(5): 838-848.

Última atualização: 05/01/2026.