S-ADENOSIL-L-METIONINA (SAMe): Utilização como suplemento alimentar nas doenças hepáticas alcoólicas

Karoline dos Santos Martins, Ana Beatriz Carollo Rocha-Lima[1], Veronica Cristina Gomes Soares

Instituto de Ciências da Saúde. Universidade Paulista - UNIP
[1]E-mail: abeatrizcrl@gmail.com

RESUMO

O S-Adenosil-L-Metionina (SAMe) é um ingrediente nutricional que foi descoberto em 1952 e posteriormente foi associado ao tratamento coadjuvante de diversas patologias, dentre elas a doença hepática alcóolica. Este estudo revisa a literatura para analisar a utilização do SAMe como suplemento alimentar e seu potencial uso terapêutico no tratamento das doenças hepáticas ocasionadas pelo uso crônico do álcool. Foram realizadas análises de artigos nos bancos de dados acadêmicos em saúde: PubMed e Scielo, com os descritores em Ciência da Saúde (DeCS): S-Adenosil-L-Metionina; Fígado e Doença hepática alcóolica, nos idiomas português e inglês, onde os critérios considerados de inclusão foram artigos originais de ensaios clínicos, revisão sistemática e metanálise, em humanos, e de exclusão foram estudos em animais, ou não relacionados com patologias causadas pelo uso crônico do álcool. Foram encontrados 379 artigos, onde 21 foram incluídos e 359 excluídos por não atenderem os critérios de inclusão. O levantamento de dados possibilitou concluir que a utilização do SAMe no tratamento coadjuvante de doenças hepáticas alcóolicas, com dose de 1200 a 1600 mg/dia por via oral, diminuiu a taxa de mortalidade e transplante de fígado e melhorou os níveis de s-alanina aminotransferase, glutationa hepática, glutationa de glóbulos vermelhos, glutationa hepática reduzida e a depuração de metionina plasmática em jejum. Porém, mais estudos clínicos randomizados devem ser realizados para confirmar seus efeitos.

Palavras-chave: Fígado; S-Adenosil-L-Metionina; Doença hepática alcoólica.

S-ADENOSYL-L-METHIONINE (SAMe): Use as a food supplement in alcoholic liver diseases

ABSTRACT

S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) is a nutritional ingredient that was discovered in 1952 and was later associated with the adjunctive treatment of several pathologies, including alcoholic liver disease. This study reviews the literature to analyze the use of SAMe as a food supplement and its potential therapeutic use in the treatment of liver diseases caused by chronic alcohol use. Was realized analysis of articles in academic health databases: PubMed and Scielo, with the keywords in Health Science (DeCS): S-Adenosil-L-Methionine; Liver and alcoholic liver disease, in Portuguese and English, where the inclusion criteria were original articles from clinical trials, systematic review and meta-analysis, in humans, and exclusion were studies in animals, or not related to pathologies caused by chronic use of alcohol. 379 articles were found, of which 21 were included and 359 were excluded because they did not meet the inclusion criteria. The survey made it possible to conclude that the use of SAMe in the adjuvant treatment of alcoholic liver diseases, with a daily dosage of 1200 a 1600 mg orally, decreased the rate of mortality and liver transplantation and improved the levels of s-alanine aminotransferase, hepatic glutathione, red blood cell glutathione, reduced hepatic glutathione and fasting plasma methionine clearance. However, more randomized clinical trials should be performed to confirm its effects.

Keywords: Liver; S-Adenosyl-L-Methionine; Alcoholic liver disease.

INTRODUÇÃO

São denominados suplementos alimentares os produtos que tem por finalidade complementar a dieta, como por exemplo, as vitaminas, minerais, aminoácidos, enzimas e metabólitos, que podem ser encontrados no mercado em forma de comprimidos, cápsulas, gel, pós ou líquidos[1].

O S-Adenosil-L-Metionina (SAMe) foi descoberto em 1952, e identificado como um metabólito ativo do aminoácido metionina, com mínimo de efeitos colaterais, que possui sua eficácia comprovada no tratamento coadjuvante de várias patologias, entre elas osteoartrite, fibromialgia, depressão (precursor da serotonina), atua como precursor da melatonina, agindo assim no combate ao estresse melhorando a qualidade do sono, além disso apresenta função hepatoprotetora. Estudos afirmam que SAMe tem demonstrado restaurar a função hepática normal, na presença de doenças hepáticas crônicas, onde incluem cirrose alcoólica induzida por estrogênio e outras formas de colestase, e a prevenir ou reverter o quadro de hepatotoxicidade induzida por medicamentos, álcool, esteróides e chumbo[2,3].

O tratamento com a suplementação deste metabólito (SAMe) é uma opção menos invasiva para ser utilizado no tratamento coadjuvante de doenças hepáticas alcóolica, pois sua eficácia se dá através da restauração dos níveis de glutationa hepática, que é o principal antioxidante celular, deste modo, atuando na restauração das células bem como suas funções[2,4].

A síntese do SAMe ocorre través da adenosina-trifosfato (ATP) e metionina, por uma reação catalisada pela metionina adenosiltransferase (MAT). O SAMe possui papel de doador do grupo metil, sendo um precursor da síntese de poliamina, que durante esse processo de sintetização, forma como subproduto a metiltioadenosina (MTA). No processo de transmetilação, o SAMe doa grupo metil (-CH3) a diversas moléculas aceitadoras em reações catalisadas por uma grande quantidade de metiltransferase, sendo a mais abundante no fígado a glicina-N-metiltransferase (GNMT), e então é gerada a S-adenosil-homocisteína (SAH) que é hidrolisada para formar homocisteína, e adenosina através de uma reação reversível catalisada pela hidrólise da SAH. A relação entre homocisteína e o fígado tem sido estudada, uma vez que alterações das lipoproteínas e da depuração de metionina são comuns em pacientes com doença hepática crônica (hepatocelular e canalicular)[5].

Este estudo tem por objetivo revisar a literatura para analisar a utilização do SAMe como suplemento alimentar e seu potencial uso terapêutico no tratamento das doenças hepáticas ocasionadas pelo uso crônico do álcool.

MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste estudo, a metodologia escolhida foi revisão bibliográfica, no qual se realizou consultas a livros e periódicos presentes na Biblioteca da Universidade Paulista (UNIP) – Campus de Jundiaí- SP, e por artigos científicos dos últimos 10 anos, selecionados através de busca no banco de dados Scientific Eletronic Library Online (Scielo), National Library of Medicine National Institute of Health (Pubmed), utilizando os descritores em Ciência e Saúde (DeCS): S-Adenosil-L-Metionina; Fígado e Doença hepática alcóolica, nos idiomas português e inglês. Os critérios de inclusão foram: artigos originais de ensaios clínicos, revisão sistemática e metanálise, em humanos, e de exclusão foram estudos em animais, ou não relacionados com patologias causadas pelo uso crônico do álcool.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Buscando nos bancos de dados científicos foram encontrados no total 379 artigos. Com os descritores "s-adenosilmetionina e fígado" juntos, no banco de dados PubMed, do período de 2010-2020, foram encontrados 283 artigos no total, onde os critérios de exclusão foram estudos em animais (108) e patologias que não fossem ocasionadas pelo uso crônico do etanol ou tratadas com outro ingrediente

nutricional (158) , resultando em 18 artigos para análise, e com o descritor "doença hepática alcoólica" foram encontrados 4 artigos, onde 3 foram descartados por não preencherem os critérios de inclusão, utilizando de outros ingredientes nutricionais como forma de tratamento. Já no banco de dados Scielo, usando os descritores "s-adenosilmetionina e fígado" não foram encontrados artigos, e com o descritor "doença hepática alcoólica" foram encontrados 92 artigos, onde 90 foram descartados por não preencherem os critérios de inclusão, sendo 81 artigos relacionados com patologias não ocasionadas pelo uso crônico do álcool e com uso de outros ingredientes nutricionais no tratamento, e 7 estudos realizados em animais.

Doença hepática alcóolica

Na doença hepática alcoólica existem diferentes grupos histológicos, dentre eles estão esteatose, hepatite alcoólica e cirrose, onde geralmente coexistem dois ou mais destes grupos, gerando dano ao fígado pela agressão do etanol[7].

A metabolização do álcool, após sua absorção, ocorre no fígado, envolvendo várias reações metabólicas oxidativas, onde as três principais são: oxidação do álcool em acetaldeído, conversão metabólica não reversível do acetaldeído em acetato, e decomposição do acetato em água e dióxido de carbono. O primeiro processo metabólico é a conversão do etanol em acetaldeído, que pode ocorrer através da enzima álcool desidrogenase (ADH), que é o principal oxidante, que causa a quebra do etanol no citoplasma, ou pelo citocromo P450 2E1 (CYP2E1), uma proteína de membrana presente em níveis elevados no fígado que faz parte do sistema de oxidação de xenobióticos do corpo, que é utilizado através de uma via induzida pelo consumo crônico de álcool, ou então pela catalase, através do sistema microssômico de oxidação do etanol[8-10].

O acetaldeído formado é um composto tóxico, que pode causar desnaturação de proteínas e peroxidação lipídica tanto na mitocôndria quanto no citoplasma, e ainda reduzir o nível de glutationa, aumentando seu efeito tóxico nos radicais livres[11].

Após a formação do acetaldeído ocorre a metabolização, para converter em acetato, através das células mitocondriais aldeído desidrogenase (ALDH) ou pelo CYP2E1 por uma via dependente de fosfato de dinucleotídeo de nicotinamida e adenina (NADPH), que é oxidante de acetaldeído. O acetato resultante se decompõe em água e carbono (CO_2), por ser instável[12].

Quando os mecanismos de oxidação se sobrecarregam, o acetaldeído se acumula, onde pode se ligar com outras moléculas e formar adutos, que são compostos patogênicos, ou seja, podem prejudicar as funções de proteínas, lipídios, e ainda, induzir mutações no DNA[13].

Os adutos proteicos causam prejuízo à atividade catalítica e também a funcionalidade do CYP2E1, que é dependente de NADPH, ocasionando o acúmulo de acetaldeído, onde se liga à glutationa e assim, inibe sua função, que é eliminar peróxido de hidrogênio, deste modo, agravando o estresse oxidativo e a peroxidação lipídica, sendo importante mediador da carcinogênese e cirrose induzida pelo álcool[14,15].

Altas concentrações de SAMe no organismo inibe a atividade catalítica do CYP2E1, diminuindo a formação de espécies reativas de oxigênio (ERO), aumentando assim os níveis de GSH ao fornecer cisteína suficiente pela via de transulfuração, que atua na proteção do fígado contra os compostos tóxicos e radicais livres[2,16].

Na síntese de SAMe, a homocisteína formada pode ser remetilada para formação de metionina por duas enzimas diferentes: metionina sintase (MS) que requer vitamina B12, ou então pela enzima betaína-homocisteína metiltransferase (BHMT). No fígado, a homocisteína pode também passar pela via de transulfuração para formar cisteína através de um processo enzimático composto por duas etapas catalisado pela cistationina beta-sintase (CBS) e cistationase, ambas necessitam de vitamina B6, onde o átomo de enxofre derivado da metionina em SAMe é processado em cisteína, que é necessária para a síntese de

glutationa, que atua como principal antioxidante celular[5,6].

A conversão de homocisteína em metionina está diretamente associada com o ciclo do folato (vitamina B9), onde neste ciclo a tetrahidrofolato (THF) é convertido para 5,10-metil-tetrahidrofolato sintase (5,10-MTHF) e em seguida a 5-metil-tetra-hidrofolato (5-MTHF) pela enzima metilenotetrahidrofolato redutase[5].

Na presença de doença hepática, essas vitaminas (B6, B9 e B12) muita das vezes ficam prejudicadas, contribuindo assim para o metabolismo anormal da metionina, deste modo, não ocorre à reciclagem da homocisteína, promovendo a hiper-homocisteinemia, que pode levar a diversas manifestações clínica, indicando risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Como ocorre também a diminuição da MAT hepática, resultando na diminuição da biossíntese de SAMe[5].

S-Adenosil-L-Metionina e Doença hepática alcóolica

O levantamento realizado possibilitou os seguintes resultados demonstrados na Tabela 1: melhora de sobrevida, diminuição da taxa de mortalidade por perda de função hepática, e diminuição da ocorrência de transplante de fígado com uso em longo prazo (superior a 6 meses), e melhora significativa em diversos parâmetros bioquímicos, como aumento dos níveis de glutationa hepática, cisteína e metionina plasmática e consequentemente, a diminuição da lesão dos hepatócitos com uso médio pelo período de 6 meses.

Tabela 1: Resultados dos ensaios clínicos analisados

Referência	Diagnostico	Nº de pacientes	Dose de SAMe	Duração do estudo	Parâmetros disponíveis
Salerno et al. (1986)	Doença hepática alcóolica	27	1200 mg/dia por via oral	3 meses	↓ aspartato aminotransferase ↓ s-alanina aminotransferase ↓ gamaglutamiltransferase ↓ bilirrubina total e conjugada ↓ IgA
Altomare et al (1988)	Alcóolicos com baixos níveis de compostos sulfurados	35	1200 mg/dia via oral	6 meses	↓ aspartato aminotransferase ↓ s-alanina aminotransferase ↑ glutationa hepática ↑ cisteína, taurina e metionina plasmática.
Vandemiale et al. (1989)	Doença hepática alcóolica crônica	17	1200 mg/dia por via oral	6 meses	↑ glutationa hepática
Matto J, et. al. (1999)	Cirrose hepática alcoólica	123	1200 mg/dia via oral	2 anos	↑ s-alanina aminotransferase ↑ glutationa hepática ↑glutationa de glóbulos vermelhos ↑ glutationa hepática reduzida e depuração de metionina plasmática em jejum ↓ de mortalidade e transplante de fígado.
Medici V, et. al. (2011)	Doença hepática alcóolica	37	1200 mg/dia via oral	24 semanas	↑ níveis séricos de SAMe Efeitos adversos gastrointestinais leves

Mediante os estudos é notável que o SAMe pode ser usado no tratamento de diversas doenças hepáticas crônicas, incluindo as com origem alcóolica, como esteatose, cirrose, hepatite, colestase, e ainda, outras patologias não relacionadas ao fígado, como depressão, osteoartrite, e fibromialgia primária[2,3,18].

Em relação a doenças hepáticas, estudos demonstram que quando ministrado SAMe no estágio inicial das doenças citadas, sua eficácia é maior, mostrando melhoras mais significativas comparados a estudos realizados em estágios mais graves das doenças[3,18].

Para o tratamento de doenças hepáticas a literatura estipula como dose diária recomendada de SAMe de até 800 mg por via intravenosa ou até 1600 mg por via oral, onde na maioria dos estudos a dose média é de 1200 mg/dia, sendo essas dose bem toleradas, onde na maioria dos estudos a dosagem é fracionada em até duas vezes ao dia, onde geralmente é ministrado a primeira dose no período da manhã e a segunda até o meio da tarde, sem citar os horários específicos, por períodos máximos de até 6 meses na maioria dos estudos, com exceção do estudo de Matto et al. que até o momento é o único que avaliou o uso de SAMe por longa duração (2 anos), mas com objetivo de identificar taxa de mortalidade e transplante de fígado[3,17,18].

Não foram encontradas restrições de pacientes, e nem contra indicações, onde os estudos incluem crianças e até mesmo gestantes com resultados positivos em todos os aspectos, conforme mostra o estudo de Matto et al, com melhora em diversos parâmetros bioquímicos em crianças com cirrose leve e média, e também o estudo de Frezza et al. que fez uso de 800 mg/dia de SAMe por via intravenosa em 15 mulheres com colestase gestacional por um período de 10 a 30 dias, e não houve efeitos adversos registrados nas pacientes ou em seus filhos[3,18,19].

Em geral, o uso de SAMe é bem tolerado se tratando de doenças do fígado, onde os estudo só relatam efeitos adversos gastrointestinais leves e transitórios (diarreia, dor e distensão abdominal e dor de cabeça), com a dosagem entre 800-1.200 mg/dia com o uso por um período de 6 meses[3,17].

Sobre os parâmetros bioquímicos que tiveram melhoras significativas, conforme demonstrado na tabela 1, podemos citar: s-alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), glutationa hepática, glutationa de glóbulos vermelhos, cisteína, glutationa hepática reduzida e a depuração de metionina plasmática em jejum, indicando assim, melhora da função hepática, uma vez que altas concentrações plasmáticas de AST e ALT indicam presença e grau de inflamação hepática, e os demais marcadores são indicadores de proteção hepática[3,17,18].

CONCLUSÃO

A análise da literatura permitiu concluir que o S-adenosil-L-metionina (SAMe) quando utilizado no estágio inicial da doença hepática alcóolica, por um período médio de 6 meses, na dose média, por via oral, de 1200 a 1600 mg/dia, altera o perfil bioquímico de indivíduos com doença hepática alcóolica, pois aumenta os níveis de glutationa hepática, melhorando os níveis de s-alanina aminotransferase (AST), glutationa de glóbulos vermelhos, cisteína, glutationa hepática reduzida e a depuração de metionina plasmática em jejum. Os efeitos colaterais que se manifestam no sistema gastrointestinal foram mínimos e passíveis de redução com o ajuste de dose. No entanto, para prescrição segura desse suplemento mais estudos clínicos de grande porte devem ser realizados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kreider RB, Wilborn CD, Taylor L, Campbell B, Almada AL, Collins R, et al. ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations. J Int Soc Sports Nutr. 2010;7(1):7. Disponível em https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2853497/

2. Iberoquímica magistral: S-Adenosil-L-Metionina (SAMe) – Suplemento multifuncional na qualidade de vida. Brasil, 2014. Disponível em http://iberoquimica.com.br/Arquivos/Insumo/arquivo-114018.pdf

3. Friedel HÁ, Goa KL, Benfield P. S-adenosyl-L-methionine. A review of its

pharmacological properties and therapeutic potential in liver function and affective disorders in relation to its physiological role in cell metabolism. ADIS Drug Information, 1989,38(3):389-416. Disponível em https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-198938030-00004

4. Hasse JM, Matarese LE. Terapia Nutricional para Doenças Hepatobiliares e Pancreáticas. IN: L. Kathleen Mahan, Sylvia Escott-Stump, Janice L. Raymond. Krause : alimentos, nutrição e dietoterapia. (13). Rio de Janeiro: Elseiver, 2012. Págs. 1168-1189.

5. Mato, JM, Lu, SC. Role of S-Adenosyl-L-Methionine in Liver Health and Injury. Hepatology, (45), 2007. Págs: 1307-1312. Disponível em https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.21650

6. Anstee, QM, Day, CP, S-Adenosylmethionine (SAMe) Therapy in Liver Diseases. A review of Current Evidence and Clinical Utility, Journal of Hepatology (2012). Disponível em https://www.journal-of-hepatology.eu/article/s0168-8278(12)00409-6/fulltext

7. Casanova P et al. PGA: Marcador biológico de doença hepática alcoólica. Arq-Med, 1996;10(1):10-13.

8. Sheila Sherlock & James Dooley, Diseases of the Liver and Biliary System, Blackwell Publishing, (11) 2002: 381-398.

9. Barry RE, Williams AJ. Metabolism of ethanol and its consequences for the liver and gastrointestinal tract. Dig Dis 1988; 6:194-202. Disponível em https://www.karger.com/Article/PDF/171196

10. Crabb DW, Liangpunsakul S. Acetaldehyde generating enzyme systems: roles of alcohol dehydrogenase, CYP2E1 and catalase, and speculations on the role of other enzymes and processes. Novartis Found Symp 2007; 285:4-16. Disponível em https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17590984/

11. Cederbaum AL: Effects of alcohol on hepatic mitochondrial function and DNA. Grastroenterology. 1999; 117 (1): 265-269. Disponível em https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10381938/

12. Kunitoh S, Imaoka S, Hiroi T, Yabusaki Y, Monna T, Funae Y. Acetaldehyde as well as ethanol is metabolized by human CYP2E1. J Pharmacol Exp Ther 1997; 280:527-32. Disponível em https://jpet.aspetjournals.org/content/280/2/527.long

13. Garcia, MC et al. Acetaldehyde Promotes Unequivocal Formation of 1,N^2-Propano-2'-deoxyguanosine in Humam Cells. Journal of the American chemical society, 2011. Disponível em https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ja2004686

14. Nagata K, Suzuki H, Sakaguchi S. Common pathogenic mechanism in development progression of liver injury caused by non-alcoholic or alcoholic steatohepatitis. J Toxicol Sci 2007; 32:453-68. Disponível em https://www.jstage.jst.go.jp/article/jts/32/5/32_5_453/_article

15. Albano E. Free radical mechanisms in immune reactions associated with alcoholic liver disease. Free Radic Biol Med 2002; 32:110-4. Disponível em https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584901007730?via%3Dihub

16. Cederbaum AI. Hepatoprotective effects of S-adenosyl-Lmethionine

against alcohol- and cytochrome P450 2E1-induced liver injury. World J

Gastroenterol 2010; 16(11): 1366-1376. Disponível em https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v16/i11/1366.htm

17. Medici V et. al. S-Adenosylmethionine treatment of ahcoholic liver disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Ahcohol Clin Exp Res. 2011; 35(11): 1960-1965. Disponível em https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1530-0277.2011.01547.x

18. Guo T, et. al. S-Adenosyl-L-Methionine for the Treatment of Chronic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plus One. 2015; 10(3): e0122124. Disponível em https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122124

19. Frezza M, et. al. S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Results of a controll ed clinical trial. Hepate-gastroenterology , in press, 1989. Disponível em https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2083923/