

**COMPOSIÇÃO DE
AMINOÁCIDOS AUXILIA O
TRATAMENTO DA ARTRITE
REUMATÓIDE MODULANDO O
PROCESSO INFLAMATÓRIO**

DIOGO GUIMARÃES

ALEXANDRE CARDOSO

ABRIL 2017

A artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune comum que se caracteriza por inflamação crônica das articulações sinoviais, que na maioria dos casos, culmina em destruição articular. A AR é resultante da ação das células T e B autorreativas, que levam a sinovite, a infiltração celular e a um processo desorganizado de destruição e remodelamento ósseo (Feldmann et al. 1996). A membrana sinovial é a principal fonte de citocinas pro-inflamatórias e proteases e, em conjunto com osteoclastose condrócitos, promove a destruição articular. Projeções de tecido proliferativo penetram na cavidade articular, invadindo a cartilagem e o tecido ósseo, formando o *pannus*, característico da AR.

As manifestações clínicas da AR podem ter início em qualquer idade, embora sejam observadas com mais frequência na quarta e quinta décadas de vida. A AR pode se manifestar de forma bastante variável, desde manifestações mais brandas, de menor duração, até uma poliartrite progressiva e destrutiva, associada a vasculite e outras manifestações extra-articulares (TEHLIRIAN et al. 2008). As articulações mais frequentemente afetadas são as sinoviais periféricas, como metacarpo e metatarsofalangianas, tornozelos e punhos. No entanto, também pode haver comprometimento de joelhos, ombros, cotovelos e quadris. Articulações como a temporomandibular, as articulações sinoviais da coluna e a laringe são ocasionalmente afetadas, o que pode dificultar o diagnóstico (HELLMANN, D. B. & STONE, J. H. 2004).

Atualmente, existem disponíveis cinco classes de medicamentos que beneficiam pacientes com AR: analgésicos, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), corticosteroides, drogas modificadoras do curso da doença (DMCDs) e agentes biológicos. No entanto, o tratamento da AR consiste na adoção de diversas medidas, que incluem a educação do paciente e terapias psico-ocupacionais e medicamentosas (CAPPUZZO, K. A., 2008). Assim como em outras doenças autoimunes, o tratamento da AR inclui drogas anti-inflamatórias não esteroidais e glicocorticoides (CGs) em baixa dosagem ou intra-articular, drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARD) e agentes imunobiológicos, cuja escolha é sempre com base no balanço entre eficácia e segurança (LEE, D. M.; & WEINBLATT, M. E., 2001).

Já está bem estabelecido na literatura que a suplementação alimentar por meio de aminoácidos é capaz de modular processos biológicos, dentre eles, podemos citar o processo inflamatório. A inflamação presente na artrite reumatoide e em diversas patologias pode ser desencadeado por inúmeros fatores, genéticos e/ou ambientais. O REUMATOP (produto a base de um complexo de aminoácidos) possui ação anti-inflamatória, contribuindo de forma a auxiliar no tratamento das reumatopatias.

COMPOSIÇÃO DE AMINOÁCIDOS É CAPAZ DE MODULAR O PROCESSO INFLAMATÓRIO

Os aminoácidos podem ser encontrados em todos os seres vivos, sendo definidos como uma molécula orgânica formada por átomos de carbono, hidrogênio, oxigênio, e nitrogênio unidos entre si de maneira característica. Essa pequena molécula contém um grupamento amina e um carboxila, como demonstrado na figura 1.

Em humanos saudáveis, nove aminoácidos são considerados essenciais, uma vez que não podem ser sintetizados endogenamente e, portanto, devem ser ingeridos por meio da dieta. Dentre os aminoácidos essenciais, incluem os três aminoácidos de cadeia ramificada (ACR): leucina, valina e isoleucina. Os ACR correspondem a cerca de 35% dos aminoácidos essenciais em proteínas musculares e, uma vez que a massa muscular de humanos é de cerca de 40-45% da massa corporal total, verifica-se que grande quantidade de ACR está presente em proteínas musculares.

Em indivíduos adultos, ACR são relevantes para a manutenção da proteína corporal além de ser fonte de nitrogênio para a síntese dos aminoácidos alanina e glutamina. No que concerne a nutrição esportiva, os ACR são extensivamente utilizados por atletas, baseado na premissa de que esses aminoácidos podem promover anabolismo protéico muscular, atuar em relação à fadiga central, favorecer a secreção de insulina, melhorar a imunocompetência, diminuir o grau de lesão muscular induzido pelo exercício físico e aumentar a *performance* de indivíduos que se exercitam em ambientes quentes.

Tem sido demonstrado que pacientes com doenças neuromusculares e neurodegenerativas apresentam elevados marcadores de estresse oxidativo e que os efeitos da utilização de creatinina (Cr) como forma de tratamento é relativo ao grau de complexidade ou estado da doença nesses indivíduos, ou seja, a suplementação de creatina pode ser capaz de aliviar os sintomas de doenças de Alzheimer e Parkinson, por exemplo. Ainda, estudos sugerem que a suplementação de Cr aumenta as concentrações intracelulares de creatina fosfato (PCr) que se ligam aos fosfolipídios da membrana celular, diminuindo a permeabilidade da mesma e conseqüentemente a perda de elementos intracelulares como enzimas (creatina quinase), promovendo assim, estabilização das membranas celulares e previne danos celulares.

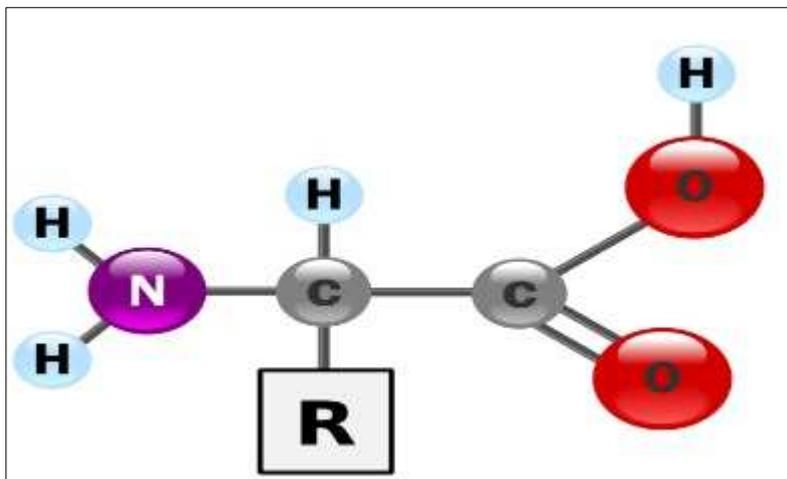


Figura 1: Estrutura geral de um aminoácido.

Os polímeros de aminoácidos são chamados de peptídeos ou proteínas. Vinte tipos diferentes de aminoácidos servem como elementos de construção de proteínas, que podem conter muitas centenas de unidades de aminoácidos. Os aminoácidos podem se combinar em quase qualquer ordem e em quase qualquer proporção, produzindo miríades de peptídeos, todos eles com formas tridimensionais únicas. Essa propriedade faz das proteínas a classe de biopolímeros mais variável em estrutura e, portanto, a mais versátil em função. As proteínas executam ampla gama de tarefas na célula, tais como: participa de reações químicas, fornece apoio estrutural, estimula o sistema de defesa (sistema imunológico) com a finalidade de manter a homeostase do organismo. A disponibilidade e prevalência dos aminoácidos livres pode ser um fator determinante quando se trata das interações biológicas com os diversos agentes e/ou condições patológicas, indicando uma resposta de defesa mais eficiente e efetiva. Os aminoácidos, de forma isolada, apresentam diversas funcionalidades, dentre elas, a capacidade de modular os sistemas biológicos de forma a ativar e/ ou inibir diversos eventos químicos, moleculares e celulares.

A resposta inflamatória ou simplesmente inflamação é uma resposta imune essencial que permite a sobrevivência do indivíduo durante a infecção ou lesão e mantém a homeostase do tecido sob uma variedade de condições nocivas⁵. Durante o processo, podem aparecer manifestações externas, sinais cardinais: como, calor, rubor e tumor, dor e perda de função. Independente da origem do estímulo que leva a inflamação se é por patógenos ou se é estéril, uma cascata de sinais é ativada causando o recrutamento de células inflamatórias, que têm a função primária de erradicar o patógeno e limpar debris celulares ocasionados por morte celular, enquanto ativa mecanismos de reparo tecidual. Porém, quando a inflamação não é capaz de exterminar o agente agressor, tornando-se crônica, a inflamação pode levar o indivíduo a sérias consequências, culminando na disfunção orgânica e morte.

A inflamação é fator determinante em diversas doenças crônicas comuns. Reações inflamatórias agudas (de curto prazo) tem uma finalidade útil para a eliminação de patógenos do organismo, contudo, diversos trabalhos propõem que a inflamação crônica de baixo grau (de longo prazo) pode ser

uma teoria unificadora para diversas doenças crônicas. A inflamação crônica ocorre quando o agente de ativação persiste em longo prazo, porque não é totalmente eliminado ou está constantemente presente. Podemos citar que a inflamação crônica tem papel importante no mal de Alzheimer, na aterosclerose, na doença arterial coronariana, na asma, na artrite reumatoide, na obesidade e também no câncer. O controle do processo inflamatório, nas diversas patologias, promove um enorme impacto sobre a qualidade e quantidade da vida para boa parte da população. Neste contexto, diversas linhas de pesquisa buscam alternativas para o controle do processo inflamatório, dentre elas, a que demonstra a capacidade dos aminoácidos livres em modular o processo inflamatório.

Os farmaconutrientes vêm demonstrando possuir a capacidade de modular a resposta imunológica e inflamatória. Entre os nutrientes com ações específicas, podemos ressaltar os aminoácidos arginina e glutamina os nucleotídeos e ácidos graxos da família ômega 3. A arginina é classificada como um aminoácido condicionalmente essencial para os humanos. Em situações de estresse metabólico, ela deixa de ser sintetizada em quantidades suficientes pelo organismo e seus níveis plasmáticos tornam-se reduzidos. Alguns ensaios clínicos mostraram que, a suplementação dietética de arginina é capaz de melhorar a resposta das células T, reduzir as taxas de crescimento tumoral, além de aumentar o tempo de sobrevida de pacientes com câncer⁴.

Muto *et al* 2005, mostrou que a suplementação alimentar com os aminoácidos de cadeia ramificada (AACR), ou seja, leucina, valina e isoleucina é uma tentativa de intervenção nutricional para melhora da desnutrição na cirrose hepática descompensada. As evidências clínicas sobre a eficácia desta terapia são fortes e indica que a suplementação com esse grupo de aminoácidos melhora o estado geral, a qualidade de vida e sobrevida desses pacientes. Além do fator nutricional, a suplementação foi capaz de reduzir os níveis de espécies reativas de oxigênio (O₂⁻) circulante. Ishihara *et al*. 2014, em estudo com pacientes com carcinoma hepático, verificaram que a suplementação com AACR acelerou a recuperação dos níveis séricos de albumina, sendo essas mudanças inversamente relacionadas com os níveis de Proteína C-Reativa (PCR), biomarcador que indica presença de inflamação e infecção. Os autores concluíram que os AACR podem exercer um possível efeito anti-inflamatório que suprime a redução dos níveis séricos desses aminoácidos. Em estudo experimental, Iwasa *et al*. 2013 registraram aumento da sobrevida de ratos com cirrose hepática avançada a partir da suplementação com AACR, associado com redução dos teores de ferro, diminuição da produção de espécies reativas de oxigênio e atenuação da fibrose no fígado, sendo os dois últimos, fatores diretamente relacionados ao processo inflamatório.

O aminoácido glutamina vem sendo extensivamente estudado por ser capaz de estimular as principais células do sistema imune. Linfócitos, macrófagos e neutrófilos desempenham um papel central na resposta imune e inflamatória. Linfócitos são células circulantes, têm sua origem nos tecidos linfóides primários (timo e medula óssea), podendo migrar para os órgãos linfóides secundários (baço, linfonodos e placas de Peyer). Os macrófagos podem diferir em suas características bioquímicas, estruturais e funcionais, dependendo do estado de diferenciação, do microambiente e de sua localização no organismo. Neutrófilos constituem cerca de 60% dos leucócitos circulantes em seres humanos adultos e são as primeiras células de defesa na resposta inflamatória aguda. Mais da metade da glutamina consumida na dieta e absorvida é utilizada pelas próprias células intestinais que, por se renovarem rapidamente, necessitam sintetizar constantemente compostos estruturais, principalmente a partir da glicose e desse aminoácido¹⁰. Dessa forma, a maior proporção da glutamina circulante é proveniente dos músculos esqueléticos, que sintetizam e exportam glutamina e alanina para a circulação, em especial durante situações de catabolismo intenso, como no jejum prolongado e exercício.

A importância da suplementação de glutamina vem sendo estudada em processos que envolvem respostas imune e inflamatória. A concentração plasmática de glutamina está diminuída em condições de estresse, tais como em pacientes queimados, durante a septicemia, pós-cirurgia, após exercícios de resistência e no supertreinamento. Koyama et al 1998. demonstraram a importância da glutamina para a proliferação de linfócitos em atletas durante treinamento. Li *et al.* 2004 observaram que a glutamina diminui a resposta inflamatória induzida por lipopolissacarídeo (LPS) — componente da membrana externa de bactérias Gram-negativas — no intestino.

Referências:

1. Tratamento da Artrite Reumatoide, Rheumatoid Arthritis Treatment; Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e do Hospital Socor de Belo Horizonte (MG); Residentes do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFMG; Rev Bras Reumatol, v. 46, n.3, p. 219-223, mai/jun, 2006.
2. Toxicidade hepática é rara em pacientes com artrite reumatoide usando terapia combinada de leflunomida e metotrexato; Jorge Augusto Nunes Rodrigues Alves, Sonia Cristina de Magalhães Souza Fialho, Edelson Flávio Morato, Gláucio Ricardo Werner de Castro, Adriana Fontes Zimmermann, Giovana Gomes Ribeiro, Fabrício Souza Neves, Ivânio Alves Pereira; Rev Bras Reumatol 2011;51(2):138-144.
3. ARTIGO DE REVISÃO: Artrite reumatoide; Ivânio Alves Pereira; Arquivos Catarinenses de Medicina Vol. 36, no. 3, de 2007.
<https://www.researchgate.net/publication/237684989>.
4. Artrite reumatóide no idoso Rheumatoid, arthritis in the elderly; Article · January 2008.
5. Metotrexate na Psoríase; CONSENSO BRASILEIRO DE PSORÍASE 2009|SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA; Silvio Alencar Marques; Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.
6. Tratamento sistêmico da psoríase - Parte I: metotrexato e acitretina; Gladys Aires Martins, Lucia Arruda; An bras Dermatol, Rio de Janeiro, 79(3):263-278, maio/jun. 2004.
7. Imunossupressores na Dermatologia, Aline Lopes Bressan, Roberto Souto da Silva, Elisa Fontenelle, Alexandre Carlos Gripp.
8. FELDMANN, M.; BRENNAN, F. M. Rheumatoid arthritis. *Cell*, v. 85, p. 307-10, 1996.
9. TEHLIRIAN, C. V.; BATHON, J. M. Rheumatoid arthritis: clinical and laboratory manifestations. In: STONE, J.H.; CROFFORD, L. J.; WHITE, P. H. *Primer on the rheumatic diseases*. 30. ed. New York: Springer, 2008.p. 114-21.
10. HELLMANN, D. B.; STONE, J. H. Arthritis & musculo skeletal disorders. In: TIERNEY, L. M. *et al. Curr Med Diag Treat*.43. ed. New York: McGraw-Hill, 2004. p. 797-825.
11. CAPPUZZO, K. A. Diagnosis and treatment of early activerheumatoid arthritis. *Consult Pharm*, v. 23, n.12,p. 956-61, 2008.
12. LEE, D. M.; WEINBLATT, M. E. Rheumatoid arthritis. *Lancet*, v. 358, p. 903-11, 2001.
13. Vissers YL, Dejong CH, van der Hulst RR, Deutz NE, Luiking YC, Fearon KC, et al. Plasma arginine concentrations are decreased in gastrointestinal cancer. *Clin Nutr*. 2003;22(1):67s.
14. Lind DS. Arginine and cancer. *J Nutr*. 2004;134:2837S-41S.
15. Barbul A, Sisto DA, Wasserkrug HL, Efron G. Arginine enhances wound healing and lymphocyte immune responses in humans. *Surgery*. 1990;108:331-337.

16. Daly JM, Lieberman MD, Goldfine J, et al. Enteral nutrition with supplemental arginine, RNA, and omega-3 fatty acids in patients after operation: immunologic, metabolic and clinical outcome. *Surgery*. 1992;112(1):56-67.
17. Xiong, J., Xue, F.S., Yuan, Y.J., Wang, Q., Liao, X., Wang, W.L. Cholinergic antiinflammatory pathway: a possible approach to protect against myocardial ischemia reperfusion injury. *Chin Med J*, v.123(19), p.2720-2726, 2010.
18. Saeed RW, Varma S, Peng-Nemeroff T, et al. Cholinergic stimulation blocks endothelial cell activation and leukocyte recruitment during inflammation. *J Exp Med*. v. 201(7), p.1113-1123, 2005.
19. MUTO, Y. *et al.* Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin.Gastroenterol.Hepatol.*,v.3, n.7, p.705-713, 2005.
20. ISHIHARA, T. *et al.* Effect of branched-chain amino acids in patients receiving intervention for hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, v.20, n.10, 2014.
21. IWASA, M. *et al.* Branched-chain amino acid supplementation reduces oxidative stress and prolongs survival in rats with advanced liver cirrhosis. *PLoS ONE*, v.8, n.7, p.e70309, 2013.
22. Souba WW. Intestinal glutamine metabolism and nutrition. *J NutrBiochem* 1993;4:2-9.
23. Koyama K, Kaya M, Tsujita J, Hori S. Effects of decreased plasma glutamine concentrations on peripheral lymphocytes proliferation rats. *Eur J Appl Physiol* 1998;77:25-31.
24. Parry-Billings M, Budgett R, Koutedakis Y, Blomstrand E, Brooks S, Williams C, et al. Plasma amino acid concentrations in the overtraining syndrome: possible effects on the immune system. *Med Sci Sports Exerc* 1992;24:1353-8.
25. LI, N.; LIBONI, K. C.; FANG, M. Z.; SAMUELSON, D.; LEWIS, P.; PATEL, R.; NEU, J. Glutamine decreases lipopolysaccharide-induced intestinal inflammation in infant rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, v.286, p.G914-G921, 2004.
26. Carvalho T, editor. Guidelines of the Brazilian Society of Sports Medicine: dietary changes, fluid replacement, food supplements and drugs: demonstration of ergogenic action and potential health risks. *RevBrasMed Esporte*. 2003;9:57-68.