



S-Adenosil L-Metionina (SAME)

Suplemento multifuncional na qualidade de vida.

Apresentação: SAME dissulfato tosilato

Fórmula molecular: FM: $C_{22}H_{34}N_6O_{16}S_4$

Peso Molecular (PM): 766.79

Fator Equivalência: 1,92

SAME é um ingrediente nutricional com eficácia comprovada no tratamento coadjuvante de diversas patologias com mínimos de efeitos colaterais. Foi descoberto em 1952 e, mais tarde foi identificado como um metabólito ativo do aminoácido metionina. É produzido principalmente no fígado, sendo ele, capaz de produzir de 6 a 8 gramas de SAME diariamente, que atua no processo de desintoxicação do organismo e como doador de grupamentos metila e tióis (cisteína, taurina e glutatona). Além disso, atua na produção de cartilagem e é um importante fator na bioquímica cerebral. Numerosos estudos têm demonstrado que o aumento do SAME no organismo, reduz o processo de envelhecimento biológico, sendo indicado também com grande sucesso na nutricosmética.

SAME é um metabólito fisiológico sintetizado a partir da metionina e ATP e exerce um papel essencial nas reações bioquímicas de transmetilação e transulfuração no organismo. SAME é convertida em cisteína que é necessária para a síntese de glutatona, substância-chave na proteção do fígado contra a ação de radicais livres e compostos tóxicos de origem endógena.

Por se apresentar na forma ativa da metionina, é um dos mais eficientes suplementos coadjuvantes no tratamento da osteoartrite, fibromialgia, depressão (precursor da serotonina), é precursor da melatonina e por isso melhora a qualidade do sono e combate o estresse e o envelhecimento precoce e é hepatoprotetor. Também é precursor da glucosamina e condroitina e por isso tem grande importância no tratamento de doenças osteoarticulares (artrite). É importante na regeneração e prevenção do envelhecimento do SNC e previne neuropatologias em idosos como Alzheimer e Parkinson.

Um estudo realizado por Shippy *et al.* (2004), mostrou que SAME é seguro e eficaz no tratamento da depressão, com a vantagem de ser bem tolerado, com mínimos efeitos colaterais em relação aos antidepressivos convencionais. Alguns estudos também mostram que SAME é eficaz no tratamento de cirrose alcoólica, melhorando a qualidade de vida de pessoas acometidas pela patologia (MATO *et al.*, 1999).

Outros estudos afirmam que SAME tem sido demonstrado restaurar a função hepática normal, na presença de várias doenças hepáticas crônicas (incluindo cirrose alcoólica e não alcoólica, induzida por estrogênio e outras formas de colestase), e a prevenir ou reverter a hepatotoxicidade induzida por fármacos, álcool, paracetamol, acetaminofeno, esteróides e chumbo (FRIEDEL, 1989).

Propriedades

Vários estudos revelaram:

- Atua como tratamento coadjuvante em doenças dolorosas como fibromialgia e osteoartrite;
- Atua na modulação da melatonina, melhorando a qualidade do sono e diminuindo o estresse;
- Possui ação hepatoprotetora;
- Coadjuvante nos tratamentos da depressão;
- Neuroprotetor e desintoxicante .

Mecanismo de ação

SAME é um composto presente naturalmente no organismo e age como doador de metila para todas as reações de metilação com o qual grupos metila (um átomo de carbono e três de hidrogênio) são transferidos de uma molécula para outra. A metilação é indispensável para vários processos enzimáticos no organismo. SAME também participa da síntese hepática de glutatona, o principal antioxidante celular. Estimula a desintoxicação do fígado, bem como a sua regeneração. É utilizado no tratamento de cirroses e para tratamento de pacientes viciados em álcool e outras drogas.

A metilação favorecida pelo SAME é um elemento-chave no processo de produção energia e permite, nomeadamente, a reciclagem da adenosina trifosfato (ATP). SAME intervém positivamente nos mecanismos de envelhecimento, protegendo o ácido desoxirribonucleico (DNA) da desmetilação.

Deficiências de metionina, folato e vitamina B12 podem reduzir os níveis de SAME no organismo. O mesmo não é encontrado em quantidades suficientes em alimentos, de modo que a sua reposição deve ser realizada exclusivamente através da suplementação.

Estudos sugerem que as concentrações de SAME diminuem com o envelhecimento, apesar da presença de uma

enzima sintetizadora (metionina-adenosil-transferase). A atividade desta enzima está diminuída em pacientes com depressão e esquizofrenia e elevada em pacientes com mania (FETROW, 2002).

Comprovação de eficácia

1. Eficácia de SAME nos tratamentos da depressão.

Vários estudos duplo-cego, controlado por placebo mostram que SAME é eficaz no tratamento da depressão (BRESSA, 1994; ECHOLS, 2000). Delle e sua equipe (2000), realizaram um estudo duplo-cego com 281 pessoas com depressão leve por um período de 6 semanas, comparando a eficácia de SAME frente à imipramina, um antidepressivo sintético tricíclico. Os resultados indicaram que os dois tratamentos foram igualmente eficazes.

Outros estudos têm comparado os benefícios de SAME em combinação com antidepressivos usualmente empregados no tratamento da depressão. Um estudo randomizado, realizado com 73 pacientes com depressão resistente, mostrou que a administração de SAME na dose de 800mg, duas vezes ao dia ou placebo, juntamente com a administração concomitante de antidepressivo inibidor da recombinação da serotonina (ISRS), mostrou que SAME aumentou a taxa com a qual os pacientes responderam à medicação antidepressiva (PAPAKOSTAS, 2010) com consequente melhora dos sintomas.

Um estudo realizado por Shippy et. al. (2004) demonstrou que SAME é seguro e eficaz no tratamento de depressão em pessoas acometidas por HIV, com a vantagem de ser bem tolerado, com mínimos efeitos colaterais em relação aos antidepressivos convencionais, sendo o suplemento de escolha para o tratamento de depressão nestes pacientes.

2. Precursor da Melatonina

A conversão da melatonina envolve duas enzimas no SNC, sendo uma delas a 5-hidroxiindol-O-metil-Transferase, enzima responsável pela transferência do grupo metil do SAME para o grupo 5-hidroxil, originando a melatonina (FERRY et. al., 2005).

Embora o comércio da melatonina sintética seja proibido no Brasil, muitos médicos ortomoleculares e nutrólogos modulam a produção do hormônio melatonina no organismo através da administração de SAME, associado a outros medicamentos e suplementos que atuam juntamente com ela na produção da melatonina natural (endógena). A melatonina é necessária ao organismo e sua suplementação é eficaz na redução do déficit cognitivo, estresse oxidativo e principalmente para reduzir os sintomas do estresse e melhorar a qualidade do sono.

3- SAME no tratamento da osteoartrite

SAME aumenta o número de células da cartilagem (estimula o crescimento) e ajuda a reverter o processo degenerativo da osteoartrite (BARCELO, et. al., 1990).

Medicamentos convencionais como a aspirina, antiinflamatórios como diclofenaco sódico (Voltaren®, Diclac®) e corticóides, aliviam a dor, mas não revertem os danos causados na cartilagem, além de alguns deles apresentarem efeitos colaterais graves com o uso crônico. Um estudo com 108 pacientes com osteoartrite no joelho, foi realizado administrando-se 400mg diários de SAME por 24 meses. Segundo os pesquisadores, houve a melhora dos sintomas após apenas 2 semanas do início do tratamento. Outro estudo afirmou que o suplemento demonstrou ser 80% mais eficaz no alívio da dor relacionado à doença, quando comparada ao placebo (GLORIOSO, et. al., 1985; DI POVODA, 1987).

Outro estudo duplo-cego, envolvendo um total de mais de 1000 participantes mostrou que SAME é quase tão eficaz que antiinflamatórios convencionais. Além disso, evidências sugerem que o suplemento também é eficaz na proteção dos danos causados às cartilagens em humanos e animais (KALBHEN, 1990; BARCELO, 1990).

Um estudo duplo-cego, controlado por placebo com 732 participantes, comparou a eficácia de SAME e Naproxeno. Os participantes foram tratados com SAME, Naproxeno (AINES) ou placebo. Após 4 semanas, os participantes que tomaram SAME apresentaram o mesmo nível de benefícios em comparação com o grupo que ingeriu o Naproxeno, e ambos um nível muito superior de benefícios em comparação com o grupo que ingeriu placebo (CARUSO, 1987).

Outro estudo duplo-cego, comparou a eficácia de SAME com o piroxicam. Um total de 45 indivíduos acometidos por artrite no joelho foram acompanhados durante 84 dias. Os resultados mostraram que os dois tratamentos mostraram-se igualmente eficazes. No entanto, os indivíduos tratados com SAME mantiveram sua melhora muito tempo após a interrupção do tratamento, enquanto que o grupo tratado com piroxicam rapidamente começaram a

sentir dores e rigidez novamente (MACCAGNO, 1987).

Outros estudos tem mostrado os excelentes benefícios equivalentes de SAME a várias doses de indometacina, ibuprofeno e naproxeno (GLORIOSO, 1985; MULLER-FASSBENDER, 1987; VETTER, 1987).

4- SAME no tratamento da fibromialgia

Um estudo duplo-cego, com 44 indivíduos acometidos por fibromialgia ingeriram 800mg de SAME ou placebo por 6 semanas. Os resultados mostraram que o grupo de tratado com SAME apresentou melhoras significativas nos sintomas doença, incluindo dor em repouso, fadiga e rigidez matinal em comparação ao grupo tratado com o placebo (JACOBSEN, 1991).

5- Doença de Parkinson

Evidências científicas sugerem que a Levodopa (medicamento utilizado no tratamento da doença de Parkinson) pode reduzir os níveis cerebrais de SAME (BOTTIGLIERI, 1994; LIU, 1998; CHARLTON, 1995). Esta depleção pode contribuir para os efeitos secundários do tratamento da Levodopa, assim como a depressão, por vezes observada em doenças de Parkinson. Um estudo revelou que SAME melhora os sintomas de depressão, sem alterar a eficácia de Levodopa a curto prazo (CARRIERI, 1990).

Sugestão de dosagem

Dose inicial: 400mg a 1200mg diários, podendo ser dividido em 2 ou 3 vezes ao dia. Dose de manutenção: 200mg 2 a 3 vezes ao dia (BATISTUZZO, 2011).

Indicações e aplicações

SAME é um suplemento alimentar com atividade antidepressiva, nootrópica, antiartrítico, e também no tratamento da colestase, distúrbios hepáticos, enxaqueca e fibromialgia. Exerce um papel importante nos processos de metilação, como os que ocorrem com hormônios e neurotransmissores cerebrais, além de atuar na manutenção das membranas celulares.

É indicada para melhorar a qualidade de vida de indivíduos acometidos por patologias dolorosas como osteoartrite, fibromialgia, pacientes com depressão leve a moderada, pacientes que necessitam melhorar a qualidade do sono e amenizar os sintomas do estresse. SAME também pode ser associado em fórmulas nutricosméticas e nutracêuticas para melhorar a qualidade de vida de pacientes idosos e/ou para prevenir o envelhecimento precoce.

Informações de Segurança

SAME parece ser bastante seguro, de acordo com estudos publicados, realizados em humanos e animais. O efeito colateral mais comum é desconforto gástrico suave, sem ocasionar agressões sérias (COZENS, 1988; BERGER, 1987; KONIG, 1987; CARUSO, 1987; PEZZOLI, 1987; DI PADOVA, 1987).

Como outras substâncias com atividade antidepressiva, SAME pode desencadear um episódio maníaco em pacientes com doença bipolar (doença maníaco-depressiva) (CARNEY, 1989; KAGAN, 1990).

Ainda não foram estabelecidas a segurança da administração de SAME em crianças, gestantes e lactantes, ou indivíduos com doença hepática grave.

Interações medicamentosas

Pessoas que fazem uso de antidepressivos normais, incluindo os Inibidores da MAO, ISRS e tricíclicos devem fazer uso de SAME sob supervisão médica.

Pessoas que fazem uso de Levodopa para doença de Parkinson: SAME pode aliviar os efeitos colaterais desta droga. No entanto, existem evidências que SAME também pode reduzir a sua eficácia ao longo do tempo (IRUELA, 1993).

SAME pode reduzir os níveis de açúcar no sangue e aumentar o risco de hipoglicemia em pacientes diabéticos.

Recomendações farmacotécnicas

O SAME apresenta-se na forma de SAME dissulfato tosilato e a manipulação correta deste insumo exige a aplicação do fator de equivalência (FEq) de 1,92 com base nos dados abaixo:

Peso Molecular SAME dissulfato tosilato – PM: 766,79 / Peso Molecular SAME base – PM: 398,44.

É necessário corrigir o teor de água (KF) descrito no laudo.

Não é necessário corrigir o teor do SAME.

Informações de armazenamento

Armazenar a matéria-prima em recipiente hermético, protegido da umidade, ao abrigo da luz solar direta, calor e produtos químicos.

Sugestões de formulações

Modulação natural dos níveis de Melatonina

SAME	200mg
Ácido fólico	400mcg
Vitamina B6	20mg
Vitamina B12	200mcg
5-HTP	20mg
Excipiente	qsp 1 dose

Posologia: Ingerir 1 dose, 2 horas antes de deitar.

Suplemento coadjuvante no tratamento de Osteoartrite

SAME	400mg
Vitamina B12	200mcg
Glusamina	1500mg
Condroitina	1200mg
logovita®	15g

Posologia: Ingerir 1 sachê ao dia.

Referências bibliográficas

Barcelo HA, Wiemeyer JCM, Sagasta CL, et al. Experimental osteoarthritis and its course when treated with S adenylyl-methionine (SAME). *Rev Clin Esp.*, 1990, 187:74-78.

Battistuzo JAO, Itaya M, Eto Y. Formulário Médico Farmacêutico, *Pharmabooks*, 2011, 4:66-67.

Berger R, Nowak H. A new medical approach to the treatment of osteoarthritis: report of an open phase IV study with ademetionine (Gumbaral). *Am J Med.* 1987;83:84-88.

Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds EH. The clinical potential of ademetionine (S-adenosylmethionine) in neurological disorders. *Drugs.* 1994;48:137-152.

Bressa GM. S-adenosyl-l-methionine (SAME) as antidepressant: meta-analysis of clinical studies. *Acta Neurol Scand Suppl.* 1994;154:7-14.

Carney MW, Chary TK, Bottiglieri T, et al. The switch mechanism and the bipolar/unipolar dichotomy. *Br J Psychiatry.* 1989;154:48-51.

Carrieri PB, Indaco A, Gentile S, et al. S-adenosylmethionine treatment of depression in patients with Parkinson's disease: a double-blind, crossover study versus placebo. *Curr Ther Res.* 1990;48:154-160.

Caruso I, Peitrogrande V. Italian double-blind multicenter study comparing S-adenosylmethionine, naproxen and placebo in the treatment of degenerative joint disease. *Am J Med.* 1987;83:66-71.

Charlton CG, Crowell B Jr. Striatal dopamine depletion, tremors, and hypokinesia following the intracranial injection of S-adenosylmethionine: a possible role of hypermethylation in parkinsonism. *Mol Chem*

Neuropathol. 1995;26:269-284.

Cozens DD, Barton SJ, Clark R, et. al. Reproductive toxicity studies of ademetionine. *Arzneimittelforschung.* 1988; 38:1625-1629.

Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. MC3: multicentre, controlled efficacy and safety trial of oral S-adenosyl-methionine (SAME) vs. oral imipramine in the treatment of depression [abstract]. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2000; 3(suppl 1):S230.

Di Padova C. S-adenosylmethionine in the treatment of osteoarthritis. Review of clinical studies. *Am J Med.* 1987, 83 (suppl 5A): 60-65.

Echols JC, Naidoo U, Salzman C. SAME (S-adenosylmethionine). *Harv Rev Psychiatry.* 2000;8:84-90.

Ferry G, Ubeaud C, Lambert PH, Bertin S, Cogé F, Chomar P, Delagrangre P, Serkiz B, Bouchet JP, Tuscott RJW, Boutin JA. Molecular evidence that melatonin is enzymatically oxidized in a different manner than tryptophan: investigations with both indoleamine 2, 3-dioxygenase and myeloperoxidase. *Biochem J,* 2005, 388: 205-215.

Fetrow CW, Ávila JR. Efficacy of the Dietary supplement S-Adenosyl-L-Methionine. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2001; 35(11): 1414-25.

Friedel HA, 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.

Glorioso S, et al. Double-blind multicentre study of the activity of S-adenosylmethionine in hip and knee osteoarthritis. *Int J Clin Pharmacol Res.,* 1985, 5:39-49.

Iruela LM, Minguez L, Merino J, et al. Toxic interaction of S-adenosylmethionine and clomipramine [letter]. *Am J Psychiatry.* 1993;150:522.

Jacobsen S, Danneskiold-Samsøe B, Andersen RB. Oral S-adenosylmethionine in primary fibromyalgia. Double-blind clinical evaluation. *Scand J Rheumatol.* 1991, 20:294-302.

Kagan BL, Sultzer DL, Rosenlicht N, et al. Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 1990;147:591-595.

Kalbhen DA, Jansen G. Pharmacological studies on the antidegenerative effect of ademetionine in experimental osteoarthritis [in German]. *Arzneimittelforschung.* 1990;40:1017-1021.

König B. A long-term (two years) clinical trial with S-adenosylmethionine for the treatment of osteoarthritis. *Am J Med.* 1987;83(5A):89-94.

Liu X, Lamango N, Charlton C. L-dopa depletes S-adenosylmethionine and increases S-adenosyl homocysteine: Relationship to the wearing-off effects [abstract]. *Soc Neurosci Abstracts.* 1998;24:1469.

Maccagno A. Double-blind controlled clinical trial of oral S-adenosylmethionine versus piroxicam in knee osteoarthritis. *Am J Med.* 1987;83:72-77.

Mato JM, Camara J, Fernandes de Paz J et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis, placebo-controlled double-blind, Multicenter trial. *J Hepatol,* 1999, 30(6): 108-119.

Müller-Fassbender H. Double-blind clinical trial of S-adenosylmethionine versus ibuprofen in the treatment of osteoarthritis. *Am J Med.* 1987;83:81-83.

Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, Alpert JE, Fava M. S-adenosyl methionine (SAME) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry.* 2010;167(8):942-948.

Pezzoli C, Galli-Kienle M, Stramentinoli G. Lack of mutagenic activity of ademetionine in vitro and in vivo. *Arzneimittelforschung.* 1987;37:826-829.

Shippy RA, Mendez D, Jones K, Gergnol I, Karpiak SE. S-adenosylmethionine (SAM-e) for the treatment of depression in people living with HIV/AIDS, *BMD Psychiatry,* 2004, 4:38 doi: 10.1186/1471-244X-4-38.

Vetter G. Double-blind comparative clinical trial with S-adenosylmethionine and indomethacin in the treatment of osteoarthritis. *Am J Med.* 1987;83:78-80.