

LITHOLEXAL: UMA NOVA OPÇÃO TERAPÊUTICA NAS DOENÇAS OSTEOMETABÓLICAS

LITHOLEXAL: A NEW THERAPEUTIC OPTION IN OSTEOMETABOLIC DISEASES

MÁRCIO PASSINI GONÇALVES SOUZA, FREDERICO BARRA DE MORAES, LINDOMAR GUIMARÃES OLIVEIRA

RESUMO

Nesse artigo fazemos uma atualização sobre a ação do Litholexal, um suplemento derivado de algas coraliformes vermelhas do mar do norte, próximo à Finlândia. Tem como propriedades a diminuição do processo inflamatório articular por inibir a produção das citocinas TNF-alfa e IL1-beta, lipopolissacarídeos (LPS) e enzimas relacionadas a dor e inflamação como a COX-2, atuando na osteoartrite. Também estimula a calcificação da matriz óssea pela sua riqueza em carbonato de cálcio e minerais, atuando também na osteoporose.

DESCRITORES: LITHOLEXAL; SUPLEMENTO; OSTEOARTRITE; OSTEOPOROSE.

ABSTRACT

In this article we do an update on the action of Litholexal, a supplement derived from red coral algae from the North Sea, near Finland. It has as its properties the reduction of the inflammatory joint process by inhibiting the production of cytokines (TNF-A), interleukins (IL1-B), lipopolysaccharides (LPS) and enzymes related to pain and inflammation (COX-2), acting on osteoarthritis to stimulate the bone matrix by its composition rich in calcium and minerals, acting in osteoporosis.

KEYWORDS: LITHOLEXAL; SUPPLEMENT; OSTEOARTRITIS; OSTEOPOROSIS.

INTRODUÇÃO

A osteoartrite (OA) é a principal causa de dor articular e incapacidade em adultos e idosos. Estima-se que uma em cada cinco pessoas apresentem alguma forma de OA. O Brasil é o sexto país do mundo em número de idosos. Em 2020 serão 25 milhões de idosos segundo o IBGE. Dois terços desses indivíduos apresentarão sintomas dessa doença. É a segunda causa de consultas médicas em doenças crônicas degenerativas ⁽¹⁾. Vários fatores estão implicados na sua gênese, como exemplo a obesidade devido à produção de adipocinas; o estresse oxidativo, devido à presença de radicais livres oxidantes em excesso; o envelhecimento, devido à produção de citocinas inflamatórias; e os processos inflamatórios, locais ou sistêmicos, como no “inflammaging”. ⁽²⁾

Seu resultado final é a artrose primária, degeneração articular lenta e progressiva relacionada à osteoartrite. A artrose secundária é derivada de doenças reumatológicas (artrite reumatoide e poliartrites), endocrinológicas (depósitos de microcristais e diabetes), traumatismos de alta energia (fraturas, luxações, entorses e contusões), infecções (artrite séptica, osteomielite), congênitas (displasias articulares e doenças

genéticas), entre outras e tem uma atividade inflamatória e degenerativa mais intensa, com níveis de destruição articular mais rápidos e mais graves ⁽³⁾.

Hoje separamos osteoartrite como entidade nosológica independente onde um processo inflamatório de baixo grau, lento, degenera lentamente a cartilagem articular destruindo sua matriz em um catabolismo mediado pela produção aumentada em até quatro vezes de citocinas e interleucinas inflamatórias, que desencadeiam a produção de enzimas que degradam esse tecido articular (proteases). ⁽⁴⁾

Estas macro lesões e fissuras microscópicas são reparadas muito lentamente pelos condrócitos, pois a velocidade de remodelação cartilaginosa não é rápida. Assim o paciente apresenta um desarranjo tecidual estrutural em sua cartilagem hialina que necessita ser reparado por diminuição desse processo inflamatório de longo prazo. Em 1743, Hunter ⁽⁵⁾ dizia em um de seus aforismas que a cartilagem articular uma vez ulcerada seria um problema importante, pois não havia como repará-la (figura 2). Porém novas tecnologias e produtos vêm mostrando que ele estava enganado.

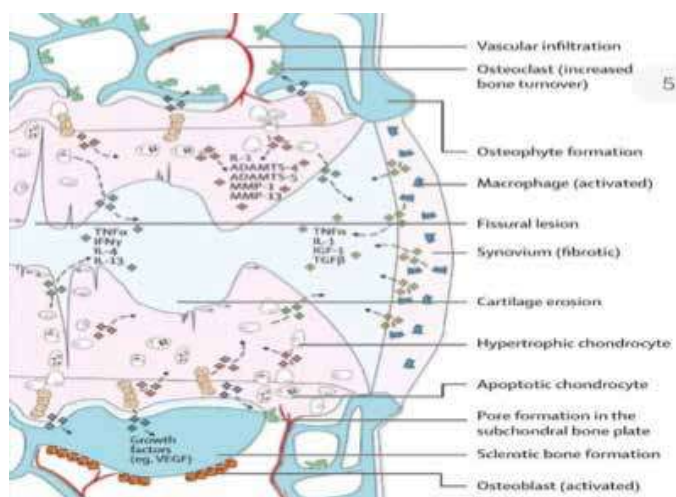


Figura 1 – Fisiopatologia da osteoartrite.

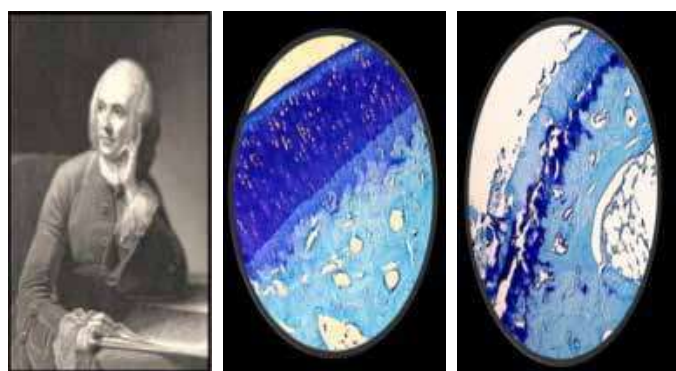


Figura 2– Imagem de William Hunter (1743) (A); Microscopia da cartilagem hialina normal (B) e ulcerada (C), com espessamento do osso subcondral, presença de cistos ósseos e esclerose.

Hoje podemos e devemos falar em tratamento sequencial da osteoartrite com: 1) uso de anti-inflamatórios tradicionais, corticoides e AINEs, seguido de: 2) o uso de anti-inflamatórios naturais, e depois: 3) tratamentos que possam promover a regeneração da qualidade histológica e funcional da cartilagem afetada.

Corticoides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), devido a seus efeitos colaterais, devem ser usados por curto prazo e apenas durante a fase de inflamação sinovial. Vários fitomedicamentos e suplementos vêm sendo utilizados então, em médio prazo (de 3 a 6 meses), com a finalidade de diminuir o processo inflamatório lento e subclínico que lentamente degenera a cartilagem. ⁽⁶⁾

Dentro dessa visão de uso por médio prazo, foi desenvolvido um produto derivado de algas coraliformes vermelhas das espécies *Lithothamnion* do mar do norte, próximo à Finlândia, denominado Litholexal (figura 3), que se propõe a promover uma diminuição da inflamação crônica degenerativa.

MODO DE AÇÃO DO LITHOLEXAL

Por um processo enzimático é extraído das algas um complexo nanoparticulado. Este complexo é submetido então a outro

processo, agora de extração ultrassônica pulsada. Isto produz um complexo nanoparticulado multi molecular, intacto em alto grau ⁽⁷⁾. Este material é rico em carbonato de cálcio, manganês e outros 72 minerais incluindo zinco, ferro e selênio, com um perfil de alta biodisponibilidade devido à sua alta porosidade. É uma forma calcificada de matéria orgânica vegetal ⁽⁷⁾.

A grande bioatividade de Litholexal decorre das propriedades bioativas de sua matriz nanoparticulada multi-molecular intacta em alto grau. Este mecanismo individualizado é chamado de distribuição em “Casca de Cebola” (figura 4). Ingerido o produto ocorre a desagregação dos grânulos do extrato e fragmentação uniforme em partículas de tamanho de 25 micra.

Os fruto-oligossacarídeos de cadeia curta (scFOS em inglês) não são digeridos no intestino delgado e atingem o cólon totalmente intactos, onde são seletivamente fermentados. É mantida a estrutura nanoparticulada da ingestão até a absorção, onde camadas de nanopartículas intactas “descalam” da porção superficial até o núcleo de forma semelhante às camadas centrais como em uma cebola ⁽⁷⁾.

Estes minerais melhoram a qualidade do osso subcondral permitindo o aumento do aporte nutricional à cartilagem hialina, através do osso subcondral, e por isso atua também como suplemento alimentar na osteoporose.

Litholexal inibe a atividade do fator nuclear kappa-beta (NF-KB) de forma dose dependente. O NF-KB é o principal fator de transcrição primária na osteoartrite. Ele controla a expressão de vários genes centrais no processo inflamatório, incluindo os das citocinas inflamatórias TNF-alfa e IL1-beta e enzimas participantes da cascata inflamatória como a COX-2. Além disso, diminui a produção de lipopolissacarídeos (LPS) pelos macrófagos, diminuindo a inflamação ⁽⁸⁾ (gráficos 1-3).

O’Gorman et al evidenciaram também uma redução dos níveis da enzima ciclo-oxigenase do tipo 2 (COX-2) oito horas após a ingestão de litholexal. Esta enzima está relacionada com um processo inflamatório doloroso mais intenso ⁽⁹⁾.

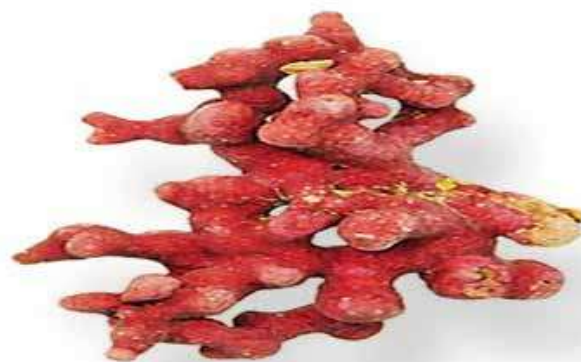


Figura 3 - Algas vermelhas *Lithothamnion* ricas em cálcio, manganês e outros minerais.

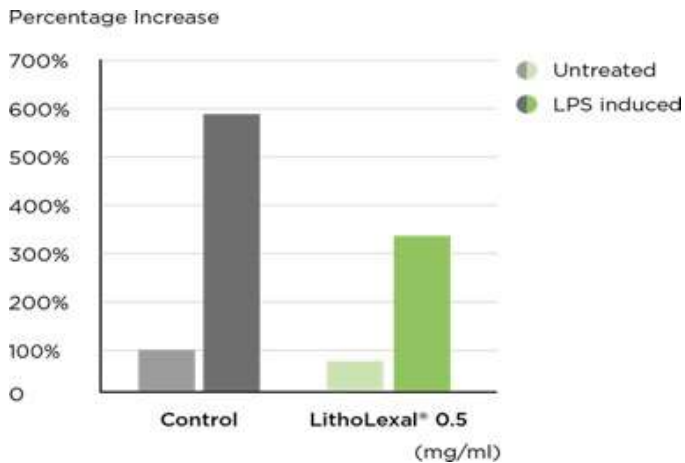


Gráfico 1 – Litholexal diminui a produção de lipopolissacarídeos (LPS) pelo macrófagos, diminuindo a inflamação.

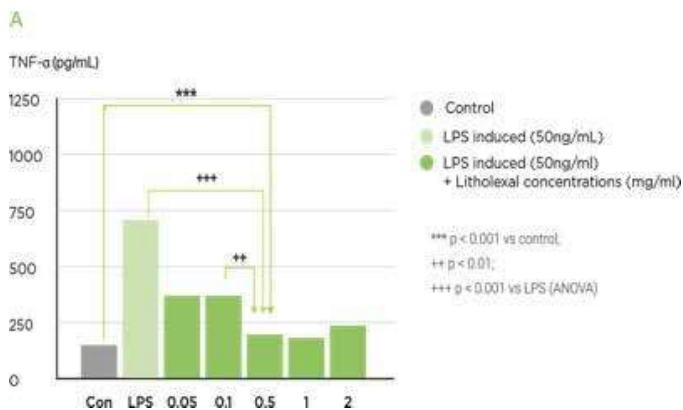


Gráfico 2 – Litholexal diminui a produção de lipopolissacarídeos (LPS) macrófagos, diminuindo a inflamação.

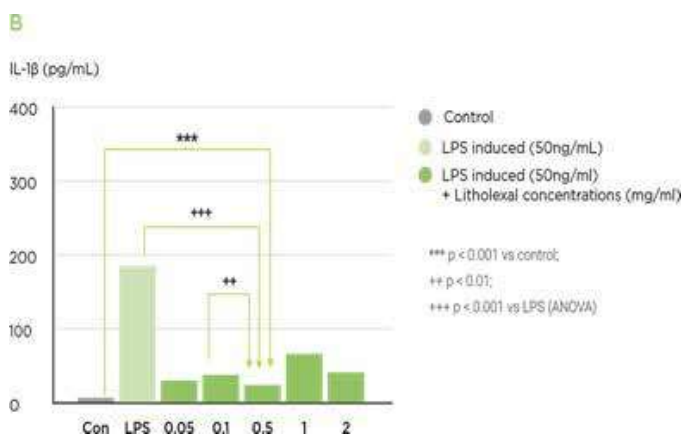


Gráfico 3 – Litholexal diminui a produção de lipopolissacarídeos (LPS) macrófagos, diminuindo a inflamação.

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS DA AÇÃO DO LITHOLEXAL

O suplemento natural Litholexal se mostrou superior à glicosamina em estudos randomizados, controlados, duplo-cegos, no alívio dos sintomas da osteoartrite. Setenta pacientes com OA dos joelhos, de moderada a severa, participaram de um estudo durante 12 semanas ⁽⁷⁾. Litholexal mostrou uma melhora significativa nos quatro índices WOMAC (dor, rigidez, atividades diárias e no

conjunto) (gráfico 4), além de melhora no teste da caminhada de seis minutos (6MWD) (gráfico 5). É preciso comentar que o comparador escolhido, a glicosamina, atua na terceira fase do tratamento da osteoartrite, sendo então um mau comparador para moduladores da inflamação, como é o litholexal.

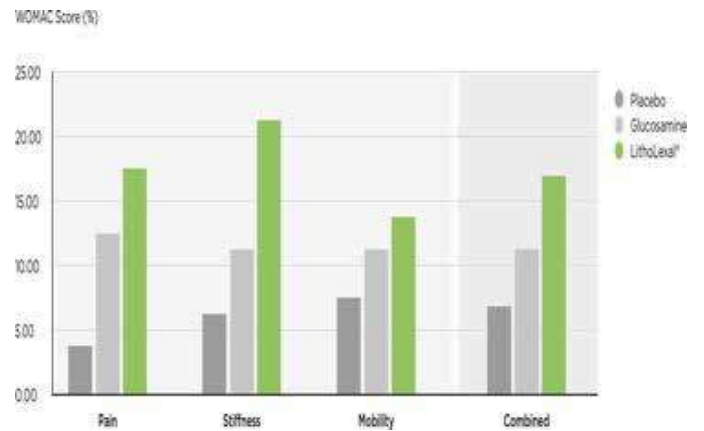


Gráfico 4 – Litholexal mostrou uma melhora significativa no índice de WOMAC (dor, rigidez, atividades diárias e no conjunto).

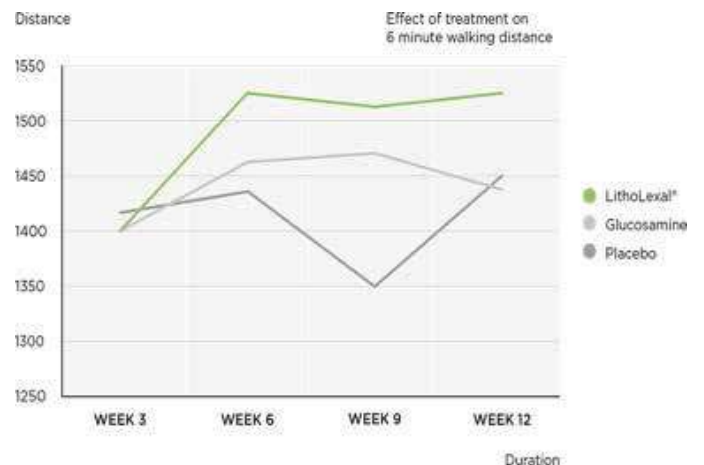


Gráfico 5 – Litholexal mostrou uma melhora significativa no teste da caminhada de seis minutos (6MWD).

Outro estudo clínico, este com 29 pacientes, evidenciou que Litholexal diminuiu o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) tradicionais em 50% na osteoartrite moderada ou severa, melhorando a amplitude de movimento articular (gráfico 6) ⁽⁸⁾. Ou seja, tem ação clínica anti-inflamatória.



Gráfico 6 – Litholexal melhorou a amplitude de movimento articular.

Outro estudo em osteoartrite moderada ou severa com 24 mulheres por 6 semanas foi conduzido comparado com anti-oxidantes para avaliar a diminuição sérica do TNF-alfa (gráfico 7). O resultado foi que tanto Litholexal isolado quanto junto com o anti-oxidante conseguiram diminuir os níveis séricos de TNF-alfa, sendo de 23,6% com Litholexal apenas, e que no segundo grupo essa redução foi mais significativa ($P < 0,05$). Por isso a formulação final do Litholexal foi enriquecida com anti-oxidantes ⁽¹⁰⁾.

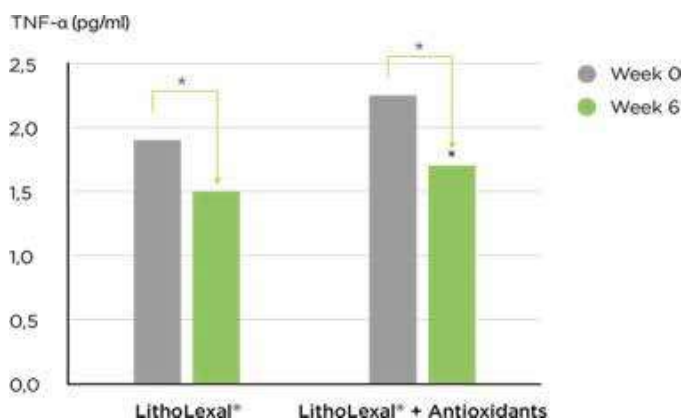


Gráfico 7 – Litholexal diminuiu os níveis séricos de TNF-alfa.

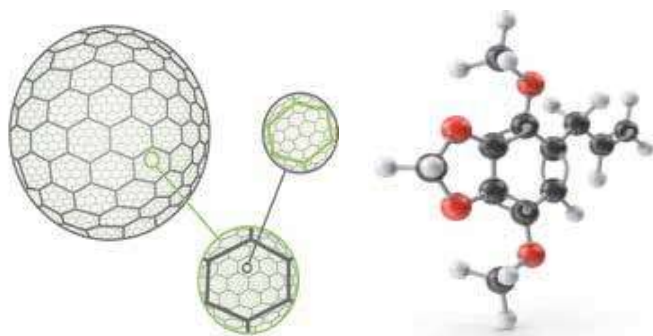


Figura 4 – Litholexal possui um mecanismo individualizado de distribuição em "Casca de Cebola", com sua matriz nanoparticulada multi-molecular intacta em alto grau, da ingestão até a absorção, no cólon onde são seletivamente fermentados.

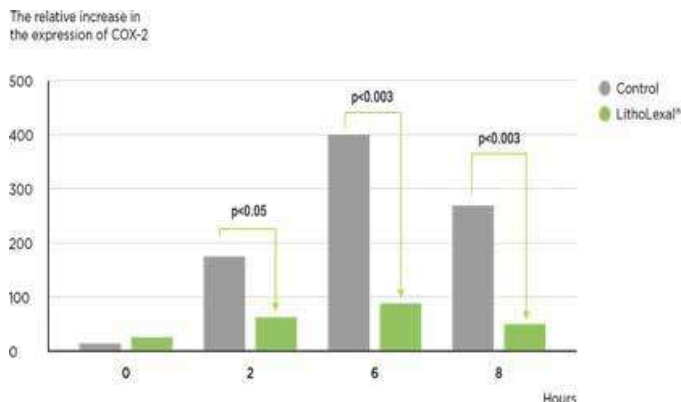


Gráfico 8 – Litholexal redução dos níveis da enzima ciclo-oxigenase tipo 2 (COX-2).

CONCLUSÃO

Diminuindo o processo inflamatório articular, Litholexal restabelece a sanidade da cartilagem e favorece a volta à sua atividade principal de dissipar e absorver impactos. Também diminui sua destruição por processos catabólicos inflamatórios, e consequentemente, diminui a dor e a rigidez articular, melhorando o grau de movimentação e da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1- De Rosi RG, Massabki OS, Kairalla M. Osteoartrite: avaliação clínica e epidemiológica de pacientes idosos em instituição de longa permanência. *Rev Bras Clin Med*, 2010. 8(2): 101-8.
- 2- Loeser RF, Shikoor N. *Rheum Dis Clin North Am*, 2003. 29(4): 653-73.
- 3- Faustino A. Expectativa para o futuro da osteoartrite. *Reumatologia*, 2014. 21-30.
- 4- Speziali A, et al. Chondropenia: current concept review. *Musculoskeletal Surgery*, 2015. 111-9.
- 5- Hunter, W. On the structure and diseases of articular cartilage. *Philos Trans R Soc Lond*, 1743. 42: 514-21.
- 6- Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements treating osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*, 2018. 52(3): 167-75.
- 7- Frestedt JL, Kuskowski MA, Zenk JL. A natural seaweed derived mineral supplement (Aquamin F) for knee osteoarthritis: a randomised, placebo controlled pilot study. *Nutr J*. 2009. 8:7.
- 8- Dyer BW, Ferrer FA, Klinedinst DK, Rodriguez R. A noncommercial dual luciferase enzyme assay system for reporter gene analysis. *Anal Biochem*. 2000. 282: 158-61.
- 9- O'Gorman DM, et al. Evidence that Marine-derived, Multi-mineral, Aquamin Inhibits the NF-κB Signaling Pathway In Vitro. *Phytother Res*, 2012. 26: 630-2.
- 10- Sinead Ryan, Denise M. O'Gorman and Yvonne M. Nolan. Evidence that the Marine-derived Multi-mineral Aquamin has Anti-inflammatory Effects on Cortical Glial-enriched Cultures. *Phytother. Res*. 2011. 25: 765-7.