



# URIDINE 5'MONOFOSFATO

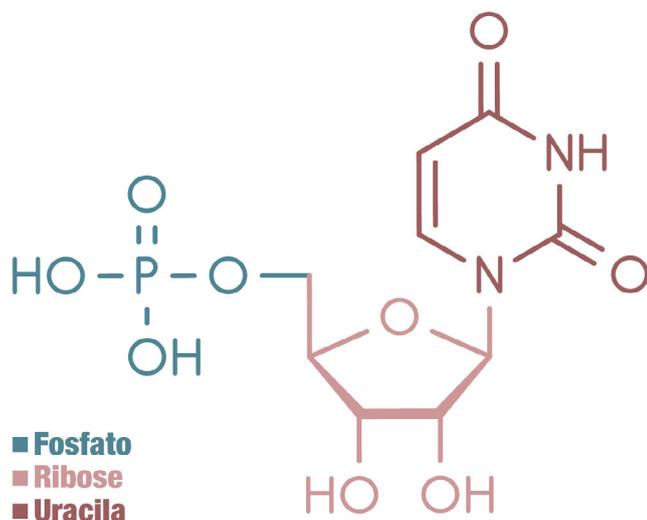
Melhora a cognição, a memória e o humor

Aumenta os níveis de acetilcolina e dopamina no sistema nervoso central

Estimula a neurogênese

## ■ O QUE É?

Uridine 5'-monofosfato (UMP) é um nucleotídeo de RNA, formado por um grupamento fosfato, uma ribose e pela base nitrogenada uracila. Este ribonucleotídeo está envolvido em diversas vias bioquímicas, atuando como substrato energético e sinalizador celular em processos metabólicos. Ainda, UMP atua como um intermediário na síntese de fosfatidilcolina no sistema nervoso central (SNC), o que pode resultar em benefícios como melhora da cognição, memória e humor, podendo ser utilizado como adjuvante no tratamento da doença de Alzheimer e de transtornos de humor, incluindo a depressão.<sup>1-3</sup>



## ■ QUAL O MECANISMO DE AÇÃO?

Fosfolipídeos de membrana, como a fosfatidilcolina, são essenciais para o crescimento e reparo celular, principalmente quando envolvidos na neurogênese e sinaptogênese. A fosfatidilcolina é o fosfolipídeo mais abundante nas membranas neuronais e sua síntese é regulada por precursores como, por exemplo, uridine 5'-monofosfato.

Ao transpor a barreira hematoencefálica através do transportador de nucleosídeos CNT2, UMP é convertido em uridina 5'-trifosfato (UTP) no cérebro – reação que ocorre a partir da fosforilação de UMP pela enzima uridina quinase. Por intermédio da ação de diversas enzimas, UTP é então convertido em citidina-5'-trifosfato (CTP) e posteriormente em citidina-5'-difosfocolina (CDP-Cho), precursor imediato da fosfatidilcolina. Ainda, CTP está envolvido na via de síntese da fosfoetanolamina (PEtn), precursor direto de outro importante fosfolipídeo de membrana, a fosfatidiletanolamina. Desta forma, tem sido demonstrado que o aumento dos níveis séricos de UMP, e conseqüente aumento dos níveis deste nucleotídeo no cérebro, podem resultar também no aumento dos níveis de precursores de fosfolipídeos de membrana, como CTP, CDP-Cho e PEtn, bem como na síntese de fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina no SNC.<sup>4-8</sup>

Adicionalmente, estudos demonstram que a suplementação com UMP, pela via oral, resulta em um aumento dos níveis dos neurotransmissores acetilcolina e dopamina, mediado por dois principais mecanismos:

FIGURA 1 – Estrutura química do ribonucleotídeo uridine 5'-monofosfato (UMP). Adaptado de [www.shutterstock.com](http://www.shutterstock.com), 2021.

1) UMP leva ao aumento dos níveis de fosfatidilcolina, o que resulta em um aumento da disponibilidade de colina, necessária para a síntese de acetilcolina.

2) **Ativação dos receptores P2Y**, receptores acoplados à proteína G que atuam na formação e crescimento neuronal. A ativação destes receptores é mediada pela presença de UTP, formado a partir de UMP presente no SNC. Uma vez ativados, estes receptores estimulam a diferenciação neuronal e a síntese de proteínas importantes para a formação de sinapses. Foi demonstrado que a suplementação com UMP aumenta a diferenciação neuronal e o crescimento de dendritos em modelos animais, bem como aumenta os níveis de synapsin-1 e PSD-95, proteínas envolvidas em sinapses neuronais. A diferenciação neuronal e o alongamento dos dendritos, juntamente com a maior expressão de proteínas pré e pós-sinápticas, favorece a comunicação entre os neurônios e, conseqüentemente, pode aumentar o número de sinapses. Ainda, a ativação dos receptores P2Y por UTP estimula a síntese de inositol-trifosfato (IP3), diacilglicerol (DAG), proteína quinase C (PKC) e cálcio, moléculas que sinalizam a liberação de neurotransmissores, como acetilcolina e dopamina.

Em conjunto, os efeitos provenientes da administração por via oral com uridina 5'-monofosfato promovem a sinaptogênese e melhoram a função neuronal, além de aumentar os níveis de importantes neurotransmissores, resultando na melhora da cognição, memória e humor. <sup>4,5,9,10</sup>

## Sistema Nervoso Central

● UMP melhora a **formação e função neuronal**

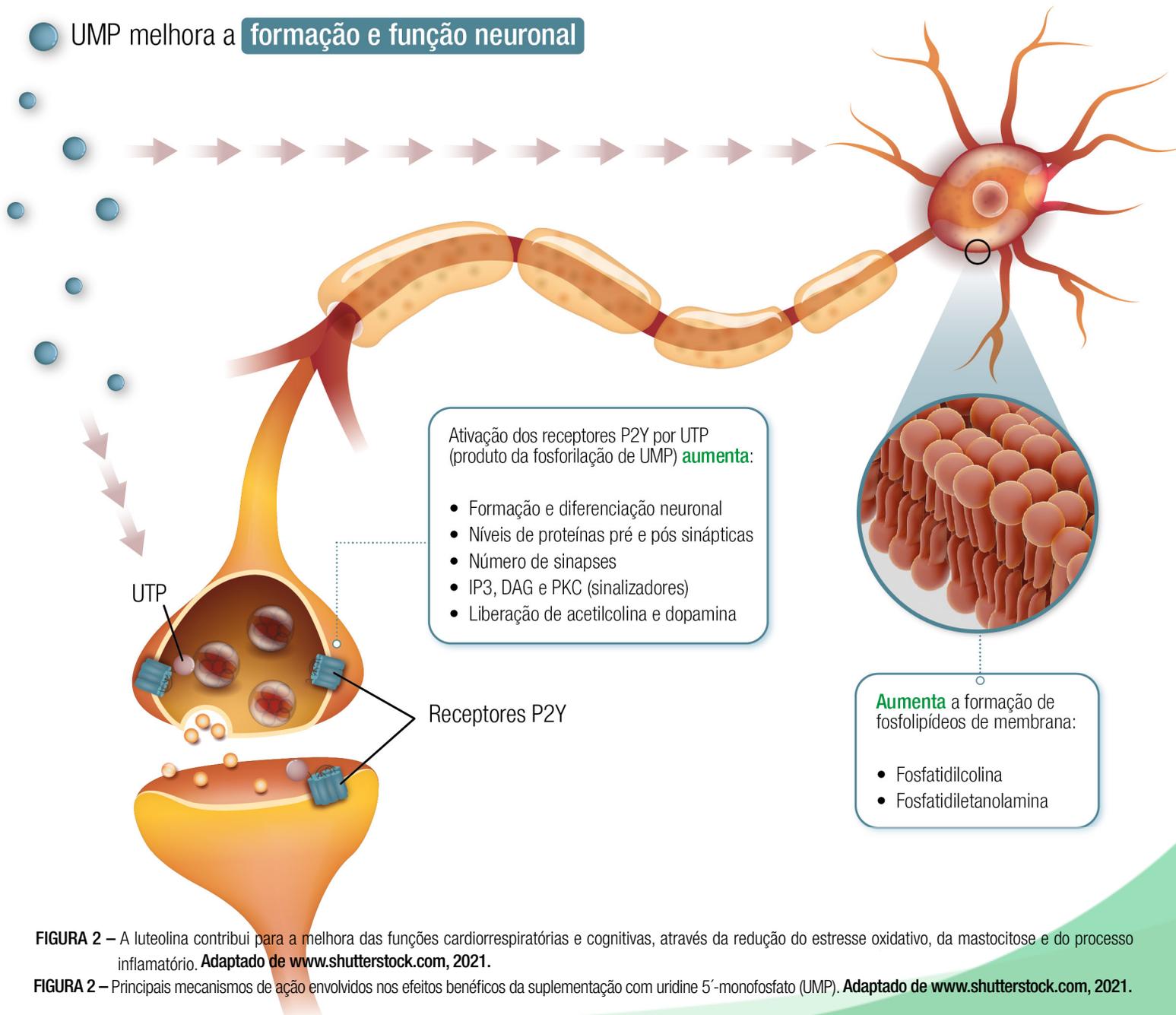


FIGURA 2 – A luteolina contribui para a melhora das funções cardiorrespiratórias e cognitivas, através da redução do estresse oxidativo, da mastocitose e do processo inflamatório. Adaptado de [www.shutterstock.com](http://www.shutterstock.com), 2021.

FIGURA 2 – Principais mecanismos de ação envolvidos nos efeitos benéficos da suplementação com uridina 5'-monofosfato (UMP). Adaptado de [www.shutterstock.com](http://www.shutterstock.com), 2021.

## EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

### ■ DOENÇA DE ALZHEIMER

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela redução da capacidade cognitiva, que afeta a memória, o comportamento e a capacidade de aprendizagem. Estudos demonstram que os níveis de uridine, vitaminas (B12, E e C), folato e ácido docosahexaenoico (DHA) encontram-se diminuídos em pacientes com esta doença, o que pode afetar a formação de sinapses e a função neuronal no sistema nervoso central. Neste sentido, a suplementação com uridine 5'-monofosfato pode contribuir para o tratamento da DA, uma vez que o aumento dos níveis de UMP favorecem a formação e função neuronal e de sinapses, bem como a liberação de dopamina e acetilcolina, importantes neurotransmissores do SNC.<sup>1</sup>

Neste contexto, um estudo avaliou o efeito da suplementação com um produto contendo UMP em pacientes com DA de grau leve a moderado. Foram avaliados os resultados de dois ensaios clínicos duplo-cegos, randomizados, multicêntricos e controlados, sendo o tratamento realizado uma vez ao dia, pela via oral, por um período de 12 a 24 semanas. Os níveis séricos de UMP aumentaram de forma significativa após 24 semanas de tratamento, de maneira semelhante à disponibilidade de precursores e cofatores necessários para a formação e função de membranas neuronais e sinápticas. Ainda, os ensaios clínicos demonstraram que os pacientes que receberam UMP apresentaram uma melhora no escore de memória após 12 e 24 semanas de tratamento.<sup>11,12</sup>

Adicionalmente, os efeitos da suplementação pela via oral com um produto contendo UMP também foram avaliados em 30 pacientes (homens e mulheres, com idade entre 60 e 90 anos) que apresentavam queixas de falta de memória. Após a intervenção ao longo de 12 semanas com 50 mg de UMP, por via oral, foi possível observar uma melhora significativa na memória de curto e longo prazo dos pacientes tratados, bem como no desempenho das atividades diárias, assim como na atenção e foco.<sup>13</sup>

### ■ TRANSTORNO BIPOLAR

O efeito da intervenção com 500 mg de UMP, duas vezes ao dia e por um período de 6 semanas, foi avaliado em 7 adolescentes diagnosticados com transtorno bipolar – caracterizado por alterações do humor, depressão e episódios de mania de forma leve a grave. Após o tratamento, os pacientes apresentaram uma diminuição na CDRS-R (Escala para Avaliação de Depressão em Crianças) e nos sintomas associados à depressão. Ainda, uma vez que o desenvolvimento de doenças do SNC e prejuízo cognitivo (como transtorno bipolar e a doença de Alzheimer) pode estar associado a alterações do metabolismo de fosfolípídeos de membrana, um estudo clínico avaliou os níveis de precursores de fosfolípídeos de membrana após uma semana de tratamento com 1 g de UMP, pela via oral, duas vezes ao dia, em 17 homens (idade média de 33 anos). O grupo que recebeu UMP apresentou um aumento expressivo do nível de fosfoetanolamina (PEtn) – substância envolvida na síntese de fosfotidiletanolamina, um importante fosfolípídeo de membrana – quando em comparação ao grupo que recebeu placebo.<sup>8,14</sup>

### ■ OUTRAS EVIDÊNCIAS

A neuropatia periférica é uma disfunção que acomete um ou mais nervos periféricos, englobando diferentes síndromes caracterizadas pela sensação de dor, fraqueza muscular, atrofia e diminuição dos reflexos tendinosos profundos. Os efeitos da administração de uma associação contendo uridine, vitamina B12 e citidina foram avaliados através de um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado, realizado em pacientes com neuropatia periférica apresentando neuralgia na região lombar, no quadril, ou síndrome do túnel do carpo. Foi possível observar que os pacientes tratados com a associação contendo uridine apresentaram uma redução significativa dos escores de dor e melhora na função motora quando comparados ao grupo que recebeu apenas vitamina B12. Pacientes que apresentavam síndrome do túnel do carpo também demonstraram uma redução na intensidade da dor após a intervenção com um composto contendo UMP, ácido fólico e vitamina B12. Os efeitos foram associados à capacidade neuroregenerativa de uridine 5'-monofosfato.<sup>15,16</sup>

Adicionalmente, foi demonstrado através de um estudo pré-clínico que UMP apresenta capacidade de ativar os canais de K<sup>+</sup> mitocondriais sensíveis à ATP (mitoKATP). Com o avanço da idade, o funcionamento desses receptores pode estar comprometido, sendo sua atividade associada à prevenção ou desenvolvimento da isquemia do miocárdio. Neste sentido, foi demonstrado que UMP foi capaz de ativar os canais mitoKATP *in vivo*, o que resultou na diminuição do índice de alteração isquêmica, da amplitude de ondas T e do tempo de fibrilação, fatores que se encontram elevados durante a isquemia do miocárdio. Tal estudo demonstra o potencial efeito cardioprotetor de uridine 5'-monofosfato mediado através da ativação dos canais mitoKATP.<sup>17</sup>

## INFORMAÇÕES ADICIONAIS

### SUGESTÃO POSOLÓGICA:

**USO ORAL:** 50 a 2.000 mg, podendo a dose ser fracionada em duas ou três administrações ao dia

Este insumo deve ser utilizado sob orientação médica ou de outro profissional da saúde habilitado.

Informativo destinado a profissionais de saúde.

## LITERATURAS CONSULTADAS

1. Mi W, van Wijk N, Cansev M, Sijben JWC, Kamphuis PJGH. Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition*. 2013;29(9):1080-1089. doi:10.1016/j.nut.2013.01.024
2. Cansev M. Uridine and cytidine in the brain: Their transport and utilization. *Brain Res Rev*. 2006;52(2):389-397. doi:10.1016/j.brainresrev.2006.05.001
3. Cansev M, Wurtman RJ, Sakamoto T, Ulus IH. Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses. *Alzheimer's Dement*. 2008;4(1S1):S153-S168. doi:10.1016/j.jalz.2007.10.005
4. Wang L, Albrecht MA, Wurtman RJ. Dietary supplementation with uridine-5'-monophosphate (UMP), a membrane phosphatide precursor, increases acetylcholine level and release in striatum of aged rat. *Brain Res*. 2007;1133(1):42-48. doi:10.1016/j.brainres.2006.11.048
5. Wang L, Pooler AM, Albrecht MA, Wurtman RJ. Dietary Uridine-5'-Monophosphate Supplementation Increases Potassium-Evoked Dopamine Release and Promotes Neurite Outgrowth in Aged Rats. *J Mol Neurosci*. 2005;27(1):137-146. doi:10.1385/JMN:27:1:137
6. Cansev M, Watkins CJ, Van Der Beek EM, Wurtman RJ. Oral uridine-5'-monophosphate (UMP) increases brain CDP-choline levels in gerbils. *Brain Res*. 2005;1058(1-2):101-108. doi:10.1016/j.brainres.2005.07.054
7. Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T, Ulus I. Nutritional modifiers of aging brain function: use of uridine and other phosphatide precursors to increase formation of brain synapses. *Nutr Rev*. 2010;68(1):S88-S101. doi:10.1111/j.1753-4887.2010.00344.x
8. Agarwal N, Sung YH, Jensen JE, et al. Short-term administration of uridine increases brain membrane phospholipid precursors in healthy adults: A 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy study at 4T. *Bipolar Disord*. 2010;12(8):825-833. doi:10.1111/j.1399-5618.2010.00884.x
9. Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T, Ulus IH. Use of Phosphatide Precursors to Promote Synaptogenesis. *Annu Rev Nutr*. 2009;29(1):59-87. doi:10.1146/annurev-nutr-080508-141059
10. Holguin S, Martinez J, Chow C, Wurtman R. Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils. *FASEB J*. 2008;22(11):3938-3946. doi:10.1096/fj.08-112425
11. de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The Effect of Souvenaid on Functional Brain Network Organisation in Patients with Mild Alzheimer's Disease: A Randomised Controlled Study. *Valdes-Sosa PA, ed. PLoS One*. 2014;9(1):e86558. doi:10.1371/journal.pone.0086558
12. Rijpmma A, Meulenbroek O, Van Hees AMJ, et al. Effects of Souvenaid on plasma micronutrient levels and fatty acid profiles in mild and mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res Ther*. 2015;7(1). doi:10.1186/s13195-015-0134-1
13. Richter Y, Herzog Y, Eyal I, Cohen T. Cognitex supplementation in elderly adults with memory complaints: An uncontrolled open label trial. *J Diet Suppl*. 2011;8(2):158-168. doi:10.3109/19390211.2011.569514
14. Kondo DG, Sung YH, Hellem TL, et al. Open-label uridine for treatment of depressed adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;21(2):171-175. doi:10.1089/cap.2010.0054
15. Goldberg H, Mibielli MA, Nunes CP, et al. A double-blind, randomized, comparative study of the use of a combination of uridine triphosphate trisodium, cytidine monophosphate disodium, and hydroxocobalamin, versus isolated treatment with hydroxocobalamin, in patients presenting with compressive ne. *J Pain Res*. 2017;Volume 10:397-404. doi:10.2147/JPR.S123045
16. Negrão L, Nunes P. Uridine monophosphate, folic acid and vitamin B12 in patients with symptomatic peripheral entrapment neuropathies. *Pain Manag*. 2016;6(1):25-29. doi:10.2217/pmt.15.60
17. Krylova IB, Kachaeva E V., Rodionova OM, et al. The cardioprotective effect of uridine and uridine-5'-monophosphate: The role of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel. *Exp Gerontol*. 2006;41(7):697-703. doi:10.1016/j.exger.2006.03.005

Alcântara - Rua Yolanda Saad Abuzaid, 150, lojas 118/119. Telefone (21) 2601-1130

Centro / Zé Garoto - Rua Coronel Serrado, 1630, lojas 102/103. Telefone (21) 2605-1349



vendas@farmacam.com.br



whatsapp (21) 98493-7033



Facebook.com.br/farmacam



Instagram.com.br/farmacam