

fiale

LABORATÓRIO DE ESTÉREIS E INJETÁVEIS



INFORMATIVO TÉCNICO

Fiale



Saúde e qualidade de vida são indispensáveis para o ser humano viver plenamente, conquistar seus sonhos e ser feliz. Foi pensando nisso que a Fiale surgiu!

Da união de empresários com ampla experiência no segmento farmacêutico a Fiale foi concebida com a ideia de trazer à classe médica formulações injetáveis diferenciadas, contribuindo no tratamento e prevenção de doenças, aumentando o acesso dos médicos a produtos antes não disponibilizados.

A Fiale é uma empresa que pautada em excelência na qualidade, selecionou uma equipe altamente capacitada, aliada a equipamentos tecnológicos de última geração através de um processo com procedimentos padrões rigorosos, totalmente controlado, desta forma desenvolvendo formulações inovadoras e seguras.

Uma empresa diferenciada que antecipa as necessidades do setor magistral na área de injetáveis, assumindo a postura de recriar novos conceitos que se adaptem a novas realidades e busca, cada vez mais, através de pesquisa e desenvolvimento, uma contínua evolução, garantindo ao médico um tratamento pleno e individualizado para cada paciente.



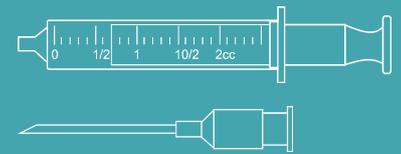
Diferenciais

- Caixas
- Seringas
- Agulhas
- Assistência farmacêutica
- Assistência *in loco*

Nossos diferenciais:



Fiale Laboratório de Estéreis e Injetáveis



Agulhas e seringas enviadas juntamente com os produtos prescritos em associação. Mais segurança e comodidade a você!

- **A Fiale** conta com infraestrutura física e tecnológica de produção moderna, procurando garantir eficiência e assegurar a qualidade de seus produtos, investindo recursos no desenvolvimento de novas formulações.
- **Nossa equipe** é composta de profissionais motivados, responsáveis e engajados em criar, transformar e inovar meios e métodos para soluções estéreis que promovam a saúde e bem-estar dos pacientes.

- **Os medicamentos** são apresentados em embalagens com identificação específica da área de atuação a fim de garantir segurança ao profissional de saúde responsável pela aplicação.
- **As caixas** fornecidas possuem a via de administração com a seringa na graduação apropriada, com as agulhas para a aspiração correta do injetável
- **As ampolas** acondicionadas apresentam 2 alos com cores que indicam também a via correta de administração.
- **Os princípios da Fiale** estão intimamente ligados aos conceitos de Garantia da Qualidade e preocupação com a excelência, promovendo e renovando o direcionamento da empresa para que as Boas Práticas de Manipulação em Farmácia (BPMF) e o Controle de Qualidade sejam o corpo e alma dos nossos negócios.



Ampolas com legenda de cores, cuidadosamente eleitas para cada via de administração prescrita.

Segurança Fiale Para você e seus pacientes!

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO

- EV | Endovenosa
- IM | Intramuscular
- ID | Intradérmica
- SC | Subcutânea



fiale
LABORATÓRIO DE ESTÉREIS E INJETÁVEIS

Vitamina D

Embora seja denominada vitamina, conceitualmente trata-se de um pré-hormônio



Juntamente com o paratormônio (PTH), ambos atuam como importantes reguladores da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo. A vitamina D pode ser obtida a partir de fontes alimentares ou por meio da síntese cutânea endógena, que representa a principal fonte dessa “vitamina” para a maioria dos seres humanos.

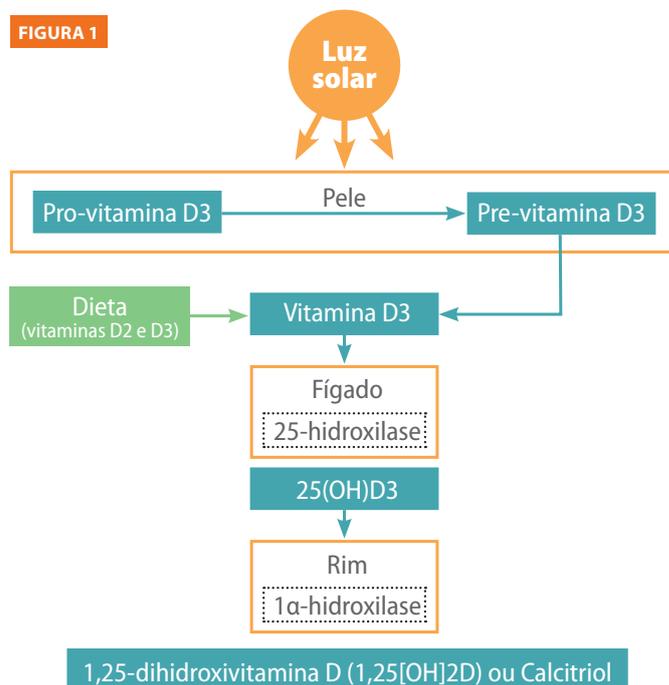
Na pele, o precursor é o 7-de-hidrocolesterol (7-DHC). Durante a exposição solar, os fótons UVB (ultravioleta B, 290-315 nm) penetram na epiderme e produzem uma fragmentação fotoquímica para originar o pré-colecalciferol. Segue-se uma isomerização dependente da temperatura, que converte esse intermediário em vitamina D (ou colecalciferol). O colecalciferol é transportado para o fígado pela DBP (proteína ligadora da vitamina D). No fígado ocorre uma hidroxilação do carbono 25 (CYP27B1) com a formação de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D), por um processo que não é estritamente regulado, já que ocorre sem controle, e que depende da combinação de suplementos cutâneos e dietéticos da vitamina D (Figura 1).

Depois da etapa hepática, a 25(OH)D é transportada para os rins pela DBP, onde ocorre a conversão em calcitriol ou 1,25 dihidroxi-vitamina D [1,25(OH)₂D]. Este é o metabólito mais ativo e é responsável por estimular a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino.

A forma ativa da Vitamina D liga-se a receptores intracelulares que, em seguida, funcionam como fatores de transcrição para modular a expressão do gene.

A suplementação de vitamina D3 causa uma alteração na expressão de pelo menos 1.000 genes que estão envolvidos em apoptose, função imune, modificação epigenética, replicação do DNA, resposta ao estresse, atividade e diferenciação do ciclo celular, sobrevivência e morte celular.

FIGURA 1



As ações mais conhecidas e estudadas da vitamina D estão relacionadas ao metabolismo ósseo, onde seu papel é crucial. Ela participa da absorção intestinal do cálcio, função muscular, modulação da secreção de PTH e função das células ósseas.

Indicações:

Há evidências ligando a Vitamina D a todas as áreas da medicina e da saúde. Níveis adequados de vitamina D podem aumentar a fertilidade, proteger a gravidez, reduzir inflamações, ajudar a controlar o peso corporal, proteger contra as doenças

infecciosas, tais como a gripe e a tuberculose, prevenir o acidente vascular cerebral e a demência, potencializar o sistema imunológico e a memória e manter a força muscular.

Baixos níveis de vitamina D também têm sido associados ao aumento do risco de desenvolvimento de esclerose múltipla, obesidade, depressão, diabetes (tipo 1 e tipo 2), vários tipos de câncer, doença cardíaca, condições de saúde mental, imunidade alterada e outras doenças autoimunes.

Reações adversas:

Hipervitaminose (anorexia, cansaço, cefaleias, náuseas e vômitos, diarreia, perda de peso, poliúria, sede, suores, vertigens, aumento das concentrações de cálcio e fosfatos no sangue e urina).

Contraindicações:

Hipersensibilidade às vitaminas do grupo D, hipercalcemia, hipercalcúria e calcificação metastática. Monitorizar o cálcio sérico, especialmente em doentes que tomam digitálicos ou com insuficiência renal. Gravidez e aleitamento.

Concentração sérica da 25(OH)D3:

Tabela 1. Indicadores de saúde para vários níveis séricos da 25-OHD3

25-OHD ₃ (ng/mL)	25-OHD ₃ (nmol/L)	Indicador de saúde
<20	<50	Deficiência
20-32	50-80	Insuficiência
32-100	80-250	Suficiência
54-90	135-225	Normal em países ensolarados
>100	>250	Excesso
>150	>375	Intoxicação

Adaptado de Grant e Holick (12).

Arq Bras Endocrinol Metab vol. 53 no. 5 São Paulo July 2009

Estudo Científicos

Comparação de estratégias de reposição usando megadoses de Vitamina D nas formas Oral e Injetável

Muhammad Qamar Masood, Aysha Khan, Safia Awan, Farhan Dar, Sabahat Naz, Ghazala Naureen, Shakil Saghir, and Abdul Jabbar (2015) COMPARISON OF VITAMIN D REPLACEMENT STRATEGIES WITH HIGH-DOSE INTRAMUSCULAR OR ORAL CHOLECALCIFEROL: A PROSPECTIVE INTERVENTION STUDY. Endocrine Practice: October 2015, Vol. 21, No. 10, pp. 1125-1133

Métodos: Em um estudo prospectivo realizado em regime ambulatorial, 100 participantes com (25-hidroxi vitamina D [25-OHD] <20 ng / mL) foram randomizados para receber uma única dose de 600.000 UI ou 200.000 UI de Vitamina D3 VO ou IM.

Resultados: Após 2 meses, níveis séricos de 25-OHD foram corrigidos conforme a tabela 2 e Os níveis médios permaneceram significativamente mais elevados da linha de base em todos os grupos em todos os momentos durante os 6 meses de observação.

Tabela 2.

Níveis de Vitamina D após 2 meses de uma única dose	>20ng	Nível>
600.000 UI IM	94%	30ng
600.000 UI Oral	83%	20ng
200.000 UI IM	88%	18ng
200.000 UI oral	71%	14ng

Conclusão: Dois meses após a intervenção, a deficiência de Vitamina D foi corrigida em mais de 70% dos participantes com uma dose única de 600.000 UI ou 200.000 UI VO ou IM.

Observação: Houve um aumento mais significativo dos níveis de vitamina D nos participantes que receberam doses injetáveis.

Injeção intramuscular anual de uma megadose de colecalciferol para o tratamento da deficiência de vitamina D: eficácia e segurança de dados

Diamante TH, Ho KW, Rohl PG, Meerkin M. St George Hospital, Universidade de Nova Gales do Sul, Pritchard Ala Nível 3, Rua Cinza, Kogarah, NSW 2217, Austrália [Med J Aust. 2005]

Objetivo: Avaliar a eficácia e segurança de uma injeção intramuscular anual de colecalciferol para deficiência de vitamina D.

Métodos: 50 indivíduos, sendo 5 homens e 45 mulheres (idade média 66,3 anos) com deficiência de vitamina D receberam uma única injeção intramuscular de 600 000 UI (15 mg) de colecalciferol (vitamina D3)

Resultados: Após a injeção intramuscular de colecalciferol, os níveis de 25 OHD normalizaram no soro de todos os participantes e manteve-se acima de 50 nmol/L durante todo o estudo. Os níveis foram significativamente mais elevados em 4 meses (114 +/- 35 nmol / L) e 12 meses (73 +/- 13 nmol / L) em comparação com a linha de base (32 +/- 8 nmol / L) (P <0,001), houve um aumento de uma média de 128% ao longo dos 12 meses. Houve uma diminuição correspondente dos níveis do hormônio paratiróide no soro em 4 meses (6 +/- 3 pmol / L) e aos 12 meses (5,2 +/- 3 pmol / L), com uma diminuição de 30% em 12 meses a partir da linha de base (7,4 +/- 4 pmol / L) (P <0,01). Níveis de creatinina sérica permaneceram normais em todos os participantes ao longo do estudo, enquanto o aumento em 2 hs de excreção urinária de cálcio / creatinina foram vistos em 10 participantes (20%) em 12 meses, três dos quais tiveram valores elevados no início do estudo.

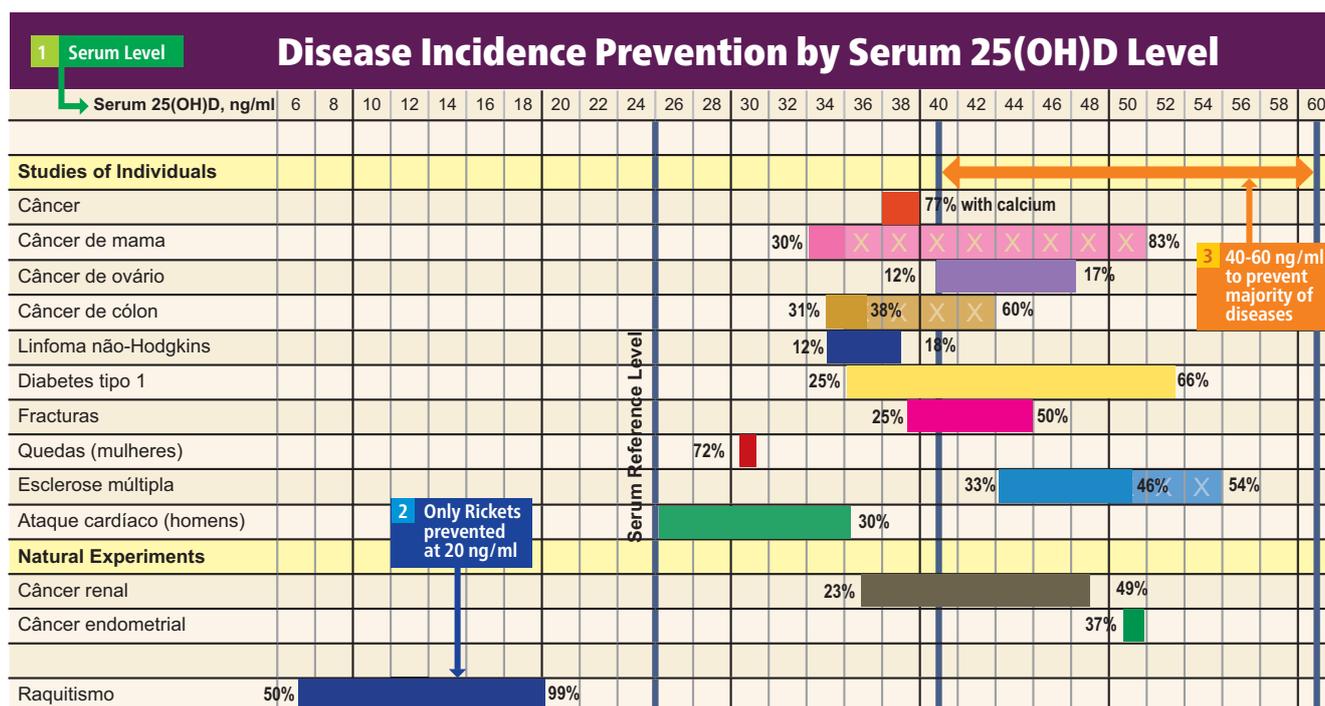
Conclusão: Injeção intramuscular de Colecalciferol, 1 vez por ano (600 000 UI) é uma terapia eficaz para a deficiência de vitamina D.

Vitamina D

Estudos Científicos Associando a Deficiência de Vitamina D a Patologias

Patologia	Resumo	Conclusão	Referências Científicas
Alzheimer	Um estudo investigou a associação entre os níveis de Vitamina D e a mudança na função cognitiva de adultos idosos. 382 participantes acima de 60 anos foram acompanhados entre fevereiro de 2002 e agosto de 2010. A prevalência de deficiência e insuficiência de Vitamina D foram maiores nos participantes com demência (35,8% e 40,3%, respectivamente). Níveis de vitamina D estão associados com concentrações de β -amilóide reduzidas no fluido cerebrospinal, um fator de risco para o desenvolvimento de demência.	O estudo concluiu que a insuficiência de Vitamina D está associada com uma diminuição na memória episódica, desempenho da função executiva, capacidade cognitiva, e uma série de outros fatores de risco, que podem corresponder a risco elevado de incidência de Alzheimer.	Sarah Tomaszewski Farias et. al. Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. JAMA Neurol. doi:10.1001/jamaneurol.2015
Anemia	A vitamina D parece ter um efeito sobre a eritropoiese. Este estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de anemia em uma população de indivíduos com deficiência de vitamina D em comparação com aqueles com níveis normais.	Esse estudo demonstrou uma maior prevalência e risco de anemia em indivíduos com deficiência de vitamina D em comparação com aqueles com níveis normais.	John J. Sim et. al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. Ann Hematol 2010. 89:447-452.
Asma	O objetivo deste estudo foi investigar o papel potencial da deficiência de vitamina D em asma na infância e outras doenças alérgicas, como a rinite alérgica e sibilância.. 1833 crianças participaram do estudo. A deficiência severa de vitamina D foi significativamente mais elevada em indivíduos asmáticos e com doenças alérgicas; sibilância (23,4%), rinite alérgica (18,5%), asma (17%).	Os dados mostraram menor concentração sérica de 25 (OH) D níveis em crianças com asma, rinite alérgica e sibilância do que crianças saudáveis.	Abdulbari Bener et. al. The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: An emerging public health problem. Journal of Family and Community Medicine December 2014 Vol 21 Issue 3 154-161.
Autismo	Alta prevalência de deficiência de vitamina D foi previamente relatada em crianças com Transtorno do Espectro do Autismo (TEA). Foi colocada a hipótese de que os níveis da vitamina D são reduzidos em TEA e correlacionam-se com a gravidade da doença. 37 crianças diagnosticadas com TEA receberam tratamento com vitamina D3 por 3 meses.	A deficiência de vitamina D pode contribuir para a etiologia do TEA. A suplementação de vitamina D3, pode melhorar significativamente algumas crianças com TEA, especialmente as crianças mais novas.	Feng J,Shan L, Du L, Wang B, Li H,Wang W, Wang T, Dong H,Yue X,Xu Z, Staal WG, Jia F. Clinical improvement following vitamin D3 supplementation in Autism Spectrum Disorder Nutr Neurosci. 2016 Jan 18
Câncer	Foi realizado um estudo levando em conta os dados de duas cortes num total de 2304 mulheres, acima de 55 anos, durante aproximadamente 4 anos. O objetivo desta análise foi quantificar mais precisamente a associação entre concentração sérica de vitamina D e o risco de câncer entre mulheres.	As mulheres com concentrações séricas de 25 (OH) D \geq 40 ng / ml tiveram um risco 67% menor de câncer do que as mulheres com concentrações <20 ng /ml	Sharon L. McDonnell et ali. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations \geq 40 ng/ml Are Associated with >65% Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study. April 6, 2016 journals.plos.org
Depressão	Este foi um estudo transversal realizado entre 770 mulheres em Kuala Lumpur, na Malásia. A idade média dos participantes foi de 41 anos. Características sócio demográficas, nível de atividade física, depressão percebida e saúde relacionados com qualidade de vida foram avaliadas através de um questionário. Mais de 70% deles tinham deficiência de vitamina D (<20 ng / ml ou <50 nmoL / l) e dois terços estavam em risco para a depressão.	A deficiência de vitamina D está associada à depressão e qualidade de saúde mental.	Moy FM1, Hoe VC2, Hairi NN1, Vethakkan SR3, Bulgiba A1. Moy FM1, Hoe VC2, Hairi NN1, Vethakkan SR3, Bulgiba A1. Apr 18:1-7. Vitamin D deficiency and depression among women from an urban community in a tropical country. Public Health Nutr. 2016

Patologia	Resumo	Conclusão	Referências Científicas
Doença Inflamatória Intestinal (DII)	Dados recentes sugerem que a vitamina D desempenha um papel importante na doença inflamatória do intestino (DII). Um total de 965 pacientes com DII (61,9 % doença de Crohn e 38,1 % colite ulcerosa) participaram do estudo (média de idade de 44 anos, 52,3 % do sexo feminino). Entre eles, 29,9 % tinham níveis de vitamina D baixos. Durante o período de estudo de 5 anos, indivíduos com níveis baixos de vitamina D necessitaram mais medicamentos, exames e cirurgias em comparação com indivíduos com níveis de vitamina D normais. Além disso, indivíduos com níveis baixos de vitamina D tiveram pior dor, escores de atividade da doença e qualidade de vida.	Níveis baixos de vitamina D são comuns em pacientes com DII e estão associados com maior morbidade e gravidade da doença, significando uma potencial importância da monitorização e tratamento com vitamina D	Toufic A Kabbani, Ioannis E Koutroubakis, Robert E Schoen, Claudia Ramos-Rivers, Nilesh Shah, Jason Swoger, Miguel Regueiro, Arthur Barrie, Marc Schwartz, Jana G Hashash, Leonard Baidoo, Michael A Dunn and David G Binion. Association of Vitamin D Level With Clinical Status in Inflammatory Bowel Disease: A 5-Year Longitudinal Study The American Journal of Gastroenterology 111, 712-719 May 2016
Esquizofrenia	A vitamina D desempenha um papel crucial na neuroproteção e neurodesenvolvimento, e níveis baixos são comumente associados com esquizofrenia. Pesquisadores estudaram a associação entre vitamina D com comprimento dos telômeros de leucócitos (LTL), um marcador do envelhecimento celular. 22 indivíduos com esquizofrenia tiveram seus níveis de vitamina D avaliados e foram examinados com relação aos sintomas de esquizofrenia, cognição e funcionamento. Os resultados mostraram que 91% dos participantes tinham níveis de vitamina D deficientes ($6,8 \pm 3,6$ ng/mL), e esses níveis estavam associados com emoção, anedonia social e pobreza do discurso. Pacientes com maiores níveis de Vitamina D estavam associados com um aumento do comprimento dos telômeros. Essa associação sugere que baixos níveis de vitamina D estão associados com envelhecimento celular mais rápido.	O estudo sugere que a suplementação com vitamina D, em pessoas que sofrem de esquizofrenia, pode proporcionar efeitos neuroprotetores agindo como um bloqueio no estresse oxidativo.	Kristina Cieslak et. al. Low Vitamin D levels predict clinical features of schizophrenia. Schizophrenia Research 159 (2014) 543–545.
Hipogonadismo	O objetivo foi investigar se os níveis de testosterona estão associados a níveis séricos de vitamina D e se existe variação sazonal. Este estudo transversal analisou níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, testosterona total (TT) e livre (FT) em 652 homens coreanos com 40 anos de idade.	Uma deficiência de Vitamina D (< 20 ng/ml) foi associada a uma deficiência nos níveis de testosterona total.	Young Jin Tak et. al. Serum 25hydroxyvitamin D levels and testosterone deficiency in middle aged Korean men: a cross sectional study. Asian Journal of Andrology (2015) 17, 324–328.



Legenda: % refletem a prevenção de doenças. % no início e fim dos dados disponíveis. Exemplo: a incidência de câncer de mama é reduzida em 30% quando o nível sérico é 34 ng/mL vs linha de base de 25 ng/mL. Existe uma redução de 83% na incidência quando o nível sérico é de 50 ng/mL vs linha de base de 25 ng/mL. Os x nas barras indicam "extrapolações razoáveis", a partir dos dados, mas estão além de dados existentes.

Referência: GassrootsHealth, 06/1/2012 - www.gassrootshealth.net

Vitamina D

Estudos com Resultados Favoráveis no Emprego da Vitamina D Injetável

	Título do Estudo	Dosagem e Forma de Administração	Conclusão	Referências Científicas
Pós Cirurgia Bariátrica	Tratamento com curta exposição de UVB ou Colecalciferol IM para prevenir hipovitaminose D depois de Bypass gástrico—um teste clínico randomizado	DU de injeção IM de Vitamina D 600.000UI vs exposição a UVB vs controle. Avaliação após 3 e 6 meses.	Neste estudo randomizado, ambas as intervenções, UVB e colecalciferol, como um suplemento para a suplementação oral em pacientes com bypass gástrico, houve aumento dos níveis de 25 [OH] D em relação ao controle. A terapia injetável é mais adequada para a manutenção dos níveis de vitamina D durante o inverno.	Magnus Sundbom; Berit Berne; Hella Hultin . Short-Term UVB Treatment or Intramuscular Cholecalciferol to Prevent Hypovitaminosis D After Gastric Bypass—a Randomized Clinical Trial. Universidade de Uppsala, Uppsala, Suécia. February 2016
Depressão	O efeito de 2 diferentes injeções únicas de alta dose de vitamina D sobre a melhoria da depressão em pacientes deprimidos com deficiência de vitamina D: um ensaio clínico randomizado	DU de injeção IM de Vitamina D 150.000 UI vs 300.000 UI vs placebo. Avaliação após 3 meses.	Os resultados do estudo revelaram que a correção da deficiência de vitamina D melhorou o estado de depressão, e uma única dose de injeção de 300.000 UI de vitamina D foi seguro e mais eficaz do que uma dose de 150.000 UI.	Mozaffari-Khosravi, Hassan; Nabizade, Lale; Yassini-Ardakani, Seyed Mojtaba; Hadinedoushan, Hossein; Barzegar, Kazem MSC. The Effect of 2 Different Single Injections of High Dose of Vitamin D on Improving the Depression in Depressed Patients With Vitamin D Deficiency: A Randomized Clinical Trial. Journal of Clinical Psychopharmacology: Junho 2013 - Volume 33 - Número 3 - p 378-385
Diabetes Tipo 1	Efeito da suplementação de vitamina D3 no controle glicêmico de crianças com Diabetes Mellitus Tipo 1 e Deficiência de vitamina D	DU de injeção IM de Vitamina D 300.000UI. Avaliação após 3 meses.	O estudo demonstrou que o tratamento com vitamina D3 melhora o controle glicêmico em pacientes com diabetes mellitus tipo 1.	Sakineh Mohammadian, Nasrin Fatahi, Hossein Zaeri, MohammadAli Vakili. Effect of Vitamin D3 Supplement in Glycemic Control of Pediatrics with Type 1 Diabetes Mellitus and Vitamin D Deficiency. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2015 Mar, Vol-9(3): SC05-SC07.
Doenças Reumáticas Crônicas (Artrite Reumatóide, Osteoartrite e Fibromialgia)	Status da vitamina D e a eficácia da alta dose IM de colecalciferol na dor músculo esquelética e fadiga matinal em pacientes com doenças reumáticas crônicas	Injeção IM de Vitamina D 200.000UI/mensal por 3 meses	A deficiência de vitamina D são predominantes em pacientes com Fibromialgia e os níveis de 25-OHD séricos mais baixos podem ser associados com dor músculo-esquelética e fadiga pela manhã em doenças reumáticas crônicas. A suplementação IM de vitamina D 200.000 UI a cada 4 semanas por 3 vezes aumenta significativamente os níveis de 25-OHD e pode reduzir a dor e fadiga nos pacientes com doenças reumáticas crônicas.	B.Y. Choi, S.H. Chang, Y.W. Song Vitamin D Status and the Efficacy of High-Dose Intramuscular Cholecalciferol on Musculoskeletal Pain and Morning Fatigue in Patients with Chronic Rheumatic Diseases Ann Rheum Dis 2015;74:307
Esclerose Múltipla	Efeito terapêutico da Vitamina D3 em pacientes com Esclerose Múltipla	Injeção IM de Vitamina D 300.000UI/mensal por 6 meses vs placebo	O estudo demonstrou que a injeção de vitamina D 300.000UI mensalmente em pacientes com esclerose múltipla aumentou os níveis de citocinas anti-inflamatórias (TGF-β1 e IL-10). O aumento da concentração de TGF-β1 e IL-10 após a suplementação de vitamina D sugerem que a vitamina D pode ajudar a prevenir o desenvolvimento da Esclerose Múltipla.	Ghasem Mosayebi, Ali Ghazavi, Keyvan Ghasami, Yahya Jand, and Parviz Kokhaei. Therapeutic Effect of Vitamin D3 in Multiple Sclerosis Patients. Immunological Investigations DOI: 10.3109/08820139. 2011. 573041.
Neuropatia diabética	A vitamina D para o tratamento da neuropatia diabética	DU de injeção IM de Vitamina D 600.000UI Avaliação após 5 meses.	Os pesquisadores concluíram que a administração de 600 000 UI de vitamina D IM resulta em um aumento significativo nos níveis de vitamina D. Esse aumento foi associado a diminuição dos sintomas de dor causado pela neuropatia diabética.	Abdul Basit et. al. Vitamin D for the treatment of painful diabetic neuropathy. BMJ Open Diabetes Research and Care 2016.

Referências Bibliográficas:

1. MAEDA, Sergio Setsuo et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arq Bras Endocrinol Metab [online]. 2014, vol.58, n.5, pp.411-433.
2. 2- Arash Hossein-nezhad, Avrum Spira, Michael F. Holick. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D3 Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. PLOS ONE March 2013 | Volume 8 | Issue 3 | e58725.
3. 3. Xiao Yin et. al. Serum 25(OH)D is inversely associated with metabolic syndrome risk profile among urban middle-aged Chinese population. Nutrition Journal 2012, 11:68. ⁽⁵²⁾



Vitamina C

Antioxidante

Descrição

O ácido ascórbico (vitamina C) é uma vitamina hidrossolúvel, essencial para a síntese de colágeno e reparação de tecidos. Desempenha papel significativo no metabolismo da fenilalanina, tirosina, dos carboidratos, do ferro, na conversão de ácido fólico em ácido folínico, na síntese de lipídeos e proteínas, na resistência às infecções e na respiração celular. Oferece suporte ao sistema imunológico, em virtude da sua propriedade antioxidante, ajudando a neutralizar os radicais livres nas células.

Absorve-se de forma rápida no trato gastrointestinal (jejuno), sua união às proteínas é baixa (25%). Encontra-se presente em plasma e células e as maiores concentrações se apresentam no tecido glandular. Metaboliza-se no fígado e é excretado pelo rim, sendo pouca quantidade sem metabolizar ou como metabólito. A excreção urinária aumenta quando as concentrações no plasma são superiores a 1,4mg/100 ml.

Indicações

- Profilaxia e tratamento da deficiência de vitamina C, que se produz como resultado de uma nutrição inadequada.
- Escorbuto.
- As necessidades de vitamina C aumentam em pacientes submetidos a hemodiálise crônica, doenças gastrointestinais, câncer, úlcera péptica, infecções, lactentes que recebem fórmulas não-enriquecidas.
- O seu uso também tem sido preconizado para aumentar a imunidade e a resistência a infecções e como antioxidante, para a captação de radicais livres.

Reações Adversas: Em dose alta, pode causar dor na região renal, pois o uso prolongado de doses elevadas pode produzir precipitação de cálculos de oxalato no trato urinário. Diarréia, cefaleia, náuseas, vômitos e gastralgias são sintomas que podem aparecer por doses elevadas.

Precauções: Não administrar doses altas durante a gravidez. Antecedentes de formação de cálculos ou gota.

Estudos Científicos

Vitamina C intravenosa e Câncer - Uma revisão sistemática

Heidi Fritz, ND, MA et al. Intravenous Vitamin C and Cancer. A Systematic Review. Dugald Seely, Ottawa Integrative Cancer Centre, 29 Bayswater Ave, Ottawa, Ontario, Canada. publicado em 2014/07/08

Background: Vitamina C intravenosa (IVC) é uma terapia adjuvante controversa para câncer mas amplamente utilizada. Foi realizada uma revisão sistemática de estudos intervencionistas e observacionais em humanos avaliando IVC para uso em pacientes com câncer.

Métodos: Foram pesquisados MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, CINAHL, e Amed desde o início até abril de 2013, estudos em humanos, examinando a segurança, eficácia ou farmacocinética de IVC em pacientes com câncer.

Resultados: De 897 registros, um total de 39 relatórios de 37 estudos foram incluídos: 2 ensaios clínicos randomizados (ECR), 15 ensaios clínicos não controlados, 6 estudos observacionais e 14 relatos de casos. A dosagem variou de 1g até mais do que 200g de ácido ascórbico por infusão, tipicamente administradas 2 a 3 vezes por semana. O IVC não parece aumentar a toxicidade ou interferir com os efeitos antitumorais da terapia com gemcitabine /



erlotinib ou paclitaxel e carboplatina. Com base em 1 ECR e dados de testes clínicos não controlados, IVC pode melhorar o tempo de recaída e possivelmente aumentar a redução da massa do tumor e melhorar a sobrevivência em combinação com quimioterapia. VCI pode melhorar a qualidade de vida, a função física, e toxicidades associadas a quimioterapia, incluindo fadiga, náusea, insônia, constipação, e depressão. Relatos de casos documentam vários casos de regressão do tumor e sobrevida livre de doença a longo prazo, associados com o uso de IVC.

Conclusão: Existe evidência clínica de alta qualidade sobre a segurança e eficácia do IVC. A evidência existente é preliminar e não pode ser considerada conclusiva, mas é sugestivo de um bom perfil de segurança e potencialmente importante atividade antitumoral; No entanto, são necessárias provas mais rigorosas para demonstrar conclusivamente esses efeitos. VCI pode melhorar a qualidade de vida e gravidade dos sintomas dos pacientes com câncer, e vários casos de remissão de câncer têm sido relatados.

Efeito da vitamina C sobre a glicemia, lipídeos séricos e insulina no soro em pacientes com diabetes tipo 2

Afkhami Ardekani-H 1, Shojaoddiny-Ardekani Uma. Effect of vitamin C on blood glucose, serum lipids & serum insulin in type 2 diabetes patients. Indiana J Med Res. Novembro 2007; 126 (5): 471-4.

Objetivo: Como a vitamina C é conhecida por seus efeitos benéficos sobre os lipídios séricos e hemoglobina glicosilada (HbA1c), foi avaliado o efeito de diferentes doses de vitamina C sobre a glicemia, lipídeos séricos e insulina no soro em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2.

Métodos: Um total de 84 pacientes com diabetes tipo 2 do Yazd Diabetes Research Center, Irã, foram incluídos no estudo. Eles receberam aleatoriamente 500 mg ou 1000 mg de vitamina por dia C, durante seis semanas. Glicemia de jejum (FBS), triglicéridos (TG), colesterol total (TC), a lipoproteína de baixa e alta densidade (LDL, HDL), hemoglobina glicada HbA (1c) e de insulina no soro foram medidos antes e depois do consumo de vitamina C e os resultados foram analisados.

Resultados: Uma diminuição significativa na FBS, TG, LDL, HbA1c e insulina sérica foi observada no grupo suplementado com 1000 mg de vitamina C. A dose de 500 mg de vitamina C, no entanto, não produziu qualquer alteração significativa em nenhum dos parâmetros estudados.

Conclusão: O consumo diário de 1000mg de Vitamina C suplementar pode ser benéfico na redução de glicose e os lipídios no sangue de pacientes com diabetes 2 e assim reduzir o risco de complicações.

Referências bibliográficas

- BATISTUZZO, José Antônio de Oliveira. Formulário Médico Farmacêutico. 3ª ed. São Paulo: Pharmabooks, 2006.
- P.R. Vade-mécum 2004/2005
- Fuchs FD, Wannmacher L. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A.; 2010.
- Klasco RK (Ed): DrugPoint®. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA.

Metilcobalamina

**Manutenção da
função cerebral**

**Promotora da
longevidade celular**

**Protetora
cardiovascular**



Forma ativa da vitamina B12, mais biodisponível e melhor absorvida que a cianocobalamina, visto que não há necessidade de conversão pelo organismo, sendo retida de maneira mais eficaz pelo fígado e outros tecidos. Atua como cofator para a síntese da metionina, através da conversão de homocisteína em metionina, reduzindo portanto os níveis de homocisteína no sangue. A Metilcobalamina atua como doadora de grupos metil e participa na síntese de SAME (S-adenosilmetionina) - nutriente que tem a propriedade de aumentar o ânimo, a disposição e o humor. SAME é produzido a partir do aminoácido metionina e do ATP, é um doador de grupos metil, envolvido na produção de importantes compostos no organismo

Deficiência de Metilcobalamina

Os estados carenciais são muito comuns, deficiências de Vitamina B12 imitam vários estágios de doença de origem neurológica, psicológica e cardiovascular, além de causarem anemia. A cianocobalamina (forma mais comum de Vitamina B12) é convertida pelo fígado em Metilcobalamina, mas em quantidades insignificantes e sem efeitos terapêuticos significativos. A deficiência de Vitamina B12 é causada por uma diversidade de fatores, dentre os quais incluímos a baixa acidez gástrica (comum em pessoas idosas), uso de bloqueadores da acidez gástrica, uso excessivo de laxantes, falta de fator intrínseco, deficiente absorção a nível intestinal, falta de cálcio, toxicidade por metais pesados ou excessiva degradação da própria Vitamina B12. Cientistas japoneses avançaram estudos conclusivos sobre a importância da Metilcobalamina na proteção contra as doenças neurológicas que incluem Doença de Parkinson, neuropatias periféricas, Doença de Alzheimer, distrofia muscular,

entre outras. Alguns estudos publicados mostram que grandes doses de Metilcobalamina, são necessárias para regenerar os neurônios, bem como a bainha de mielina dos nervos. A Metilcobalamina é importante pois sendo a forma ativa da Vitamina B12, difere da cianocobalamina pelo fato de que não necessita ser convertida em Metilcobalamina no fígado, visto que já se apresenta pronta para ser utilizada pelo nosso organismo, resultando em quantidade muito maiores a serem absorvidas, quantidades estas que nosso organismo requer para corrigir defeitos neurológicos e proteger-nos contra o envelhecimento.

Os benefícios da suplementação da Metilcobalamina incluem:

- Redução da homocisteína. A homocisteína elevada tem sido associada ao aumento do risco de doenças cardiovasculares.
- Melhora dos sintomas de depressão
- Elevação do humor
- Suporte na regulação do sistema imune
- Reparação de bainha de mielina
- Reverte danos nos nervos e promove a regeneração das células nervosas
- Aumento da função metabólica
- Suporte na saúde dos glóbulos vermelhos
- Protege contra doenças neurológicas e do envelhecimento
- Suporte no tratamento do autismo
- Produção de energia (conversão de malonato de metila para o ácido succínico, intermediário no ciclo de Krebs)

A eficácia e segurança de injeções intramusculares de Metilcobalamina em pacientes com dor lombar crônica inespecífica: um estudo controlado randomizado

Chiu CK1, Low TH, Tey YS, Singh VA, Shong HK. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *Singapore Med J.* dez 2011; 52 (12): 868-873.

Objetivo: O objetivo deste estudo foi determinar a eficácia e segurança da Metilcobalamina intramuscular no tratamento da dor lombar crônica inespecífica.

Método: Em um estudo randomizado controlado por placebo, participaram 60 pacientes divididos em 2 grupos: 33 receberam injeções intramusculares com 500 mcg de Metilcobalamina, 3 vezes por semana, durante duas semanas, e 27 receberam injeções de placebo. Os pacientes foram avaliados e acompanhados por dois meses.

Resultados: Houve uma melhora significativa no Índice de Incapacidade Oswestry (ODI) e Escala Visual Análoga (VAS) no grupo Metilcobalamina, em comparação com o grupo placebo. As únicas reações adversas tais como, dor e hematoma nos locais da injeção foram relatados por alguns pacientes.

Conclusão: Metilcobalamina intramuscular é um método eficaz e seguro de tratamento para pacientes com dor lombar tanto isoladamente ou em combinação com outras formas de tratamento.

Estudo controlado randomizado de injeção de Metilcobalamina na neuralgia herpética subaguda

Xu G, Lv ZW, Feng Y, Tang WZ, Xu GX. *Dor Med.* A single-center randomized controlled trial of local methylcobalamin injection for subacute herpetic neuralgia 2013 Jun; 14 (6): 884-94. doi: 10,1111 / pme.12081. Epub 2013 08 de abril.

Objetivo: Este estudo explorou a eficácia da injeção de Metilcobalamina para aliviar a dor e melhorar a qualidade de vida dos indivíduos com neuralgia herpética subaguda.

Métodos: Noventa e oito indivíduos (idade, ≥ 50 anos) com dor unilateral dermatômico ≥ 4 relacionadas com herpes zoster no tronco com duração de 30 dias após o início do exantema foram inscritos. Os indivíduos foram randomizados para receber injeção local de Metilcobalamina ($n = 33$), por via oral Metilcobalamina ($N = 33$), ou lidocaína a 1,0% por injeção via subcutânea ($n = 32$) durante 4 semanas. Pior intensidade da dor, impressão global de mudança, dor espontânea contínua, dor paroxística, alodinia, parestesia, interferência nas atividades diárias, e qualidade de vida foram avaliados após o período de tratamento de 28 dias.

Resultados: Houve uma melhora significativa na dor de uma maneira geral no grupo que recebeu Metilcobalamina injetável em relação aos outros grupos. Embora ambos os outros grupos mostraram uma resposta significativa após o tratamento durante 14 dias em comparação com a linha de base, a Metilcobalamina por via oral não forneceu qualquer alívio da dor significativamente.

Comprometimento cognitivo e vitamina B12: uma revisão

Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *International Psychogeriatrics* (2012), 24:4, 541–556.

Objetivo: Esta revisão examina a associação entre baixos níveis de vitamina B12, doença neurodegenerativa e comprometimento cognitivo. O impacto potencial de comorbidades e medicamentos associados a distúrbios de vitamina B12 também foram investigados. Além disso, foram analisadas as evidências para saber se a terapia de vitamina B12 é eficaz para comprometimento cognitivo e demência.

Métodos: Uma busca sistemática da literatura identificou 43 estudos que investigaram a associação de vitamina B12 e comprometimento cognitivo ou demência. Dezessete estudos relatados sobre a eficácia da terapia de vitamina B12 para estas condições.

Resultados: Os níveis de vitamina B12 abaixo do normal (<250 pmol / G) estão associados com a doença de Alzheimer, demência vascular e doença de Parkinson. Vegetarianismo e uso de Metformina podem contribuir para níveis de vitamina B12 menores e podem aumentar de forma independente o risco de comprometimento cognitivo. A deficiência de vitamina B12 (<150 pmol / L) está associada com comprometimento cognitivo. Os suplementos de vitamina B12 administrados por via oral ou parentérica na dose mais elevada (1 mg por dia) foram eficazes na correção desta deficiência bioquímica e melhorou a cognição apenas em pacientes com deficiência de vitamina B12 pré-existent (os níveis séricos de vitamina B12 <150 pmol / L de soro ou níveis de homocisteína $> 19,9$ $\mu\text{mol/L}$).

Conclusão: Os níveis séricos de vitamina B12 baixos estão associados com doenças neurodegenerativas e comprometimento cognitivo. Existe um pequeno subconjunto de formas de demência que é reversível com a terapia de vitamina B12. Terapia de vitamina B12 não melhora a cognição em pacientes sem deficiência pré-existente.

Referências Bibliográficas

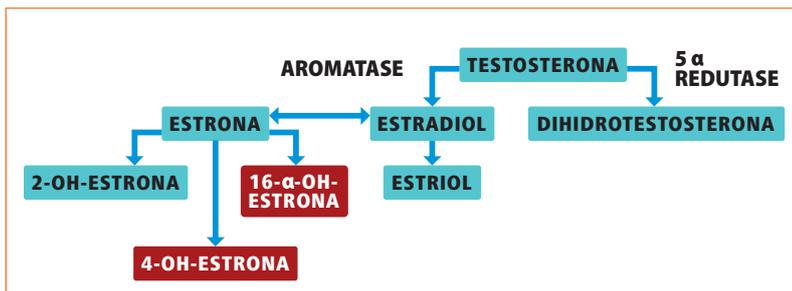
1. FAIRBANKS, V. F.; KLEE, G. G. Aspectos bioquímicos da hematologia. In: BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. Tietz: fundamentos de química clínica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 1998. Cap. 36, p.699-703.
2. GILLHAM, B.; PAPACHRISTODOULOU, D. K.; THOMAS, J. H. Wills': biochemical basis of medicine. 3. ed. Oxford: Reed Educational and Professional Publishing Ltd, 1997. Cap. 22, p. 196-202.
3. HERRMANN, W. et al. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. *Clin Chem Lab Med*, v. 41, n. 11, p. 1478-88, 2003.
4. HERRMANN, W. et al. Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians. *Am J Clin Nutr*, v. 78, n. 1, p. 131-6, 2003.
5. HERRMANN, W.; GEISEL, J. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B-12 status. *Clin Chim Acta*, v. 326, n. 1-2, p. 4759, 2002.
6. ZAGO, M. A.; MALVEZZI, M. Deficiência de vitamina B12 e de folatos: anemias megaloblásticas. In: FALCÃO, R. P.; PASQUINI, R. Hematologia: fundamentos e prática. São Paulo: Atheneu, 2001. Cap. 21, p. 195-210.
7. KLEE, G. G. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem*, v. 46, n. 8 (pt2), p. 1277-83, 2000.
8. WEIR D, Scott J. Vitamin B12 "Cobalamin." In: Maurice E. Shils, ed. *Modern nutrition in health and disease*, 9th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1999:447-458.

Anastrozol

Descrição: Anastrozol é um inibidor seletivo não-esteroidal da aromatase, diminui a concentração sérica de estradiol sem afetar os níveis de corticosteróides ou de aldosterona. Sua absorção é rápida e a concentração plasmática máxima aparece 2 horas depois de sua administração por via oral em jejum. Seu tempo de meia vida é de 50 horas.

Precauções: Não é recomendado o uso em crianças. Deve-se avaliar o risco/ benefício em pacientes com insuficiência hepática ou renal severa.

Contra indicações: O uso de Anastrozol é contra indicado durante a gestação ou lactação.



▪ Fonte: Adaptada de <http://www.dr.lindagedeon.com/hormone-cascade.html>

Indicação: É usado para o tratamento do câncer de mama inicial em mulheres na pós menopausa e no tratamento do câncer de mama avançado.

“Off label”: Anastrozol foi testado para reduzir estradiol em homens. Conforme estudos científicos, pode ser usado no tratamento de infertilidade masculina e na melhora da resistência à insulina, e também promover o aumento de testosterona em homens mais velhos.

Reações adversas: Os efeitos adversos mais frequentes com o uso do Anastrozol são alterações gastrointestinais, como anorexia, náuseas, vômitos e diarreias. Podem ocorrer sonolência, cefaleias, erupções cutâneas, secura vaginal.

Estudos Científicos

Inibidor de Aromatase reduz a sensibilidade à insulina em homens saudáveis

Gibb FW, Homer NZ, Faqehi AM, Upreti R, Livingstone DE, McInnes KJ, Andrew R, Walker BR. J Aromatase Inhibition Reduces Insulin Sensitivity in Healthy Men. Clin Endocrinol Metab 2016 maio; 101 (5): 2040-2046.

Objetivo: Investigar a hipótese de que a enzima que catalisa a conversão de androgênios em estrogênios está associada com a resistência à insulina em homens.

Métodos: Foi feito um estudo duplo-cego, randomizado, controlado, cruzado. Dezesete voluntários saudáveis do sexo masculino (18-50 anos) participaram do estudo. A intervenção incluiu Anastrozol oral (1 mg / dia) e placebo, por 6 semanas.

Resultados: A terapia com Anastrozol resultou em supressão de estradiol significativa ($59,9 \pm 3,6$ vs $102,0 \pm 5,7$ pmol / L, $P = <0,001$) e uma elevação mais modesta do total de Testosterona ($25,8 \pm 1,2$ vs $21,4 \pm 0,7$ nmol / L, $P = 0,003$). Taxa de infusão de glicose, durante a infusão de insulina em baixa dose, foi mais baixa depois da administração de anastrozol ($12,16 \pm 1,33$ vs $1,55 \pm 14,15$ nmol / kg · min, $P = 0,024$). Não foram observadas diferenças na produção hepática de glicose ou taxa de lipólise.



Conclusão: A inibição de aromatase reduz a sensibilidade à insulina, em relação a eliminação de glucose periférica, em homens saudáveis.

Efeitos da inibição de aromatase em homens idosos com baixos níveis de testosterona

Leder BZ 1, Rohrer JL, Rubin SD, Gallo J, Longcope C. Effects of aromatase inhibition in elderly men with low or borderline-low serum testosterone levels. J Clin Endocrinol Metab 2004 Mar; 89 (3): 1174-1180.

Objetivo: Foi investigada a capacidade do inibidor de aromatase, Anastrozol administrado por via oral, em aumentar a produção endógena de testosterona.

Métodos: 37 homens idosos (idade 62-74 anos) com níveis de testosterona inferiores a 350 ng / dL. Os pacientes foram randomizados de forma duplo-cego aos regimes orais de 12 semanas seguintes: Grupo 1: anastrozol 1 mg por dia (n = 12); grupo 2: anastrozol 1 mg duas vezes por semana (n = 11); e Grupo 3: placebo diariamente (n = 14). Os níveis hormonais, qualidade de vida (MOS Short-Form Health Survey), a função sexual (Índice Internacional de Função Erétil), severidade de hiperplasia prostática benigna (American Urological Association Índice Symptom Score), antígeno específico da próstata e as medidas de segurança foram comparados entre os grupos.

Resultados: Testosterona biodisponível aumentou de 99 +/- 31 para 207 +/- 65 ng / dl no grupo 1 e de 115 +/- 37 para 178 +/- 55 ng / dl no grupo 2. Testosterona Total aumentou de 343 +/- 61 para 572 +/- 139 ng / dl no grupo 1 e de 397 +/- 106 para 520 +/- 91 ng / dl no grupo 2. Níveis de estradiol diminuíram de 26 +/- 8 para 17 +/- 6 pg / ml no grupo 1 e de 27 +/- 8 para 17 +/- 5 pg / ml no grupo 2). Os níveis LH aumentaram de 5,1 +/- 4,8 para 7,9 +/- 6,5 U / L e de 4,1 +/- 1,6 para 7,2 +/- 2,8 U / L nos grupos 1 e 2, respectivamente. Níveis de antígeno específico da próstata aumentou somente no grupo 2 (1,7 +/- 1,0 para 2,2 +/- 1,5 ng / ml).

Conclusão: Estes dados demonstram que a inibição da aromatase aumenta os níveis de testosterona biodisponível e total para uma escala normal em homens mais velhos com hipogonadismo leve. Níveis de estradiol no soro diminuíram modestamente, em ambos os grupos, mas permaneceram dentro da faixa normal para o sexo masculino.

Anastrozol para a prevenção de câncer de mama em mulheres pós-menopausadas com alto risco (IBIS-II): estudo duplo-cego internacional, controlado por placebo, randomizado

Cuzick J, Sestak I, Forbes JF, Dowsett M, Knox J, Cawthorn S, Saunders C, Roche N, Mansel RE, von Minckwitz G, Bonanni B, Palva T, Howell A; Anastrozole for prevention of breast cancer in high-risk postmenopausal women (IBIS-II): an international, double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 2014 22 de março; 383 (9922): 1041-8. doi: 10.1016 / S0140-6736 (13) 62292-8. Epub 2013 12 de dezembro.

Objetivo: Os inibidores de aromatase efetivamente impedem a recorrência do câncer de mama e desenvolvimento de novos tumores em mulheres pós-menopausadas. Foram avaliadas a eficácia e segurança do anastrozol, inibidor da aromatase, para a prevenção do

câncer de mama em mulheres na pós-menopausa que estão em alto risco da doença.

Métodos: Entre fevereiro de 2003 e janeiro de 2012, foram recrutadas mulheres na pós-menopausa com idade entre 40-70 anos de 18 países em um estudo duplo-cego internacional, randomizado controlado com placebo. Para serem elegíveis, as mulheres tinham de ter um risco aumentado de câncer de mama (julgados com base em critérios específicos). As mulheres elegíveis foram distribuídos aleatoriamente para receber 1 mg de anastrozol por via oral ou placebo correspondente a cada dia, durante 5 anos. 1920 mulheres foram distribuídos aleatoriamente para receber anastrozol e 1944 com o placebo.

Resultados: Após um seguimento médio de 5 anos, 40 mulheres no grupo de anastrozol (2%) e 85 no grupo placebo (4%) tinham desenvolvido câncer de mama. A incidência cumulativa prevista de todos os cânceres de mama depois de 7 anos foi de 5-6% no grupo de placebo e 2-8% no grupo de anastrozol.

Conclusão: Anastrozol reduz eficazmente incidência de câncer de mama em mulheres pós-menopausadas em alto risco. Esta descoberta, juntamente com o fato de a maioria dos efeitos colaterais associados com a privação de estrogênio não estavam relacionados com o tratamento, proporciona apoio para a utilização de anastrozol em mulheres pós-menopausadas em risco elevado de câncer de mama.

Os inibidores de aromatase para a infertilidade masculina

Schlegel PN 1. Aromatase inhibitors for male infertility. Fertil Steril. 2012 Dec; 98 (6): 1359-1362. doi: 10.1016 / j.fertnstert.2012.10.023. Epub 2012 25 de outubro.

Alguns homens com produção severamente defeituosa de esperma normalmente têm atividade da aromatase em excesso, refletido por baixos níveis de testosterona no soro e os níveis de estradiol relativamente elevados. Os inibidores de aromatase podem aumentar os níveis de produção de testosterona endógena e testosterona sérica. O tratamento de homens inférteis com os inibidores de aromatase: testolactona, anastrozol, letrozol tem sido associado com o aumento da produção de esperma e de retorno de esperma para a ejaculação em homens com azoospermia não-obstrutiva. Uso de inibidores da aromatase: anastrozol (1 mg / dia) e o letrozol (2,5 mg / dia) representam utilização off-label destes agentes para a espermatogênese prejudicada em homens com a atividade da aromatase em excesso. Efeitos secundários têm sido raramente relatados.

Referências bibliográficas

- SWEETMAN, S.C; et al; MARTINDALE – Guia Completo de Consulta farmacoterapêutica. Barcelona. 2ª Ed. 2005.
- <http://www.bulas.med.br/bula/172897/anastrozol.htm> - Acesso em 10/12/2013

Testosterona

Hormônio Esteróide

Descrição

A testosterona é um hormônio esteróide sexual encontrado em homens e mulheres.

Nos homens, a testosterona é produzida principalmente pelas células de Leydig nos testículos, quando estimuladas pelo hormônio luteinizante (LH). Ela age estimulando a espermatogênese, promove a maturação física e funcional dos espermatozoides, mantém órgãos auxiliares do trato reprodutivo masculino, desenvolvimento das características sexuais secundárias, estimula o crescimento e metabolismo por todo o corpo e influencia o desenvolvimento do cérebro, estimulando comportamentos e impulsos sexuais. Em média, os homens produzem cerca de vinte vezes a mais da quantidade de testosterona do que as mulheres.

Nas mulheres, a testosterona é produzida pelos ovários (25%), pelas glândulas suprarrenais (25%) e através da conversão periférica a partir da androstenediona (50%). Responsável pela manutenção da libido e o bem-estar geral. A testosterona exerce um mecanismo de feedback negativo sobre a liberação pituitária do hormônio LH e folículo-estimulante (FSH). A testosterona pode ser adicionalmente convertida em di-hidrotestosterona ou estradiol dependendo do tecido.

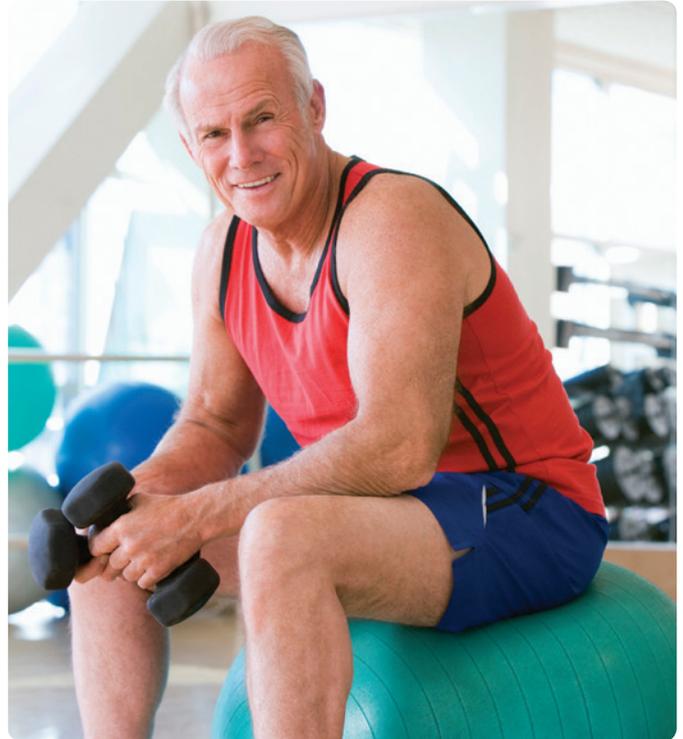
Mecanismo de ação

Os efeitos desse hormônio são exercidos em duas formas principais:

- A testosterona pode ativar o receptor de andrógeno diretamente ou após a conversão para a 5 α -di-hidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 α -redutase.
- A testosterona também pode ser convertida em estradiol através da enzima aromatase.

Uma vez sintetizada, a testosterona é segregada para o sangue e transportada para as células alvo. A maior parte da testosterona é transportada ligada a uma proteína específica de plasma chamada globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG). O restante é denominado testosterona livre. A testosterona livre é transportada para o citoplasma das células, e pode se ligar ao receptor de androgênio, ou podem ser reduzidos em 5 α -di-hidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 α -redutase. Uma vez ligado ao receptor de andrógeno, a testosterona ou a DHT forma um complexo que sofre uma mudança estrutural. Este complexo, em seguida, move-se para o núcleo da célula e liga-se a sequências nucleotídicas específicas do DNA que são denominados elementos de resposta hormonal. Esta ligação provoca alterações na transcrição de várias proteínas mediadas por genes específicos, que produz os efeitos androgênicos das células.

Com o envelhecimento, os níveis de testosterona no homem caem, levando a uma condição chamada de andropausa, o declínio desses níveis está associado com o aumento do risco de de-



envolvimento de osteoporose, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2, entre outras doenças relacionadas com o envelhecimento.

Via de Eliminação

Cerca de 90% de uma dose de testosterona por via intramuscular é excretado na urina como conjugados de ácido glucurônico e ácido sulfúrico da testosterona e seus metabólitos; cerca de 6% da dose é excretada nas fezes, principalmente na forma não conjugada.

Indicação

Para homens na terapia de reposição de testosterona nos casos de hipogonadismo masculino primário ou secundário.

A reposição androgênica em homens está indicada quando a presença de sintomas sugestivos de deficiência androgênica for acompanhada de níveis séricos de testosterona total abaixo de 300ng/dL e níveis de testosterona livre abaixo de 6,5ng/dL.

Nas mulheres, os androgênios declinam lenta e progressivamente ao longo do período reprodutivo. O estado de deficiência androgênica se manifesta insidiosamente, por diminuição da função sexual, bem-estar, energia, fadiga, emagrecimento, instabilidade vasomotora, alterações na composição corporal e perda de massa óssea.

Benefícios potenciais da terapia de reposição androgênica masculina

- Restauração da massa óssea, força muscular e composição corporal: A reposição com testosterona é capaz de aumentar a

massa magra e a força muscular dos membros inferiores e reduzir a massa gorda em homens hipogonádicos jovens e idosos.

- Restauração da libido e função sexual: A reposição hormonal aumenta a libido e a excitação sexual em homens idosos e melhora a disfunção erétil. A testosterona ainda aumenta o fluxo arterial peniano e melhora a resposta aos inibidores da fosfodiesterase tipo 5 no corpo cavernoso humano.
- Melhora do humor, da qualidade de vida e das funções cognitivas: A prevalência dos sintomas depressivos aumenta com a idade em adultos idosos, bem como a diminuição dos níveis de testosterona livre. Os sintomas depressivos estão inversamente associados aos níveis de testosterona livre em homens idosos e a reposição androgênica resulta em melhora do humor e do bem-estar desses indivíduos.

Efeitos adversos

Nas mulheres, são de incidência mais frequente: acne, hipertrofia do clitóris, alopecia, rouquidão ou voz grave, alterações do ciclo menstrual. Em homens: ereção frequente, sensibilização das mamas, irritabilidade vesical. Em ambos os sexos: confusão, dispneia, enjoos, cefaleias contínuas, cansaço não habitual, edema, hemorragias não habituais, colúria, acolia e anorexia.

Estudos Científicos

Terapia de Reposição de Testosterona melhora a saúde relacionada com qualidade de vida nos homens diagnosticados com hipogonadismo de início tardio

Almehmadi Y¹, Yassin AA², Nettleship JE³, Saad F⁴.
Testosterone replacement therapy improves the health-related quality of life of men diagnosed with late-onset hypogonadism.

• Arab J Urol 2016 Mar; 14 (1): 31-6. doi: 10.1016 / j.aju.2015.10.002. Epub 2015 27 de novembro.

Objetivos: Para testar a hipótese de que a terapia de reposição de testosterona (TRT) melhora a longo prazo a saúde relacionada a qualidade de vida de homens com hipogonadismo de início tardio (HIT), estudos têm mostrado que os níveis sub-fisiológicos de testosterona têm um impacto negativo em características psicológicas (por exemplo, o humor, a vitalidade, a libido e interesse sexual) e físicas (por exemplo, função erétil e força física), os quais contribuem para uma sensação de bem-estar.

Métodos: Ao todo, 261 pacientes diagnosticados com HIT (idade de 58 anos) foram tratados com testosterona intramuscular por até 5 anos. Indicadores de qualidade de saúde e a porcentagem de pacientes reportando dor articular e muscular foram medidos no início e em cada visita. Os resultados foram então plotados ao longo do tempo em paralelo com média de níveis de testosterona total (TT).

Resultados: Ambos os escores médios para qualidade de vida melhoraram significativamente nos primeiros 3 meses e a média

de pontuação e níveis TT aumentaram nos primeiros 3 meses. Todos os parâmetros continuaram a melhorar ao longo do estudo. A porcentagem de doentes que reportaram tanto dor articular como muscular diminuíram durante TRT.

Conclusões: Esta análise prospectiva, observacional e longitudinal mostra uma clara melhoria em ambas as características físicas e psicológicas como fisiológicas quando níveis de testosterona são alcançados e mantidos, contribuindo para uma melhora na qualidade de vida em homens com HIT diagnosticada.

IPASS: um estudo sobre a tolerabilidade e eficácia da testosterona (undecanoato) injetável para o tratamento de hipogonadismo masculino numa amostra de 1.438 homens no mundo inteiro

Zitzmann M, Mattern Um, Hanisch J, Gooren G, Jones H, Maggi M. IPASS: a study on the tolerability and effectiveness of injectable testosteroneundecanoate for the treatment of male hypogonadism in a worldwide sample of 1,438 men. J Sex Med 2013 Feb;

Objetivos: Avaliação da segurança e eficácia da Testosterona (undecanoato) injetável (TU) em homens com hipogonadismo na prática clínica diária.

Métodos: Uma estudo internacional observacional, prospectivo, em 23 países. Os pacientes receberam até cinco injeções de Testosterona (TU) durante 9-12 meses. Os parâmetros da função erétil, libido, vigor / vitalidade, humor e capacidade de concentração foram avaliados por entrevistas com médicos usando itens e escalas Likert de cinco pontos. Parâmetros físicos e circulatórios, bem como hematócrito, níveis de antígeno específico da próstata (PSA), controle de glicose e o perfil lipídico.

Resultados: Dos 1.493 homens com hipogonadismo inscritos, 1.438 (com idade de 49,2 ± 13,9 anos) tendo recebido 6.333 injeções foram analisados. Escores de funções mentais e psicossociais (libido, vigor, humor global e capacidade de concentração) melhoraram significativamente, enquanto a circunferência média da cintura diminuiu de 100 para 96 cm. Parâmetros da pressão arterial e perfil lipídico foram alterados de forma favorável e significativa. Depois de quatro intervalos de injeção de TU, o percentual de pacientes com "baixos" ou muito baixos" níveis de desejo sexual / libido diminuiu de 64% no início para 10%; disfunção erétil moderada, grave ou muito grave diminuiu de 67% para 19%. Na última observação, 89% dos pacientes estavam "satisfeitos" ou "muito satisfeitos" com a terapia TU. Eventos adversos e reações adversas a medicamentos (RAM) ocorreu em 12% e 6% dos doentes, respectivamente, principalmente ligeira a moderada. As reações adversas mais comuns foram aumento no hematócrito, aumento da PSA, e dor no local da injeção (todas <1%). Não foi observado nenhum caso de câncer de próstata.

Conclusão: Nesta maior amostra mundial de homens com hipogonadismo, Testosterona injetável (TU) de longa ação foi eficaz e bem tolerada.

Referências bibliográficas

- Bu B Yeap. Testosterone and ill-health in aging men. Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism. February 2009 vol 5 no 2.
- www.drugbank.ca/drugs/DB00624
- www.news-medical.net/health/Testosterone-Mechanism.aspx
- Projeto Diretrizes. Hipogonadismo Masculino Tardio (Andropausa): Tratamento. 14 de julho de 2004. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
- Projeto Diretrizes. Terapêutica Androgênica Feminina. 10 de outubro de 2011. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria.



fiale

LABORATÓRIO DE ESTÉREIS E INJETÁVEIS

Rua João Bettega, 1865, Portão
81070-001 - Curitiba / Paraná / Brasil

Fone: 55 41 3090-1616

www.fiale.com.br

