

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.



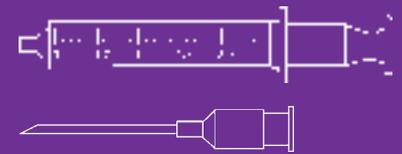
Diferenciais

- 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



Ibutamoren (MK-0677)

Descrição:

Ibutamoren é um peptídeo mimético do hormônio liberador de GH e também aumenta os níveis de IGF (fator de crescimento semelhante à insulina 1). É um secretagogo que tem como finalidade estimular a glândula pituitária a produzir hormônios de crescimento. Não é capaz de fazer supressão hormonal e nem afeta negativamente o nível de testosterona, sendo uma nova alternativa a estes esteroides anabolizantes. Ibutamoren é frequentemente usado como uma excelente substância anabólica, pois impulsiona naturalmente a liberação do hormônio do crescimento e tem ação prolongada em relação a outras classes de peptídeos, podendo ser administrado apenas uma vez ao dia sem apresentar efeitos adversos, como mostrou um estudo acompanhando pacientes homens e mulheres em uso de Ibutamoren 25mg/dia por até 12 meses. Aumenta a massa muscular, além de melhorar a saúde metabólica, força, longevidade, densidade óssea e capacidade cognitiva.

Em comparação aos outros estimuladores do hormônio de crescimento, Ibutamoren aumenta tanto os níveis de GH quanto IGF-1 (em até 89%). O IGF-1 (Insulin Growth Factor 1 ou Fator de crescimento Insulina-1) é um hormônio sintetizado principalmente pelo fígado, mas também por células ósseas e musculares. Sua produção é estimulada pelo GH e suas principais funções são aumentar a síntese de proteínas, diminuir os níveis de gordura corporal e reduzir as taxas de glicose sanguínea.

Benefícios do GH e IGF-1: O IGF-1 é um dos hormônios responsáveis por aumentar a musculatura, promove hipertrofia (aumento o tamanho das fibras musculares) e também promove hiperplasia (aumento do número de fibras musculares). Níveis adequados do GH melhoram a oxidação lipídica, ou seja, a utilização dos estoques de gordura como fonte de energia para o metabolismo. Outros benefícios do GH incluem fortalecimento ósseo, melhora da qualidade do sono, mais disposição, energia e aumento da libido.

O GH não é androgênico e não causa aromatização como acontece com a testosterona, sendo assim, os benefícios da utilização do GH são considerados melhores que a testosterona e seus derivados para a obtenção de massa muscular.

Indicações:

- Auxílio na construção muscular
- Evita o catabolismo
- Melhora qualidade do sono
- Aumento da densidade óssea
- Aumento dos níveis de GH e IGF-1
- Aumenta a regeneração tecidual

Ibutamoren x Esteróides Anabolizantes: Ibutamoren promove o anabolismo sem resultar em propriedades androgênicas. Esteroides androgênicos, promovem o anabolismo com um aumento androgênico através do uso de suplementação com hormônios sintéticos, resultando em ganhos musculares. Esses esteroides estão intimamente associados às características masculinas. Um ambiente androgênico é responsável pelos efeitos colaterais comumente associados com os esteroides anabolizantes, como acne, calvície, ginecomastia e alterações de humor.

O Ibutamoren, por ser um secretagogo de GH, promove feedback positivo, estimulando diretamente os receptores, promovendo a produção natural do hormônio de crescimento. Ou seja, seu corpo está promovendo seu próprio hormônio de crescimento e em quantidades muito maiores que o normal.

Mecanismo de Ação:

O mecanismo de ação mais bem compreendido do Ibutamoren está relacionado às suas propriedades anabólicas da construção muscular. Ibutamoren promove um aumento da secreção do hormônio do crescimento (GH) e aumenta o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1).

Sendo seu principal objetivo, a ligação da Grelina à um dos GHSR (Receptor da Grelina) no cérebro, a qual é necessário para a sinalização da estimulação da liberação de hormônios de crescimento. Ibutamoren atua estimulando a liberação do GHRH, um hormônio responsável pela liberação do GH. Ao ser liberado, o GHRH exponencialmente, aumenta a sinalização nos somatotróficos da glândula pituitária anterior e paralelamente reduz a liberação de somatostatina.

A somatostatina é um hormônio proteico produzido pelas células do pâncreas e intervém indiretamente na regulação da glicemia e modula a secreção de insulina e glucagon. É secretada pelo hipotálamo e atua inibindo a secreção do GH. Impedindo a liberação da somatostatina MK-677 resulta em maior liberação do GH.

Contraindicações:

Contraindicado para pessoas diabéticas pois pode reduzir a sensibilidade à insulina.

Efeitos Colaterais:

Aumento do apetite, dores musculares, edema leve e transitório dos membros inferiores, alteração do humor, resistência à insulina.

Tempo de Meia-Vida:

O tempo de meia vida do Ibutamoren é de 24 horas, logo, sua administração se faz necessária uma vez ao dia, preferencialmente em jejum.

Estudo em Humanos

Composição Corporal

O Ibutamoren tem sido utilizado em homens obesos saudáveis por períodos mais longos que os GHRPs. Um estudo randomizado, duplo-cego, paralelo, controlado por placebo, com dois meses de duração, com 24 homens, mostrou um aumento de 3 kg na massa livre de gordura no grupo Ibutamoren em comparação com o placebo ($P < 0,01$).

Nass et al², em um ensaio clínico cruzado modificado, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo e modificado por 65 pacientes idosos saudáveis, descobriram que o Ibutamoren diário aumentou os níveis de GH e IGF-1 em relação aos adultos jovens saudáveis, sem sérios problemas de saúde e efeitos adversos. A massa livre de gordura aumentou 1,1 kg (IC 95% = 0,7-1,5) no grupo Ibutamoren, em contraste com uma diminuição de -0,5 kg (-1,1 a 0,2) nos controles ($P < 0,001$). Além disso, o colesterol de lipoproteína de baixa densidade diminuiu -5,4 mg/dL (-10,4 a -0,4) no grupo Ibutamoren ($P = 0,026$), sem diferenças no total ou observado lipoproteína de alta densidade.

Qualidade do Sono

Ibutamoren tem efeitos ainda mais profundos no sono em comparação a outros secretagogos de GH. Em um estudo cruzado de oito homens jovens de 18 a 30 anos e seis homens de 65 a 71 anos tratados com Ibutamoren, um aumento de 50% na duração do sono no estágio 4 e um aumento superior a 20% no movimento rápido dos olhos, a duração do sono foi observada na coorte jovem em comparação com o placebo ($P < 0,05$). Em homens mais velhos, observou-se um aumento de 50% no sono rápido por movimento ocular ($P < 0,05$) e uma diminuição na latência do movimento rápido dos olhos ($P < 0,02$). Os dois grupos tam-

bém mostraram diminuições no desvio da duração normal do sono ($P < 0,03$ para cada grupo).

Segurança de uso

Em três estudos clínicos randomizados, de duas a nove semanas, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, que examinaram os efeitos do Ibutamoren nos níveis séricos de IGF-1 e marcadores de remodelação óssea em 187 idosos, o tratamento foi bem tolerado. Efeitos adversos relacionados observados em pacientes em uso de Ibutamoren: nos três ensaios, apenas dois indivíduos em uso de Ibutamoren interromperam o tratamento por um efeito adverso relacionado a uso de drogas.

Um dos estudos mais longos que relataram o uso do GHS foi um estudo cruzado, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, de 2 anos, de Ibutamoren e placebo em 65 idosos saudáveis por Nass et al. O único efeito adverso que ocorreu com mais frequência no grupo de tratamento foi o aumento do apetite, que foi relatado em 29 de 43 indivíduos (67%) em Ibutamoren e em 8 de 22 indivíduos (36%) em placebo ($P = 0,02$).



Estudo multicêntrico, duplo-cego, 563 pacientes com doença de Alzheimer leve a moderada foram randomizados para receber Ibutamoren ou placebo diariamente por 12 meses, com taxas clínicas graves de efeitos adversos relacionadas a medicamentos que eram comparáveis entre os grupos.

Efeitos adversos que levaram à interrupção do tratamento em estudo, mas não ao abandono do estudo, ocorreram em 32 pacientes (11,3%) em uso de Ibutamoren e em 29 (10,4%) em placebo ($P = 0,787$). Menos mortes de pacientes foram observadas no grupo Ibutamoren e nenhuma foi atribuída a ele.

Referências Bibliográficas

- J. Svensson, L. Lonn, J.O. Jansson, et al. Two-month treatment of obese subjects with the oral growth hormone (GH) secretagogue MK-677 increases GH secretion, fat-free mass, and energy expenditure. *J Clin Endocrinol Metab*, 83 (1998), pp. 362-369¹
- R. Nass, S.S. Pezzoli, M.C. Oliveri, et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 149 (2008), pp. 601-611²
- G. Copinschi, R. Leproult, A. Van Onderbergen, et al. Prolonged oral treatment with MK-677, a novel growth hormone secretagogue, improves sleep quality in man. *Neuroendocrinology*, 66 (1997), pp. 278-286³
- J.M. Chapman, M.A. Bach, E. Van Cauter, et al. Stimulation of the growth hormone (GH)-insulin-like growth factor I axis by daily oral administration of a GH secretagogue (MK-677) in healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 81 (1996), pp. 4249-42574
- J.J. Sevigny, J.M. Ryan, C.H. van Dyck, et al. Growth hormone secretagogue MK-677: no clinical effect on AD progression in a randomized trial. *Neurology*, 71 (2008), pp. 1702-17085
- John T. A The Safety and Efficacy of Growth Hormone Secretagogues. *Sexual Medicine Reviews*. Volume 6, Edição 1, Janeiro 2018, Páginas 45-536
- M. G. Murphy. MK-677, an Orally Active Growth Hormone Secretagogue, Reverses Diet-Induced Catabolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 83, Issue 2, 1 February 19987
- J. Svensson. Two-month treatment of obese subjects with the oral growth hormone (GH) secretagogue mk-677 increases GH secretion, fat-free mass, and energy expenditure. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Vol. 83, no. 2.8
- Literatura do Fornecedor.



Ostarine

(MK-2866)

Descrição:

Também conhecido como MK-2866 e Enobosarm, Ostarine é um SARM (Modulador Seletivo de Receptor Androgênico) com atividade anabólica e eficaz. Foi desenvolvido para funcionar como a testosterona, promovendo e ou mantendo a libido, a fertilidade, o crescimento e a força muscular. Imitando a ação da testosterona, Ostarine pode aumentar a massa corporal magra, melhorando assim o desgaste muscular no estado hipermetabólico da caquexia.

Ostarine promove os mesmos benefícios dos anabolizantes esteroides, porém, não é um esteroide ou um pró-hormônio. Por essa razão, Ostarine não é convertido em estrogênio e promove de uma maneira otimizada um crescimento muscular magro de alta qualidade associado a uma maior definição muscular livre de retenção hídrica e ou aumento de tecido adiposo. Além de também não promover efeitos como ginecomastia, aumento descontrolado da pressão arterial e o surgimento de espinhas por todo corpo.

Indicações:

- Aumento da massa magra
- Crescimento muscular
- Aumento força
- Maior resistência
- Queima de gordura
- Melhora da densidade óssea

Mecanismo de Ação:

Por se tratar de um modulador seletivo do receptor de androgênio, Ostarine se liga ao receptor androgênico e demonstra a atividade seletivamente anabólica no tecido ósseo e muscular. Não exerce ativi-

dade androgênica em tecidos musculares não esqueléticos. A ligação e ativação do receptor de andrógeno modifica a expressão de genes e estimula a síntese de proteínas, aumentando assim o músculo. Então, essencialmente, Ostarine promove o crescimento muscular muito parecido com os esteroides anabolizantes, no entanto, ao contrário da testosterona, juntamente com outras drogas esteroides e pró-hormônios, a utilização de Ostarine não impacta no crescimento na próstata, juntamente com outros órgãos sexuais secundários.

Ostarine particularmente coloca seus efeitos anabólicos nos tecidos musculares quase exclusivamente. Por isso, não representa apenas uma nova opção potencial de tratamento para um amplo espectro de condições de doenças musculares, mas também pode ser imensa possibilidade de construção de massa muscular para fisiculturistas, atletas esportivos, bem como um agente para reduzir a atrofia durante os períodos de recuperação de procedimentos cirúrgicos graves ou a mesma situação.

Contraindicações:

Ostarine é contraindicado para pessoas diabéticas pois pode reduzir a sensibilidade à insulina.

Tempo de Meia-Vida:

O tempo de meia vida do Ostarine é de 24 horas, logo, sua administração se faz necessária uma vez ao dia.

Observações:

É ativo de doping classificado como outros agentes anabolizantes. Uso prolongado pode fazer supressão do Eixo HPG e níveis elevados de Estradiol, podendo ser corrigido com TPC (Terapia Pós Ciclo) de 3 semanas.

Estudos em Humanos

A GTx, Inc., a Men's Health Biotech Company, anunciou que Ostarine, um modulador seletivo de receptor de andrógeno (SARM) de primeira classe da classe, alcançou seu objetivo primário em um ensaio clínico de prova de conceito de fase II, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo em 120 indivíduos (60 homens idosos e 60 mulheres na pós-menopausa). Sem uma dieta prescrita ou regime de exercícios, todos os indivíduos tratados com Ostarine tiveram um aumento dependente da dose na massa corporal magra total (músculo), com a coorte de 3 mg alcançando um aumento de 1,3 kg em comparação com a linha de base e 1,4 kg em comparação com o placebo ($p < 0,001$) após três meses de tratamento. O tratamento com Ostarine também resultou em uma melhoria dependente da dose no desempenho funcional, medida por um teste de subida de escada, com a coorte de 3 mg alcançando uma melhora clinicamente significativa na velocidade ($p = 0,006$) e potência ($p = 0,005$). Ostarine continuou a demonstrar um perfil de segurança favorável, sem eventos adversos graves relatados. Ostarine também exibiu seletividade tecidual com efeitos benéficos sobre a massa corporal magra e desempenho e sem alterações aparentes nas medições de PSA sérico (próstata), produção de sebo (pele e cabelo) ou LH sérico (hipófise) em comparação ao placebo.

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi realizado em 27 locais nos EUA e 12 locais na Argentina. Os pacientes elegíveis tinham um IMC de 35 kg/m² ou menos e eram homens com mais de 45 anos e mulheres na pós-menopausa. Os critérios de inclusão adicionais incluíram pelo menos 2% de perda de peso nos 6 meses antes da randomização, expectativa de vida de mais de 6 meses e uma pontuação do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1 ou menos. Os pacientes devem ter sido diagnosticados com CPCNP (estágio II, III ou IV), câncer colorretal (estágio II, III ou IV), linfoma não Hodgkin, leucemia linfocítica crônica ou câncer de mama (estágio III ou IV) e ainda não iniciou a quimioterapia ou estava entre os ciclos de quimioterapia.

Tanto 1 mg como 3 mg de Enobosarm resultaram em aumento da massa corporal magra em pacientes com câncer avançado, em comparação com as medidas basais. Não foram observadas alterações significativas em relação à linha de base nos pacientes que receberam placebo. Os eventos adversos foram geralmente os mesmos entre os grupos e foram consistentes com os de pacientes submetidos à quimioterapia.

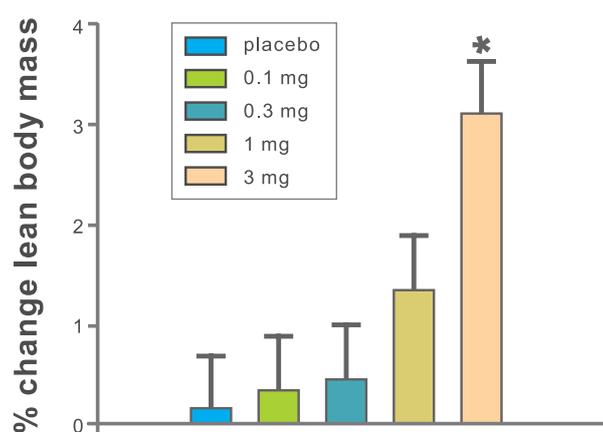


Figura 1: Percentage change from baseline to day 86/EOS in total lean body mass: evaluable population. EOS end of study, * $P < 0.001$ 3mg vs. placebo (T test)



Referências Bibliográficas

- Chen J, Kim J, Dalton JT. Source Division of Pharmaceuticals, College of Pharmacy, The Ohio State University, Columbus, Ohio 43210, USA. GTx Announces That Ostarine Achieved Primary Endpoint Of Lean Body Mass And A Secondary Endpoint Of Improved Functional Performance Discovery and therapeutic promise of selective androgen receptor modulators. Discovery and therapeutic promise of selective an. [MolInterv. 2005]
- Adrian S Dobs, Ralph V Boccia, Christopher C Croot, Nashat Y Gabrail, James T Dalton, Michael L Hancock, Mary A Johnston, and Mitchell S Steiner. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. Lancet Oncol. Author manuscript; available in PMC 2016 Jun 8.
- James T. Dalton & Kester G. Barnette & Casey E. Bohl & Michael L. Hancock &
- Domingo Rodriguez & Shontelle T. Dodson & Ronald A. Morton & Mitchell S. Steine
- James T. Dalton & Kester G. Barnette & Casey E. Bohl & Michael L. Hancock &
- Domingo Rodriguez & Shontelle T. Dodson & Ronald A. Morton & Mitchell S. Steine
- James T. Dalton & Kester G. Barnette & Casey E. Bohl & Michael L. Hancock & Domingo Rodriguez & Shontelle T. Dodson & Ronald A. Morton & Mitchell S. Steiner. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: Results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. J Cachexia Sarcopenia Muscle (2011) 2:153–161.

N-Acetilcisteína



Antioxidante

Farmacocinética: A N-acetilcisteína (NAC) é um composto de tiol (contendo sulfidril) que é rapidamente absorvido após uma dose oral; sofre metabolismo extenso de primeira passagem pelas células do intestino delgado e fígado resultando na incorporação de NAC em cadeias de peptídeos proteicos e na formação de uma variedade de metabólitos de NAC. Apenas uma pequena porcentagem da molécula de NAC chega intacta ao plasma, e posteriormente aos tecidos.

Descrição: A N-acetilcisteína (NAC), a variante acetilada do aminoácido L-cisteína é uma excelente fonte de grupos sulfidril (SH), e é convertida no corpo em metabólitos capazes de estimular a síntese de glutatona (GSH), promovendo a desintoxicação e atuando diretamente como eliminador de radicais livres. A administração da NAC tem, historicamente, sido usado como agente mucolítico em uma variedade de doenças respiratórias; no entanto, parece que também têm efeitos benéficos em condições caracterizadas por redução de GSH ou estresse oxidativo, como infecção por HIV, câncer, doenças cardíacas e tabagismo. A N-acetilcisteína também parece ter alguma utilidade clínica como agente quelante no tratamento de envenenamento agudo por metais pesados, tanto como agente capaz de proteger o fígado e os rins de danos e como uma intervenção para melhorar a eliminação dos metais. (Alt Med Rev 1998; 3 (2): 114-127)

Mecanismo de Ação: A maioria dos efeitos benéficos da administração de NAC é devido a sua habilidade de reduzir extracelularmente cistina para cisteína e agir intracelularmente como fontes de grupos sulfidrilas. A N-acetilcisteína estimula a síntese de glutatona (GSH), aumenta a atividade da glutatona S transferase, promove a desintoxicação do fígado e é um poderoso antioxidante capaz de reduzir drasticamente os radicais livres no organismo.

Indicações: A N-acetilcisteína (NAC) foi utilizada como um precursor antioxidante da glutatona (GSH) no tratamento da intoxicação por paracetamol. Tem sido usada como um agente mucolítico em doenças respiratórias crônicas. Estudos em animais e humanos têm mostrado ser a N-acetilcisteína um poderoso antioxidante e um agente terapêutico potente no tratamento do câncer, doenças do coração, infecção com o vírus do HIV, intoxicação com metais pesados, na doença pulmonar obstrutiva crônica e na nefropatia induzida por contraste. N-acetilcisteína tem-se mostrado eficaz também no tratamento da síndrome de Sjogren, gripes, hepatite C e nos males causados pelo hábito de fumar. A N-acetilcisteína (NAC) está emergindo como um agente útil no tratamento de distúrbios psiquiátricos especialmente esquizofrenia, transtornos obsessivo-compulsivos e transtorno bipolar.

Reações adversas: A administração intravenosa de NAC pode resultar muito raramente em reações alérgicas. Essas reações foram relatadas principalmente quando o NAC foi utilizado para toxicidade de acetaminofeno, geralmente restrito à pele e consistindo em urticária e / ou angioedema. As doses orais grandes de NAC, geralmente administradas em resposta à sobredosagem de acetaminofeno, podem resultar em náuseas e vômitos, distúrbios gastrointestinais, erupção cutânea, prurido, angioedema, broncoespasmo, taquicardia, hipotensão ou hipertensão, embora a ocorrência seja rara.

Estudo Científico

Efeitos cognitivos da adjuvante N-acetilcisteína em psicose

Objetivo: Os déficits cognitivos são preditores de desfecho funcional em pacientes com psicose. Embora os antipsicóticos convencionais sejam relativamente efetivos em sintomas positivos, seu impacto nos sintomas negativos e cognitivos é limitado. Estudos recentes estabeleceram uma ligação entre o estresse oxidativo e os déficits neurocognitivos na psicose. N-acetilcisteína (NAC), um precursor de glutatona com propriedades glutamatérgicas, mostrou eficácia em sintomas negativos e atuando em pacientes com esquizofrenia e transtorno bipolar, respectivamente. No entanto, existem poucas abordagens baseadas em evidências para o controle da deficiência cognitiva na psicose. O presente estudo tem como objetivo examinar os efeitos cognitivos do tratamento adjuvante NAC em um subgrupo combinado de participantes com psicose que completaram avaliação neuropsicológica em dois ensaios de esquizofrenia e transtorno bipolar.

Método: Uma amostra de 58 participantes foi randomizada de forma simples para receber 2 g / dia de NAC (n = 27) ou placebo (n = 31) durante 24 semanas. Atenção, memória de trabalho e domínios de função executiva foram avaliadas. As diferenças entre o desempenho cognitivo na linha de base e no ponto final foram examinadas com o teste de Wilcoxon. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para examinar as diferenças entre os grupos NAC e placebo no ponto final.

Resultados: Os participantes tratados com NAC tiveram um desempenho de memória de trabalho significativamente maior na semana 24 em comparação com o placebo (U = 98,5, p = 0,027).

Conclusões: NAC pode ter um impacto no desempenho cognitivo em psicose, uma vez que uma melhora significativa na memória funcional foi observada no grupo tratado com NAC em comparação com o placebo; No entanto, esses dados preliminares exigem replicação. Os compostos glutamatérgicos como o NAC podem constituir um passo em direção ao desenvolvimento de terapias úteis para deficiência cognitiva na psicose.

Referências bibliográficas

- Thomson.Micromedex. Informação sobre drogas para o profissional de cuidados de saúde. 24ª ed. Volume 1. Atualizações adicionais. Conteúdo avaliado pela United States Pharmacopeial Convention, Inc. Greenwood Village, CO. 2004., p. 19.
- van Zandwijk N1.N-acetylcysteine (NAC) and glutathione (GSH): antioxidant and chemopreventive properties, with special reference to lung cancer. J Cell Biochem Suppl. 1995;22:24-32.
- Ferreira, Anderson. Guia Prático de Farmácia Magistral. Pharmabooks, 4ª edição, vol 1, São Paulo,2010.
- Gregory S. Kelly, N.D. Clinical Applications of N-acetylcysteine. Alternative Medicine Review Volume 3, Number 2 . 1998.
- Rapado-Castro M 1 et ali. Cognitive effects of adjunctive N-acetyl cysteine in psychosis. Psychol Med. 2017 Abr; 47 (5): 866-876. doi: 10.1017 / S0033291716002932. Epub 2016 29 de novembro.
- Insuficiência Renal Aguda Isquêmica: Efeitos Comparativos do Alopurinol e N-Acetilcisteína como antioxidantes. J Bras Nefrol Volume XXVI - nº 2 - Junho de 2004.
- Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. Rev. Assoc. Med. Bras. vol.43 n.1 São Paulo Jan./Mar. 1997.

Progesterona

Hormônio Esteróide

Descrição:

A progesterona é um hormônio esteroide produzido pelas suprarrenais, gônadas, sistema nervoso central e periférico e placenta, tanto em homens como em mulheres, e sintetizado principalmente na segunda fase do ciclo menstrual da mulher, pelo corpo lúteo e é o principal hormônio da gravidez. Tem como precursor o colesterol, que é captado principalmente de três fontes: do LDL colesterol (lipoproteína de baixa densidade), que é um transportador plasmático de colesterol, síntese do colesterol a partir do acetato e liberação do colesterol presente nas gotículas lipídicas armazenadas. O colesterol na célula lútea é transformado em pregnenolona, para posteriormente ser convertido em progesterona. A produção e liberação da progesterona durante a fase lútea é regulada principalmente pelo LH (hormônio luteinizante), produzido na hipófise (GREENSPAN, 2006).

Mecanismo de ação:

A progesterona, assim como a maioria dos hormônios, tem efeitos sistêmicos, e receptores para progesterona são encontrados em abundância em todo o corpo. Tais receptores são encontrados no cérebro, timo, aparelho cardiovascular, ossos, aparelho urogenital, testículo, glândula mamária, trato reprodutivo, próstata, vesícula seminal, pâncreas e trato gastrointestinal. Por isso, a progesterona provavelmente desempenha papel regulador em várias funções orgânicas, além daquelas já conhecidas no aparelho reprodutivo, principalmente, feminino. Tem sido atribuído a progesterona ações no sono, memória, comportamento sexual, função respiratória e controle do apetite, aumento da elasticidade da pele, melhora dos fogachos em mulheres na pós-menopausa e melhora dos marcadores de formação óssea (GOLETIANI, 2007, SPARK, 2012).

A progesterona tem várias funções no organismo feminino, dentre eles ajuda a regular o ciclo menstrual da mulher, tendo ação principalmente na segunda fase do ciclo menstrual, quando prepara o útero para receber o embrião, levando a um acúmulo de glicogênio no endométrio, secreção de glicopeptídeos e proteínas dentro da cavidade endometrial; também estimula a diferenciação do endométrio (GREENSPAN, 2006).

Têm sido atribuídos à progesterona vários efeitos no sistema nervoso central, hoje esse hormônio é reconhecido como um importante neuroesteroide (hormônio que pode ser produzido diretamente pelos neurônios e células gliais), tem ações na mielinização dos axônios durante o desenvolvimento e regeneração dos axônios após lesões, assim como desempenha um papel neuroprotetor. A ação da progesterona no cérebro é desempenhada principalmente através do seu metabólito alopregnenolona, que em estudos em animais, tem tido efeitos anticonvulsivantes, ansiolíticos e antidepressivos (GOLETIANI, 2007). O uso da progesterona tem sido associado à redução da lesão isquêmica em processos isquêmicos cerebrais.

Indicações

- Elevação da sensação de bem estar;
- Proteção contra o câncer de mama;
- Aumento da libido;
- Eliminação da retenção hídrica;
- Estabilização dos níveis de glicemia;
- Inibição da atividade pró-coagulante;
- Estimulação da produção endógena de estriol (hormônio anti-câncer de mama);
- Normalização do humor e do comportamento;
- Ação antioxidante e protetora cerebral;
- Redução do LDL - colesterol;
- Efeito sedativo natural no sistema nervoso central;
- Proteção contra a osteoporose.
- Redução dos níveis de Estradiol em homens.

Estudo Científico

Uma revisão abrangente da segurança e eficácia dos hormônios biodênticos para o manejo da menopausa e riscos relacionados à saúde

Numerosas formas de estrogênios e progestinas são utilizadas para o tratamento de queixas da menopausa e condições associadas que ocorrem temporariamente. Embora seja conhecido por ser diferente em relação à estrutura molecular, afinidade do receptor, metabolismo e outros traços fisiológicos, a maioria foi tratada como se fosse clinicamente idêntica. A maioria dessas preparações hormonais, comumente referida como terapia de reposição hormonal (TRH), talvez seja mais apropriadamente referida como terapia de substituição hormonal, já que a maioria das terapias utilizadas não corresponde exatamente às produzidas no corpo. A pesquisa indica que estes hormônios sintéticos variam clinicamente em segurança e eficácia. Como tal, as mulheres e seus médicos têm, em número crescente, optando pelo uso de hormônios biodênticos; ou seja, aqueles que combinam a estrutura e a função dos hormônios produzidos no corpo. Com maior utilização e pesquisa em torno de hormônios biodênticos, as diferenças agora podem começar a ser totalmente avaliadas e apreciadas. Este artigo analisa as disparidades entre os estrogênios e progesterona / progesterona sintéticos e biodênticos em relação à segurança e à eficácia; atenção especial é dedicada aos resultados clínicos na mama, endométrio, osso, sistema cardiovascular e cérebro. Os estudos analisados sugerem que a progesterona biodêntica não tem um efeito negativo nos lipídios ou vasculatura sanguínea, como é o caso de muitas progestinas sintéticas e pode levar menos risco em relação à incidência de câncer de mama. Estudos de estrogênios biodênticos e progesterona sugerem um risco reduzido de coágulos sanguíneos em comparação com preparações não biodênticas. Os preparativos hormonais biodênticos demonstraram eficácia na abordagem dos sintomas da menopausa. O autor defende a pesquisa contínua sobre hormônios biodênticos e conclui que existem evidências suficientes para sustentar seu uso preferido em relação aos seus primos sintéticos.

Referências bibliográficas

- FREITAS, Giordane Guimarães. Avaliação dos efeitos de reposição hormonal com estradiol transdérmico, progesterona oral e atividade física do sono, humor e sexualidade em mulheres após a menopausa. 2014. 72f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Católica de Brasília, Brasília, 2014.
- PARDINI, Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58/2.
- TERAPÊUTICA DE REPOSIÇÃO HORMONAL EM MULHERES MENOPAUSADAS: riscos e benefícios. ConSCIENTIAE SAÚDE. Rev. Cient., UNINOVE – São Paulo.
- Importância da Dosagem da 17OH-Progesterona na Síndrome dos Ovários Policísticos. Arq Bras Endocrinol Metab vol.45 no.4 São Paulo Aug. 2001.
- Moskowitz D. A comprehensive review of the safety and efficacy of bioidentical hormones for the management of menopause and related health risks. Altern Med Rev. 2006 Sep;11(3):208-23.

Beta-Alanina

Diminuição da Fadiga e Aumento da Força Muscular



Descrição

Beta-alanina (ou β -alanina) é um beta-aminoácido, isômero de posição da alanina. A β -alanina não é usada na biossíntese de qualquer proteína ou enzima importante. É formada in vivo pela degradação de diidrouuracila e carnosina. É um componente dos peptídeos carnosina e anserina, que ocorrem naturalmente e também do ácido pantotênico (vitamina B5), o qual é um componente da coenzima A. Sob condições normais, β -alanina é metabolizada em ácido acético. β -alanina é o precursor limitante de taxa da carnosina, o que significa dizer que os níveis de carnosina estão limitados pela quantidade de β -alanina disponível. A suplementação com β -alanina tem sido evidenciada como propiciando o aumento da concentração de carnosina nos músculos, reduzindo a fadiga em atletas e aumentando o trabalho muscular total realizado.

Propriedades

A suplementação com β -alanina aumenta significativamente os níveis de carnosina intramuscular, melhorando o desempenho em atividades de alta intensidade, especialmente naquelas limitadas pela acidade muscular.

A carnosina é encontrada principalmente em fibras musculares do tipo II, fibras que são importantes para esportes explosivos, como corrida e treinos pesados. O aumento da concentração de carnosina no músculo é importante para atletas já que a carnosina aumenta a capacidade de proteção do íon de hidrogênio intramuscular (H⁺). A produção de H⁺ serve para combater a fadiga muscular dolorosa. A carnosina previne os músculos de se tornarem muito ácidos durante exercícios físicos intensos, e no músculo mantém os níveis baixos de acidez, permitindo assim, um treino mais pesado e longo.

Também é um substrato para a síntese de óxido nítrico. Óxido nítrico é usado para controlar a circulação do sangue, assim como também regular atividades do cérebro, pulmões, fígado, rins, estômago e outros órgãos.

Observações

Por se ligar aos receptores da pele, é possível sentir uma pequena sensação de formigamento no corpo pois os nervos abaixo da pele estão sendo estimulados. É necessário um tempo de aproximadamente duas semanas para começar a sentir os reais benefícios na performance.

Indicações

Melhora da performance física associada a exercícios:

- Aumento da força e resistência muscular
- Diminuição da fadiga
- Aumento da massa muscular.

Associações

Beta-alanina e BCAA: Melhora a performance física, ganho de massa muscular e retardo da fadiga muscular e central.

Beta-alanina e ácido alfa-lipóico: Efeito antioxidante e melhora da dor neuropática em pacientes com diabetes mellitus.

Estudos Científicos

Efeito da suplementação de β -alanina em atletas, praticantes de atividade física e sedentários.

Caroline Marques, Eliane de Abreu Soares, Gabriela Morgado de Oliveira Coelho. Efeito da suplementação de β -alanina em atletas, praticantes de atividade física e sedentários. RBPFLExv.9, n.56 (2015)

Objetivo: O objetivo foi investigar, por revisão sistemática da literatura, os efeitos da suplementação de β -alanina, no desempenho de atletas, praticantes de atividade física e sedentários, em exercícios de alta intensidade. No levantamento bibliográfico, foram utilizados os bancos de dados PubMed, Scielo, Science Direct, Scopus e Cochrane.

Método: Foram selecionados 15 artigos originais, publicados em oito países, envolvendo 118 atletas do sexo masculino, de cinco modalidades esportivas, e 213 praticantes de atividades físicas e sedentários, de ambos os sexos, com faixa etária de 21 a 29,2 anos, e ainda 44 idosos de 64 a 72,8 anos, de ambos os sexos. Esses sujeitos receberam suplementação de 2 a 6,4 g diárias de β -alanina, durante quatro a doze semanas.

Resultado: Os artigos revisados mostraram que a suplementação de β -alanina exerceu efeito benéfico para atletas no retardo da fadiga muscular, aumento de potência e força muscular, durante exercícios de alta intensidade, enquanto que para os não-atletas o principal resultado encontrado foi o retardo da fadiga. Esses resultados foram atribuídos ao aumento de carnosina muscular, decorrente da administração de β -alanina, entretanto apenas três estudos avaliaram este conteúdo diretamente, confirmando esta hipótese. Não foram observados efeitos colaterais com a suplementação de β -alanina, nas doses administradas.

Conclusão: Conclui-se que a suplementação de β -alanina pode ser eficaz na melhora da performance de atletas, aumento da capacidade física de praticantes de atividades físicas e sedentários, incluindo os idosos.

Referências bibliográficas

- Efrain Olszewer. Terapia Nutricional Parenteral em Ortomolecular. Editora APES 2009
- Literatura do fornecedor – Gamma / Via Farma

L Glutation

Poderoso Antioxidante

O L Glutation (Glutationa), também conhecida pela sigla GSH, é um tripeptídeo produzido pelo fígado formado pelos aminoácidos: ácido glutâmico, cisteína e glicina. É um potente agente redutor auxiliando na inativação de compostos oxidantes, que possuem o poder de deterioração das células. Glutationa desempenha um papel crucial no sistema de desintoxicação, na biotransformação e eliminação de xenobióticos e na defesa das células contra o estresse oxidativo. Além de seu papel de desintoxicação é importante para uma variedade de reações celulares essenciais.

Mecanismo de ação

A produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), como o ânion superóxido (O₂⁻), peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e radical hidroxila (HO•), é consequência natural da respiração aeróbica. Estas espécies podem causar danos estruturais a muitas biomoléculas, como lipídeos de membrana, DNA, proteínas, carboidratos etc.

Glutationa peroxidase (GPX) - GPX desintoxica os peróxidos com a glutatona atuando como um doador de elétrons na reação de redução, produzindo dissulfeto de glutatona como um produto final.

Indicações

- Proteção Muscular contra o Stress Oxidativo;
- Proteção de doenças degenerativas;
- Baixa Imunidade;
- Antioxidante;
- Desintoxicação de Xenobióticos;
- Protetor Hepático;
- Aumento da Energia Celular.
- Pode auxiliar na prevenção de vários tipos de câncer.



Dados científicos sobre o uso de Glutationa

▪ **Doença de Parkinson:** Concentrações de Glutationa são encontradas no cérebro, esse órgão é mais suscetível ao dano oxidativo do que outros tecidos. Assim, uma alteração na homeostase da Glutationa que pode levar ao estresse oxidativo tem sido associada a doenças neurodegenerativas, como a Doença de Parkinson. A Doença de Parkinson afeta cerca de 1% dos indivíduos com mais de 65 anos, é uma doença neurodegenerativa progressiva que resulta em deficiências nas funções motora e cognitiva. A causa subjacente da doença decorre da destruição de neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo. Estas células estão envolvidas no metabolismo da dopamina, portanto, essa doença é caracterizada por uma deficiência de dopamina.

A progressão da Doença de Parkinson está associada a uma depleção dos níveis de Glutationa e a um aumento da ROS no SNpc. A depleção de Glutationa pode levar à progressão da doença, então, em princípio, a restauração dos níveis de GSH pode deter novos danos. Num estudo clínico, observaram-se melhorias nos doentes com Parkinson após administração de Glutationa.

▪ **Doença Hepática:** O alto conteúdo intracelular de Glutationa no fígado é congruente com as funções de desintoxicação deste órgão. Distúrbios hereditários na síntese e metabolismo de Glutationa podem perturbar significativamente a função hepática e, em alguns casos, podem ser condicionalmente letais. Em seres humanos, a ingestão regular de

aminoácidos contendo enxofre, precursor de Glutationa, manterá os níveis de Glutationa intracelular hepáticos. Alterações nos níveis hepáticos de glutatona são a causa ou o efeito de vários tipos de patologias.

▪ **Envelhecimento:** Existe uma correlação inversa entre a quantidade de radicais livres no organismo e a longevidade. O processo de envelhecimento está associado à deterioração da homeostase de Glutationa. Níveis mais altos de glutatona se correlacionam com uma melhor saúde, independentemente da idade, e indivíduos com doença crônica têm níveis mais baixos de Glutationa do que aqueles sem doença. A suplementação de glutatona é uma estratégia viável preventiva, terapêutica e anti-envelhecimento.

▪ **Sistema imunológico/HIV:** A funcionalidade e proliferação celular imune dependem de níveis adequados de Glutationa intracelular. A infecção e as sequelas do HIV caracterizam a depleção sistêmica de Glutationa. O estresse oxidativo é elevado em todos os estágios da doença HIV; A infecção por HIV reduz o Glutationa no plasma, eritrócitos, células T e outros linfócitos e monócitos. Crianças com HIV também demonstraram baixa Glutationa plasmática. A depleção de HIV do fluido de revestimento do epitélio pulmonar (ELF) glutatona pode predispor a infecções. Esses fatores combinados sugerem que a manutenção ou restauração dos níveis de Glutationa é uma abordagem terapêutica potencial em pacientes com HIV.

Referências bibliográficas

- Glutation - Alternative Medicine Review - Volume 6, Number 6 - 2001
- Literatura do Fornecedor - PharmaNostra
- Paula C. Huber e Wanda P. Almeida. Glutationa e Enzimas Relacionadas: Papel Biológico e Importância em Processos Patológicos. Quim. Nova, Vol. 31, No. 5, 1170-1179, 2008
- <https://empower.pharmacy/drugs/glutathione-injection.html> acesso em 22/02/2017
- Danyelle M. Townsend, Kenneth D. Tew, Haim Tapiero. The importance of glutathione in human disease. Biomedicine & Pharmacotherapy 57 (2003) 145-155.

Ácido Alfa Lipóico

Potente Inibidor de Radicais Livres

Descrição

O ácido α -lipóico (ALA), também conhecido como ácido tióctico, é um composto natural que é sintetizado em pequenas quantidades por plantas e animais, incluindo seres humanos. Endogenamente é sintetizado na mitocôndria, estruturas dentro das células que produzem energia na forma de ATP, e está covalentemente ligado a proteínas específicas, que funcionam como cofatores para vários complexos enzimáticos mitocondriais importantes.

O ALA é uma coenzima antioxidante muito eficaz, pois além de combater os radicais livres, regenera os antioxidantes oxidados. É facilmente absorvido e transportado através das membranas celulares. Assim, a proteção de radicais livres ocorre dentro e fora das células.

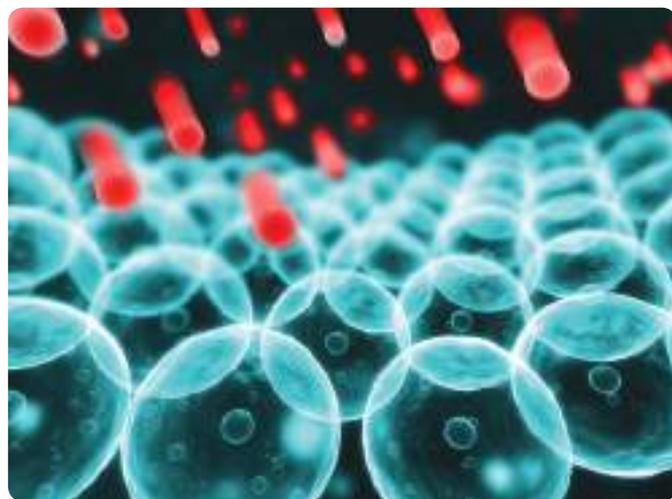
Apresenta características hidrofílicas e lipofílicas combatendo os radicais livres tanto em locais gordurosos como locais baseados em água, tais como a pele e músculos. É um poderoso antioxidante e envolve-se na conversão de carboidratos em energia. Um importante cofator no metabolismo dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA). Age eficazmente na proteção do colesterol LDL, e na proteção do fígado e das artérias contra o ataque de radicais livres. Sua presença no organismo é de extrema importância por sua capacidade de regenerar vários outros antioxidantes oxidados, para retornarem à forma reduzida. Participa da regeneração da glutatona oxidada e das vitaminas E e C oxidadas. Modula a ativação do fator de transcrição NF-KAPPA-B, evitando dessa maneira a produção de substâncias químicas pró-inflamatórias chamadas citocinas que danificam a célula e aceleram o envelhecimento. Além disso, é capaz de quelar certos metais, forma complexos estáveis com cobre, manganês e zinco.

Indicações

- Reduz o estresse oxidativo
- Melhora a síndrome metabólica
- Reduz a pressão arterial
- Reduz a resistência à insulina
- Melhora o perfil lipídico
- Aumenta a atividade oxidante mitocondrial
- Protege o cérebro de neurodegeneração.

Dados científicos dos benefícios do Ácido Alfa Lipóico

- **Antioxidante:** a sua capacidade antioxidante está relacionada ao grupamento tiol, o qual tem reação direta com os radicais oxidantes livres no organismo, tem grande importância na terapia de patologias relacionadas à superprodução de radicais livres.
- **Anti-inflamatória:** um estudo científico avaliou a ação anti-inflamatória da suplementação de ácido α -lipóico medindo o nível de proteína C-reativa, por ser um biomarcador de inflamação e aterosclerose. Após o tratamento com ALA concentração sérica de proteína C-reativa diminuiu significativamente.
- **Hipoglicemiante:** esta ação foi demonstrada em estudo científico, atuando na função hepática, na terapia de diabetes mellitus. A administração de ácido lipóico induziu uma redução dependente de concentração e percursos da glicogênese, atribuída ao sequestro da coenzima A na mitocôndria, inibindo o fluxo de carbono na via glicogênica destas células.
- **Perda de peso:** um estudo demonstrou que a utilização de ALA é um adjuvante conceituado no tratamento da obesidade, os indivíduos tratados apresentaram redução significativa de peso, IMC, pressão arterial e circunferência abdominal.



- **Neuroproteção:** dada a sua forte capacidade para neutralizar os efeitos prejudiciais do estresse oxidativo, o ácido α -lipóico é objeto de intenso estudo na prevenção de danos causados por radicais livres ao sistema neurológico. É capaz de passar facilmente para o cérebro e atingir todas as partes de uma célula nervosa. Alguns dos efeitos protetores conferidos pelo ácido lipóico na promoção da função nervosa saudável podem estar relacionados à sua capacidade de regenerar a glutatona antioxidante, que é frequentemente significativamente esgotada pelo estresse oxidativo nocivo associado a eventos cerebrovasculares como acidente vascular cerebral.
- **Toxicidade por metais pesados:** estudos in vitro e em animais sugerem que a suplementação de ácido lipóico pode ser um componente benéfico no tratamento da toxicidade de metais pesados, particularmente toxicidade envolvendo chumbo, cádmio, mercúrio ou cobre.

Estudos científicos do uso injetável

Efeito a longo prazo da administração de 3 semanas de ácido alfa-lipóico intravenoso na neuropatia diabética sintomática com manifestações clínicas

Ametov AS, Novosadova MV, Barinov AN, Samigullin R, Trischler HJ. Long-term effect of 3-week intravenous alpha-lipoic acid administration in symptomatic diabetic polyneuropathy with clinical manifestations. *Ter Arkh.*2010;82(12):61-4.

Resumo: Estimar a duração tardia do efeito da administração endovenosa de ácido alfa-lipóico (ALA) por três semanas.

Método: O estudo incluiu pacientes com sintomas de neuropatia diabética. Os autores estudaram tendências nos sintomas neuropáticos pela escala TSS e déficit neuropático pela escala NIS-LL após administração intravenosa de ácido alfa-lipóico (600 mg/dia) por três semanas. As visitas de controle de seguimento foram feitas nas semanas 8 e 30 do estudo.

Resultados: Em doentes tratados com ALA, o escore médio de TSS caiu de $9,46 \pm 1,01$ para $3,29 \pm 1,49$ após administração intravenosa de ALA e continuou a diminuir para $2,60 \pm 1,18$ e $2,01 \pm 4,39$ durante as semanas 8 e 30, respectivamente. No grupo placebo, estas foram $9,78 \pm 1,23$, $6,16 \pm 1,95$, $6,52 \pm 1,61$ e $7,36 \pm 1,31$ nas semanas 3, 8 e 30, respectivamente. No grupo ALA, os escores de NIS-LL caíram de $8,65 \pm 3,46$ para $6,01 \pm 3,12$ na semana de terapia 3, para $6,11 \pm 3,36$ na semana 8 e para $7,68 \pm 3,68$ na semana 30. E no grupo placebo, estas diminuíram de $8,35 \pm 3,84$ para $7,81 \pm 3,51$, $7,89 \pm 3,72$ e $8,32 \pm 3,49$ nas semanas 3 e 8, respectivamente.

Conclusão: O alívio dos sintomas neuropáticos persistiram dentro de 6 meses após as 3 semanas de injeções endovenosa de ácido alfa-lipóico. O déficit neuropático reduzido ocorreu nas 8 semanas após o início da terapia com ALA.

Referências bibliográficas

- Alternative Medicine Review - Volume 11, Number 3 – 2006
- GerritjeS. Mijnhout et. al. Alpha Lipoic Acid for Symptomatic Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes: AMeta-Analysis of RandomizedControlled Trials. *International Journal of Endocrinology*Volume 2012, Article ID 456279, 8 pagesdoi:10.1155/2012/456279
- Linus Pauling Institute - Micronutrient Information Center. Oregon State University
- Lipoic-acid. *Life Extension Magazine* October 2007 - Nutraceutical Update.
- Literatura do Fornecedor - Lemma
- Literatura do Fornecedor - Via Farma
- www.drug.com acesso em 16/02/2017



PQQ – Pirroloquinolina Quinona

Biogênese Mitocondrial

Descrição

PQQ é um cofator de oxido-redução dotado de uma estabilidade molecular extrema, capaz de realizar milhares de transferências de elétrons. Por esta razão, o seu poder antioxidante é 100 vezes superior ao da vitamina C para neutralizar os radicais livres superóxidos e os hidróxilos.

- Novo cofator com ação antioxidante e atividade parecida à vitamina B, neuroprotetor e cardioprotetor.
- Nutriente essencial que enriquece o arsenal antienvhecimento.
- Possui propriedades vitamínicas e antioxidantes, associadas a funções de reparação cognitiva, com importante papel no processo de envelhecimento, proteção das células nervosas e na estimulação natural dos níveis energéticos ligados à concentração e ao desempenho.

As mitocôndrias são as centrais energéticas das células. Células dos indivíduos jovens contêm grande número de mitocôndrias – entre 2000 a 2500 por célula – que funcionam no rendimento máximo. Em idosos, as mitocôndrias são menos numerosas resultando numa perda de energia, em problemas cognitivos e degradação celular acelerada. Este grande déficit energético está implicado em praticamente todas as doenças degenerativas associadas ao envelhecimento. Alguns nutrientes – como L-carnitina, ácido lipóico, carnosina, resveratrol e a coenzima Q10 – permitem melhorar o funcionamento das mitocôndrias existente, mas somente a PQQ permite aumentar o número de mitocôndrias, ou seja, facilitar a sua biogênese ativando genes que controlam a sua reprodução, mesmo no interior das células senescentes.

Disfunção mitocondrial

A disfunção mitocondrial é a causa primária de declínio da saúde relacionado à idade. Disfunção ou deficiência mitocondrial está ligada a praticamente todas as doenças degenerativas, incluindo Alzheimer, diabetes tipo 2, insuficiência cardíaca e câncer.

Indicação

- Antioxidante
- Promove a biogênese mitocondrial - formação de novas mitocôndrias
- Neuroproteção
- Melhora da função cognitiva
- Ativa o sistema imune
- Fornece proteção isquêmica a tecidos cardíacos

Dados científicos dos benefícios da PQQ

- **Antioxidante:** PQQ é um antioxidante potente, pois protege a mitocôndria contra o estresse oxidativo induzido pela peroxidação dos lipídios, formação de carbonilas de proteínas e da inativação da cadeia respiratória mitocondrial.
- **Neuroproteção:** protege o sítio modulador da oxidorredução do ácido-d-aspartico N-metilico (NMDA). Protegendo esse sítio ela age como

um neuroprotetor no acidente vascular cerebral e em lesões na medula espinhal.

- **Biogênese Mitocondrial:** estudos demonstram que um dos genes que têm sua ação aumentada pela BioPQQ é o da biogênese mitocondrial, ativando a resposta do AMPc na proteína de ligação do elemento (CREB) e peroxissoma proliferador-ativado receptor-gama coativador-1 alfa.
- **Melhora da função cognitiva:** grande potencial para prevenir ou reverter o declínio na função cerebral maior causada pelo envelhecimento e estresse oxidativo baseado na sua atividade antioxidante, neuroprotetora e outras ações celulares de ativação neural desses regimes.
- **Ação do sistema imune:** a privação de PQQ resulta na deficiência do sistema imune reduzindo os níveis de interleucina-2, que é necessária para o desenvolvimento da memória imunológica das células T.
- **Proteção isquêmica:** confere resistência ao cardiomiócitos contra o estresse oxidativo agudo. Melhora a respiração mitocondrial no miocárdio isquêmico e não isquêmico.

Estudos científicos

Efeitos da Suplementação oral com PQQ no estresse, fadiga e sono

Masahiko Nakano et al. FunctionalFoods in Health andDisease 2012, 2(8):307-324 Page 307 of 324 Research Article Open Access Effects of Oral Supplementation with Pyrroloquinoline Quinone on Stress, Fatigue, and Sleep

Dezessete indivíduos adultos do sexo masculino e feminino participaram de um ensaio clínico para avaliar a eficácia da pirroloquinolinaquinona (PQQ) no estresse, fadiga, qualidade de vida e sono. Eles ingeriram 20 mg de PQQ diariamente durante 8 semanas. Alterações no estresse, fadiga, medidas de qualidade de vida e sono foram avaliadas utilizando vários formulários e questionários. Os resultados do Perfil de Estado de Humor revelaram que todas as seis medidas de vigor, fadiga, tensão-ansiedade, depressão, raiva-hostilidade e confusão foram significativamente melhoradas após administração de PQQ em comparação com as pontuações para essas medidas antes da sua administração. Medidas para a qualidade de vida, apetite, sono, obsessão e dor, também melhoraram significativamente.

Referências Bibliográficas

- Literatura do fornecedor – Lemma
- Literatura do fornecedor - Gamma
- Kirk Stokel. Rejuvenate Your Cells by Growing New Mitochondria. Life Extension Magazine Super Sale 2010/2011.
- Kelly C. Heim. Neuroprotective and Cardioprotective Effects of Pyrroloquinoline Quinone (PQQ).Pure encapsulation – your trusted source.
- Robert Rucker; WinyooChowanadisai; Masahiko Nakano.Potential Physiological Importance of PyrroloquinolineQuinone.Alternative Medicine Review Volume 14, Number 3 2009.

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.

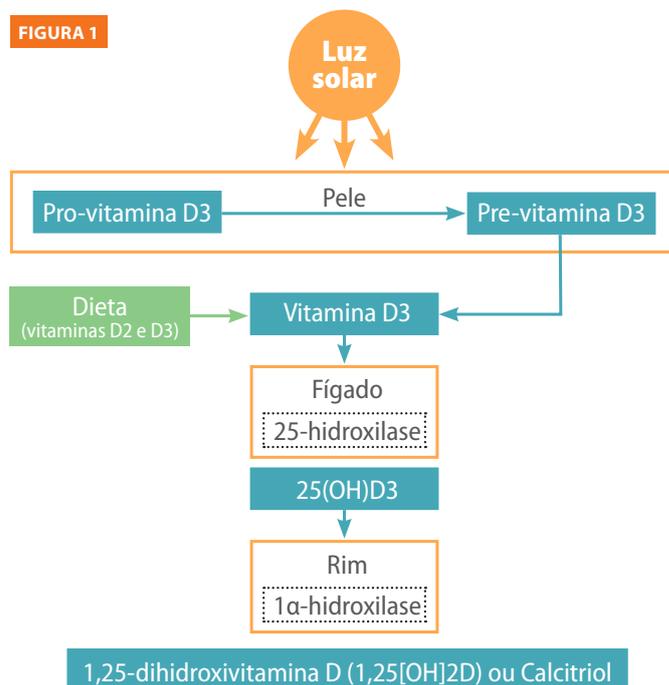
Na pele, o precursor é o 7-de-hidrocolesterol (7- DHC). Durante a exposição solar, os fótons UVB (ultravioleta B, 290-315 nm) penetram na epiderme e produzem uma fragmentação fotoquímica para originar o pré-colecalciferol. Segue-se uma isomerização dependente da temperatura, que converte esse intermediário 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 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-existentes (os níveis séricos de vitamina B12 <150 pmol / L de soro ou níveis de homocisteína $> 19,9$ μ 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

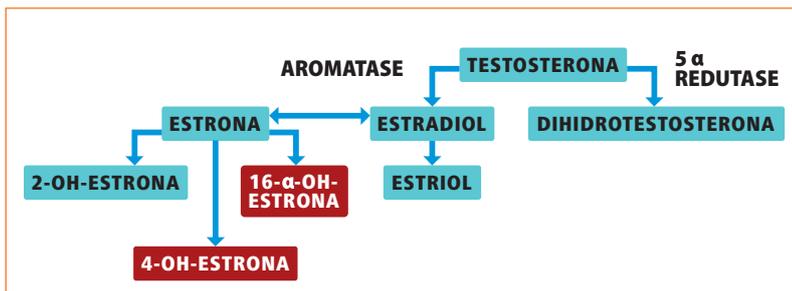
- FAIRBANKS, V. F.; KLEE, G. G. Aspectos bioquímicos da hematologia. In: BURTIS, C. A.; ASHWOOD, E. R. Tietz: fundamentos de química clínica. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S. A., 1998. Cap. 36, p.699-703.
- GILLHAM, B.; PAPACHRISTODOULOU, D. K.; THOMAS, J. H. Wills': biochemical basis of medicine. 3. ed. Oxford: Reed Educational and Professional Publishing Ltd, 1997. Cap. 22, p. 196-202.
- 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.
- 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.
- HERRMANN, W.; GEISEL, J. Vegetarian lifestyle and monitoring of vitamin B-12 status. *Clin Chim Acta*, v. 326, n. 1-2, p. 4759, 2002.
- 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.
- 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.
- 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.drindagedeon.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, mantem 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.

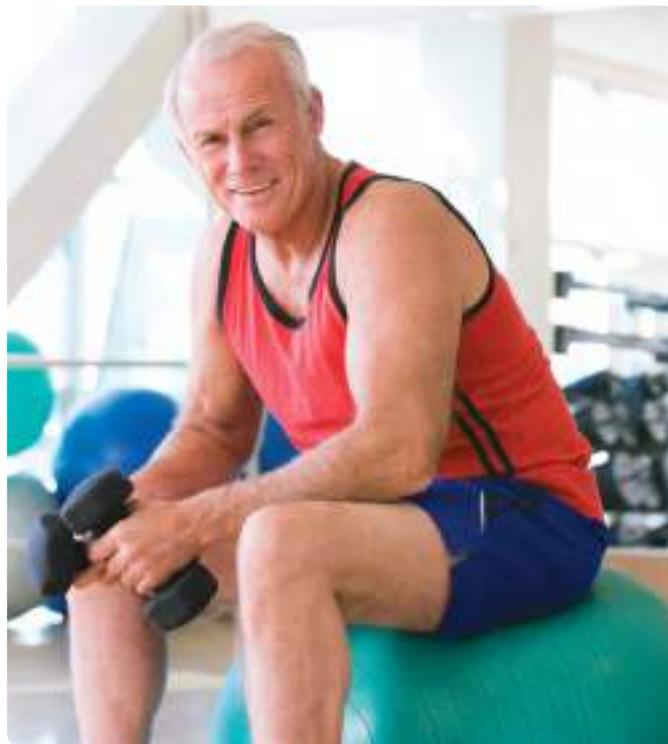
Mecanismo de ação

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 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 ESTERES E NUTRIÇÃO

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

Fone: 55 41 3090-1616

www.fiale.com.br

