

Resumos das Monografias apresentadas ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Farmacologia da Associação Brasileira de Farmacêuticos em 2010

Síndrome Metabólica: A doença do homem moderno – Uma abordagem sobre o seu tratamento

Carla Cristina Vellasco do Nascimento Freixo

Prof. Orientador: Tereza Sollero Cláudio-da-Silva
Rio de Janeiro: ABF: 2010. 82 p.

RESUMO

Introdução: A síndrome metabólica (SM) é um conjunto de fatores de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e/ou dislipidemia. A prevalência da obesidade tem sido elevada nas últimas décadas em todo o mundo, pois o homem, moderno tem uma alimentação menos nutritiva e mais calórica, consequência da falta de tempo, do aumento do consumo de *fast food* e do estresse/ansiedade. Este fato torna-se um ponto preocupante para a ciência, já que o excesso de gordura corporal, principalmente a abdominal, está diretamente relacionado com alterações do perfil lipídico, com o aumento da pressão arterial e a hiperinsulinemia, o que leva um paciente ao quadro de SM, este não sendo observado apenas em idosos, mas muito frequentemente em jovens.

Objetivo: Este trabalho tem como principal objetivo realizar uma abordagem sobre os fatores de riscos para o desenvolvimento da SM e o tratamento que está sendo preconizado nos dias atuais.

Método: Os dados foram coletados nos Bancos de dados PubMed, Minerva e Science Direct, período 2000 a 2009 realizando uma seleção de estudos sobre os fatores de risco para o desenvolvimento da SM e seu tratamento.

Resultados: o tratamento da síndrome metabólica pode ser iniciado enfocando um dos grandes fatores de risco – a obesidade. Portanto, a dieta objetivando a redução de peso concomitante ao estímulo ao exercício físico, que vem diminuir a probabilidade de desenvolvimento de resistência à insulina, são importantes etapas no tratamento. A segunda parte do tratamento consiste no tratamento farmacológico visando o controle da hipertensão, a dislipidemia e a diabetes. A elevação da pressão arterial pode ser controlada através do uso de diuréticos, inibidores adrenérgicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina II, antagonistas do receptor AT1 da angiotensina II, antagonistas de canais de cálcio e vasodilatadores diretos e suas associações. A hiperglicemia pode ser tratada utilizando fármacos que diminuem a produção hepática de insulina como por exemplo os da classe das biguanidas (metformina), as tiazolidinedionas ou glitazonas (rosiglitazona) e os inibidores da alfa-glicosidade (ascarbose). Uma outra opção de tratamento da hiperglicemia é o uso de sulfoniluréias como a clorpropamida, glibenclamida, glicazida. A dislipidemia pode ser controlada com o uso de estatinas, fibratos, ácido nicotínico, ezetimiba, ácidos graxos ômega 3 e suas associações.

Discussão e Conclusões: O tratamento da SM baseia-se, principalmente, no controle do sobrepeso/obesidade. A hipertensão, a diabetes e a dislipidemia que por muitas vezes são

conseqüências da obesidade, têm uma significativa relevância no quadro da SM e, portanto, devem ser tratadas. Assim, o Homem moderno precisa priorizar uma alimentação saudável visando diminuir a probabilidade de desenvolver a doença. Aqueles que já apresentam o quadro que diagnostica SM, torna-se imprescindível o controle do mesmo através do tratamento farmacológico e não farmacológico.

Palavras-chave: Síndrome metabólica. Obesidade. Dislipidemia. Diabetes. Hipertensão.

ABSTRACT

Introduction: The metabolic syndrome is a cluster of risk factors for the development of cardiovascular diseases, type 2 diabetes and/or dyslipidemia. The prevalence of obesity has increased over the last decades. This is mainly due to the fact that modern man have bad nutrition habits as a consequence of a busy lifestyle, the consumption of fast food and stress or anxiety. Thus, obesity has been the cause of worry of scientists as the excess of body fat, mainly abdominal, is directly related to changes in lipid levels, high blood pressure and hyperinsulenemia allowing for the diagnosis of metabolic syndrome, observed not only in the elderly population but in young people as well.

Objective: This study aims at showing the main risk factors for the metabolic syndrome and the most recent treatment and prevention.

Method: The data were obtained from Pub Med, Minerva and Science Direct Data Centers from 2000 to 2009 and a selection was made among the studies about the risk factors for the metabolic system and its treatment.

Results: Obesity has been considered the highest risk factor for the metabolic syndrome and the first line treatment is a change of lifestyle. Thus, caloric restriction, aiming at weight reduction, combined with physical activity, which reduces the probability of insulin resistance, are important steps to address this issue. The second part of the treatment involves pharmacological therapies in order to control the high blood pressure, the dyslipidemia and the diabetes. The hypertension may be treated by using diuretics, adrenergic inhibitors, ACE inhibitors, AT1 receptor antagonists of angiotensin II, calcium channel blockers and direct vasodilators and their associations. The hyperglycemia is treated with the use of drugs that decrease insuline resistance such as biguanides (metformin), thiazolidinediones or glitazones (rosiglitazone) and inhibitors of alpha-glucosidase (ascarbose). Another possibility for the treatment of hyperglycemia is the use of sulfonylureas such as chlorpropamide, glibenclamide, glicazida. The dyslipidemia may be controlled with the use of statins, fibrates, nicotinic acid, ezetimibe, omega 3 fatty acids and their associations.

Discussion and conclusion: Basicaly, the treatment of metabolic syndrome consists of the control of overweight or obesity. The hypertension, diabetes and the dyslipidemia, which are frequently a consequence of obesity, also have significant relevance to the metabolic syndrome and must be treated as well. Summing up, modern man has to adopt a healthy balanced diet and a change of lifestyle in order to prevent the disease. For those who have already been diagnosed with metabolic syndrome, the treatment is with both pharmacological and non-pharmacological therapies.

Keywords: Metabolic syndrome. Obesity. Dyslipidemia. Diabetes. Hipertension.

Tratamento da esquizofrenia com Haloperidol: Sucessos e Fracassos

Renata Xavier Costa

Prof. Orientador: Marcelo Cossenza. Rio de Janeiro: ABF: 2010. 60 p.

RESUMO

A esquizofrenia é uma doença que apresenta anormalidades cognitiva, afetivas, de pensamento, percepção da realidade e linguagem em seus portadores, tais aspectos são classificados como: positivos, negativos e cognitivos, e que levam a um isolamento social. Sua causa ainda é pouco elucidada o que dificulta seu tratamento. Este trabalho, com base em diversos estudos científicos, pretende estabelecer o mecanismo de ação, com sucessos e fracassos, do haloperidol, um antagonista dopaminérgico de primeira classe ou típico, utilizado nos aspectos positivos da doença.

Palavras-chave: Esquizofrenia. Haloperidol. Mecanismo de ação.

ABSTRACT

Schizophrenia is a disease, where the subjects presents abnormalities cognitives, affective, thought, reality and language perception, said positive, negative and cognitive symptoms that brings to a social isolation. This disease doesn't have its causes clearly, that makes difficult to treat. This work, based on many scientific studies wants to establish a mechanism with success and faults for haloperidol, a dopaminergic antagonist of first class or typical, used in positive symptoms of this disease.

Keywords: Schizophrenia. Haloperidol. Mecanism.

Benefícios não contraceptivos dos contraceptivos orais

Marisol Ribeiro de Andrade

Prof. Orientador: Tereza Sollero Cláudio-da-Silva. Rio de Janeiro: ABF: 2010. 47 p.

RESUMO

Introdução: Há um aumento na sensibilização da oportunidade de que muitas intervenções contraceptivas podem promover benefícios adicionais a saúde. Entretanto, o tratamento médico com contraceptivos orais é, frequentemente, uma prática não documentada. Objetivos: Este estudo visa mostrar os benefícios não contraceptivos dos contraceptivos orais (COs).

Métodos: Os dados foram coletados nos Bancos de dados PubMed, Minerva e Science Direct, período 2001 a 2009 realizando uma seleção de estudos sobre os benefícios não contraceptivos dos contraceptivos orais.

Resultados: O contraceptivo oral é um método extremamente eficaz e a contracepção também confere benefícios à saúde além da prevenção da gravidez. Efeitos notáveis no sistema reprodutivo incluem alívio de alguns problemas associados à menstruação, como períodos longos e dolorosos e sangramento irregular. Muitas mulheres também apresentam melhora na acne e no hirsutismo. O uso de contraceptivos orais está associado a redução do risco de desenvolvimento de endometriose, síndrome do ovário policístico, miomas, câncer de ovário, de endométrio e colo-retal. Além disso, COs podem ser usados para o tratamento de monorragia e dismenorréia.

Discussão e Conclusão: Contraceptivos orais são importantes para a saúde global e para a saúde da mulher. Além da contracepção, os efeitos não contraceptivos são evidenciados, bem estabelecidos e, comumente, utilizados na prática clínica.

Palavras-chave: Contraceptivos orais. Acne. Endometriose. Câncer de endométrio. Câncer de ovário. Câncer colo-retal. Síndrome pré-menstrual. Síndrome do ovário policístico.

ABSTRACT

Introduction: There is increasing awareness of the opportunity that many contraceptive interventions may provide for additional health benefits. However, treatment of medical problems with oral contraceptives (OCs) is often an “off-label” practice.

Objective: This study aims at showing the non-contraceptive health benefits of oral contraceptive.

Method: The data were obtained from Pub Med, Minerva and Science Direct Data Centers from 2001 to 2009 and a selection was made among the studies about non-contraceptive health benefits of oral contraceptive.

Results: Oral contraceptive is an extremely effective method of contraception that also confers health benefits beyond pregnancy prevention. Notable effects on the reproductive system include relief from troubles associated with menstruation such as heavy periods, painful periods and irregular bleeding. Many women also have improvement in acne and hirsutism. The use of oral contraceptives is associated with a reduced risk of developing endometriosis, ovarian cyst syndrome, myomas, ovarian, endometrial and colon cancer. Moreover, OCs may be used to treat menorrhagia and dysmenorrhea.

Discussion and Conclusion: OCs are important for global health and female health. Besides contraception, non-contraceptive effects of OCs are evidence based, well established, and commonly used in clinical practice.

Keywords: Oral contraceptive. Acne. Endometriosis. Endometrial cancer. Ovarian cancer. Colorectal cancer. Premenstrual syndrome. Ovarian cysts syndrome

Terapia de reposição hormonal: indicações, contra-indicações e medicamentos atuais

Carolina Carvalho Moura

Prof. Orientador: Tereza Sollero Cláudio-da-Silva. Rio de Janeiro: ABF: 2010. 66 p.

RESUMO

Climatério é a fase de transição da vida da mulher, na qual indica o período do tempo quando a mulher passa do estágio reprodutivo através da transição da perimenopausa para menopausa para anos de pós menopausa. Os sintomas são frequentemente relacionados a diminuição da produção de estrogênio na menopausa, incluindo irregularidade menstrual seguida de amenorréia, instabilidade vasomotora manifestada por fogachos e suor, atrofia urogenital aumentando a dor durante as relações sexuais e uma variedade de sintomas urinários e consequentemente osteoporose e doença cardiovascular. Uma das opções de tratamento e prevenção dos sintomas e doenças após a menopausa é a Terapia de Reposição Hormonal (TRH). Este tratamento é capaz de melhorar as condições de saúde e de qualidade de vida da mulher. Durante o climatério, o fogacho pode ser suprimido com a combinação estrogênio-progeste-rona. Além de prevenir o fogacho atrasa o início da perda óssea relacionada a mulheres que tratam com TRH. A osteoporose na mulher pós-menopausa é função tanto da idade avançada como deficiência de estrogênio. Numerosos estudos são conclusivos que a reposição hormonal iniciada no climatério previne a perda óssea, além disso, os bifosfonados, agentes antire-absortivos são amplamente prescritos para o tratamento da osteoporose pós-menopausa. Na pós-menopausa, o tratamento com estrogênio intravaginal pode efetivamente aliviar os sintomas e as infecções recorrentes do trato urinário e vaginal. A reposição com estrogênio oral também pode reverter rapidamente à atrofia vaginal e sintomas ureterais causado pela deficiência de estrogênio. Em relação à prevenção das doenças cardiovasculares, não há evidências no benefício do TRH na população.

Palavras-chave: Menopausa. Terapia de Reposição Hormonal. Fármacos usados na TRH.

ABSTRACT

The climacteric is a transitional period of the women's life which indicates the period of time when a woman passes from the reproductive stage of life through the perimenopausal transition and the menopause to the postmenopausal years. The symptoms frequently seen and related to decreased estrogen production in menopause include irregular frequency of menses followed by amenorrhea, vasomotor instability manifest as hot flashes and sweats urogenital atrophy giving rise to pain during intercourse and a variety of urinary symptoms and consequences of osteoporosis and cardiovascular disease. One of the options of treatment and prevention of menopause's symptoms and illness is the hormone replacement therapy (HTR). This treatment is able to improve the conditions of health and quality of women's life. During the climacteric, hot flashes can be suppressed with an estrogen-progestin combination. Because bone loss related for the women who take HTR to prevent hot flashes is that bone loss does not start for the few years of that therapy. Osteoporose in postmenopausal women is a function of both advancing age and estrogen deficiency. It has shown conclusively by numerous studies that hormone replacement started at the climacteric prevents posmenopausal bone loss. The bisphosphonates are widely prescribe antiresorptive agents and are effective therapy for

the treatment of postmenopausal osteoporosis. Intravaginal estrogen treatment can effectively alleviate recurrent urinary tract infections and vaginal symptoms in the postmenopausal. Oral estrogen replacement also rapidly reverses vaginal atrophy and urethral symptoms caused by estrogen deficiency. In the absence of evidence for an overall net benefit of postmenopausal treatment with HTR, prevent coronary heart disease in the populations.

Keywords: Menopause. Hormone Replacement Therapy. Drugs used in TRH.

Tratamento farmacológico da sífilis

Elianderson Belchior do Nascimento

Prof. Orientador: Alexandre Lopes Lourenço. Rio de Janeiro: ABF: 2010. 48 p.

RESUMO

A sífilis é uma doença infecto-contagiosa, cujo agente etiológico é o *Treponema pallidum*, sua transmissão se dá através de relação sexual ou verticalmente durante a gestação. Se caracteriza por períodos de atividade e latência, pelo acometimento sistêmico disseminado e pela evolução para complicações graves em pacientes não tratados ou tratados inadequadamente. A sífilis vem sendo tratado desde 1943 pela penicilina, sua droga mais eficaz e continua sendo um problema de saúde importante em países desenvolvidos e subdesenvolvidos. Outros fármacos como macrolídeos, tetraciclina, cefalosporinas e clorafenicol, foram utilizados. Entretanto nenhum mostrou ser superior ao tratamento com penicilina. Além do tratamento farmacológico correto, medidas de controle e prevenção se fazem necessárias para evitar o avanço dos casos.

Palavras-chave: Tratamento da sífilis. Infecções por treponema. *Treponema pallidum*.

ABSTRACT

Syphilis is an infectious and contagious disease whose etiologic agent is *Treponema pallidum*; its transmission occurs through sexual intercourse or, vertically, during gestation. It is characterized by periods of activity and latency, by disseminated systemic involvement, and by developments for severe complications in untreated or treated inadequately patients. Syphilis has been handled since 1943 by penicillin, its most effective drug; and remains a major health problem in underdeveloped and developed countries. Other drugs, such as macrolides, tetracyclines, cephalosporins and chloramphenicol, were used in its treatment. However, none of these drugs showed to be superior to penicillin. In addition to the pharmacological treatment correct, control measures and prevention are necessary to avoid the increase in cases.

Keywords: Treatment of syphilis. Infections for *treponema*. *Treponema pallidum*.

Desenvolvimento das doenças psicossomáticas

Lia Siqueira Costa

Prof. Orientador: Marcelo Cossenza Pettezzoni de Almeida. Rio de Janeiro: ABF: 2010. 61 p.

RESUMO

Na antiguidade as doenças eram vistas meramente como patologias físicas e visíveis. Chegou então as teorias de Hipócrates que começou a estudar não somente a doença, mas o paciente.

Há muitos se procura o tratamento ideal para cada doença. Hoje, nos tempos atuais, contamos com médicos mais bem treinados e qualificados, medicamentos mais seletivos e eficazes, exames cada vez mais precisos e sofisticados.

Através de inúmeros relatos dos autores, iremos observar o dispositivo da cadeia do emaranhado de ligações de inibições, ativação, ligações químicas, hormonais, que ocorrem em decorrência de estímulos externos e traumáticos, procurando elucidar a somatização, essa em algumas vezes, vindo do modernismo, capitalismo, ansiedade, angústia, medo, violência, insegurança,..., trazendo inúmeras e novas doenças consigo.

O tratamento do fundo emocional de cada pessoa é a prevenção do aparecimento de muitas doenças, que como em jogo de dominó, um estimula o aparecimento do outro.

Relatam ainda, propostas de terapias combinadas e farmacoterapias, obtendo um resultado mais eficaz do que o monoterapêutico.

Palavras-chave: Somatização. Mecanismo. Tratamento.

ABSTRACT

In ancient times disease was seen merely as physical diseases and visible. Then came the theories of Hippocrates who began studying not only the disease but the patient. Many are looking for the ideal treatment for each disease. Today, in modern times, we have more doctors trained and qualified, drugs more selective and effective testing increasingly sophisticated and accurate.

By numerous accounts of the authors, we observe the device in the chain of the tangle of connections inhibition, activation, chemical bonds, hormonal, that occur due to external stimuli and traumatic for elucidating the somatization, that at times, coming of modernism, capitalism, anxiety, fear, violence, insecurity,..., bringing many and new diseases with them

The treatment of the emotional background of each person is to prevent the onset of many diseases, as in that game of dominoes, one stimulates the appearance of another.

Report also proposed combination therapies and medications, obtaining a result more effective than Monotherapy.

Keywords: Somatization. Mechanism. Treatment.

Tratamento antihipertensivo durante a gestação nas fases pré-eclâmpsia e eclâmpsia

Natália Silva de Oliveira

Prof. orientador: Maria Eline Matheus. Rio de Janeiro: ABF: 2010. 41 p.

RESUMO

As síndromes hipertensivas gestacionais são classificadas em hipertensão crônica, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, pré-eclâmpsia sobreposta à hipertensão crônica e hipertensão gestacional. A partir da década de 80, novas alternativas para o tratamento da pré-eclâmpsia/eclâmpsia foram propostas, representadas pelo uso diário de baixas doses de ácido acetilsalicílico. A partir das informações obtidas na literatura foram identificadas as indicações para o uso dos antihipertensivos entre outros fármacos utilizados na pré-eclâmpsia/eclâmpsia, assim como, seus efeitos benéficos e maléficis. A metildopa é considerada o fármaco de primeira escolha para tratamento da hipertensão arterial sistêmica crônica na gravidez e também para controle da pré-eclâmpsia após a fase aguda. A hidralazina é geralmente utilizada quando ocorrem crises hipertensivas durante a gestação e é comparada com o diazóxido que também é usado. O uso de sulfato de magnésio tem sido comum nos Estados Unidos há décadas, mas não foi aprovado internacionalmente. A hipótese de que a eclâmpsia é causada por isquemia cerebral demonstra que a nimodipina, um antagonista de canal de cálcio seria uma alternativa como vasodilatador cerebral. A nitroglicerina é utilizada em diferentes procedimentos obstétricos de emergência e como relaxante uterino. Os estudos indicam que os métodos atuais de administração da nifedipina para mulheres com pré-eclâmpsia grave foram positivos com o controle do volume extracelular. Estudos mostraram que os agentes antiplaquetários produzem moderada, mas consistentes, reduções no risco relativo de pré-eclâmpsia, parto prematuro antes de 34 semanas de gestação e de ter uma gravidez com sérios resultados adversos. O uso intravenoso de urapidil reduziu e controlou a pressão arterial melhor que a dihidralazina. Os efeitos hemodinâmicos da dihidralazina como taquicardia reflexa não ocorreram no grupo que fez uso de urapidil.

Palavras-chave: Pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Metildopa. Hidralazina. Sulfato de magnésio. Nitroglicerina. Nifedipina. Antiplaquetários.

ABSTRACT

Hypertensive disorders of pregnancy are classified as chronic hypertension, preeclampsia/eclampsia, preeclampsia superimposed on chronic hypertension and gestational hypertension. From the 80s, new alternatives for the treatment of preeclampsia/eclampsia have been proposed, represented by the daily use of low doses of aspirin. From the information gathered from the literature were identified indications for the use of antihypertensives and other drugs used in eclampsia and pre-eclampsia as well as their beneficial and deleterious effects. Methylidopa is considered the drug of choice for treatment of chronic hypertension in pregnancy and also for control of pre-eclampsia after the acute phase. Hydralazine is commonly used for hypertensive crises when they occur during pregnancy and is compared with diazoxide is also used. The use of magnesium sulfate has been common in the United States for decades, but has not been approved internationally. A hypothesis that preeclampsia is caused by cerebral ischemia demonstrates that nimodipine, a calcium channel antagonist would be an alternative cerebral vasodilator. Nitroglycerin is used in various procedures such as emergency obstetric and uterine relaxant. Studies indicate that current methods of

administration of nifedipine for women with severe preeclampsia were positive with the control of extracellular volume. Studies have shown that antiplatelet agents produce moderate but consistent reductions in the relative risk of preeclampsia, preterm birth before 34 weeks of gestation and having a pregnancy with serious adverse outcomes. The use of intravenous urapidil reduced and controlled blood pressure better than dihidralazina. The haemodynamic effects of dihidralazina as reflex tachycardia did not occur in the group that made use of urapidil.

Keywords: Preeclampsia/eclampsia. Methyldopa. Hydralazine. Magnesium sulphate. Nitroglycerin. Nifedipine. Antiplatelet.

Uso das quinolonas nas infecções urinárias recorrente

Genocy Maciel Fiais

Prof. Orientador: Wellington da Silva Cortes. Rio de Janeiro: ABF: 2010. 42 p.

RESUMO

As infecções do trato urinário (ITU) podem ser classificadas em quatro grandes grupos: uretrites, cistites, síndrome uretral aguda e pielonefrites. Infecções não complicadas ocorrem primariamente em mulheres saudáveis e ocasionalmente em crianças, jovens e adultos do sexo masculino. Geralmente essas infecções respondem prontamente aos agentes antimicrobianos aos quais o agente etiológico é susceptível. As infecções mais complicadas ocorrem em ambos os sexos e na maioria das vezes são mais difíceis de serem tratadas. As dificuldades mais frequentemente citadas na prática médica relacionada ao tratamento da ITU estão associadas ao tratamento não criterioso com os antimicrobianos, em consequência da descontinuidade do tratamento por má adesão à orientação médica bem como a utilização de antimicrobianos de amplo espectro de ação. Tal atitude tem sido responsável por um maior índice de recorrência por recidiva, ou seja, por reinfecção por bactérias multiresistentes. As quinolonas representam uma classe de antimicrobianos composta por drogas estruturalmente semelhantes, sintéticas e altamente eficazes no tratamento de uma série de infecções, sobretudo de origem bacteriana. Em geral, tais infecções devem ser tratadas com antibióticos de amplo espectro, como as quinolonas.

Palavras-chave: Trato urinário. Antimicrobianos. Quinolonas.

ABSTRACT

The infections of the urinary treatment (ITU) can be classified in four great groups: urethritis, cystitis, acute urethral syndrome and pielonefrites. Complicated infections do not occur primariamente in healthy women and Occasionally in children, young and adults of the masculine sexo Generally these infections answer readily to the agent antimicrobials which the etiologic agent are susceptible. The complicated infections more occur in both the sexes and most of the time they are more difficult to be treated. The difficulties more frequently cited in the practical doctor related to the treatment of the ITU are associates to the not criteria's treatment with antimicrobials, in consequence of the discontinuity of the treatment for bad adhesion to the medical orientation as well as the use of antimicrobials of ample specter of action. Such attitude has been responsible for a bigger index of recurrence is for return, that is, for reinfecion multiresistant bacteria. Quinolines represents a composed antimicrobials classroom for similar, synthetic and structurally highly efficient drugs in the treatment of a series of infections, over ali of bacterial origin. In general, such infections must be dealt with antibiotics of ample specter I as quinolines.

Keywords: Urinary treatment. Antimicrobials. Quinolines.

O papel das estatinas no tratamento coadjuvante e na prevenção do câncer

Gracinda da Conceição Fernandes Serra Adnet

Prof. Orientador: Maria Eline Matheus. Rio de Janeiro: ABF: 2010. 56 p.

RESUMO

As estatinas são um grupo de fármacos usados no tratamento da hipercolesterolemia. Elas exercem seus efeitos através da inibição da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMGCoA redutase). A HMG-CoA redutase catalisa a conversão de HMG-CoA em mevalonato na via de biossíntese do colesterol. O metabólito da HMG-CoA redutase, mevalonato, é um precursor de colesterol e intermediário como os isoprenóides farnesil e geranylgeranyl pirofosfato. Estes intermediários são essenciais para a modificação pós-translacional de proteínas G intracelulares tais como Rho, Rac, e Ras, que regulam a função endotelial. As estatinas tem demonstrado inibir metaloproteases de matriz extracelular e fatores de transcrição. Existem hipóteses de que as estatinas poderiam inibir o crescimento de uma variedade de tipos celulares de tumor. Tem sido mostrado que elas podem tanto estimular quanto inibir a formação de vasos sanguíneos dependendo do tipo celular do tumor. Vários modelos experimentais de câncer tem mostrado que as estatinas tem propriedades pró-apoptóticas para uma variedade de tipos celulares de tumor. Os mecanismos propostos incluem a regulação positiva da expressão de enzimas pró-apoptóticas como Bax combinada com a diminuição da expressão de proteínas anti-apoptóticas como Bcl-2. Também tem sido mostrado que elas ativam caspases na morte celular programada. Diversas evidências sugerem que as estatinas diminuem o potencial metastático de células tumorais pela inibição da migração, ligação à matriz extracelular e invasão da membrana basal. As estatinas ainda inibem a invasão de células tumorais induzida por fatores de crescimento. Experimentos sugerem que as estatinas possuem potencial carcinogênico e mutagênico. Por outro lado, há estudos que sugerem que elas poderiam exercer um efeito anticarcinogênico. Alguns estudos tem revelado uma relação inversa entre os níveis de colesterol e o desenvolvimento de câncer, enquanto outros demonstram uma tendência de redutores do colesterol em aumentar os números de casos de morte por câncer. Neste estudo foram avaliados os efeitos das estatinas sobre as células tumorais.

Palavras-chave: Estatinas. Colesterol. Câncer.

ABSTRACT

The statins are group of drugs used in the treatment of hypercholesterolemia. Statins exert their effects through the inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCoA reductase). HMG-CoA reductase catalyses the conversion of HMG-CoA into mevalonate in the cholesterol biosynthetic pathway. The metabolite of HMG-CoA reductase, mevalonate, is a precursor of cholesterol and the isoprenoid intermediates farnesyl and geranylgeranyl pyrophosphate. These intermediates are essential for the post-translational modification of intracellular G-proteins, such as Rho, Rac, and Ras, that regulate endothelial function. Statins have also been shown to inhibit cellular matrix metalloproteinases and transcription factors. These is hypothesize that statins might inhibit the growth of a variety of tumor cell types. Statins have been reported to both stimulate and inhibit blood vessel formation upon the tumor cell type. Several experimental cancer models have shown that statins exert proapoptotic properties in a variety of tumor cells. Proposed mechanisms

for statin-mediated apoptosis include an upregulation of proapoptotic protein expression e.g., Bax combined with decreased antiapoptotic protein expression e.g., Bcl-2. Statins have also been shown to activate caspase proteases involved in programmed cell death. Several lines of evidence suggest that statins impair the metastatic potential of tumor cells by inhibiting cell migration, attachment to the extracellular matrix, and invasion of the basement membrane. Statins have been shown to inhibit epithelial growth factor-induced tumor cell invasion. Experimental data suggesting a potential carcinogenicity and mutagenicity of statins. In contrast, other *in vitro* and *in vivo* studies have suggested that statins might exert an anticarcinogenic effect. Some study revealed an inverse association between cholesterol level and cancer incidence. In contrast, several cholesterol-lowering trials have reported a tendency toward a higher number of cancer deaths in participants treated with cholesterol-lowering agents. In this study we evaluate the statins effects on tumor cells.

Keywords: Statins. Cholesterol. Cancer.

Agentes anabolizantes - farmacologia e dopagem de atletas

Felipe Dias Leal

Prof. Orientador: Maria Eline Matheus. Rio de Janeiro: ABF: 2010. 71 p.

RESUMO

Com o objetivo de vencer a todo custo, diversos atletas optam por competir utilizando substâncias ou métodos proibidos para aumentarem suas performances, o que caracteriza a dopagem. No entanto, esse uso pode prejudicar a saúde dos atletas, dos seus adversários e companheiros de equipe, principalmente em função do aumento da agressividade e força dos atletas dopados. Os esteróides aumentam a massa e a força muscular e são consideradas substâncias proibidas desde 1974. Os laboratórios de controle antidopagem monitoram os esteróides anabolizantes e seus metabólitos, com o objetivo de controlar o abuso dos mesmos, o que gera a importância dos estudos acerca do metabolismo de agentes anabolizantes em geral. As reações metabólicas a quais os xenobióticos são submetidos podem ser divididas em dois tipos: fase 1, que compreende oxidações, hidrólises e reduções; e fase 2, que compreende as reações de conjugações com ácido glicurônico e sulfato, entre outras. Os esteróides podem sofrer reações em qualquer um dos seus quatro anéis, A, B, C ou D, gerando grupos de metabólitos específicos. Dependendo da estrutura do esteróide uma ou mais reações gerais ocorrem, gerando os metabólitos específicos de cada esteróide. No presente trabalho, são apresentados a química e a farmacologia dos esteróides anabolizantes, com especial ênfase aos metabólitos de importância para os laboratórios de controle antidopagem, incluindo os responsáveis pelo maior número de resultados analíticos adversos reportados pelos mesmos: o estanozolol, a nandrolona, a testosterona e a tetrahydrogestrinona.

Palavras-chave: -

ABSTRACT

Several athletes choose to compete using prohibited substances or methods to increase their performances aiming to win at all costs, what characterizes doping. Nevertheless, this misuse may prejudice the athletes', their adversaries' and their partners' health, mainly due to an increase in aggressiveness and strength in doped athletes. Steroids increase muscle mass and power and are considered prohibited substances since 1974. Antidoping laboratories monitor anabolic steroids and their metabolites with the objective to control their misuse, increasing the importance of steroid metabolism studies. The metabolic reactions of xenobiotics can be divided in two types: phase 1, that includes oxidation, hydrolysis and reduction reactions; and phase 2, that includes glucuronic acid and sulfate conjugation reactions. Those reactions may occur in any of ring of steroids, A, B, C or D, generating groups of specific metabolites. Depending on the steroid structure, one or more reactions can occur, generating specific metabolites of each steroid. In this present work, chemistry and pharmacology of anabolic steroid are presented, with special emphasis in metabolites which are important to antidoping control laboratories, are presented, including the metabolites whose steroids are responsible for the highest number of adverse analytical findings reported by the same laboratories: stanozolol, nandrolone, testosterone and tetrahydrogestrinone.

Keywords: -

Fármacos usados para estimular ou inibir a lactação

Ilana Aizemberg

Prof. Orientador: Maria Eline Mateus. Rio de Janeiro: ABF: 2010. 40 p.

RESUMO

O princípio fundamental da prescrição de medicamentos para mães em lactação baseia-se no conceito de risco e benefício. Deve-se fazer opção, sempre que possível, por um fármaco já estudado, que seja pouco excretado pelo leite materno e que não tenha risco aparente para a saúde da criança. Medicamentos que reduzem a produção de leite pela nutriz devem ser evitados durante a lactação, e o uso dos galactagogos está reservado para situações especiais. Dessa maneira, só excepcionalmente o aleitamento materno precisa ser desencorajado ou descontinuado quando a mãe necessitar de tratamento farmacológico.

Palavras-chave: -

ABSTRACT

The fundamental principle of prescription drugs for mothers in milk is based on the concept of risk and benefit. You should do option, where possible, for a drug already studied, which is just excreted in breast milk and not apparent risk to the health of the child. Drugs that reduce the production of milk for the nursing mother should be avoided during lactation, and the use of galactagogos is reserved for special situations. Thus, only exceptionally breast-feeding needs to be discouraged or discontinued when the mother needs drug treatment.

Keywords: -

Estudo de doses de citrato de sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar primária em crianças

Elder Oliveira de Paula

Prof. Orientador: Maria Eline Matheus. Rio de Janeiro: ABF: 2010. 38 p.

RESUMO

Cada vez mais relatos de uso do citrato de sildenafil vêm surgindo na literatura médica para tratamento da hipertensão pulmonar primária (HPP) em adultos e também em crianças. No entanto sua efetividade e segurança ainda não foram estabelecidas em pacientes pediátricos, havendo apenas alguns relatos de casos com melhoras clínicas e uma grande variação das doses e do intervalo entre elas.

O presente trabalho visa verificar como tem sido descrita a utilização de sildenafil no tratamento da hipertensão pulmonar primária em crianças e se houve alguma alteração dos esquemas posológicos desde sua primeira citação até os dias de hoje.

Não foi possível estabelecer uma evolução ou definição, em função do período de tempo estudado, das doses e de seus intervalos utilizados. Mais estudos envolvendo um número maior de crianças são necessários para se estabelecer a posologia mais adequada de sildenafil e seus reais benefícios.

Em todos os casos relatados não houve interrupção dos fármacos já em uso antes do início do tratamento com sildenafil. Na maioria dos casos não houve efeitos adversos graves sendo, em geral, bem tolerado.

Palavras-chave: Citrato de sildenafil. Crianças. Doses. Hipertensão pulmonar primária.

ABSTRACT

Each time more stories of sildenafil citrate uses appear in medical literature for treatment of primary pulmonary hypertension (PPH) in adults and children.

However its effectiveness and security has not yet been established in pediatric patients, with only some stories of cases with clinical improvements and a great variation of the doses and the interval between them. The present work aims to verify how has been described the use of sildenafil in the treatment of PPH in children and if it had some alteration of the posology projects since its first citation until now.

It was not possible to establish an evolution or definition, in function of the period of studies time, the doses and its used intervals. More studies involving a bigger number of children are necessary to establish the most adequate sildenafil dosage and its real benefits. In all related cases it did not have interruption of medications already in use before the beginning of the treatment with sildenafil. In the majority of the cases it did not have serious adverse effects, being, in general, well-tolerated.

Keywords: Sildenafil citrate. Children. Doses. Primary pulmonary hypertension.

Estudo dos fármacos selegilina e levodopa, nas implicações da rota conformacional da alfa-sinucleína

Elias Khattar

Prof. Orientador: Marcelo Cossenza. Rio de Janeiro: ABF: 2010. 30 p.

RESUMO

A Doença de Parkinson (DP) é a segunda desordem neurodegenerativa mais comum. É uma doença crônica, caracterizada pela formação de inclusões intraneuronais chamadas de corpos de Lewy, compostos predominantemente pela proteína alfa-sinucleína(AS), uma proteína “nativamente desordenada” com função ainda não completamente elucidada. A implicação da AS na DP se deve à observação de três mutações (A30P, A53T e E46K) ligadas a formas precoces e hereditárias da doença. A Selegilina(Sel) é um inibidor não-competitivo da enzima monoamino-oxidase B (MAO-B) que possui efeitos neuroprotetores e tem como mecanismo a inibição da recaptura da dopamina, ao nível das sinapses. Ela tem sido administrada a pacientes com DP, tanto como monoterapia ou em combinação com Levodopa e carbidopa. Entretanto, os mecanismos pelos quais a neuroproteção acontece são desconhecidos. Neste trabalho, avaliamos o efeito da Sel na agregação *in vitro* do mutante E46K da AS, tanto na presença quanto na ausência de sementes amilóides (pequenas fibras que agem como núcleos de agregação). (Observamos que Sel nas razões 1:0, 5 ou 1:1, 5 proteína:Sel) retarda a formação de fibras aumentando a fase de nucleação. Estes efeitos são abolidos quando as sementes são adicionadas, sugerindo que Sel interfere com a formação do núcleo e é dependente da razão proteína: Sel. Também observamos que Sel, quando combinada com Dopamina (DA) favorece a formação de fibras. Estes resultados sugerem que na presença de DA, Sel estaria favorecendo a conversão das protofibras tóxicas em fibras não-tóxicas, aliviando assim os neurônios dopaminérgicos dos efeitos tóxicos. Nos neurônios não-dopaminérgicos, Sel iria retardar o processo de formação de fibras, provavelmente formando grandes agregados esféricos.

Palavras-chave: Alfa sinucleína. Parkinson. Selegilina.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a chronic disorder characterized by the formation of intraneuronal inclusions called Lewy bodies mainly composed of α -synuclein (α -syn), a natively-unfolded protein with unknown function. Its implication in PD is due to the fact that three mutations (A30P, A53T and E46K) are linked to early-onset forms of PD. Selegiline (R(-)-deprenyl) is a noncompetitive monoamine oxidase-B inhibitor which has neuroprotective effects. It has been administered to PD patients either as monotherapy or in combination with L-dopa. However, its mechanism is unknown. We evaluated the effect of Sel in the *in vitro* aggregation of E46K either in the presence or absence of amyloid seeds (small fibrils acting as a nucleus). We observed that Sel (1:0.5 or 1:1.5 protein:Sel ratio) delays fibril formation by enhancing the nucleation phase. Sel effects on fibril formation are abolished when previously added seeds are present, suggesting that Sel interferes with nucleus formation, and is dependent of the E46K:Sel ratio. This inhibitory effect of Sel on the nucleation phase was also evaluated by using another amyloidogenic, natively-unfolded protein. We also observed that Sel in combination with dopamine (DA) favors fibril formation. These results suggest that in the

presence of DA, Sel favors the conversion of the toxic protofibrils into the non-toxic fibrils, alleviating the dopaminergic neurons from toxic effects. In the non-dopaminergic neurons, Sel would slow down the fibrillation process, probably by forming large spherical aggregates.

Keywords: Alpha sinuclein. Parkinson. Selegiline.

A eficácia da nitazoxanida em casos de cryptosporidiose

Viviane Cristina Picone Chidid

Prof. Orientador: Maria Eline Matheus. Rio de Janeiro: ABF: 2010. 27 p.

RESUMO

O *Cryptosporidium* é um protozoário que pode infectar o ser humano levando a uma infecção caracterizada por diarreia severa. Em pessoas imunocompetentes a Cryptosporidiose é autolimitante, porém em pessoas imunocomprometidas os sintomas podem ser mais graves como diarreia severa e permanente, redução da capacidade de absorver os nutrientes essenciais e morte. A Nitazoxanida tem mostrado ser eficaz e bem tolerado para o tratamento desta infecção. Entretanto, no caso de pacientes portadores de HIV, mais estudos são necessários para determinar tal eficácia clínica.

Palavras-chave: *Cryptosporidium*. Diarreia. HIV.

ABSTRACT

Cryptosporidium is a protozoan that can infect humans resulting in an infection characterized by severe diarrhea. Cryptosporidiosis in immunocompetent persons is self-limiting but in immunocompromised persons, symptoms may be more severe and permanent as severe diarrhea, reduced ability to absorb essential nutrients and death. The nitazoxanide has been shown to be effective and well tolerated for the treatment of this infection. However, in the case of patients with HIV, more studies are needed to determine this clinical efficacy.

Keywords: *Cryptosporidium*. Diarrhea. HIV.