



Active Pharmaceutica

IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE INSUMOS FARMACÊUTICOS



PRASTERONA

Restaura os níveis hormonais de dehidroepiandrosterona em situações de déficit, como envelhecimento

Precursor na biossíntese de andrógenos e estrógenos

Tratamento da atrofia vulvar e vaginal em mulheres após a menopausa

A prasterona, também conhecida como dehidroepiandrosterona, juntamente com sua forma sulfatada, sulfato de dehidroepiandrosterona, são os hormônios esteróides mais abundantes no organismo humano e são importantes precursores na biossíntese de andrógenos e estrógenos.¹

Além de ser substrato para outros esteróides, a dehidroepiandrosterona em níveis fisiológicos está implicada em uma série de outras funções no organismo, incluindo bem-estar psicológico, desempenho cognitivo e condicionamento físico – como força muscular e densidade óssea – além de ações anti-inflamatórias e imunomoduladoras.²⁻⁴

■ ASPECTOS FISIOLÓGICOS

A síntese de dehidroepiandrosterona ocorre no córtex das glândulas adrenais, especialmente na zona reticular, em resposta ao estímulo hormonal do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Assim como os demais hormônios esteroidais, a etapa inicial do processo de biossíntese de dehidroepiandrosterona, também conhecido como esteroidogênese, compreende a conversão do colesterol em pregnenolona, reação que ocorre em nível mitocondrial.⁵

A dehidroepiandrosterona circulante encontra-se predominantemente como sulfato de dehidroepiandrosterona, forma hidrofílica de armazenamento. A dehidroepiandrosterona é rapidamente metabolizada e excretada do sangue possuindo um tempo de meia vida curto de aproximadamente 1 a 3 horas, enquanto que o sulfato de dehidroepiandrosterona, devido à maior afinidade com a albumina, é metabolizado muito mais lentamente, possuindo tempo de meia vida de 10 a 20 horas. O sulfato de dehidroepiandrosterona pode ser convertido novamente à dehidroepiandrosterona – forma biologicamente ativa do hormônio - no fígado, rins e gônadas e então metabolizada à testosterona, estrógenos e outros esteróides, de acordo com a expressão de enzimas específicas de cada tecido. Alguns tecidos, como o cérebro, têm se mostrado responsivos também à forma sulfatada.⁶ O equilíbrio entre o armazenamento e metabolismo da dehidroepiandrosterona é determinado pela ação das enzimas sulfatases e sulfatohidrolases.^{2,7}

Glândula Adrenal

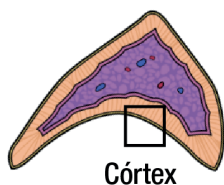
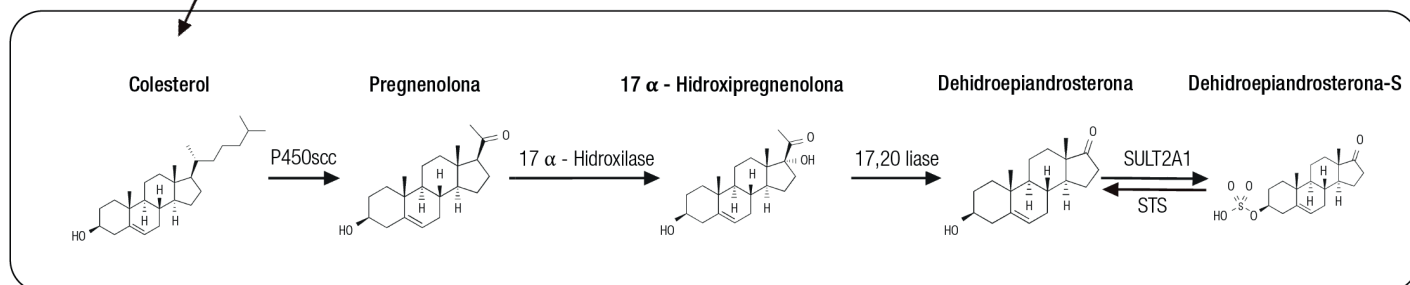


Figura 1 - Diagrama esquemático da biossíntese e vias metabólicas da dehidroepiandrosterona. No córtex da adrenal, a pregnenolona é derivada do colesterol após a clivagem da cadeia lateral pelo citocromo P450scc. Em seguida, o citocromo P45017a (17 α -hidroxilase/17,20-liase) catalisa duas reações sequenciais: a 17 α -hidroxilação da pregnenolona e clivagem da cadeia lateral 17,20 da 17 α -hidroxipregnenolona, produzindo dehidroepiandrosterona. Por fim, a enzima sulfotransferase SULT2A1 conjuga a dehidroepiandrosterona com o sulfato. O sulfato de dehidroepiandrosterona pode ser convertido de volta para a forma não sulfata pela ação da esteroide sulfatase (STS). Adaptado de DONG et al. 2011.



O pico de secreção de dehidroepiandrosterona ocorre no início da vida adulta, entre os 20 e 25 anos de idade e após esse período as concentrações plasmáticas decaem progressivamente, de forma que aos 70 anos, a produção seja entre 10% e 20% daquela encontrada em adultos jovens. Algumas diferenças entre gêneros relacionadas aos níveis de dehidroepiandrosterona e sulfato de dehidroepiandrosterona circulantes tem sido apontadas, especialmente em mulheres na pós menopausa, na qual a dehidroepiandrosterona se torna o principal precursor dos esteróides sexuais.⁸⁻¹⁰

Neste sentido, nos últimos anos a literatura tem evidenciado os benefícios da suplementação de prasterona em diferentes populações.

MECANISMO DE AÇÃO

Os mecanismos exatos pelos quais a dehidroepiandrosterona exerce suas ações ainda não foram completamente elucidados.

Contudo, tem sido demonstrado que a dehidroepiandrosterona age **indiretamente** em tecidos-alvos como precursora para a formação dos hormônios esteróides, como estrógenos e testosterona, sendo esta conversão relacionada com as enzimas esteroidogênicas expressas no tecido. Dos andrógenos totais produzidos na próstata de homens adultos, 50% derivam deste precursor adrenal, ao passo que em mulheres, essa relação é de 75% dos estrógenos para período anterior a menopausa e 100% na pós menopausa.³

Efeitos **diretos** da dehidroepiandrosterona também têm sido descritos, uma vez que a dehidroepiandrosterona tem sido capaz de desencadear mecanismos de sinalização celular pela ligação aos receptores de membrana, receptores celulares não específicos ou ainda pela interação com proteínas plasmáticas. Estes achados evidenciam o conceito de que alguns dos efeitos da dehidroepiandrosterona são independentes da sua conversão a andrógenos ou estrógenos. Como exemplo, podem ser citadas as ações da dehidroepiandrosterona como neuroesteróide, exercendo efeitos neuroprotetores e neurotróficos ao modular os receptores dos sistemas de neurotransmissão. Além disso, efeitos sobre a função de células endoteliais com atividade vasodilatadora e a interação com os diferentes tipos celulares e enzimas associados ao sistema imune, também tem sido descritos como respostas diretas estritamente relacionadas à dehidroepiandrosterona no organismo.^{18,22}

EVIDÊNCIAS NA LITERATURA

MEMÓRIA E HUMOR EM HOMENS SAUDÁVEIS

Vinte e quatro homens saudáveis, com idade entre 18 e 40 anos, receberam uma dose de 150mg de prasterona ou placebo 2 vezes ao dia durante 7 dias e os foram avaliados os efeitos sobre o humor e a memória usando testes específicos, assim como os níveis de cortisol salivar. Foi possível observar uma melhora no humor e na memória, assim como a identificação da área cerebral recrutada para a recuperação da memória ativada mais precocemente no grupo que recebeu prasterona em relação ao grupo placebo. Os níveis de cortisol noturno também reduziram nos indivíduos que receberam prasterona.²³

■ RESTAURAÇÃO DOS NÍVEIS FISIOLÓGICOS EM IDOSOS

O efeito da suplementação de prasterona foi avaliado em 280 mulheres e homens com idade entre 60 e 79 anos de idade que receberam 50 mg ao dia durante um ano. Os níveis de dehidroepiandrosterona foram restaurados aos níveis encontrados em adultos jovens em ambos os sexos. Nas mulheres, foi possível também observar uma elevação nos níveis de testosterona e estradiol, que refletiram ainda em melhora do *turnover ósseo*, com diminuição da atividade dos osteoclastos, aumento da libido e melhora nos aspectos cutâneos, como hidratação, espessura e uniformidade. Não foram observados efeitos indesejáveis da administração desta dose ao longo de um ano.²⁴

A administração de prasterona 100 mg durante 6 meses em homens e mulheres com idade entre 60 e 65 anos demonstrou reparar os decréscimos dos níveis circulantes de dehidroepiandrosterona relacionados à idade. Diferenças nos parâmetros avaliados em resposta à administração de dehidroepiandrosterona foram refletidas pelo gênero, de forma que em mulheres foi possível observar aumentos nos níveis de testosterona, androstenediona e IGF-1, ao passo que em homens as alterações na composição corporal foram mais evidentes, como o aumento da massa magra e da força muscular e redução do percentual de gordura corporal, mesmo sendo comum às mulheres o aumento no IGF-1.²⁵

A densidade mineral óssea e a composição corporal foram avaliadas em mulheres e homens com idade média de 74 anos que receberam 50 mg de prasterona durante 6 meses. A reposição de prasterona foi capaz de restaurar os níveis baixos de dehidroepiandrosterona em decorrência da idade, bem como aumentar a densidade mineral óssea avaliada na região da lombar, reduzindo gordura corporal e aumentando os níveis de massa livre de gordura. O tratamento foi bem tolerado pelos indivíduos, sem a ocorrência de efeitos adversos significativos.²⁶

A suplementação da prasterona 50 mg em associação à vitamina D 650 UI e cálcio 700 mg foi avaliada em homens e mulheres com idades entre 65 e 75 anos durante dois anos sobre parâmetros como densidade mineral óssea da coluna lombar e marcadores de remodelação óssea, bem como as concentrações de hormônios. Somente em mulheres foi possível observar um aumento na densidade mineral óssea na coluna e uma redução nos marcadores de remodelação óssea ao longo do estudo. A testosterona e o estradiol aumentaram em ambos os gêneros, e nas mulheres houve ainda um aumento na concentração sérica de IGF-1. A prasterona quando associada à vitamina D e o cálcio pode prevenir e melhorar a osteopenia em mulheres.²⁷

O efeito da administração de 50 mg ao dia de prasterona foi avaliada sobre a função cognitiva de 24 mulheres na pós-menopausa, com idade entre 55 e 80 anos. Além das avaliações relacionadas às tarefas mnemônicas, foram quantificados os níveis séricos de dehidroepiandrosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, testosterona, estrona e cortisol. A administração de prasterona aumentou os níveis séricos dos parâmetros hormonais, exceto o cortisol, bem como melhorou o desempenho cognitivo frente às tarefas executadas no estudo.²⁸

Em mulheres idosas, com idade entre 65 e 90 anos, que apresentavam comprometimento cognitivo leve a moderado detectado através de ferramentas de avaliação do desempenho cognitivo, a administração de 25 mg ao dia de prasterona por seis meses, foi capaz de aumentar os escores cognitivos, principalmente fluência verbal, melhorando também o desempenho das atividades básicas de vida diária.²⁹

A suplementação com prasterona foi capaz de reduzir significativamente a adiposidade abdominal, melhorando também a sensibilidade à insulina, assim como reduzindo os níveis plasmáticos de triglicerídeos e a expressão de citocinas inflamatórias, quando avaliada em homens e mulheres com idade entre 65 e 75 anos na dose de 50 mg ao dia durante 12 meses. Os mecanismos subjacentes a este processo podem estar relacionados à ativação direta do PPAR α - um fator de transcrição nuclear envolvido na regulação do metabolismo de lipídios e da inflamação - pela prasterona e que é comum aos fibratos utilizados clinicamente no manejo das hipertriglicidemias, sem a ocorrência dos efeitos colaterais característicos.³⁰

Em idosos saudáveis com faixa etária entre 60 a 79 anos e que apresentam níveis relativamente baixos de dehidroepiandrosterona associados ao envelhecimento fisiológico, a dose de 50 mg ao dia demonstrou ser segura e potencialmente eficaz.³¹

■ SAÚDE CARDIOVASCULAR

A rigidez arterial é um fenômeno complexo caracterizado pela diminuição da complacência das grandes artérias que ocorre com o envelhecimento, assim como a diminuição dos níveis circulantes de dehidroepiandrosterona. Neste sentido, a administração de 50 mg de prasterona a homens e mulheres entre 65 e 75 anos, demonstrou reverter em parte esta condição, possivelmente por mecanismos anti-inflamatórios, reduzindo este fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.³⁰

O efeito da suplementação de prasterona 25 mg ao dia durante 12 semanas foi avaliado em homens hipercolesterolêmicos com idade média de 54 anos, sobre parâmetros como função endotelial, sensibilidade à insulina e concentração sérica do fator endotelial PAI-1, inibidor do fator ativador de plasminogênio 1, que suprime a fibrinólise e pode estar relacionado à doença coronariana. Foi possível observar que a suplementação de prasterona melhorou tanto a função endotelial quanto a sensibilidade à insulina e reduziu a concentração de PAI-1, minimizando a ocorrência de doenças cardiovasculares nesta população.³²

■ COMPOSIÇÃO CORPORAL

Cinquenta e seis homens e mulheres com idade média de 71 anos e níveis séricos de dehidroepiandrosterona diminuídos em função da senescência, receberam 50 mg ao dia de prasterona ou placebo durante 6 meses e foram avaliados quanto às mudanças na adiposidade abdominal. Foi possível observar uma redução na deposição de gordura abdominal e visceral, de forma que a suplementação com prasterona pode desempenhar um papel na prevenção e tratamento deste fator de risco associado à síndrome metabólica.³³

O envelhecimento fisiológico promove uma um decréscimo progressivo na força e na massa muscular, impactando negativamente sobre a funcionalidade e qualidade de vida do idoso. Neste sentido, a administração de 10 mg de prasterona a homens e mulheres com faixa etária entre 65 e 78 anos, em associação ao treinamento de resistência muscular, foi capaz de promover um aumento na massa e força muscular nestes indivíduos idosos.³⁴

Adultos jovens masculinos com idade entre 22 e 25 anos que receberam 400 mg de prasterona 3 vezes ao dia, apresentaram redução do percentual médio de gordura corporal, sem alterações antropométricas, sugerindo um aumento na massa muscular. Nestes indivíduos foi possível observar, adicionalmente, uma redução nos níveis séricos de lipoproteína de baixa densidade (LDL).³⁵

■ FERTILIDADE FEMININA

A fertilidade feminina diminui com o avanço da idade, devido à depleção folicular progressiva e à redução da qualidade oocitária, processo conhecido como redução da reserva ovariana. Neste sentido, a suplementação com prasterona parece ter um papel relevante na fisiologia ovariana e no crescimento folicular, evidenciado em inúmeros trabalhos nos quais o aumento das taxas de gravidez espontânea e o sucesso na fertilização in vitro foram demonstrados.³⁶⁻⁴¹

■ FUNÇÃO SEXUAL E SINTOMAS DA MENOPAUSA

Fisiologicamente, o envelhecimento pode cursar com queda na produção de androgênios em ambos os sexos, culminando com a redução do desejo sexual, dentre outros aspectos.

Neste sentido, a suplementação com prasterona em doses entre 50 e 100 mg ao dia demonstrou melhorar significativamente os aspectos orgânicos e psicológicos relacionados à disfunção sexual associada ao envelhecimento, melhorando fatores como interesse, qualidade e frequência sexual, assim como excitação, orgasmo e lubrificação. Os efeitos mais pronunciados foram encontrados em mulheres na peri e pós menopausa, sendo que em homens os achados foram discretos e pouco consistentes. Considerando a baixa incidência de efeitos colaterais, mesmo em estudos em longo prazo, a prasterona tem sido uma importante alternativa no tratamento de implicações da senescência sobre a sexualidade.^{42,43}

As mulheres na pós-menopausa costumam ser acometidas por uma série de sinais e sintomas relacionados diretamente à diminuição dos níveis hormonais e associados com as mudanças físicas da vulva, vagina e trato urinário inferior. Sintomas genitais, como secura, ardor e irritação e sintomas sexuais, como falta de lubrificação, desconforto ou dor, assim como sintomas urinários podem estar presentes, impactando negativamente sobre a qualidade de vida dessas mulheres.⁴⁴

A aplicação intravaginal de prasterona (6,5 mg/óvulo) em mulheres na pós-menopausa foi aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) em 2016 para tratamento da dispareunia moderada à grave (dor ou desconforto durante a relação sexual) associada à atrofia vulvar e vaginal. O tratamento avaliado em longo prazo demonstrou ser seguro, em função da ação estritamente local, sem ocorrência de efeitos colaterais relevantes e alterações nos níveis séricos de outros esteróides sexuais. Outros parâmetros relacionados à função sexual, como interesse sexual, também melhoraram com o uso de prasterona nesta condição, assim como a espessura e composição do epitélio vaginal e equilíbrio do pH da região.⁴⁵⁻⁵²

■ INSUFICIÊNCIA ADRENAL

A reposição com prasterona em pacientes portadoras de insuficiência adrenal primária ou secundária tem demonstrado efeitos benéficos sobre o humor e a

sexualidade e redução da fadiga pela restauração dos níveis circulantes de dehidroepiandrosterona ao nível fisiológico de adultos jovens. Em mulheres com deficiência androgênica, a administração de prasterona demonstrou restaurar os baixos níveis de androgênios circulantes, como testosterona, e aumentar os níveis de IGF-1. ¹⁹⁻²¹

A prasterona não deve ser estabelecida como tratamento padrão nesta condição, devendo ser utilizada especialmente em indivíduos nos quais o bem estar e libido se mantenham prejudicados, mesmo com o uso de corticóides. Em geral, o tratamento é iniciado com uma dose de 25 mg administrada pela manhã e podem ser necessários alguns meses para que se reconheçam os efeitos benéficos desta suplementação. ¹⁸

Na insuficiência adrenal, o objetivo da terapia com prasterona é restaurar um estado fisiológico normal, enquanto nos idosos o objetivo da terapia com prasterona seria elevar as concentrações àquelas de uma população mais jovem. ⁵³

OUTRAS EVIDÊNCIAS

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune que afeta múltiplos sistemas orgânicos e que ocorre predominantemente em mulheres em idade fértil. O tratamento é feito com corticóides que podem suprimir o córtex da adrenal e a consequente secreção de dehidroepiandrosterona. Em geral, níveis mais baixos deste precursor hormonal são encontrados nestas pacientes. Dessa forma, a administração de prasterona em doses de 20 a 30 mg por dia em pacientes acometidas por LES e em tratamento com corticóides melhorou significativamente os escores de qualidade de vida associados à saúde, como bem-estar mental e sexualidade. O tratamento foi bem tolerado e com poucos efeitos colaterais. ⁵⁴ Os sinais e os sintomas da doença também foram estabilizados pela administração de 200 mg ao dia de prasterona em mulheres com LES. ⁵⁵

Estudos pré-clínicos em modelos animais e celulares têm demonstrado o potencial efeito condroprotetor da prasterona em osteoartrite (OA), condição articular degenerativa acompanhada de processo inflamatório, que compromete a qualidade de vida nos pacientes acometidos. Mais estudos estão sendo conduzidos com o intuito de demonstrar a atividade limitante da prasterona sobre a progressão da OA. ⁵⁶

A aplicação tópica de prasterona foi avaliada sobre o envelhecimento cutâneo em mulheres na pós menopausa com idade entre 60 e 65 anos. Embora a estrutura geral da epiderme não tenha sido significativamente alterada quando avaliada por microscopia de luz, foi possível observar através de ferramentas imunohistoquímicas um aumento na expressão de RNAm dos pró colágenos do tipo 1 e 3 e na expressão da proteína de choque térmico Hsp47, também envolvida na biossíntese de colágeno. A prasterona aplicada topicamente demonstrou potencial no tratamento do envelhecimento da pele, contudo, são demandadas mais avaliações para esta finalidade clínica. ⁵⁷

SUGESTÃO POSOLÓGICA:

USO ORAL: 25 a 50 mg ao dia

USO INTRAVAGINAL: 6,25 mg/óvulo (base graxa)

SUGESTÃO DE EXCIPIENTES PARA CÁPSULAS:

celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, gelatina, amido pré gelatinizado e suas misturas em suas devidas proporções.

IMPORTANTE:

Insumo constante da Portaria 344/98 – Lista C5

Por se tratar de um hormônio, a manipulação deste insumo deve atender o disposto nos Anexos I e III da RDC nº 67/2007 e as atualizações (RDC nº 87/2008 e RDC nº 21/2009)

A prasterona figura na Lista de Substâncias e Métodos Proibidos da Agência Mundial Antidopagem (WADA). Seu uso por atletas é proibido durante e fora do período de competição.

LITERATURAS CONSULTADAS

1. Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (dehidroepiandrosterona)—A Precursor Steroid or an Active Hormone in Human Physiology (CME). *J Sex Med*. 2011;8(11):2960-2982. doi:10.1111/j.1743-6109.2011.02523.x
2. Rendina DN, Ryff CD, Coe CL. Precipitous Dehydroepiandrosterone Declines Reflect Decreased Physical Vitality and Function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(6):747-753. doi:10.1093/gerona/glw135
3. Rutkowski K, Sowa P, Rutkowska-Talipska J, Kurylczyn-Moskal A, Rutkowski R. Dehydroepiandrosterone (dehidroepiandrosterona): Hypes and hopes. *Drugs*. 2014;74(11):1195-1207. doi:10.1007/s40265-014-0259-8
4. Samaras N, Samaras D, Frangos E, Forster A, Philippe J. A Review of Age-Related Dehydroepiandrosterone Decline and Its Association with Well-Known Geriatric Syndromes: Is Treatment Beneficial? *Rejuvenation Res*. 2013;16(4):285-294. doi:10.1089/rej.2013.1425
5. Molina PE. *Fisiologia Endócrina* - 4. ed. McGraw Hill Bras. 2014:319.
6. Dong Y, Zheng P. Dehydroepiandrosterone Sulphate: Action and Mechanism in the Brain. *J Neuroendocrinol*. 2012;24(1):215-224. doi:10.1111/j.1365-2826.2011.02256.x
7. Savineau J-P, Marthan R, Dumas de la Roque E. Role of dehydroepiandrosterona in cardiovascular diseases. *Biochem Pharmacol*. 2013;85(6):718-726. doi:10.1016/j.bcp.2012.12.004
8. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause*. 2009;16(5):897-906. doi:10.1097/gme.0b013e31819e8930
9. Labrie F. dehidroepiandrosterona, Important Source of Sex Steroids in Men and Even More in Women. Vol 182. Elsevier B.V.; 2010. doi:10.1016/S0079-6123(10)82004-7
10. Genazzani AD, Lanzoni C, Genazzani AR. Might dehydroepiandrosterona be considered a beneficial replacement therapy in the elderly? *Drugs and Aging*. 2007;24(3):173-185. doi:10.2165/00002512-200724030-00001
11. Feldman HA, Johannes CB, Araujo AB, Mohr BA, Longcope C, McKinlay JB. Low dehydroepiandrosterone and ischemic heart disease in middle-aged men: Prospective results from the massachusetts male aging study. *Am J Epidemiol*. 2001;153(1):79-89. doi:10.1093/aje/153.1.79
12. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4406-4414. doi:10.1210/jc.2010-0760
13. RL J, Loesser K, DM E, YZ Q, ML H, JE N. Dehydroepiandrosterone inhibits human platelet aggregation in vitro and in vivo. *Ann N Y Acad Sci*. 774:281-290.
14. Shufelt C, Bretsky P, Almeida CM, et al. dehidroepiandrosterona-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: Results from the National Institutes of Health - National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4985-4992. doi:10.1210/jc.2010-0143
15. Aldred S, Mecocci P. Decreased dehydroepiandrosterone (dehidroepiandrosterona) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) concentrations in plasma of Alzheimer's disease (AD) patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2010;51(1):e16-e18. doi:10.1016/j.archger.2009.07.001
16. Hildreth KL, Gozansky WS, Jankowski CM, Grigsby J, Wolfe P, Kohrt WM. Association of serum dehydroepiandrosterone sulfate and cognition in older adults: Sex steroid, inflammatory, and metabolic mechanisms. *Neuropsychology*. 2013;27(3):356-363. doi:10.1037/a0032230
17. Forti P, Maltoni B, Olivelli V, Pirazzoli GL, Ravaglia G, Zoli M. Serum Dehydroepiandrosterone Sulfate and Adverse Health Outcomes in Older Men and Women. *Rejuvenation Res*. 2012;15(4):349-358. doi:10.1089/rej.2011.1248
18. Lang K, Burger-Stritt S, Hahner S. Is dehidroepiandrosterona replacement beneficial in chronic adrenal failure? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(1):25-32. doi:10.1016/j.beem.2014.09.007
19. Arlt W, Callies F, van Vlijmen JC, et al. Dehydroepiandrosterone Replacement in Women with Adrenal Insufficiency. *N Engl J Med*. 1999;341(14):1013-1020. doi:10.1056/NEJM199909303411401
20. Allolio B, Arlt W, Hahner S. dehidroepiandrosterona: why, when, and how much - dehidroepiandrosterona replacement in adrenal insufficiency. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2007;68(4):268-273. doi:10.1016/j.ando.2007.06.018
21. Hunt PJ, Gurnell EM, Huppert FA, et al. Improvement in mood and fatigue after dehydroepiandrosterone replacement in Addison's disease in a randomized, double blind trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4650-4656. doi:10.1210/jc.85.12.4650
22. Prough RA, Clark BJ, Klinge CM. Novel mechanisms for dehidroepiandrosterona action. *J Mol Endocrinol*. 2016;56(3):R139-R155. doi:10.1530/JME-16-0013
23. Alhaj HA, Massey AE, McAllister-Williams RH. Effects of dehidroepiandrosterona administration on episodic memory, cortisol and mood in healthy young men: A double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;188(4):541-551. doi:10.1007/s00213-005-0136-y
24. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, et al. Dehydroepiandrosterone (dehidroepiandrosterona), dehidroepiandrosterona sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(8):4279-4284. doi:10.1097/00006254-200011000-00018
25. Morales AJ, Haubricht RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SSC. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (dehidroepiandrosterona) on circulating sex steroids, body composition and

LITERATURAS CONSULTADAS

- muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(4):421-432. doi:10.1046/j.1365-2265.1998.00507.x
26. Villareal DT, Holloszy JO, Kohrt WM. Effects of dehydroepiandrosterone replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;53(5):561-568. doi:10.1046/j.1365-2265.2000.01131.x
27. Weiss EP, Shah K, Fontana L, Lambert CP, Holloszy JO, Villareal DT. Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults: 1- And 2-y effects on bone. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1459-1467. doi:10.3945/ajcn.2008.27265
28. Stangl B, Hirshman E, Verbalis J. Administration of dehydroepiandrosterone (dehydroepiandrosterona) enhances visual-spatial performance in postmenopausal women. *Behav Neurosci*. 2011;125(5):742-752. doi:10.1037/a0025151
29. Yamada S, Akishita M, Fukai S, et al. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and activities of daily living in older women with mild to moderate cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int*. 2010;10(4):280-287. doi:10.1111/j.1447-0594.2010.00625.x
30. Weiss EP, Villareal DT, Ehsani AA, Fontana L, Holloszy JO. Dehydroepiandrosterone replacement therapy in older adults improves indices of arterial stiffness. *Aging Cell*. 2012;11(5):876-884. doi:10.1111/j.1474-9726.2012.00852.x
31. Legrain S, Massien C, Lahlou N, et al. Dehydroepiandrosterone replacement administration: Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies in healthy elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3208-3217. doi:10.1210/jc.85.9.3208
32. Kawano H, Yasue H, Kitagawa A, et al. Dehydroepiandrosterone supplementation improves endothelial function and insulin sensitivity in men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):3190-3195. doi:10.1210/jc.2002-021603
33. Villareal DT, Holloszy JO. Effect of dehydroepiandrosterone on Abdominal Fat and Insulin Action in Elderly Women and Men. *JAMA*. 2004;292(18):2243. doi:10.1001/jama.292.18.2243
34. Villareal DT, Holloszy JO. dehydroepiandrosterone enhances effects of weight training on muscle mass and strength in elderly women and men. *Am J Physiol Metab*. 2006;291(5):E1003-E1008. doi:10.1152/ajpendo.00100.2006
35. Nestler JE, Barlasconi CO, Clore JN, Blackard WG. Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(1):57-61. doi:10.1210/jcem-66-1-57
36. Qin JC, Fan L, Qin AP. The effect of dehydroepiandrosterone (dehydroepiandrosterona) supplementation on women with diminished ovarian reserve (DOR) in IVF cycle: Evidence from a meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2017;46(1):1-7. doi:10.1016/j.jgyn.2016.01.002
37. Fouany MR, Sharara FI. Is there a role for dehydroepiandrosterone supplementation in women with diminished ovarian reserve? *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(9):1239-1244. doi:10.1007/s10815-013-0018-x
38. Hu Q, Hong L, Nie M, et al. The effect of dehydroepiandrosterone supplementation on ovarian response is associated with androgen receptor in diminished ovarian reserve women. *J Ovarian Res*. 2017;10(1). doi:10.1186/s13048-017-0326-3
39. Tsui KH, Lin L Te, Chang R, Huang BS, Cheng JT, Wang PH. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on women with poor ovarian response: A preliminary report and review. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(2):131-136. doi:10.1016/j.tjog.2014.07.007
40. Tartagni M, Cicinelli M V., Baldini D, et al. Dehydroepiandrosterone decreases the age-related decline of the in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years old. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13(1). doi:10.1186/s12958-015-0014-3
41. Shrivastava N, Varma A, Padh H. Andrographolide: A new plant-derived antineoplastic entity on horizon. Evidence-based Complement Altern Med. 2011;2011. doi:10.1093/ecam/nep135
42. Peixoto C, Carrilho CG, Barros JA, et al. The effects of dehydroepiandrosterone on sexual function: a systematic review. *Climacteric*. 2017;20(2):129-137. doi:10.1080/13697137.2017.1279141
43. Bloch M, Meiboom H, Zaig I, Schreiber S, Abramov L. The use of dehydroepiandrosterone in the treatment of hypoactive sexual desire disorder: A report of gender differences. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(8):910-918. doi:10.1016/j.euroneuro.2012.09.004
44. Florencio-Silva R, Simões RS, Girão JHRC, Carbonel AAF, Teixeira C de P, Sasso GR da S. Tratamento da atrofia vaginal da mulher na pós-menopausa. *Reprod e Clim*. 2017;32(1):43-47. doi:10.1016/j.recli.2016.08.002
45. Labrie F, Derogatis L, Archer DF, et al. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. *J Sex Med*. 2015;12(12):2401-2412. doi:10.1111/jsm.13045
46. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause*. 2015;22(9):950-963. doi:10.1097/GME.0000000000000428
47. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (dehydroepiandrosterona) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016;23(3):243-256. doi:10.1097/GME.0000000000000571
48. Bouchard C, Labrie F, DeRogatis L, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (dehydroepiandrosterona) on the female sexual function in postmenopausal women: ERC-230 open-label study. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2016;25(3):181-190. doi:10.1515/hmbci-2015-0044
49. Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*. 2017;24(11):1246-1256. doi:10.1097/GME.0000000000000910
50. Labrie F, Martel C. A low dose (6.5 mg) of intravaginal dehydroepiandrosterone permits a strictly local action while maintaining all serum estrogens or androgens as well as their metabolites within normal values. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2017;29(2):39-60. doi:10.1515/hmbci-2016-0042
51. Labrie F, Diamond P, Cusan L, Gomez JL, Bélanger A, Candau B. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(10):3498-3505. doi:10.1210/jcem.82.10.4306
52. Sauer U, Talaulikar V, Davies MC. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (dehydroepiandrosterona) for symptomatic women in the peri- or postmenopausal phase. *Maturitas*. 2018;116(March):79-82. doi:10.1016/j.maturitas.2018.07.016
53. Achermann JC, Silverman BL. Dehydroepiandrosterone replacement for patients with adrenal insufficiency. *Lancet*. 2001;357(9266):1381-1382. doi:10.1016/S0140-6736(00)04617-1
54. Nordmark G, Bengtsson C, Larsson A, Karlsson FA, Sturfelt G, Rönnblom L. Effects of dehydroepiandrosterone supplement on health-related quality of life in glucocorticoid treated female patients with systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2005;38(7):531-540. doi:10.1080/08916930500285550
55. Petri MA, Mease PJ, Merrill JT, et al. Effects of prasterone on disease activity and symptoms in women with active systemic lupus erythematosus: Results of a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004;50(9):2858-2868. doi:10.1002/art.20427
56. Huang K, Wu L. Dehydroepiandrosterone: Molecular mechanisms and therapeutic implications in osteoarthritis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;183(May):27-38. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.05.004
57. El-Alfy M, Deloche C, Azzi L, et al. Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: Implications in antiageing treatment? *Br J Dermatol*. 2010;163(5):968-976. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09972.x



Active Pharmaceutica
IMPORTADORA E DISTRIBUIDORA DE INSUMOS FARMACÉUTICOS



(48) 2132-2699



(48) 98835-2603

Pedidos online

www.activepharmaceutica.com.br



activepharmaceutica