

Artigo Técnico

Ginecologia – Dezembro / 2006

Flutamida, metformina ou ambos para mulheres com sobrepeso ou obesidade e síndrome dos ovários policísticos (SOP).

Estudo dividido em grupos: placebo, metformina, flutamida e metformina + flutamida, demonstrando que a dieta é fundamental para pacientes obesas com SOP e que metformina e flutamida têm lugar no tratamento destas pacientes, conjunta ou separadamente, a depender do benefício desejado.

Fármaco em estudo: flutamida

Original: Treatment with Flutamide, Metformin, and Their Combination Added to a Hypocaloric Diet in Overweight-Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, 12-Month, Placebo-Controlled Study

Autoria: Gambineri A, Patton L, Vaccina A, et.al. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 91: 3970-80

Resumo

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma síndrome caracterizada por hiperandrogenismo e hiperinsulinemia que pioram quanto maior for o peso da paciente. Tratamentos com metformina junto a antiandrógenos ou estas duas classes de fármacos separadamente mostraram-se eficazes para reduzir os efeitos metabólicos e as alterações menstruais e de hiperandrogenismo presentes nesta síndrome. Também é praticamente um consenso o papel fundamental de uma dieta hipocalórica no tratamento da SOP.

Este estudo analisa a associação de uma dieta hipocalórica com a flutamida, metformina ou ambos, comparados a um grupo placebo, por um período de um ano. Os objetivos são avaliar e comparar o efeito de cada um dos tratamentos sobre o hiperandrogenismo, as alterações menstruais, as anormalidades metabólicas e a composição corpórea.

MATERIAIS E MÉTODOS

Oitenta mulheres (idades entre 18-45anos), com índice de massa corpórea (IMC) > 28Kg/m² e circunferência abdominal (CA) > 88cm foram incluídas.

O diagnóstico de SOP incluiu: anovulação crônica (progesterona da fase lútea) ou oligo/amenorréia (100%); hirsutismo (índice de Ferriman > 8) ou testosterona total (T) > 0,72 ng/ml (100%) e presença de ovários policísticos ao ultra-som (100%).

Doenças crônicas ou hiperandrogênicas (Cushing, hiperplasia adrenal congênita) foram excluídas.

Todas as pacientes passaram por um período de um mês somente com dieta e depois a ela somaram-se:

Grupo 1: placebo: 1 comprimido (cp) v.o. 2 x ao dia

Grupo 2: metformina: 1 cp de 850 mg v.o. 2 x ao dia

Grupo 3: flutamida: 1 cp de 250 mg v.o. 2 x ao dia

Grupo 4: metformina: 1 cp de 850 mg v.o. 2 x ao dia + flutamida: 1 cp de 250 mg v.o. 2 x ao dia

Índice de andrógeno livre (FAI) = T/SHBG

QUICKI = índice quantitativo para sensibilidade à insulina

ISI = índice de sensibilidade à insulina durante o teste oral de tolerância à glicose (OGTT)

RESULTADOS

Três mulheres, todas do grupo em uso de flutamida, tiveram que ser afastadas do estudo após 1, 2 e 4 meses por discretas alterações de transaminases hepáticas.

1

Tabela 1: Comparação entre características clínicas.

	Placebo (n = 19)	MET (n = 20)	FLU (n = 17)	MET + FLU (n = 20)	p
Idade (anos)	26 ± 5	28 ± 8	26 ± 6	26 ± 5	0,736
Peso (Kg)					
Basal	97 ± 16	92 ± 13	84 ± 12	89 ± 17	0,067
6 meses	93 ± 16 ^a	88 ± 14 ^a	76 ± 9 ^b	79 ± 10 ^c	0,001
12 meses	92 ± 16 ^c	88 ± 13 ^b	75 ± 9 ^c	79 ± 14 ^c	0,001
IMC (Kg/m ²)					
Basal	37 ± 5	35 ± 4	33 ± 4	35 ± 5	0,105
6 meses	35 ± 5 ^a	33 ± 5 ^a	30 ± 3 ^b	31 ± 4 ^c	0,002
12 meses	35 ± 5 ^c	33 ± 5 ^b	29 ± 3 ^c	31 ± 5 ^c	0,004
CA (cm)					
Basal	102 ± 10	100 ± 10	95 ± 8	99 ± 10	0,103
6 meses	98 ± 11 ^c	96 ± 11 ^c	88 ± 8 ^c	93 ± 9 ^c	0,022
12 meses	98 ± 10 ^c	95 ± 10 ^c	88 ± 8 ^c	92 ± 8 ^c	0,015
TAT* (cm ²)					
Basal	653 ± 151	547 ± 144	512 ± 146	585 ± 174	0,099
6 meses	583 ± 153 ^c	491 ± 150 ^b	420 ± 101 ^c	494 ± 165 ^c	0,042
12 meses	547 ± 139 ^{c,d}	424 ± 140 ^{c,f}	343 ± 91 ^{c,f}	449 ± 170 ^{c,e}	0,004
SAT* (cm ²)					
Basal	551 ± 123	443 ± 132	434 ± 118	502 ± 146	0,062
6 meses	496 ± 138 ^b	402 ± 135 ^b	368 ± 83 ^c	439 ± 150 ^c	0,065
12 meses	462 ± 119 ^{c,d}	350 ± 124 ^{c,f}	299 ± 76 ^{c,f}	196 ± 151 ^{c,e}	0,006
VAT* (cm ²)					
Basal	103 ± 45	104 ± 42	78 ± 35	83 ± 45	0,197
6 meses	87 ± 28 ^a	90 ± 39 ^a	53 ± 28 ^c	54 ± 24 ^c	<0,001
12 meses	84 ± 29 ^b	74 ± 36 ^{c,e}	43 ± 21 ^{c,d}	53 ± 32 ^c	0,002
VAT/SAT					
Basal	0,19 ± 0,07	0,26 ± 0,14	0,18 ± 0,05	0,16 ± 0,07	0,016
6 meses	0,18 ± 0,06	0,25 ± 0,14	0,14 ± 0,06 ^a	0,13 ± 0,04 ^c	<0,001
12 meses	0,18 ± 0,06	0,23 ± 0,12 ^a	0,14 ± 0,05 ^a	0,13 ± 0,06 ^a	0,004
Score de hirsutismo)					
Basal	9,3 ± 4,8	13,0 ± 8,9	14,6 ± 6,8	14,5 ± 6,5	0,087
6 meses	8,0 ± 5,1 ^a	10,9 ± 8,6 ^b	8,4 ± 4,0 ^c	7,9 ± 4,3 ^c	0,359
12 meses	8,0 ± 4,1 ^a	10,4 ± 6,6 ^b	5,7 ± 1,7 ^{c,e}	6,5 ± 3,9 ^{c,d}	0,013
Frequência de menstruações (n ^o nos últimos 6m)					
Basal	2,7 ± 1,2	2,6 ± 1,6	3,7 ± 1,8	2,8 ± 2,0	0,208
6 meses	3,2 ± 1,2 ^a	4,3 ± 1,5 ^c	4,8 ± 1,5 ^b	4,3 ± 1,5 ^c	0,017
12 meses	3,2 ± 1,2 ^a	4,6 ± 1,8 ^c	5,0 ± 1,4 ^c	5,8 ± 0,7 ^{c,e}	<0,001

* Tecido adiposo total (TAT); visceral (VAT) e sc (SAT)

Valores de p referem-se à comparação entre os 4 grupos

^a, p<0,05, ^b, p<0,01, ^c, p<0,001 para comparação de valores de 6 ou 12 m x basal no grupo

^d, p<0,05, ^e, p<0,01, ^f, p<0,001 para comparação de valores de 6 x 12 m no grupo

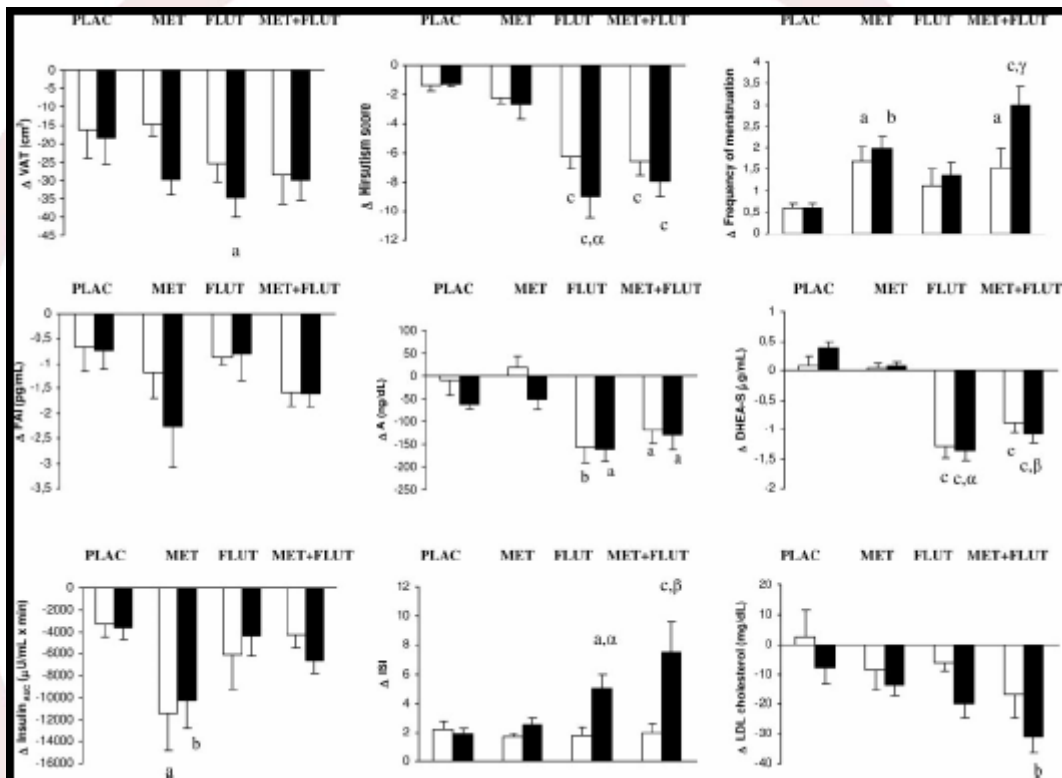


Figura 1, Mudanças nos parâmetros clínicos, bioquímicos e hormonais após 6 (barras brancas) e 12 meses (barras pretas) de acompanhamento.

^a, $p < 0,05$, ^b, $p < 0,01$, ^c, $p < 0,001$ para comparação de valores de 6 ou 12 m x basal no grupo

^{alfa}, $p < 0,05$, ^{beta}, $p < 0,01$, ^{gamma}, $p < 0,001$ para comparação de valores de 6 x 12 m no grupo

Tabela 2, Alterações nos parâmetros bioquímicos e hormonais (modificado do original).

	Placebo (n = 19)	MET (n = 20)	FLU (n = 17)	MET + FLU (n = 20)	p
FAI⁺ (pg/ml)					
Basal	3,9 ± 2,9	5,3 ± 6,1	3,2 ± 1,4	3,5 ± 1,6	0,291
6 meses	3,2 ± 2,2	4,1 ± 4,6 ^b	2,3 ± 1,2 ^a	1,9 ± 0,8 ^c	0,060
12 meses	3,2 ± 2,6	3,0 ± 2,2 ^b	2,4 ± 2,1 ^a	1,9 ± 0,9 ^c	0,176
Glicemia de jejum (mg/ml)					
Basal	89 ± 11	92 ± 9	87 ± 9	87 ± 9	0,247
6 meses	89 ± 10	91 ± 9	86 ± 7	83 ± 10	0,055
12 meses	88 ± 9	91 ± 9	88 ± 7	83 ± 9 ^a	0,054
Glicose_{AUC} (mg/ml.min)					
Basal	20,784 ± 3,612	23,633 ± 5,076	21,015 ± 5,206	19,589 ± 4,042	0,069
6 meses	21,293 ± 3,141	22,949 ± 4,961	19,105 ± 4,151	19,600 ± 3,544	0,024
12 meses	19,808 ± 3,167	21,903 ± 2,686 ^b	18,628 ± 5,536 ^b	16,496 ± 2,504 ^{c,e}	0,001
Insulina de jejum (mcU/ml)					
Basal	20 ± 8	19 ± 5	15 ± 12	15 ± 8	0,155
6 meses	11 ± 7 ^c	14 ± 5 ^c	11 ± 9 ^b	11 ± 5 ^a	0,359
12 meses	11 ± 4 ^c	10 ± 5 ^{c,f}	7 ± 5 ^{c,e}	8 ± 4 ^{c,e}	0,068
Insulina_{AUC} (mcU/ml.min)					
Basal	15,813 ± 7,112	26,547 ± 21,901	15,624 ± 17,149	13,702 ± 6,457	0,036
6 meses	12,612 ± 7,052 ^a	15,150 ± 11,414 ^c	9,594 ± 6,048 ^a	9,464 ± 4,919 ^a	0,089
12 meses	12,141 ± 5,676 ^a	16,312 ± 12,748 ^c	11,262 ± 12,253 ^a	7,077 ± 5,023 ^c	0,036
QUICKI					
Basal	0,31 ± 0,02	0,31 ± 0,01	0,33 ± 0,33	0,33 ± 0,02	0,002
6 meses	0,64 ± 0,03 ^c	0,33 ± 0,02 ^b	0,36 ± 0,03 ^b	0,34 ± 0,02 ^c	0,048
12 meses	0,34 ± 0,02 ^c	0,35 ± 0,03 ^{c,f}	0,38 ± 0,03 ^{c,f}	0,36 ± 0,03 ^{c,e}	0,004
ISI					
Basal	3,1 ± 1,3	2,5 ± 1,0	5,1 ± 2,6	4,1 ± 2,3	<0,001
6 meses	5,3 ± 2,9 ^c	4,2 ± 2,1 ^b	6,8 ± 3,8 ^b	6,4 ± 3,1 ^b	0,042
12 meses	5,1 ± 2,1 ^a	5,0 ± 2,6 ^{b,d}	10,2 ± 5,5 ^{c,e}	11,9 ± 8,6 ^{c,e}	<0,001
LDL colesterol					
Basal	117 ± 23	113 ± 34	108 ± 28	122 ± 43	0,602
6 meses	119 ± 53	104 ± 34	102 ± 28	105 ± 26 ^b	0,446
12 meses	109 ± 33	99 ± 37 ^b	88 ± 28 ^c	91 ± 48 ^c	0,328
HDL colesterol (mg/dl)					
Basal	47 ± 10	45 ± 8	51 ± 9	51 ± 13	0,173
6 meses	47 ± 11	45 ± 8	52 ± 13	54 ± 13	0,074
12 meses	53 ± 11 ^{b,d}	50 ± 10 ^{b,d}	58 ± 9 ^{c,e}	57 ± 17 ^{c,f}	0,1621
Triglicérides (mg/dl)					
Basal	114 ± 68	108 ± 57	79 ± 43	99 ± 55	0,286
6 meses	101 ± 65	97 ± 36	74 ± 42	87 ± 46	0,352
12 meses	113 ± 58	83 ± 52	63 ± 18	82 ± 39	0,012

⁺, Índice de andrógeno livre

* Tecido adiposo total (TAT); visceral (VAT) e sc (SAT)

Valores de p referem-se à comparação entre os 4 grupos

^a, p<0,05, ^b, p<0,01, ^c, p<0,001 para comparação de valores de 6 ou 12 m x basal no grupo

^d, p<0,05, ^e, p<0,01, ^f, p<0,001 para comparação de valores de 6 x 12 m no grupo

CONCLUSÕES

Este estudo demonstra que há benefícios clínicos e endócrino-metabólicos na associação à

4

longo prazo de metformina + flutamida + dieta hipocalórica para pacientes com SOP obesas ou com sobrepeso. Alguns destes efeitos já são visíveis a médio prazo porém, outros requerem um tempo maior para tornarem-se evidentes.

Somente o tratamento dietético, com a conseqüente perda de peso, já mostrou-se benéfico para redução da hiperinsulinemia, resistência à insulina, intolerância à glicose, hiperandrogenemia e hirsutismo e padrão menstrual (efeito menor). Melhora de todos estes parâmetros iniciou-se em um médio prazo (6 meses), enquanto elevação do HDL foi vista mais tardiamente.

Metformina mostrou-se eficaz em melhorar o padrão de menstruação das mulheres. Melhora já vista aos 6 meses e progressiva com o passar do tempo. A longo prazo viu-se também uma menor resposta da insulina induzida por glicose com este fármaco. O uso da metformina não trouxe benefício para o hiperandrogenismo

Flutamida isolada ou combinada à metformina reduziu os níveis de andrógenos (A, DHEA-S) e o *score* de hirsutismo. Este benefício parece ser progressivo ao longo do tempo. Ademais, flutamida reduziu a gordura visceral, os níveis de glicemia induzida por glicose e os de LDL colesterol, além de atuar independente da metformina e da dieta melhorando o padrão de menstruação. Desta forma, estes dados sugerem que, a longo prazo, os antiandrógenos contribuem para melhorar a sensibilidade à insulina de mulheres obesas com SOP.

Finalmente, conclui-se que a dieta hipocalórica é fundamental no tratamento da SOP. Além disso, o presente estudo fornece subsídios para demonstrar que tanto metformina quanto flutamida (antiandrógeno) apresentam benefícios importantes e que podem ser utilizados conjunta ou separadamente, a depender do benefício almejado.

Exemplificações de Fórmulas

01. Flutamida - cápsulas

Flutamida250
Excipiente qsp 1 cáps

M.....cápsulas.
Posologia: 1 cápsula a cada 12 horas
ou a critério médico.

As formulações contidas neste artigo são apresentadas como exemplificação, podendo ser modificadas a critério médico.

Artigo Técnico Ginecologia é parte integrante do **SAP**[®], produto exclusivo da Racine Consultores Ltda.

