

N-acetilcisteína vs metformina no tratamento da síndrome do ovário policístico resistente ao citrato de clomifeno: um estudo prospectivo randomizado e controlado.

O citrato de clomifeno é o tratamento de primeira escolha e tradicional para a anovulação crônica que caracteriza a síndrome do ovário policístico. Para as pacientes que não respondem ao citrato de clomifeno, existem algumas terapias limitadas que podem ser usadas, como a metformina.

Fármaco em estudo: metformina

Autoria: ELNASHAR, A; FAHMY, M; MANSOUR, A. et al. N-acetyl cysteine vs. metformin in treatment of clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a prospective randomized controlled study. Fertility and Sterility. Epub Feb 28, 2007.

Resumo

Introdução

O citrato de clomifeno é o tratamento de primeira escolha e tradicional para a anovulação crônica que caracteriza a síndrome do ovário policístico (PCOS). Entretanto, 20-25% das mulheres com PCOS falham ao ovular com doses incrementais do citrato de clomifeno (CC). Além disso, os dados clínicos revelaram uma discrepância entre as taxas de ovulação (75%-80%) e as taxas de concepção (30%-40%) durante o tratamento com CC.

Para estas pacientes que não respondem ao CC, existem algumas terapias limitadas que podem ser tentadas antes de se migrar para a terapia com gonadotrofina ou pela laparoscopia. As mulheres com PCOS têm uma frequência maior da resistência periférica à insulina e da hiperinsulinemia. Em uma revisão sistemática, a eficácia da metformina (MET) em melhorar as características clínicas e bioquímicas do PCOS foi estudada, confirmando que a MET é eficaz em promover a ovulação nas mulheres com PCOS, em comparação com o placebo.

A N-acetilcisteína (NAC), a precursora acetilada do aminoácido L-cisteína, provou ter atividade na secreção de insulina em células pancreáticas, bem como na regulação dos receptores de insulina nos eritrócitos humanos.

Além disso, a NAC é um antioxidante poderoso e um potencial agente terapêutico no tratamento do câncer e de outras doenças que sejam caracterizadas pela geração de radicais livres de oxigênio. Em 2004, foi demonstrado que a combinação do CC e da NAC aumentou significativamente a ovulação e a taxa de gravidez nas mulheres com PCOS resistentes ao tratamento com CC.

O objetivo deste trabalho foi comparar o efeito da NAC e da MET sobre o perfil hormonal e a taxa de ovulação nas mulheres com o PCOS resistentes ao tratamento com CC.

Material e Métodos

Este estudo incluiu 61 pacientes inférteis que foram atendidas no Hospital da Universidade de Benha, Egito, entre dezembro de 2004 e dezembro de 2005.

As pacientes foram diagnosticadas como tendo PCOS de acordo com os critérios de Rotterdam para o diagnóstico de PCOS. Todas as pacientes tinham recebido o CC e foram diagnosticadas previamente como tendo a resistência ao CC (falha na ovulação após três ciclos do CC, alcançando a dose diária de 150mg).

Os critérios de inclusão foram: idade entre 18 e 39 anos, período de infertilidade maior que 2 anos e nenhum tratamento feito durante os últimos 2 meses. Os critérios de exclusão foram: histórico de cirurgia pélvica ou infertilidade à exceção de anovulação; desordens endocrinológicas como o hipotireoidismo ou hipertireoidismo, hiperprolactinemia, Síndrome de Cushing; pacientes com patologia uterina ou ovariana; e pacientes com hiperglicemia.

A metformina foi administrada por seis semanas a partir do primeiro dia do ciclo (em dose oral de 1.500 mg/dia). A N-acetilcisteína foi administrada também por seis semanas a partir do primeiro dia do ciclo (em dose de 1,8 g/dia, divididos em três doses diárias).

Os primeiros resultados avaliados foram as taxas de ovulação durante o ciclo do tratamento. Os resultados secundários incluíram as mudanças no perfil hormonal.

Resultados

Não houve qualquer diferença estatística significativa na idade e na duração da infertilidade entre os grupos. A tabela mostra o efeito de MET e NAC em características clínicas e no perfil hormonal. Não houve qualquer diferença estatisticamente significativa no índice de massa corporal, na relação cintura/quadril, no teste do padrão menstrual, no hirsutismo, e nos demais parâmetros analisados. No grupo MET, a taxa de ovulação foi 51.6% (16 de 31), contra 6.7% (2 de 30) no grupo NAC, uma diferença significativa. Os resultados podem ser observados na Tabela 1.

Tabela 1. Efeitos de MET e NAC nas características clínicas e no perfil hormonal das pacientes (dados originais).

Variable	Before treatment			6 wk after treatment			
	MET (n = 31)	NAC (n = 30)	P ^a value	MET (n = 31)	P ^b value	NAC (n = 30)	P ^c value
BMI (kg/m ²)	26.8 ± 1.52	25.8 ± 0.94	.68	25.9 ± 0.97	.58	25.1 ± 1.3	.47
WHR	0.83 ± 0.07	0.82 ± 0.04	.26	0.82 ± 0.08	.14	0.82 ± 0.03	.23
Menstrual pattern, n (%)							
Oligomenorrhea	24 (77.4)	23 (76.7)	.37	23 (74.2)	.35	22 (73.3)	.36
Eumenorrhea	7 (22.6)	7 (23.3)		8 (25.8)		8 (26.7)	
Hirsutism, n (%)	20 (64.5)	18 (60.0)	.19	20 (64.5)	.17	18 (60.0)	.18
Fasting glucose (mg/dL)	85.9 ± 9.4	83.3 ± 8.8	.71	81.2 ± 6.2	.001	82.9 ± 9.7	.28
Fasting insulin (IU/mL)	15.7 ± 3.1	14.5 ± 2.8	.18	12.3 ± 3.4	.004	13.9 ± 4.5	.19
Fasting glucose-insulin	5.47 ± 1.80	5.58 ± 2.2	.31	6.1 ± 1.9	.31	5.9 ± 2.7	.208
Testosterone (pg/mL)	106.47 ± 44.6	98.27 ± 31.5	.08	78.27 ± 30.1	.001	73.87 ± 17.4	.001

Note: Data are mean ± SD unless otherwise indicated. BMI = body mass index; WHR = waist-hip ratio.
^a Differences between MET and NAC groups before treatment.
^b MET group before and 6 weeks after treatment.
^c NAC group before and 6 weeks after treatment.

Elashar. N-acetyl cysteine vs. metformin. Fertil Steril 2007.

Conclusão

Em conclusão, a MET sozinha é um fármaco eficaz para induzir a ovulação em pacientes com PCOS resistentes ao tratamento com CC, visto que a NAC sozinha não é. A N-acetilcisteína pode ser uma adjuvante no tratamento com CC, mas não uma alternativa. No entanto, estudos adicionais de longa duração são requeridos para confirmar os resultados obtidos.

Exemplificação de Fórmula

01. Metformina cloridrato– cápsula

Metformina cloridrato..... 500 mg
Excipiente qsp..... 1 cápsula

Mande.....cápsulas.Posologia: 1 cápsula a cada 8 horas ou a critério médico.

A formulação contida neste artigo é apresentada como exemplificação, podendo ser modificada a critério médico.

Leitura Sugerida

1. Ammon HP, Muller PH, Eggstein M, Wintermantel C, Aigner B, Safayhi H, et al. **Increase in glucose consumption by acetylcysteine during hyperglycemic clamp. A study with healthy volunteers.** *Arzneimittelforschung* 1999; 42:642–5.
2. Borgstrom L, Kagedal B, Paulsen O. **Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man.** *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31:217–22.
3. De Vries N, De Flora S. **N-acetyl-L-cysteine.** *J Cell Biochem Suppl* 1993; 17F:270–7
4. Fulghesu AM, Ciampelli M, Muzj G, Belosi C, Selvaggi L, Ayala GF, et al. **N-acetyl-cysteine treatment improves insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2002; 77:1128–35.
5. Lanzone A, Fulghesu AM, Andreani CL, Apa R, Fortini A, Caruso A, et al. **Insulin secretion in polycystic ovarian disease: effect of ovarian suppression by GnRH agonist.** *Hum Reprod* 1990; 5:143–9.
6. Rizk A, Bedaiwy M, Al-Inany H. **N-acetyl-cysteine is a novel adjuvant to clomiphene citrate in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2005; 83:367–70.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. **Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2004; 81:19–25.
8. Wentzel P, Thunberg L, Eriksson UJ. **Teratogenic effect of diabetic serum is prevented by supplementation of superoxide dismutase and N-acetylcysteine in rat embryo culture.** *Diabetologia* 1997; 40:7–14.

FARMACOLOGIA RESUMIDA: METFORMINA

Fármaco	Metformina
Classe	Metformina
Terapêutica	
Indicações	Antidiabético de uso oral
Principais	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-hiperglicemiante
Interações	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 2: a metformina é indicada em pacientes com Diabetes tipo 2, para controlar a hiperglicemia, que não pode ser controlada somente com a dieta, exercícios ou reeducação alimentar, ou quando a terapia insulínica não é requerida ou é inviável. É usada como monoterapia ou em combinação com as sulfoniluréias ou insulina, quando estes não conseguem controlar a glicemia como monoterapia. A metformina pode ser introduzida se ocorrer falência com as sulfoniluréias. • A metformina é indicada em diabetes não dependente de insulina, especialmente em obesos e em hipersensíveis a sulfoniluréias.
Medicamentosas	
Principais	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alívio dos sintomas da síndrome do ovário policístico (SOPC).

Reações Adversas Principais

- **Álcool:** Elevação dos níveis sanguíneos de lactato e do risco de hipoglicemia, principalmente quando a ingestão de álcool é feita sem alimentação.
- **Cimetidina:** A cimetidina inibe a secreção tubular renal da metformina, diminuindo seu clearance renal em 27% em 24 horas, aumentando as concentrações plasmáticas do fármaco em 60%.
- **Nifedipina:** A nifedipina causa aumento da absorção de metformina, aumentando a sua concentração plasmática em 20%.
- **Medicamentos catiônicos excretados por transporte tubular renal (amilorida, digoxina, morfina, procainamida, quinidina, quinina, ranitidina, triantereno, trimetoprima, vancomicina):** Aumento das concentrações plasmáticas da metformina ou interferência no seu clearance renal; deve-se realizar o monitoramento da glicose sanguínea no uso concomitante de metformina com estes fármacos.
- **Medicamentos que causam hiperglicemia (contraceptivos orais, corticosteróides, diuréticos tiazídicos, estrógenos, isoniazida, niacina, clorpromazina, fenitoína, agentes simpatomiméticos, hormônios tireoideanos):** Estes fármacos contribuem para a hiperglicemia; um aumento da dose de metformina ou a troca por outro agente antidiabético pode ser necessário.
- **Medicamentos que causam hipoglicemia (clofibrato, inibidores da MAO, probenecida, propranolol, rifabutina, rifampicina, salicilatos, sulfonamidas):** Estes fármacos causam hipoglicemia; a diminuição da dose da metformina pode se fazer necessária.

Precauções de Uso

- **Furosemida:** Aumento da concentração de metformina em 25%.
- **Insuficiência Adrenocortical:** em pacientes com insuficiência adrenocortical, o uso concomitante de tiroxina pode levar ao aparecimento de crises agudas;
- **Miastenia:** o uso de tiroxina pode precipitar ou exacerbar a síndrome miastênica pré-existente;
- Os hormônios tireoideanos devem ser usados com grande cautela sempre que houver comprometimento, comprovado ou suspeito, da integridade do sistema cardiovascular, especialmente das artérias coronárias, tal como ocorre na angina pectoris ou nos idosos. O tratamento de pacientes cardiopatas deve ser iniciado com baixas doses, que serão aumentadas aos poucos e lentamente.
- A experiência clínica existente até o momento não indica qualquer efeito adverso sobre fetos, quando a levotiroxina é administrada a gestantes.
- Pequenas quantidades de levotiroxina são eliminadas pelo leite, o que implica em cuidados quando se pretende administrá-la a pacientes que estejam amamentando.
 - O uso de hormônios tireoideanos pode agravar a intensidade dos sintomas de pacientes com diabetes mellitus ou insípido, assim como insuficiência supra-renal, obrigando a reajustes no tratamento destas patologias. Anorexia
 - Vômitos, náuseas
 - Diarréia
 - Sabor "metálico" na boca
 - Diminuição da absorção de Vitamina B₁₂
 - Hepatite colestática grave
 - Vasculites
 - Pneumonites
 - Anemia megaloblástica por ocorrer diminuição da absorção de vitamina B₁₂ com o uso da metformina

Precauções de Uso

- Deve-se interromper o uso do medicamento quando ocorrerem náusea, vômito, hiperventilação, mal estar ou dor abdominal (sintomas que procedem a acidose láctica, distúrbio metabólico frequentemente mortal – a taxa de mortalidade é de aproximadamente 50%).
 - **Atenção:** a metformina não deve ser utilizada em pacientes em tratamento de insuficiência cardíaca congestiva (digoxina, furosemida), bem como em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva instável ou aguda. Estes pacientes apresentam maior risco de hipoperfusão e hipóxia, que pode levar a acidose láctica. Alguns clínicos sugerem que a metformina pode ser reinstituída uma vez que a insuficiência cardíaca aguda tenha sido estabilizada e a função renal esteja normal (medida através do clearance de creatinina).
- O paciente deve ser orientado a:
- Evitar o uso de álcool, pois pode aumentar o risco de acidose láctica, uma vez que diminui o clearance de lactato, além de poder causar hipoglicemia.
 - Não utilizar outros medicamentos, a menos que tenham sido prescritos pelo médico. Esta recomendação inclui, especialmente, medicamentos como aspirina, medicamentos para controle do apetite, asma, resfriados, tosse ou problemas nos

seios nasais.

- Entrar em contato com o médico se, durante a terapia com metformina, apresentar os seguintes problemas: desidratação, queimaduras graves, diarreia grave, febre alta, infecção grave, estresse mental, vômitos, transtornos cardíacos, enfermidade renal ou do fígado.

Referências:

1. Martindale; *The Complete Drug Reference*; 33ª edição; Pharmaceutical; Massachusetts, 2002.
2. *Mosby's Drug Consult™*. An Imprint of Elsevier Science. St. Louis, EUA; 2002.
3. United States Pharmacopeial Convention; *Drug Information for the Health Care Professional (USP DI)*; 20ª edição.
4. Korolkovas, A. e França, F.F.C.A. *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Edição 2001/2002. Editora Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ.
5. P.R. Vade Mécum; Brasil, 10ª edição; Câmara Brasileira do Livro. São Paulo-SP, 2005.
6. Rang, H. P.; Dale, M. M.; Ritter, J. M.; *Farmacologia*; 5ª edição (3ª revisão); Editora Guanabara Koogan; Rio de Janeiro, 2005.
7. Goodman & Gilman. *The pharmacological basis of therapeutics*, 11th ed. Bruton, Lazo and Parker editors; Mc Graw Hill Ed. USA, 2006.

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