

OPEN-ENDED, NON-COMPARATIVE STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY AND TOLERABILITY OF *Serenoa repens* EXTRACT IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

SAMI ARAP, PLÍNIO MOREIRA DE GÓES

Divisão de Clínica Urológica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP, SP

ABSTRACT

Purpose: The objective of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of a lipido-sterolic extract of *Serenoa repens* (LSESr, Permixon®) in benign prostatic hyperplasia (BPH).

Materials and Methods: An open-label, non-comparative study was performed for at least 6 months in 50 patients (mean age = 64.5 years) with symptomatic BPH. The initial evaluation was performed through the international prostate symptom score (I-PSS), quality of life index, uroflowmetry, transabdominal ultrasound of the prostate (prostate weight, residual urine volume), PSA, heart rate and blood pressure. The inclusion criteria were I-PSS ≥ 8 and a maximum urinary flow rate ≤ 12 ml/s for a urinary volume ≥ 150 ml. The patients received a daily dose of 160-mg bid of LSESr and evaluations were performed after 30 and 90 days of treatment.

Results: The I-PSS analysis showed a significant decrease of this index and the quality of life index was significantly improved. The maximum urinary flow rate was improved and the residual urinary volume was decreased. There was no reduction in prostatic weight and no change in PSA levels. Neither serious adverse events nor changes in hemodynamic parameters were observed.

Conclusion: The LSESr was efficacious in improving the symptoms of BPH without adverse effects.

Key words: prostate, benign prostatic hyperplasia, pharmacotherapy, extract of *Serenoa repens*, efficacy, tolerability
Braz J Urol, 26: 32-37, 2000

INTRODUÇÃO

A obstrução do fluxo urinário decorrente da hiperplasia prostática benigna (HPB) pode acarretar manifestações clínicas relacionadas ao aumento progressivo da próstata. Estas manifestações incluem tanto os sintomas obstrutivos associados ao estreitamento da uretra prostática, como sintomas irritativos decorrentes da instabilidade do detrusor vesical. Sua história natural transcorre com fases de melhora e de exacerbação, não havendo constância das manifestações clínicas (1,2).

O principal objetivo do tratamento do paciente com HPB é obter a melhora dos sintomas e do incômodo decorrente destes. Assim, a abordagem terapêutica medicamentosa da HPB pode incluir fármacos que reduzem o tônus da musculatura lisa prostática ou as dimensões da próstata (3).

O extrato lipido-esterólico da palmeira anã *Serenoa repens* (LSESr) age sobre o metabolismo das prostaglandinas nas células prostáticas de cultura (4), modula a 5 alfa-redutase humana (5), exerce atividade anti-edematosa nos animais (6) e demonstra atividade estrogênica em humanos (7).

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a eficácia e tolerabilidade da LSESr em pacientes com HPB.

MATERIAL E MÉTODOS

Este foi um estudo aberto, não-comparativo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e todos os pacientes forneceram consentimento escrito e informado.

Um total de 50 pacientes com HPB foi admitido no estudo para análise da eficácia e tolerabilidade da LSESr.

Os critérios de inclusão foram os seguintes: pacientes ambulatoriais de sexo masculino, acima de 50 anos de idade, com diagnóstico de HPB sintomática, confirmado através do toque retal e determinação do nível plasmático do PSA, I-PSS 8 na escala, taxa máxima de fluxo urinário igual a 12 ml/s para um volume urinário igual a 150 ml, além de estarem em boas condições mentais.

Os critérios de exclusão compreendiam pacientes com câncer prostático, HPB com indicação cirúrgica, história prévia de cirurgia vesical ou prostática, disfunção neurológica da bexiga, estenose do colo da bexiga ou uretral, bem como litíase, carcinoma e polipose da bexiga, ITU recorrente, uso concomitante (ou no mês anterior à inclusão) de qualquer droga com ação sobre a função urinária.

Os pacientes receberam uma cápsula de 160 mg de LSESr, administrada por via oral duas vezes ao dia, por um período de 3 meses. O ensaio foi conduzido de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinque e a Boa Prática Clínica para Estudos de Produtos Medicinais.

Os pacientes foram avaliados clinicamente em 3 ocasiões: no pré-tratamento, após 30 e após 90 dias de tratamento. A avaliação clínica compreendia as medidas de pressão sistólica, pressão diastólica, pulso radial, fluxometria e PSA. A eficácia do tratamento foi avaliada por meio da evolução de dados obtidos pela fluxometria, PSA, I-PSS e ultrasonografia prostática transabdominal, sendo avaliados seu peso e resíduo urinário. Os valores de fluxometria e pressão arterial são a média de três diferentes medidas. O índice de qualidade de vida foi avaliado na visita inicial, após 30 e 90 dias de tratamento, através das questões e do escore. A média dos escores do D30 e D90 foram comparados à média dos escores basais.

A análise dos dados foi realizada através do teste de Hartley, onde se observou a homogeneidade da amostra, seguida da análise ANOVA e o teste de McNemar. O limiar de significância para todos os testes foi selecionado como sendo $p < 0,05$.

RESULTADOS

A pressão arterial sistólica e diastólica e a frequência cardíaca não sofreram alterações significativas durante o tratamento (Tabelas-1, 2 e 3).

Tabela 1 – Pressão arterial sistólica (mm-Hg)

	DIA 0	DIA 30	DIA 90
$\mu \pm dp$	134,8 \pm 11,8	134,6 \pm 11,1	133,7 \pm 10,9
Mediana	130,0	130,0	132,5
Variacão	110 - 165	110 - 160	110 - 160

Anova: $F = 0,534$ (ns)

$F_{max} = 1,164$ (amostra homogênea)

Tabela 2 – Pressão arterial diastólica (mm-Hg)

	DIA 0	DIA 30	DIA 90
$\mu \pm dp$	84,6 \pm 7,3	84,5 \pm 6,3	84,5 \pm 5,6
Mediana	85,0	85,0	85,0
Variacão	70 - 100	70 - 95	70 - 95

Anova: $F = 0,010$ (ns)

$F_{max} = 1,659$ (amostra homogênea)

Tabela 3 – Pulso radial (bat./min.)

	DIA 0	DIA 30	DIA 90
$\mu \pm dp$	69,6 \pm 8,3	69,4 \pm 6,2	69,1 \pm 7,4
Mediana	68,0	68,0	68,0
Variacão	58 - 90	60 - 84	58 - 90

Anova: $F = 0,082$ (ns)

$F_{max} = 1,769$ (amostra homogênea)

Pudemos verificar uma discreta melhora na fluxometria a partir do primeiro mês de tratamento (Tabela-4). A diferença é estatisticamente significativa.

Os valores de PSA não sofreram alteração durante o tratamento (Tabela-5).

Os exames ultra-sonográficos da próstata, realizados nos dias 0 e 90, demonstraram uma redução significativa do resíduo urinário sem alteração no peso prostático (Tabela-6).

A análise da escore internacional de sintomas prostáticos (I-PSS) revelou uma redução deste

índice ($p < 0,001$). Considerando como melhora do I-PSS os pacientes cuja redução foi igual ou superior a 3 pontos, temos que 84% deles (42 pacientes) melhoraram e apenas 1 paciente (2%) apresentou piora do quadro inicial (Tabela-7).

Tabela 4 – Fluxometria (ml/s)

	DIA 0	DIA 30	DIA 90
$\mu \pm dp$	5,5 1,7	7,5 2,0	7,9 2,1
Mediana	5,5	7,5	7,7
Variacão	2,5 - 10,1	3,7 - 12	4,2 - 12,8

Anova: $F = 117,114 - p < 0,001$ (diferença significativa a partir de 30 dias de tratamento)

$F_{max} = 1,471$ (amostra homogênea)

Tabela 5 – Evolução dos níveis de PSA (ng/ml)

	DIA 0	DIA 90	TESTE
$\mu \pm dp$	2,1 \pm 1,1	2,0 \pm 0,9	
Mediana	1,85	1,9	$t = 0,37$ (ns)
Variacão	0,1 - 3,9	0,8 - 3,7	

Tabela 6 – Evolução do resíduo urinário avaliado através de ultra-sonografia da próstata (ml)

	DIA 0	DIA 90	TESTE
PESO (g)	N = 50	N = 50	
$\mu \pm dp$	45,8 \pm 14,3	45,1 \pm 13,5	$t = 1,88$ (ns)
Mediana	44,5	42,5	
Variacão	22 - 89	22 - 80	
RESÍDUO (ml)	N = 50	N = 50	
$\mu \pm dp$	61,4 \pm 24,4	41,0 \pm 20,6	$t = 7,23$ ($p < 0,001$)
Mediana	60,0	43,5	
Variacão	15 - 120	0 - 90	

Tabela 7 – Evolução do I-PSS (dia 0 - dia 90)

I-PSS (dia 0 - dia 90)	No. de pacientes
≥ 3	42 (84,0)
2	5 (10,0)
Inalterado	2 (4,0)
Piora	1 (2,0)

A qualidade de vida apresentou pequena melhora, que mostrou ser estatisticamente significativa. (Tabela-8).

Tabela 8 – Qualidade de vida relacionada a sintomas urinários

	DIA 0	DIA 60	DIA 90
$\mu \pm dp$	3,4 \pm 0,6	2,2 \pm 0,6	2,0 \pm 0,5
Mediana	3,0	2,0	2,0
Variacão	2 - 5	1 - 3	1 - 3
Muito bem	–	5 (10,0)	5 (10,0)
Satisfeito	2 (4,0)	32 (64,0)	38 (76,0)
Satisfeito na maior parte do tempo	29 (58,0)	13 (26,0)	7 (14,0)
Insatisfeito na maior parte do tempo	17 (34,0)	–	–
Insatisfeito Muito insatisfeito	2 (4,0)	–	–
	–	–	–
	–	–	–

Anova: $F = 171,646 - p < 0,001$ (diferença significativa a partir de 30 dias de tratamento)

$F_{max} = 1,659$ (amostra homogênea)

Nenhum paciente reportou qualquer evento adverso nem descontinuou prematuramente o tratamento.

DISCUSSÃO

Atualmente existem diversas opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de pacientes portadores de HPB, variando desde a terapia medicamentosa, até o tratamento cirúrgico, como a ressecção transuretral da próstata (RTUP) e os procedimentos minimamente invasivos (1).

Os resultados deste estudo demonstraram que o tratamento com 160 mg de LSESr 2 vezes ao dia é eficaz na melhora da sintomatologia da HPB sem causar efeitos colaterais importantes. Houve uma redução no valor absoluto do I-PSS,

sendo considerada melhora uma diminuição igual ou superior a 3 pontos, em 84% dos pacientes (42 pacientes). Houve piora de sintomas em 1 paciente (2%). Se considerarmos a história natural da HPB e a melhora da sintomatologia, observamos que a medicação possui ação efetiva e não apenas o efeito placebo (8,9).

Cerca de 92% dos pacientes expressaram aumento de satisfação de sua qualidade de vida, que é o objetivo de qualquer conduta que venha a ser instituída no tratamento da HPB.

Houve um aumento estatisticamente significativo dos resultados da urofluxometria a partir do primeiro mês de tratamento, porém, com significado clínico discreto, possivelmente devido à variabilidade deste parâmetro no paciente prostático. Uma recente análise de fator dos dados derivados de um estudo de larga escala salientou a baixa concordância entre os sintomas e a urodinâmica (10). Foi sugerido que a falta de correlação pode ser devida à imprecisão das mensurações, e que determinações basais repetidas são necessárias. Em nosso estudo, a melhor apreciação do fluxo foi obtida pela média obtida de 3 diferentes medidas de fluxo (8).

O valor do PSA não sofreu alteração significativa durante o tratamento, confirmando que o diagnóstico de câncer prostático não é mascarado pela droga do estudo (2,11).

A avaliação do resíduo urinário através da ultra-sonografia demonstrou uma diminuição média de 20 ml que, apesar de ser estatisticamente significativa, têm significado clínico discreto (12). O peso prostático, também avaliado pela ultra-sonografia, não apresentou variação no período de tratamento.

O LSESr não apresentou efeitos sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca dos pacientes tratados, fatos estes que associados à ausência de eventos adversos nesta amostra, confirmam seu excelente perfil de tolerabilidade (11).

A *Serenoa repens* demonstrou ser clinicamente efetiva em alguns estudos controlados com placebo (2,13). Seriam oportunos, para uma melhor avaliação do efeito terapêutico da LSESr, estudos comparativos, randomizados e duplo cego mais prolongados, de pelo menos seis meses, com outros medicamentos e com placebo.

CONCLUSÃO

Os resultados demonstrados em relação ao fluxo e resíduo urinários foram clinicamente discretos, entretanto, a melhora na sintomatologia (I-PSS) e na qualidade de vida, além do perfil muito bom de tolerabilidade, fazem da LSESr uma opção no tratamento medicamentoso da HPB.

O laboratório ASTA Medica forneceu o produto Permixon

REFERÊNCIAS

1. Sociedade Brasileira de Urologia. Tumores Prostáticos. II Encontro de Consenso. Farmacoterapia da HPB, São Paulo, BG Cultural, 1998.
2. Carraro JC, Raynaud JP, Koch G, Crisholm GD, Di Silverio F, Teillac P, Da Silva FC, Cauquil J, Chopin DK, Hamdy FC, Hanus M, Hauri D, Kalinteris A, Marenca J, Perier A, Perrin P: Comparison of phytotherapy (permixon®) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. *Prostate*, 29: 231-240, 1996.
3. Descotes JL, Rambeau JJ, Deschaseaux P, Faure G: Placebo-controlled evaluation of the efficacy and tolerability of permixon® in benign prostatic hyperplasia after exclusion of placebo responders. *Clin Drug Invest*, 9: 291-297, 1995.
4. Ragab A, Ragab-Thomas JMF, Delhon A, Tisne-Versailles J, Gassama-Diagne A, Fauvel J, Cousinier JP, Chap H, Douste-Blazy L: Effects of permixon® (sereprostat® in Spain) on phospholipase A2 activity and on arachidonic acid metabolism in cultured prostatic cells. In: *New Trends in Bladder Cancer Chemotherapy. New Trends in BPH Etiopathogenesis. Acta Medica*, pp. 293-296, 1987.
5. Délos S, Iehlé C, Martin PM, Raynaud JP: Inhibition of the activity of "basic" 5 α -reductase (type I) detected in DU 145 cells and expressed in insect cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 48: 347-352, 1994.

6. Tayrayre JP, Delhon A, Laouressergues H, Stenger A: Action anti-oedémateuse d'un extrait hexanique de drupes de *Serenoa repens* Batr. Ann Pharm Fr, 41: 559-570, 1983.
7. Di Silverio F, d'Eramo G, Lubrano c, Flammia GP, Sciarra A, Palma E, Caponera M, Sciarra F: Evidence that *Serenoa repens* extract displays an antiestrogenic activity in prostatic tissue of benign prostatic hypertrophy patients. Eur Urol, 21: 309-314, 1992.
8. Drach GW, Layton TN, Binard WJ: Male peak urinary flow rate: Relationships to voided volume and age. J Urol, 122: 210-214, 1979.
9. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK, Cockett ATK, Measurement Committee of the American Urological Association: The American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia. J Urol, 148: 1549-1557, 1992.
10. Department of Veterans Affairs Cooperative Study of transurethral resection for benign prostatic hyperplasia: a comparison of quality of life with patient reported symptoms and objective findings in men with benign prostatic hyperplasia. J Urol 150: 1696-1700, 1993.
11. Greg L, Plosker, Brodgen RN: *Serenoa repens* (permixon®). A review of its pharmacology and therapeutic efficacy in benign prostatic hyperplasia. Drugs & Aging, 9: 379-396, 1996.
12. Birch NC, Hurst G, DoylePT: Serial residual volumes in men with prostatic hypertrophy. Br J Urol, 62: 571-575, 1998.
13. Fitzpatrick JM, Dreikorn, Habib F, Mebust WK, Perrin P, Schulze HK: Medical management of

benign prostatic hyperplasia other than with hormones of alpha blockers. Prog Clin Biol Res, 386: 303-309, 1994.

Received: April 22, 1999

Accepted after revision: November 30, 1999

COMENTÁRIO EDITORIAL

Este estudo, como tantos outros abertos e não comparativos, permite em realidade poucas conclusões, e necessita muita cautela em sua interpretação, principalmente por se tratar de farmacoterapia da hiperplasia prostática benigna (HPB).

Já está razoavelmente estabelecido que a simples análise do International Prostate Symptom Score (I-PSS) não é parâmetro que defina a qualidade de um determinado tratamento para esta doença, pois em alguns estudos o placebo foi capaz de melhorar este índice em até 76% dos pacientes.

Os critérios urodinâmicos, principalmente as curvas de fluxo-pressão, são muito mais fidedignos neste tipo de análise. Além disso, é indiscutível a influência do pesquisador ao lidar com o paciente, na análise da melhora dos sintomas, dado este tão subjetivo e influenciável.

Estudos deste tipo devem ser no mínimo comparativos e duplo-cegos. Sem isto, qualquer conclusão carece de sustentação científica.

Alfredo Felix Canalini
Hospital Universitário - UERJ
Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

ESTUDO ABERTO, NÃO COMPARATIVO, PARA AVALIAR A EFICÁCIA E TOLERABILIDADE DO EXTRATO LIPIDO-ESTERÓLICO DA *Serenoa repens* EM PACIENTES COM HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA

Objetivo: Estudar a eficácia e tolerabilidade do extrato n-hexano lipido-esterólico da *Serenoa repens* (LSESr) na hiperplasia prostática benigna (HPB).

Material e Métodos: Este foi um estudo aberto, não-comparativo, com 3 meses de duração, onde foram avaliados 50 pacientes com HPB, com média de idade de 64,5 anos, sintomáticos há pelo

menos 6 meses. A avaliação inicial foi realizada através de Pontuação Internacional de Sintomas Prostáticos (I-PSS), Qualidade de Vida, Toque retal, PSA, Fluxometria, Ultra-sonografia prostática transabdominal (peso da próstata, resíduo urinário) e medidas de frequência cardíaca e pressão arterial. Após a utilização de duas doses diárias de 160 mg de LSESr, novas avaliações foram realizadas após 30 e 90 dias de tratamento.

Resultados: Houve redução significativa do I-PSS e da melhora na qualidade de vida, bem como do fluxo e do resíduo urinário. Não houve redução no peso da próstata e alteração dos níveis séricos do PSA. Não houve reações adversas graves e nem alteração dos parâmetros hemodinâmicos.

Conclusão: O extrato lipido-esterólico da *Serenoa repens* foi eficaz na melhoria da sintomatologia da HPB sem causar efeitos colaterais.

Unitermos: próstata, hiperplasia prostática benigna, terapia, extrato de *Serenoa repens*, eficácia, tolerabilidade.
Braz J Urol, 26: 32-37, 2000

Correspondence address:

Sami Arap

Divisão de Clínica Urológica, HC-USP

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, sala 710 F

São Paulo, SP, 05422-970

Fax: (11) 3064-7013