

# Terapêutica não hormonal no tratamento de distúrbios do climatério

Nonhormonal therapeutics in the treatment of climacteric disorders

Lizarda Maria de Carvalho Félix<sup>1</sup>  
Sonia Maria Rolim Rosa Lima<sup>2</sup>  
Adriana Bittencourt Campaner<sup>3</sup>

## Palavras-chave

Climatério  
Sintomas clínicos  
Condução do tratamento  
medicamentoso

## Keywords

Climacteric  
Clinical symptoms  
Medication therapy management

## Resumo

Ondas de calor ou fogachos representam uma das queixas mais comuns entre as mulheres no período do climatério. A sua fisiopatologia é parcialmente conhecida. A terapia com estrogênios permanece como a mais efetiva para os sintomas vasomotores. No entanto, em decorrência de contraindicações ou pelos conceitos próprios do que seja seguro, muitas mulheres relutam em utilizá-la. Alguns tratamentos farmacológicos não hormonais têm sido avaliados em estudos randomizados, clínicos e prospectivos para alívio destes sintomas. Foi realizada revisão da literatura com o objetivo de descrever as opções não hormonais na abordagem dos sintomas vasomotores baseada nas evidências científicas disponíveis. Atualmente, os inibidores de recaptção seletiva da serotonina (SSRIs) e os inibidores de recaptção da serotonina e norepinefrina (SNRIs) são os agentes mais estudados para mulheres sintomáticas com ou sem história prévia de câncer de mama. Os dados sugerem que a paroxetina e a venlafaxina são os agentes mais efetivos, embora comparações diretas entre os diferentes agentes não tenham sido conduzidas. A gabapentina e a clonidina também se revelaram opções bem toleradas e eficazes. As isoflavonas apresentaram resultados conflitantes, provavelmente justificados pela falta de padronização das doses utilizadas.

## Abstract

Hot flashes represent one of the most common complaints in climacteric, and its pathophysiology is partly known. The estrogen therapy remains as the most effective one for vasomotor symptoms. However, because of the contraindications or their own concepts about security, many women are reluctant to use it. Some pharmacological nonhormonal options have been evaluated in randomized clinical trials and prospective trials for the relief of the symptoms. The authors performed a review of the literature aiming at describing the nonhormonal options in the approach of the vasomotor symptoms based on the scientific evidence available. Currently, the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and the selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) are the most analyzed drugs for symptomatic women with or without a history of breast cancer. Data suggest that paroxetine and venlafaxine are the most effective agents, though comparisons between different agents have not been done. Gabapentin and clonidine proved to be tolerable and effective options, too. Isoflavones presented conflicting results, probably due to the lack of standardization of the used doses.

<sup>1</sup> Médica estagiária do Setor de Ginecologia Endócrina, Climatério e Planejamento Familiar da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (SP), Brasil

<sup>2</sup> Professor adjunto e doutor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (SP), Brasil

<sup>3</sup> Professor-Assistente e doutor do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (SP), Brasil

## Introdução

Os fogachos são os sintomas mais comuns relacionados ao período do climatério, e a principal razão da procura por tratamento médico. Ocorrem em mais de 50% das mulheres no período da transição menopausal e podem persistir por alguns anos após a menopausa; para algumas, podem interferir nas atividades rotineiras ou no sono, de forma que algum tipo de tratamento se torna necessário (A).<sup>1</sup>

Terapia hormonal com estrogênio isolado ou associado à progesterona é o tratamento disponível mais efetivo para aliviar os sintomas climatéricos experimentados por muitas mulheres, incluindo fogachos, secura vaginal, sintomas urinários e labilidade emocional. O tratamento reduz a incidência de fogachos em torno de 80 a 90% (A).<sup>1</sup>

Revisão sistemática dos sintomas vasomotores estimou que estes podem ocorrer em 14 a 51% das mulheres antes da transição menopausal; em 35 a 50% delas, na transição menopausal; e em 30 a 80%, após a menopausa. Mais de 80% das mulheres com fogachos continuarão a manifestá-los por mais de um ano; quando não tratadas, podem cessar espontaneamente. Estima-se que 9% continuarão com ondas de calor além dos 70 anos (A).<sup>2</sup>

A causa dos fogachos é desconhecida. Acredita-se que ocorram devido a uma disfunção termo-regulatória iniciada pela queda das concentrações séricas de estrogênio no hipotálamo, o que leva a uma redução das concentrações de endorfina e aumenta a liberação de norepinefrina e serotonina. Esse processo acontece com mecanismo inapropriado de perda de calor. A temperatura corporal central é normal no início do calor, mas cai depois disso, fato indicativo da rápida dissipação do calor (A).<sup>3</sup>

Desde a publicação do *Women's Health Initiative* (WHI), em 2002, as prescrições anuais de terapia estrogênica nos Estados Unidos reduziram de 91 milhões de usuárias, em 2001, para 57 milhões de usuárias, em 2003 (B).<sup>4</sup> Ainda assim, o estrogênio permanece como medicação de primeira linha para os sintomas vasomotores, desde que sejam respeitadas suas contraindicações (B).<sup>5</sup> Dessa maneira, os conhecimentos sobre os efeitos adversos do estrogênio, em muitas situações, levaram a um aumento do interesse por outras opções terapêuticas não hormonais para abordagem dos sintomas climatéricos.

O objetivo deste artigo é fazer uma revisão sistemática da literatura científica publicada sobre a terapêutica não hormonal no período do climatério, verificando sua eficácia na redução dos sintomas vasomotores, com base em estudos randomizados, placebo-controlados e revisões sistemáticas. Foram pesquisados estudos relevantes nos bancos de dados *Medline/Pubmed*, *Lilacs/Scielo* e *Biblioteca Cochrane*, empregando-se as palavras-chave: fogachos; ondas de calor; tratamento não hormonal; isoflavonas; menopausa; ensaios clínicos; e metanálises.

Foram priorizados artigos publicados nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa; metanálises e revisões; estudos randomizados

controlados; duplo-cego contendo dados sobre o tratamento dos sintomas climatéricos e utilizando uma ou mais terapias. Estudos comparando terapias não hormonais com estrogênio foram incluídos apenas quando havia descrição do Grupo Placebo para melhor interpretação dos resultados. Foram observados os graus de recomendação e níveis de evidência: (A) – estudos observacionais ou experimentais de melhor consistência (metanálises ou ensaios clínicos randomizados); (B) – estudos observacionais ou experimentais de menos consistência (outros ensaios clínicos não randomizados ou estudos observacionais ou estudos de caso-controle); (C) – relatos ou séries de casos (estudos não controlados); (D) – opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Agentes não hormonais

### Antidepressivos

Estudos clínicos placebo-controlados têm sugerido que os agentes da família dos inibidores seletivos de recaptção da serotonina e os inibidores de recaptção de serotonina e norepinefrina (SSRI/ SNRI) reduzem os fogachos de 50 a 60% (A).<sup>6</sup>

Em estudo randomizado controlado com placebo, foi sugerido que a utilização de 75 mg/dia de venlafaxina (SNRI) é considerado tratamento efetivo para sintomas vasomotores, baseado em redução significativa na percepção dos fogachos. Os autores observaram que os escores de severidade dos fogachos, baseados em diários, foram, de alguma forma, menores no grupo com tratamento ativo (51% *versus* 15%;  $p < 0,001$ ); no entanto, a diferença entre os grupos não foi significativa ( $p = 0,25$ ) (A).<sup>7</sup>

A paroxetina (SSRI) foi avaliada em estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, empregando-se as doses de 10 e 20 mg, comparadas ao placebo na redução dos fogachos. Essas doses foram eficazes para reduzir a frequência de fogachos em torno de 40,6% e 51,7%, quando comparadas aos valores de 13,7% ( $p = 0,0006$ ) e 26,6% do placebo ( $p = 0,002$ ), respectivamente. A eficácia foi similar entre as duas doses, mas as mulheres estiveram menos predispostas a descontinuar a baixa dose de paroxetina (5% *versus* 27% nos grupos de baixa e alta doses, respectivamente) (A).<sup>8</sup>

Investigadores avaliaram a eficácia do citalopram (SSRI) em nove meses de estudo placebo-controlado, que incluiu 150 mulheres na pós-menopausa. Nos seis meses de terapia, fogachos foram reduzidos em 58, 62 e 64% nos grupos de placebo, fluoxetina e citalopram, respectivamente (A).<sup>9</sup>

Outro estudo duplo-cego placebo-controlado avaliou a resposta de 50 mg de sertralina (SSRI) no tratamento dos fogachos. O mesmo foi conduzido durante um mês em 102 mulheres de 40 a 65 anos com fogachos e sem hormonioterapia. Das 87 mulheres que completaram o estudo, a média de respostas foi estatisticamente

significante, mas clinicamente modesta na redução da frequência e severidade dos sintomas (A).<sup>10</sup>

Estudo recente foi realizado com a utilização do succinato de desvenlafaxina (SNRI), principal metabólito ativo da venlafaxina. Mulheres após a menopausa foram randomizadas para receber 50, 100, 150 ou 200 mg da droga ou placebo, diariamente, por 52 semanas. O escore de fogachos foi avaliado com um e três meses de tratamento. Observou-se que 100 mg/dia de desvenlafaxina alcançou redução significativamente maior que o placebo na média diária do número de fogachos com um mês ( $p=0,013$ ) e com três meses de tratamento ( $p=0,005$ ), atingindo uma redução de 64% na última. A média diária de severidade dos sintomas foi significativamente menor no grupo que utilizou 100 mg de desvenlafaxina se comparado com o placebo na 12ª semana ( $p=0,020$ ). As reações adversas mais comuns com o uso da droga foram náuseas, tonturas e insônia (A).<sup>11</sup>

### Outras Medicções

A gabapentina é um análogo do ácido gama amino butírico usado no tratamento de epilepsia, dor neurogênica e enxaqueca. É utilizada também para tratamento dos sintomas vasomotores no climatério; no entanto, seu mecanismo de ação é desconhecido (A).<sup>12</sup>

Mulheres portadoras de câncer de mama, com dois ou mais episódios de fogachos por dia, foram randomizadas com a utilização do placebo, gabapentina 300 mg ou 900 mg, divididos em três tomadas diárias por oito semanas. A porcentagem de redução da intensidade dos fogachos entre o início do tratamento e após quatro e oito semanas, respectivamente, foi: 21% (IC95% = 12-30) e 15% (1-29) no Grupo Placebo; 33% (23-43) e 31% (16-46) no grupo que utilizou 300 mg de gabapentina; e 49% (42-56) e 46% (34-58) no grupo que usou 900 mg de gabapentina, com diferença estatisticamente significativa ( $p=0,0001$  na quarta semana, e  $p=0,007$  na oitava semana) (A).<sup>13</sup> O efeito adverso mais referido foi cansaço, particularmente nos primeiros dias de utilização do medicamento.

Um estudo recente foi realizado com 197 mulheres no climatério, com idade de 45 a 65 anos, tendo no mínimo 14 episódios de fogachos por semana; as mesmas foram randomizadas ao receberem 300 mg de gabapentina ou placebo, três vezes por dia, durante quatro semanas. Os escores de fogachos reduziram em quatro semanas: 51% (IC95% = 43-58) no grupo da gabapentina comparado com 26% (IC95% = 18-35) no placebo, demonstrando que 900 mg diários de gabapentina é um tratamento efetivo e bem tolerado para fogachos (A).<sup>14</sup>

A clonidina é uma droga alfa-adrenérgica de ação central, originalmente desenvolvida para tratamento da hipertensão arterial. Está sendo atualmente empregada no tratamento dos fogachos em pacientes com contraindicação para terapia hormonal. O sucesso do tratamento parece ser bem limitado (A).<sup>12</sup> O exato mecanismo de ação da clonidina no alívio dos sintomas vasomotores é desco-

nhecido, mas acredita-se que esteja relacionado à sua habilidade de reduzir a reatividade vascular (B).<sup>15</sup>

Goldberg *et al.* avaliaram em estudo randomizado placebo-controlado e duplo-cego, a efetividade da clonidina em mulheres com câncer de mama e usuárias de tamoxifeno, com sintomas vasomotores. Foi utilizado 0,1 mg/dia de clonidina ou placebo por oito semanas, e observou-se uma redução na frequência de fogachos maior no grupo da clonidina do que no Grupo Placebo (38% e 24%, respectivamente) (A).<sup>16</sup>

### Isoflavonas

Estudos clínicos têm mostrado que uma dieta rica em fitoestrogênios está associada ao aumento da qualidade de vida e melhora significativa do quadro clínico da síndrome climatérica, observado pelo índice de Kuppermann. Por outro lado, alguns estudos podem não demonstrar um efeito clínico, especialmente em relação aos fogachos (A).<sup>17</sup>

Um estudo randomizado envolveu 60 mulheres após a menopausa, as quais receberam 60 mg de isoflavonas ou placebo diariamente por três meses. Os fogachos e suores noturnos foram reduzidos em 57% e 43%, respectivamente. O tratamento não modificou os níveis circulantes de estradiol e FSH, nem a expressão dos receptores para esteroides na biópsia mamária e endometrial (A).<sup>18</sup>

Em outro estudo, 80 mulheres foram randomizadas para 100 mg diários de isoflavona ou placebo. Após dez meses, houve redução significativa na severidade dos fogachos entre as usuárias de isoflavona se comparado às usuárias de placebo (69,9% e 33,7%, respectivamente;  $p<0,001$ ) (A).<sup>19</sup>

A genisteína (derivada do *Glycine Max*) foi avaliada em estudo randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, por um ano. O objetivo foi verificar se a genisteína pura, na dose de 54 mg/dia, poderia reduzir a severidade e a frequência dos fogachos. Após 12 meses, observou-se redução na média de sintomas (56,4%), com uma diferença significativa comparada com o Grupo Controle (A).<sup>20</sup>

A *cimicífuga racemosa* também é utilizada para o tratamento da sintomatologia vasomotora. Embora pequenos estudos individuais randomizados controlados, de curto prazo, sugiram benefícios, outros não confirmam esta eficácia.

Muñoz e Pluchino<sup>21</sup> estudaram dois grupos de pacientes mastectomizadas com tumores malignos de mama receptores estrogênicos positivos e com queixas de fogachos. Ambos os grupos foram acompanhados por um ano, sendo que 90 mulheres receberam tamoxifeno na dose de 20 mg/dia e extratos de CR na dose de 20 mg/dia, enquanto 46 delas receberam apenas tamoxifeno na mesma dosagem. Naquelas mulheres que ingeriram ambas as substâncias, ocorreu uma frequência de sintomas vasomotores de 24,4%, de forma semelhante ao início do tratamento, e 46,7% apresentaram-se livres da queixa. Do grupo que utilizou apenas

tamoxifeno, 73,9% ainda apresentavam os mesmos sintomas ao final do período de observação (A).

Borrelli e Ernst<sup>22</sup>, em revisão sistemática (*Medline, Embase, Amed, Phytobase e Cochbrane Library*) analisaram as evidências clínicas a favor ou contra a eficácia da CR na melhora dos sintomas do climatério (estudos duplo-cego randomizados). Não houve restrição quanto ao idioma de origem e foram excluídos aqueles que não tiveram como foco os sintomas da menopausa. As mulheres com diagnóstico de menopausa cirúrgica foram incluídas. Observaram que os trabalhos não utilizaram monopreparação de CR, ou outros não utilizaram o placebo ou drogas padronizadas para o Grupo Controle. Seis estudos selecionados com 1.112 mulheres no período da transição menopausal ou após a menopausa foram incluídas. Concluíram que houve efeitos benéficos nos sintomas neurovegetativos, e enfatizaram a necessidade de estudos com drogas padronizadas (A).<sup>23</sup>

Como implicações finais para a prática clínica, pode-se dizer que não existem provas definitivas de que os fitoestrogênios reduzam eficazmente a frequência ou a gravidade dos ondas de calor das mulheres após a menopausa. Porém, vale salientar que os estudos abordando este tópico apresentam falhas na metodologia, qualidade deficiente e resultados inconsistentes (A).<sup>23</sup> Há sugestões para que mais investigações sejam realizadas com suplementos que contenham pelo menos 15 mg de genisteína, e que futuras pesquisas devem se basear em produtos padronizados.<sup>23</sup>

## Considerações finais

A menopausa é um evento natural na vida da mulher. Para a maior parte dos médicos, o alívio dos sintomas climatéricos é o principal objetivo do tratamento. A terapia hormonal é ainda o tratamento mais eficaz para os fogachos, devendo-se sempre observar os riscos e os benefícios.

Quanto às opções não hormonais, várias foram estudadas, mostrando-se a eficácia de alguns agentes. A venlafaxina e a paroxetina foram efetivas quando comparadas ao placebo. Os estudos sugerem que os esquemas que utilizaram doses baixas e médias estão associados à melhora dos sintomas, igualmente ao que ocorre com os esquemas de alta dose. Além desses, a gabapentina também se mostrou opção eficaz e bem tolerada no tratamento dos sintomas vasomotores.

A clonidina apresentou boa resposta, porém, não foram encontrados estudos recentes. As isoflavonas de soja têm sido foco de pesquisas pelo potencial benefício sobre a saúde da mulher. Entretanto, os resultados dos diversos estudos são conflitantes, o que pode dificultar conclusões sobre seus reais benefícios. Trata-se de categoria de medicamentos que depende da qualidade da matéria prima, da pureza e da concentração dos extratos, o que faz da sua aquisição e manufatura um processo crucial.

## Leituras suplementares

- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295(17):2057-69.
- National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med*. 2005;142(12 Pt 1):1003-13.
- Tataryn IV, Meldrum DR, Lu KH, Frumar AM, Judd HL. LH, FSH and skin temperature during the menopausal hot flash. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;49(1):152-4.
- Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA*. 2004;291(1):47-53.
- Jenkins MR, Sikin AL. Update on nonhormonal approaches to menopausal management. *Cleve Clin J Med*. 2008;75(4):S17-24.
- Stearns V. Serotonergic agents as an alternative to hormonal therapy for the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Treat Endocrinol*. 2006;5(2):83-7.
- Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClisk K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):161-6.
- Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2005;23(28):6919-30.
- Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mällinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause*. 2005;12(1):18-26.
- Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH. The variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. *Menopause*. 2007;14(5):841-5.
- Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008;111(1):77-87.
- Paola B. A review of nonhormonal options for the relief of menopausal symptoms. *Treat Endocrinol*. 2006;5(2):101-13.
- Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9488):818-24.
- Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross S, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2008;15(2):310-8.
- Loprinzi CL, Stearns V, Barton D. Centrally active nonhormonal hot flashes therapies. *Am J Med*. 2005;118(12B):118-23.
- Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol*. 1994;12(1):155-8.
- Tempfer CL, Bentz EK, Leodolter S, Tscherner G, Reuss F, Cross HS, et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1243-9.
- Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause*. 2007;14(3 Pt 1):468-73.
- Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias R. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind and placebo-controlled study. *Maturitas*. 2007;58(3):249-58.
- D'Anna R, Cannata ML, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, Baviera G, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 2007;14(4):648-55.
- Hernández Muñoz G, Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas*. 2003;44(1):559-65.
- Borrelli F, Ernst E. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) for menopausal symptoms: a systematic review of its efficacy. *Pharmacol Res*. 2008;58(1):8-14.
- Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. LinksPhytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(4):CD001395.