

Qual o valor do efeito placebo no tratamento da sintomatologia do climatério? Revisão farmacológica do mecanismo de ação das drogas

What is the importance of the placebo effect on the treatment of the climacteric symptoms? A pharmacological review of drugs' mechanism of action

Marcelino Espírito Hofmeister Poli*

Palavras-chave

Climatério
Terapia hormonal
Efeito placebo

Keywords

Climacteric
Hormone therapy
Placebo effect

Resumo

Com o objetivo de revelar o valor do efeito placebo no tratamento dos sintomas climatéricos, foi realizada uma busca, na literatura médica, por trabalhos que pudessem mostrar a dimensão desse efeito. O método usado foi tentar fazer o inverso do que é feito em trabalhos controlados por placebo, em que o placebo é o modelo de comparação, ou seja, procurou-se usar o efeito dos hormônios como modelo para avaliar o efeito do placebo. Também foi feita uma revisão da farmacologia concernente ao mecanismo de ação das drogas e dos placebos. Os resultados não são animadores, tendo em vista uma divergência grande nos valores obtidos, o que em parte é explicado pelas diferenças pessoais nas respostas e nos achados científicos; entretanto, o efeito placebo está presente em todo o tratamento com drogas ativas ou não.

Abstract

In order to show the placebo effect on the treatment of the climacteric symptoms, a search in the literature on this subject was carried out intending to do the opposite that is usually done, that is, to take the active drug as a comparative model for the placebo, and to look for the differences between them in regard to the relief of menopausal transition symptoms. A review of the pharmacology regarding drugs mechanism and placebo effects was also conducted. The results are not encouraging because of the data differences, mainly in respect to the personal variability in the responses to active and inactive drugs that was observed in scientific presentations. However, the placebo effect is present in any kind of treatment, either with active or inactive drugs.

* Mestre em Gerontologia Biomédica; Professor Adjunto de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) – Porto Alegre (RS), Brasil.

Endereço para correspondência: Alameda Afonso Celso, 140 – CEP 91340-290 – Porto Alegre (RS), Brasil – e-mail: mepoli@terra.com.br

Introdução

Poucos são os estudos disponíveis na literatura médica concernentes ao efeito placebo no manejo dos sintomas do climatério e da menopausa.

Os trabalhos que marcaram o assunto terapia hormonal (TH) para os problemas relacionados ao climatério e à menopausa foram: o PEPI trial¹(A); o HERS²(A), o HERS II³(A) e o WHI⁴(A). Nenhum deles, contudo, contempla a sintomatologia do climatério, pois voltam o foco para os riscos cardiovasculares e de câncer de mama. Exceção é o trabalho de Hays et al.⁵(A), que é um desmembramento do WHI, ou seja, a mesma população estudada, focando variáveis de avaliação da qualidade de vida (escalas de qualidade de vida, escore de depressão, distúrbios do sono, funcionamento sexual, funcionamento cognitivo e sintomas menopáusicos). Esse trabalho mostrou poucas diferenças entre os grupos placebo e com TH nas avaliações um ano após o início do tratamento. Embora pequena, porém com significância estatística, houve diferença favorável ao grupo com TH relativamente ao placebo nos quesitos funcionamento físico, dor corporal e distúrbios do sono, cujos tamanhos dos efeitos foram, respectivamente, 0,06, 0,09, e 0,11 (considerando 0,2 o limiar, mesmo para um pequeno efeito). As análises realizadas três anos depois de iniciado o tratamento foram semelhantes, com pequenos efeitos positivos nas mulheres com TH, nos quesitos funcionamento físico ($p=0,06$), dor corporal ($p=0,008$), e distúrbios do sono ($p=0,07$), porém, sem significância estatística. Quando houve estratificação dos grupos, a análise das mulheres mais jovens (50-59 anos), as análises com um ano de tratamento mostraram que 76,7% das pacientes com TH tiveram melhora na severidade dos sintomas de fogachos, *versus* 51,7% no grupo placebo ($p>0,001$); 71,0% das pacientes do grupo TH tiveram melhora da severidade dos suores noturnos, enquanto aquelas do grupo placebo tiveram 52,8% de melhora ($p=0,001$). Há de se ressaltar a melhora observada no Grupo Placebo.

Os sintomas mais prejudiciais e mais frequentes relacionados à menopausa incluem alterações fisiológicas e anatômicas da vulva e da vagina, diminuição da lubrificação vaginal, aumento da atividade vasomotora e fogachos, distúrbios cognitivos, alterações no sono, e no funcionamento psicossocial e sexual. São responsáveis por comprometimento da qualidade de vida.

Objetivo

Expor o valor do efeito placebo no tratamento dos sintomas climatéricos por meio de revisão farmacológica do mecanismo de ação das drogas.

Método

A seleção de artigos publicados foi feita através de pesquisa no Medline, usando os descritores “*menopause/drug effects*”, “*therapy*”, “*placebo*”, “*limits: clinical trial*” e “últimos anos” (a partir de 2008), e mostra vários trabalhos reportando pesquisas randomizadas, placebo-controladas. Dentre elas foram selecionadas aquelas julgadas mais pertinentes.

Conforme revisão sistemática por meio de meta-análise de 21 estudos clínicos, com um total de 2.511 participantes, o declínio médio da frequência dos fogachos relatado nos grupos com placebo foi de 51%⁶(A).

Considerações Farmacológicas

A Medicina tem progredido rapidamente e em escala avançada nos últimos séculos, porém, apesar dessa sofisticação científica, muitas decisões terapêuticas são feitas em bases de impressões e tradições. As técnicas para avaliações de intervenções terapêuticas têm progredido a ponto de se considerar eticamente incorreto aplicar a arte apenas, em oposição à ciência, na terapêutica para qualquer paciente que recebe drogas para fins terapêuticos⁷(A).

Sabe-se que, tanto nas doenças quanto nos efeitos das drogas que atuam no processo terapêutico, existem múltiplas variáveis. As condições clínicas muitas vezes não se apresentam por meio de dados objetivos. Há aspectos subjetivos que não se superpõem aos objetivos, embora o modo de descrever e quantificar os fenômenos clínicos tenha tido uma evolução sensível, especialmente quanto aos sintomas. Além disso, a ciência tende a impor rótulos rígidos às doenças, induzindo o médico a pensar na doença como um fenômeno estático e não dinâmico, considerando-a como uma entidade única. Assim, não se reconhecendo a doença como entidade dinâmica, a tendência é administrar terapêuticas padronizadas por meio de doses padrão, rígidas. Porém, o diagnóstico ou o rótulo de uma doença ou síndrome geralmente se refere a um espectro amplo de causas e resultados possíveis. Também é importante considerar que muitos dados são obtidos por meio do empirismo, ou seja, a observação dos resultados de certas intervenções terapêuticas, mesmo quando os mecanismos da doença e suas interações com os efeitos das drogas não são compreendidos, e, mesmo assim, podem ser decisões terapêuticas apropriadas⁷(A).

O estudo das drogas de emprego terapêutico, suas ações e seus efeitos conduz aos conceitos de interação química ou física entre a droga e as células alvo, as sequências de ações, a competência ou o âmbito dessas ações. Desemboca na farmacodinâmica, que

pode ser definida como o conjunto de efeitos bioquímicos e fisiológicos de drogas e seus mecanismos de ação^{8(A)}.

A maioria das drogas exerce seus efeitos por meio de uma interação com componentes macromoleculares funcionais do organismo, os chamados receptores, modificando alguma função, modulando processos fisiológicos intrínsecos. Portanto, receptor é uma macromolécula celular à qual a droga se liga para dar início aos seus efeitos. A maioria dos receptores são proteínas. Os receptores existem em, pelo menos, duas formas: ativa e inativa. As drogas podem ter afinidade seletiva, total ou parcial, para um ou outro. Quando a droga se liga ao receptor e provoca efeito que imita os efeitos reguladores dos componentes endógenos, chama-se agonista. Se o efeito for oposto, isto é, inibe os efeitos reguladores ou a ação de um agonista, chama-se antagonista. Se o efeito é parcial, a droga é chamada agonista parcial e, se for estabilizar o receptor em sua conformação inativa, chama-se agonista inverso. As ações reguladoras podem ser exercidas diretamente nos alvos celulares ou serem expressas por meio de moléculas celulares intermediárias transportadoras, chamadas transdutoras. A farmacologia dos receptores procura entender e quantificar os efeitos das drogas nos sistemas biológicos. Os quais interpretam os efeitos das drogas de diferentes formas, o que pode ser confuso. O que importa é estabelecer uma escala padrão de atividade das drogas que transcenda os sistemas biológicos e possa ser usada para prever os efeitos da droga em todos os sistemas. O efeito das drogas pode ser representado pelas curvas de dose-resposta. Essas curvas têm as propriedades básicas que caracterizam e quantificam a atividade da droga. As drogas podem fazer duas coisas nos receptores: 1- ligar-se a eles; 2- alterar seus comportamentos com relação ao sistema da célula. A primeira é governada pela afinidade, propriedade regulada pelas forças químicas que causam a associação da droga com o receptor. A segunda é governada pela eficácia, propriedade inerente à droga e que causa a mudança no receptor quando a droga está ligada. A terapêutica por meio de drogas busca garantir segurança e eficácia para quem as usa. Isso, entretanto, não é plenamente alcançado porque as pessoas diferem nas suas respostas às drogas. Entretanto, a individualização da terapia requer um conhecimento básico de farmacocinética e farmacodinâmica. São muitos os fatores que influenciam na resposta à droga: idade do paciente; doenças de órgãos de excreção (rins, fígado); uso de outras drogas simultaneamente; alimentação; substâncias químicas (interação); uso prévio da droga (tolerância); fatores genéticos que influenciam a cinética e a toxicidade^{8(A)}.

A farmacocinética diz respeito às características da droga quanto à absorção, metabolização e eliminação, com repercussões na sua biodisponibilidade, o que está na dependência de vários fatores, especialmente a constituição genética e a função dos órgãos (principalmente fígado e rins). Para uma determinada droga pode haver grandes variações nas propriedades farmacocinéticas entre indivíduos e, conseqüentemente, variações nas respostas^{8(A)}.

Há considerável variação interindividual na resposta às drogas. As relações entre concentração de uma droga e a magnitude da resposta pode ser complexa: não há um único relacionamento característico entre a concentração da droga no plasma e o efeito medido. Essas relações possuem quatro características: potência, ascensão, efeito máximo e variação individual. Os receptores não são estáticos. Sua condição dinâmica é influenciada por fatores endógenos e exógenos^{8(A)}.

Entre os fatores que afetam o resultado terapêutico das drogas, além dos já citados como idade, gênero, interações de drogas, tolerância e fatores genéticos, há o efeito placebo^{8(A)}. O efeito placebo é aquele identificado especificamente com a administração de uma substância inerte, à guisa de medicação. Entretanto, esse efeito está associado com a ingestão de qualquer droga, seja ela ativa ou inerte. O efeito final de uma droga é a soma dos efeitos farmacológicos e os efeitos placebos não específicos que estão associados com o esforço terapêutico. Presume-se que os efeitos placebos resultem da relação do médico com o paciente, do significado do esforço terapêutico com o paciente, ou do jogo mental comunicado pelo cenário e pelo médico. Têm grande variabilidade entre diferentes indivíduos e, num mesmo indivíduo, em diferentes momentos. São comumente manifestados como alterações do humor e outros efeitos subjetivos e objetivos que estão submetidos aos controles autônomos ou voluntários. Podem ser favoráveis ou desfavoráveis com relação aos objetivos terapêuticos. Se forem exploradas as vantagens, podem complementar significativamente os efeitos farmacológicos da droga e, assim, podem representar a diferença entre o sucesso e a falha do tratamento. Um placebo, entendido como medicação falsa, é um elemento indispensável na maioria dos ensaios clínicos. Em contraposição, tem papel muito limitado na prática médica de rotina. O relacionamento médico-paciente de suporte é, geralmente, preferível ao uso de um placebo para a obtenção de benefícios terapêuticos. É importante salientar que o alívio de sintomas, bem como a não obtenção do alívio, pelo uso de placebo não é base confiável para definir se o sintoma tem origem psicogênica ou somática^{9(A)}.

Fuente-Fernández e Stoessl¹⁰(A) publicaram um trabalho em que afirmam que uma variedade grande de condições médicas estão sujeitas ao efeito placebo, mas que pouco se sabe sobre as bases bioquímicas que estão subjacentes às respostas ao placebo. Qualquer tratamento, seja físico, farmacológico ou psicológico, pode ter um efeito benéfico simplesmente porque o paciente percebe que está sendo tratado¹¹(C). A fé, ou seja, a convicção de que um tratamento eficaz está sendo administrado, é o que põe em ação uma série de mecanismos bioquímicos que levam à melhora clínica. Embora a maioria dessa maquinaria curativa resida no cérebro, há evidências de componentes periféricos subordinados. Historicamente, a fé religiosa teve papel importante em curas. As experiências religiosas podem ativar os mesmos circuitos cerebrais que mediam o efeito placebo. O efeito placebo, por várias evidências convergentes, está relacionado à expectativa do benefício clínico^{12,13}(D). Um sumário de evidências recentes sugere que o efeito placebo resulta da ativação de uma das mais antigas regiões do cérebro, o sistema límbico, onde a dopamina desempenha papel importante na transmissão dos sinais de prazer ao cérebro, bem como na mediação do efeito placebo¹⁰(A). Provavelmente, os circuitos neuroanatômicos e neuroquímicos implicados no efeito placebo sejam os mesmos que são ativados nos mecanismos de recompensa¹⁰(A).

O sistema límbico está envolvido com as emoções. É a região do cérebro que regula o humor, o medo e a raiva, e lida com o controle da ansiedade. Não é por outra que as drogas que afetam as emoções, incluindo antidepressivos, ansiolíticos e opioides atuam nessa região do cérebro. Do mesmo modo, existe a expectativa de que agentes placebos eficazes para distúrbios médicos, tais como depressão, ansiedade e dor, afetem os circuitos límbicos. Há estudos recentes, usando a tomografia com emissão de raios por positron (PET-CT), que são sugestivos de que o efeito placebo observado em distúrbios dolorosos e na depressão está associado às estruturas do sistema límbico. A primeira evidência do substrato bioquímico do efeito placebo veio dos estudos de distúrbios dolorosos¹⁴(D). O mesmo autor mostrou que a analgesia por placebo é mediada por opioides endógenos e que a administração de naloxone, um antagonista dos opioides, reverte o efeito placebo, observação que foi confirmada por outros pesquisadores¹⁵(B). O placebo atua quando o paciente tem expectativa de alívio. Entre os fatores que contribuem para essa expectativa está a interação médico-paciente e a própria expectativa do médico. O grau de eficácia do placebo depende da sua suposta potência. Por exemplo, uma injeção de placebo é mais potente do que um comprimido de placebo¹¹(C).

Além dos opioides, outras substâncias endógenas estão implicadas na mediação das respostas aos placebos nos distúrbios dolorosos. A dopamina provavelmente desempenha um papel relevante. Há evidências neuroanatômicas e neuroquímicas de conexões fortes da dopamina com os opioides nos circuitos límbicos^{16,17}(D). Os opioides e os placebos analgésicos ativam áreas corticais e subcorticais que recebem projeções dopaminérgicas¹⁸(C).

Como os opioides estão relacionados não apenas à dor e analgesia, mas também à sensação de bem-estar e euforia, há que se pensar na possibilidade de atuarem nos sintomas climatéricos e da menopausa. Estes têm, também, componentes de depressão, como evidenciado por vários estudos longitudinais¹⁹⁻²¹(C,C,B). O efeito placebo na depressão é, de fato, de tamanha magnitude que é muitas vezes difícil detectar o efeito de uma droga ativa nas pesquisas clínicas placebo-controladas.²²⁻²³(D,A). Há trabalhos que mostraram ausência de diferença significativa entre sertralina e placebo no tratamento de depressão²⁴(A). Especula-se que a percepção da eficácia dos antidepressivos e dos placebos tenha aumentado nos últimos tempos em função da crescente crença geral de que essas drogas são de fato eficazes¹⁰(A). Não foi possível ainda estabelecer uma correlação clínico-bioquímica para o efeito placebo encontrado em depressão. Vários neurotransmissores como serotonina, dopamina e noradrenalina podem estar envolvidos, especialmente a serotonina, pois as drogas antidepressivas atuam preferencialmente no sistema serotoninérgico. A dopamina é a substância do sistema límbico que atua no humor e no mecanismo de recompensa (molécula do prazer), e a depressão pode ser um reflexo da falha desse mecanismo de recompensa. Há algumas evidências experimentais que apontam para uma contribuição do sistema serotoninérgico no mecanismo da recompensa²⁵(D) e, uma interação dopamina-serotonina pode ser crucial no efeito placebo encontrado em depressão. Contudo, apesar de nossos conhecimentos sobre os circuitos anatômicos envolvidos nas respostas ao placebo e de que as relações entre o efeito placebo e recompensa tenham se tornado claras, ressaltando o papel potencial da dopamina, ainda não conhecemos adequadamente os mecanismos do efeito placebo, para aplicar na prática clínica¹⁰(A).

Discussão

A pesquisa na internet, através do Medline, usando-se os descritores “*Climacteric/placebo*”, “*drugs use*” e “*therapy*”, no período de 2000 até hoje, não traz artigos específicos e a massa de conhecimentos exclusivos sobre o assunto é escassa.

Simon et al. estudaram a segurança e a eficácia de estrogênios conjugados sintéticos B no tratamento da atrofia vulvovaginal em mulheres pós-menopáusicas sintomáticas, em tratamento por 12 semanas (0,3 mg/dia) comparando com placebo²⁶(A). O trabalho é randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo e mostra: o placebo fez o índice de maturação vaginal aumentar em 14,31%, enquanto o hormônio fez aumentar em 107,10%; com relação ao pH vaginal, o placebo provocou uma diminuição de 6,76% e o hormônio 25,08%; relativamente aos sintomas que provocam incômodos (secura vaginal, dispareunia, irritação vaginal, disúria e dor), os achados foram redução dos escores de severidade média de 28,75% para o placebo e de 59,7% para o hormônio. Essas diferenças são estatisticamente significantes, porém há que se ressaltar a resposta ao placebo, mesmo nas alterações orgânicas (índice de maturação vaginal, avaliada pela citologia, e o pH, uma alteração química).

Cicinelli et al. realizaram ensaio clínico transversal, randomizado, controlado por placebo para avaliar a aderência de linfócitos e monócitos às moléculas de adesão das células (moléculas de adesão às células vasculares) expressa pelas células endoteliais ativadas na primeira etapa do desenvolvimento de doença aterosclerótica, comparando tibolona com placebo, por 12 meses, seguidos de cruzamento dos dois grupos por 1 mês²⁷(A). A conclusão foi de que a tibolona induz mudanças favoráveis na função endotelial e pode assim exercer um efeito cardioprotetor nas mulheres. As medidas foram feitas por meio da concentração sérica de moléculas de adesão de células vasculares (VCAM-1), de moléculas de adesão intercelular (ICAM-1) e de E-selectina. A redução desses marcadores pelo placebo só foi observada com VCAM-1 e foi de 28% da observada com o uso de tibolona. A diferença tem significância estatística, mas há que se considerar que o efeito do placebo chegou a ser 28% daquele observado com a droga ativa. Com relação ao ICAM-1, o uso do placebo mostrou um incremento, portanto, efeito negativo, e relativamente a E-selectina o efeito foi nulo.

Tiffany Love et al., da Universidade de Michigan, estudando os efeitos da terapia hormonal no processo emocional em mulheres pós-menopáusicas, com o uso de neuroimagens funcionais, relatam o efeito da administração de estrogênio e progestogênio na atividade funcional durante uma tarefa de processo emocional, num estudo, controlado por placebo, de imagens de ressonância magnética funcional, em mulheres pós-menopáusicas. Durante a realização da tarefa, as mulheres pós-menopáusicas identificaram imagens negativas corretamente em $88 \pm 7\%$ dos casos durante o placebo e em $88 \pm 11\%$ durante hormonioterapia (HT). A identificação correta de imagens positivas foi obtida em $88 \pm 9\%$ dos casos durante o placebo, e $87 \pm 10\%$ durante HT. Para imagens neutras, $63 \pm 17\%$ de casos durante o placebo, e

$60 \pm 17\%$ durante administração de HT. A análise estatística não mostrou diferença significativa. Diferenças significativas foram observadas entre HT e placebo durante a apresentação de imagens negativas, na ativação no córtex orbitofrontal, bilateralmente, no córtex occipital, no giro pré-central direito e no cíngulo posterior, onde a HT esteve associada com uma ativação mais pronunciada dessas regiões. As áreas dorso-lateral do córtex pré-frontal, giro pós-central e cíngulo anterior e dorsal tiveram ativação significativamente maior com placebo do que com HT. Também, diferenças significativas na ativação foram detectadas dentro do córtex medial esquerdo, onde o placebo esteve associado à maior ativação do que a HT. Portanto, as tarefas emocionais associadas a apresentação de imagens negativas provocaram resposta maior com HT, enquanto a apresentação de imagens emocionais positivas provocaram resposta maior com o placebo⁸(A). A importância dessas diferenças ainda está para ser esclarecida, mas tem a ver com as funções específicas dessas áreas cerebrais, porém o significado ainda não está claro e demanda mais estudos.

Na busca do manejo dos fogachos e dos sintomas vasomotores associados ao climatério e à menopausa, observou-se que a HT permanece como o tratamento mais eficaz²⁹(D), porém reconhecem-se situações em que há necessidade de tratamento não hormonal. David F. Archer et al.³⁰(A) desenvolveram trabalho duplo-cego, randomizado, controlado por placebo com a desvenlafaxina, o maior metabólito ativo da venlafaxina, que é altamente seletivo para transportadores de serotonina e norepinefrina, e com fraca afinidade para receptores e transportadores de dopamina³¹(B). Como vigora a hipótese de que as alterações hormonais da menopausa perturbam os níveis de serotonina e norepinefrina, e a corrente de sinalização alterada pode resultar em crises de sintomas vasomotores, vários inibidores seletivos da recaptação de serotonina e norepinefrina têm sido investigados para tratamento dos sintomas vasomotores³²⁻³⁹(A, C, C, A, A, A, A, A) com resultados mistos⁴⁰(A). Os resultados da pesquisa com a desvenlafaxina mostraram que o número das pacientes que descontinuaram o estudo devido a efeitos adversos foi de 28,5% no grupo que recebeu a droga e de 8,9% no grupo placebo, sendo que a descontinuação, na semana primeira do tratamento, foi de 16,1%, no grupo com desvenlafaxina, e 0,6% no Grupo Placebo. Com relação à resposta insatisfatória, 9,4% das participantes do Grupo Placebo descontinuaram, enquanto no Grupo Desvenlafaxina apenas 1,1% descontinuaram por essa razão. Na observação final das pacientes com intenção de tratar, o grupo com desvenlafaxina, 100 mg e 150 mg/dia, mostrou uma redução no número de fogachos moderados a severos de 60 e 66%, respectivamente, enquanto no Grupo Placebo a redução foi de 47%. A redução do

número diário de fogachos, na semana 12 do tratamento, foi de 24% para o grupo com 100 mg de desvenlafaxina, e de 29% para o grupo com 150 mg. Para o grupo placebo, essa redução foi de 13%. Os escores compostos semanalmente para os dois grupos com desvenlafaxina diminuiu significativamente comparado ao placebo, nas semanas 4 e 12. Os grupos com 100 e 150 mg de desvenlafaxina tiveram 64 e 72% de redução com relação à linha de base, respectivamente, na semana 12, comparado com 53% de diminuição para o placebo. Na semana 12, o número de despertares noturnos, por noite, reduziu de 3,9 para 1,5 para as mulheres com 100 mg de desvenlafaxina; de 3,5 para 1,1 para as com 150 mg; no Grupo Placebo a redução foi de 3,2 para 1,8. Estes dados revelam diferenças significativas entre o grupo que usou a droga e o Grupo Placebo. A percentagem de redução no número de fogachos foi essencialmente a mesma nas semanas 12 e 26 do tratamento no grupo com 100 mg de desvenlafaxina, 60 e 61%, respectivamente, mas o Grupo Placebo mostrou uma redução adicional, 47% na semana 12 e 51% na semana 26. Como a taxa de desistência por insatisfação com o tratamento foi maior no grupo placebo, infere-se que essa diferença relacione-se a uma seleção no curso do tempo. Entretanto, observa-se uma resposta considerável neste último grupo. A resposta ao placebo nesse estudo clínico (47% de redução na frequência de fogachos) foi grande na comparação com outros estudos com outras drogas inibidoras seletivas da recaptção da serotonina e da norepinefrina (14-38% de redução na frequência ou nos escores compostos)^{32,41-42}(A). É digno de nota que há ensaios clínicos comparando o placebo à HT que mostram que o placebo provocou uma redução de 58% na frequência dos fogachos⁴³(A).

Ainda, na busca de uma solução para os sintomas fora da HT, há o trabalho de Mary I. Huang, da *New England School of Acupuncture*, Massachusets, pesquisando os efeitos da acupuntura, comparados com placebo⁴⁴(B). Esse trabalho revela que o grupo que usou acupuntura ativa teve uma redução na severidade dos fogachos noturnos de $27,84 \pm 30,67\%$, enquanto o grupo acupuntura placebo teve redução de $6,26 \pm 18,49\%$. A diferença tem significância estatística, embora tenha havido melhora nos dois grupos. Relativamente à frequência dos fogachos noturnos, não houve diferença significativa entre os 2 grupos (ativa = $47,43 \pm 35,68\%$ versus placebo = $23,72 \pm 45,68\%$).

Michael J. Gast e o Grupo de Estudos de Dispareunia, em 2009, realizaram estudo randomizado, controlado por placebo para avaliar os efeitos da terapia combinada com estrogênio vaginal e oral em baixa dose, associado a progestagênio, para avaliar a frequência e intensidade de dispareunia, função sexual e qualidade de vida, em mulheres recentemente ingressadas na menopausa⁴⁵(A). As mulheres (285) foram randomizadas em 2

grupos: 144 usaram a medicação e 141 usaram placebo por 6 ciclos de 28 dias. Completaram o estudo 103 mulheres do grupo HT e 112 do Grupo Placebo. Entre os efeitos adversos observados, a dor abdominal ocorreu 8,9% menos no grupo placebo do que no com HT; a dor nas costas ocorreu 9,1% menos; a dor mamária ocorreu 11,7% menos; a candidíase vaginal ocorreu 9% menos; a tontura ocorreu 2,9% mais no Grupo Placebo; a leucorreia ocorreu 4,3% mais; outras vaginites ocorreram 4,3% mais; prurido ocorreu 4,9% menos; dor óssea ocorreu 4,3% mais no Grupo Placebo do que no com HT. O grupo que usou HT mostrou modificação importante nos marcadores da função sexual: diminuição de dispareunia e aumento das medidas de prazer sexual (interesse sexual, orgasmos) e de qualidade de vida, relativamente ao grupo com placebo, com diferenças significativas nas medidas feitas por meio do *McCoy Female Sexuality Questionnaire* (MFSQ), do *Brief Index of Sexual Functioning-Women* (BISF-W), *Women's Health Questionnaire* (WHQ), citologia e pH vaginais.

Entre os sintomas mais incômodos associados à menopausa estão alterações anatômicas e fisiológicas vaginais e vulvares, diminuição da lubrificação vaginal, aumento da atividade vasomotora, alterações cognitivas, distúrbios do sono e atitudes psicossociais alteradas. A menopausa é um fator de risco aumentado de disfunção sexual (RR=3,3; IC95%: 1,6-6,9; p=0,001)⁴⁶(C), e esta tem papel importante no declínio da qualidade de vida das mulheres na menopausa⁴⁷(B). Os estrogênios circulantes têm papel importante na função sexual⁴⁸⁻⁴⁹(A, B). Tem sido demonstrado que a terapia hormonal produz efeitos benéficos nos sintomas urogenitais, na citologia vaginal e na espessura endometrial⁵⁰(B), mas há poucos estudos publicados que examinem o papel dos novas TH, com baixas doses, sobre a função sexual e outros parâmetros de qualidade de vida na menopausa. Michael J. Gast et al., ressaltando-se ser o primeiro estudo multinacional grande nessas questões e que atualmente só há estudos não randomizados para avaliar a TH, concluíram que os seus resultados são sugestivos de que esse tipo de terapêutica produz respostas positivas semelhantes às dos tratamentos convencionais (com doses maiores), inclusive nos múltiplos marcadores da função sexual, especialmente a dispareunia, e que esses resultados estão em desacordo com os reportados por Hays⁵(A) (WHI)⁴⁶(A).

Conclusão

Assim, pode-se concluir que o valor do efeito placebo no tratamento da sintomatologia do climatério ainda não está bem claro e é difícil de ser corretamente avaliado, especialmente pelas variabilidades das respostas individuais, bem como pelas divergências nas informações disponíveis na literatura científica.

Leituras suplementares

- Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or Estrogen/Progestin Regimens on Heart Disease Risk Factors in Postmenopausal Women. *JAMA*. 1995;273(3):199-208.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al; for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA*. 1998;280(7):605-13.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):49-57.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Hutchinson F, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomised Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med*. 2003;348(19):1839-54.
- MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes: a systematic review. *Climacteric*. 2001;4(1):58-74.
- Nies AS. Principles of therapeutics In: Hardman JG, Limbird LE, Gilam AG. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001; p.45-66.
- Ross EM, Kenakin TP. Pharmacodynamics. Mechanisms of drug action and relationship between drug concentration and effect. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilam AG. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York, McGraw-Hill;2001. p.31-43.
- Nies AS. Principles of Therapeutics. In: Hardman JG, Limbird, LE, Gilam AG. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. New York, McGraw-Hill;2001. p.31-43.
- de la Fuente-Fernández R, Stoessl AJ. The biochemical bases of the placebo effect. *Sci Eng Ethics*. 2004;10(1):143-50.
- de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ. The placebo effect in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2002;1(2):85-91.
- Kirsch I. Response expectancy as a determinant of experience and behavior. *Am Psychol*. 1985;40(11):1189-202.
- Benedetti F. How the doctor's words affect the patient's brain. *Eval Health Prof*. 2002;25(4):369-86.
- Levine JD, Gordon NC, Fields HI. The mechanism of placebo analgesia. *Lancet*. 1978;2(8091):654-7.
- Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*. 1996;64(3):535-43.
- de la Fuente-Fernández, Stoessl AJ. The biochemical bases for reward implication for the placebo effect. *Eval Health Prof*. 2002;25(4):387-98.
- Altier N, Stewart J. The role of dopamine in the nucleus accumbens in analgesia. *Life Sci*. 1999;65(22):2269-87.
- Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295(5560):1737-40.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):375-82.
- Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: Harvard study if moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(4):385-90.
- Bromberger JT, Mathews KA, Schott LL, Brockwell S, Avis NE, Kravitz HM, et al. Depressive symptoms during the menopausal transition; the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *J Affect Disord*. 2007;103(1-3):267-72.
- Enserink M. Can the placebo be the cure? *Science*. 1999;284:238-40.
- Kirsch I, Sapirstein G. Listening to prozac but hearing placebo: a meta-analysis of antidepressant medication. *Prev Treat*. [periódico online] 1998 June 26; 1(0002a):[16 p.].[acesso em 2010 June 9]. Disponível em: <https://www.msu.edu/course/psy/101/altmann/kirschSapirstein98.pdf>
- Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of Hypericum perforatum (St. John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;287:1807-47.
- Miliaressis E, Bouchard A, Jacowitz DM. Strong positive reward in median raphe: specific inhibition by para-chlorophenylalanine. *Brain Res*. 1975;98(1):194-201.
- Simon JA, Reape KZ, Winger S, Hait H. Randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of synthetic conjugated estrogens B for the treatment of vulvovaginal atrophy in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2008;90(4):1132-8.
- Ciclinelli E, Ranieri G, Maffei S, Colafoglio G, Ria R, Bellavia M, Schonauer MM. Long-term effects of tibolone on circulating levels of vascular cell adhesion molecules and E-selectin in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2006;86(4):899-904.
- Love T, Smith YR, Persad CC, Tkaczyk A, Zubieta JK. Short-term treatment modulates emotion response circuitry in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1929-37.
- North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of North American Society. *Menopause*. 2004;11(1):11-33.
- Archer DF, Dupont CM, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S, for the Study 319 Investigators. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):238.e1-238.e10.
- Deecher DC, Beyer CE, Johnstn G, Bray J, Shah S, Abou-Gharbia M, et al. Desvenlafaxinesuccinate: a new serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;318(2):657-65.
- Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1578-83.
- Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(21):2827-34.
- Loprinzi CL, Barton DL, Carpenter LA, Sloan JA, Novotny PJ, Gettman MT, et al. Pilot evaluation of paroxetine for treating hot flashes in men. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(10):1247-51.
- 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, Sundstorm H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mällinen L, et al. Citalopran and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause*. 2005;12(1):18-26.
- Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of post-menopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2005;105(1):161-6.
- Kimmick GG, Lovato J, McQuellon R, Robinson E, Muss HB. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. *Breast J*. 2006;12(2):114-22.
- Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyae A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;109(4):823-30.
- 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):2057-71.
- Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(21):2827-34.
- 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.
- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, La Vasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2000;356(9247):2059-63.
- MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral estrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD002978.
- Huang MI, Nir Y, Chen B, Schnyer R, Manber R. A randomized controlled pilot study of acupuncture for postmenopausal hot flashes: effect on nocturnal hot flashes and sleep quality. *Fertil Steril*. 2006;86(3):700-10.
- Gast MJ, Freedman MA, Vieweg AJ, De Melo NR, Girão MJBC, Zinaman MJ, Dyspareunia Study Group. A randomized study of low-dose conjugated estrogens on sexual function and quality of life in postmenopausal women. *Menopause*. 2009;16(2):247-56.
- Castelo-Branco C, Blumel JE, Arraya H, Riquelme R, Castro G, Haya J, et al. Prevalence of sexual dysfunction in a cohort of middle-aged women:

- influences of menopause and hormone replacement therapy. *J Obstet Gynecol.* 2003;23(4):426-30.
48. Blumel JE, Castelo-branco C, Binfa L, Gramegna G, Tecla X, Aracena B et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas.* 2000;34:17-23.
49. Modelska K, Litwack S, Ewing SK, Yaffe K. Endogenous estrogen levels affect sexual function in elderly post-menopausal women. *Maturitas.* 2004;49(2):124-33.
50. Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol.* 1990;75(4 Suppl):265-305.
51. Manonai J, Theppisai U, Suthutvoravut S, Udomsubpayakul U, Chittacharoen A. The effect of estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women: a comparative study. *J Obstet Gynecol Res.* 2001;27(5):255-60.