

Terapias não-hormonais para as ondas de calor da menopausa.

Revisaram-se algumas terapias não-hormonais para mulheres que sofrem de ondas de calor durante o período da menopausa. Ondas de calor é o sintoma mais comum relacionado à transição menopausal e é vivido por mais de 50% das mulheres na menopausa, podendo persistir por diversos anos após a menopausa.

Original: *Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes*

Autoria: Nelson HD, Vesco KK, Haney E, *et al.* JAMA. 2006;295:2057-2071

Resumo

Introdução

As ondas de calor são o sintoma o mais comum relacionado à transição menopausal que são vividas por mais de 50% das mulheres na menopausa, e podem persistir por diversos anos após a menopausa; para algumas mulheres pode interferir com as atividades diárias ou com o sono, em tamanho grau que o tratamento se faz necessário. A sensação espontânea de calor, associada frequentemente com transpiração, palpitações, e ansiedade, resulta de uma resposta vasomotora aos níveis baixos de estrógeno. Existe a hipótese de que as concentrações de endorfina no hipotálamo diminuam com a queda na produção de estrógeno, e isto realça a liberação de noradrenalina e de serotonina. Isto prejudica também o ajuste do centro termorregulatório.

Métodos

Foram pesquisados estudos relevantes através de buscas detalhadas nas bases de dados MEDLINE (de 1966 a outubro/2005), PsycINFO (1974 a outubro/2005), e na Cochrane. Também foram pesquisadas na base MANTIS (1880 a julho/2004) e na base de dados complementar de medicina (AMED) (1985-2004), mas estas não retornaram nenhum estudo relevante. Foram considerados somente os trabalhos publicados em inglês, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo e que forneceram dados sobre o tratamento das ondas quentes da menopausa (*Menopausal Hot Flashes* – MHF) através de uma ou mais terapias não-hormonais. Os participantes foram as mulheres que apresentavam as MHF e que foram recrutadas através do serviço de saúde ou da população geral.

Resultados

De 4249 resumos, 43 estudos encontraram-se dentro dos critérios de inclusão, sendo 10 estudos com antidepressivos, 10 com clonidina, 6 com outros medicamentos e 17 estudos com extratos de isoflavona.

Dos estudos com antidepressivos, 6 utilizaram a venlafaxina (inibidor da recaptção de serotonina) ou inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina (paroxetina, fluoxetina, e citalopram); 3 estudos utilizaram o veraliprida; e 1 estudo foi realizado com moclobemida. Dois estudos relataram uma diminuição significativa na frequência e na intensidade da MHF com o uso da paroxetina (12,5 ou 25 mg/dia), quando comparada com placebo.

Dezesseis estudos com outros fármacos prescritos encontraram-se dentro dos critérios de inclusão, onde 10 utilizaram a clonidina, 3 utilizaram metildopa, 2 utilizaram a gabapentina e 1 estudo utilizou a combinação antiespasmódica/sedativa de ergotamina e fenobarbital.

Dezesseis estudos utilizaram os extratos da isoflavona. Estes avaliaram as isoflavonas que continham o genistem, o daidzem, a formononetina e a biochanina; além das isoflavonas da soja, que continham predominantemente o daidzem, o genistem, e os seus glicocjugados.

Esta revisão e meta-análise sistemática de estudos duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo sobre terapias não-hormonal fornecem evidências sobre a eficácia dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou dos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina, da clonidina, e da gabapentina em reduzir a frequência e a intensidade dos MHF, baseados em um pequeno número de estudos. Porém, estes estudos não suportam a eficácia dos extratos da isoflavona. A evidência para outras terapias é limitada, devido ao número pequeno de estudos e ensaios.

A tabela a seguir sumariza os estudos revisados neste artigo (Tabela 1)

Tabela 1. Terapias não-hormonais para a MHF (dados originais)

Therapy	No. of Trials in Review	Trial Quality	No. of Comparisons in Meta-analysis	Effects on Hot Flashes vs Placebo	
				Mean Difference in No. of Daily Hot Flashes vs Placebo (95% CI)*	Severity or Composite Score (% Difference)†
SSRIs or SNRIs	6	Fair-good	7	-1.13 (-1.70 to -0.57)	Improved in 4 of 6 trials (10-36)
Verapride	3	Poor	0	‡	Improved in 2 of 2 trials (40)
Moclobemide	1	Poor	0	‡	‡
Clonidine	10	Poor-fair	4 at 4 wk 2 at 8 wk	-0.95 (-1.44 to -0.47) -1.63 (-2.76 to -0.05)	Improved in 4 of 7 trials (13-26)
Methyldopa	3	Poor-fair	0	No difference	Improved in 1 of 2 trials
Gabapentin	2	Fair-good	2	-2.05 (-2.80 to -1.30)	Improved in 2 of 2 trials (23-30)
Bellergal Retard	1	Poor	0	No difference	No difference
Red clover isoflavone extracts	6	Poor-good	8	-0.44 (-1.47 to 0.58)	No difference
Soy isoflavone extracts	11	Poor-fair	5 at 4-6 wk 4 at 12-16 wk 2 at 6 mo	-1.15 (-2.33 to 0.03) -0.97 (-1.82 to -0.12) -1.22 (-2.02 to -0.42)	Improved in 3 of 7 trials

Abbreviations: CI, confidence interval; SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

*Based on meta-analysis of eligible trials.

†Composite score equals frequency × severity.

‡Between-group differences not reported.

Conclusões

Os estudos com inibidores seletivos da recaptação de serotonina ou de serotonina e noradrenalina, com a clonidina e aqueles com o uso da gabapentina fornecem evidências para eficácia destes fármacos. Entretanto, os efeitos são inferiores aos do estrogênio. Poucos estudos foram publicados e muitos possuem várias deficiências metodológicas. Além disso, os efeitos adversos e o custo podem restringir o uso para muitas mulheres. Estas terapias podem ser as mais úteis para as mulheres altamente sintomáticas e que não podem fazer o uso do estrogênio, mas não são escolhas ótimas para a maioria de mulheres.

Leitura Sugerida

1. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: a hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;22:293-312.
2. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2354-2358.
3. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181:66-70.
4. MacLennan A, Lester A, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2002.
5. Nelson H, Haney E, Humphrey L, et al. *Management of Menopause-Related Symptoms: Evidence Report/Technology Assessment* No. 120. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
6. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA*. 2004;291:1610-1620.

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