

**BRUNA MARIA FILIPPETTO**

**TERAPIA NÃO HORMONAL  
NO MANEJO DAS ONDAS DE CALOR NO  
CLIMATÉRIO**



**CUTITIBA**

**2006**



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ  
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
Departamento de Tocoginecologia**



## **D E C L A R A Ç Ã O**

Declaramos, para os devidos fins que a **Dra. Bruna Maria Filippetto**, concluiu o Curso de Especialização em Tocoginecologia Avançada – Ginecologia nos Extremos da Vida Reprodutiva e Endocrina no período de 1º de fevereiro de 2006 à 31 de janeiro de 2007, no Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná.

Curitiba, 02 de fevereiro de 2007.

Prof.º Mauri José Piazza  
Chefe do Depto. De Tocoginecologia/UFPR  
Mat. 60348

Prof. Mauri José Piazza  
Chefe do Departamento de Tocoginecologia – UFPR.

**TERAPIA NÃO HORMONAL NO MANEJO DAS ONDAS DE CALOR NO  
CLIMATÉRIO**

Monografia de conclusão de Especialização em “Ginecologia nos Extremos da Vida Reprodutiva e Endócrina” apresentada ao Departamento de Tocoginecologia, Setor de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Dr Almir Urbanetz

**CUTITIBA**

**2006**

## Resumo

A menopausa, ponto máximo do climatério, é um evento acompanhado frequentemente por sintomas vasomotores, podendo ter um impacto significativo na qualidade de vida da mulher. A maioria das mulheres experimentarão fogachos em algum momento de suas vidas com freqüência e intensidade variáveis. Apesar das inúmeras teorias a fisiopatologia exata dos fogachos ainda não é conhecida. Existem muitas opções de terapias farmacológicas hormonais e não hormonais, até intervenções não farmacológicas, e escolher a melhor opção de tratamento para cada mulher envolve o conhecimento dos possíveis riscos e benefícios de cada tratamento, necessitando de individualização na conduta. O tratamento hormonal (estrogênio e/ou progesterona) ainda é a opção mais utilizada, e que se tem mais estudos realizados com esta modalidade de tratamento, resultando em uma redução de 80 a 90% dos fogachos, entretanto cada vez mais procuram-se terapias alternativas. O manejo não hormonal com melhores resultados tem se conseguido com a classe dos antidepressivos mais recentes, que compreende vários inibidores seletivos da recaptação da serotonina, alguns fornecendo redução de cerca de 60% dos fogachos. Este artigo procura avaliar as opções de terapias não hormonais disponíveis para o controle dos sintomas climatéricos, seus efeitos colaterais e mecanismos de ação.

## Introdução

A falência ovariana natural, período conhecido como climatério e que culmina com a menopausa é uma fase de grandes mudanças na vida da mulher. A menopausa é um evento consequente ao envelhecimento natural fazendo parte do ciclo de vida da mulher. Ocorre naturalmente com uma idade média de 50 anos, devido à falência ovariana, levando a uma diminuição dos níveis de estrogênio circulante. Pode ocorrer prematuramente, antes dos 40 anos, em caso de tabagismo, doenças auto-imunes, menarca precoce e ciclos menstruais polimenorréicos (Harlow & Signorello, 2000). Pode também ocorrer prematuramente em decorrência de procedimento cirúrgico (ooforectomia) ou como consequência do tratamento de neoplasias que incluem cirurgia pélvica, terapia de radiação e/ou quimioterapia (Lower et al., 1999).

Boa parcela da população feminina, mais de 50%, sentem os efeitos do hipoestrogenismo, sendo os fogachos o sintoma mais comumente relatado na transição para a menopausa podendo inclusive persistir por muitos anos e para algumas mulheres podem interferir nas atividades diárias e no sono (Nelson et al., 2005). Suores noturnos e alterações urogenitais são queixas freqüentes. A percepção dessa transição hormonal pela mulher também contribui para o surgimento ou não destas e de outras queixas como: dificuldade de concentração, fadiga, cefaleia, desconforto músculo esquelético. Outros sintomas de origem psicológica são também relatados, mas ainda não é clara sua relação com a falência estrogênica. Como a expectativa de vida prevista para as mulheres está aumentando em nossa população, dois fenômenos estão ocorrendo. O primeiro é que um número cada vez maior de mulheres está entrando na menopausa, e o segundo é que as mulheres permanecerão grande parte de suas vidas na fase de pós menopausa com hipoestrogenismo.

A consagrada terapia estrogênica para alívio dos sintomas do climatério tem sido utilizada há mais de 60 anos, e também é consagrada a sua eficácia como o tratamento mais efetivo. Estudos randomizados controlados mostram que a estrogenoterapia reduz as ondas de calor em 77% (MacLennan et al., 2002), ou aproximadamente 2,5 a 3 ondas de calor diárias (Nelson, 2004) comparadas ao placebo. Entretanto nas últimas décadas e especialmente após julho de 2002 com a publicação do estudo Women's Health Initiative (WHI), muitas indagações surgiram a respeito dos efeitos colaterais da terapia hormonal (TH). O relato do aumento da incidência de câncer de mama e de doenças cérebro-vasculares associada ao uso da terapia hormonal clássica (estrogênio+progesterona) levou a uma diminuição do uso da TH por mulheres na pré e pós menopausa (WHI 2002), e mais recentemente o WHI identificou que não houve maior risco de câncer de mama ou doença coronariana com o uso de terapia estrogênica isolada por aproximadamente 7 anos de uso em mulheres na pós menopausa (WHI 2004). Nos EUA houve uma diminuição anual de prescrições de terapia estrogênica de 91 milhões de usuárias em 2001 para 57 milhões em 2003 (Hersh et al., 2004). Entretanto, o Food and Drugs Administration (FDA) manteve a indicação de estrogenoterapia no tratamento dos sintomas da menopausa mas com uso da menor dose efetiva e por curto intervalo de tempo.

Devido a estes questionamentos aumentou o interesse da população e da indústria farmacêutica na pesquisa de métodos alternativos e seguros para o tratamento dos sintomas climatéricos. Mulheres com contra-indicações à TH clássica, mas igualmente sintomáticas, também reforçaram a necessidade de descoberta de novas terapias.

## Epidemiologia

Fogachos são os sintomas mais característicos do climatério. Em uma revisão encontrou-se que este sintoma pode iniciar na perimenopausa, mesmo quando ainda não há alteração no

ciclo menstrual, com os sintomas sendo mais prevalentes nos primeiros 2 anos após a menopausa passando a declinar gradualmente (Levine-Silverman, 1989; Greendale et al., 1999; Freeman et al., 2001). Sua duração varia de 6 meses a 2 anos, podendo durar décadas (Kronenberg, 1990; Kronenberg , 1999; Higgins et al., 2003). Um ritmo circadiano é observado, com os fogachos ocorrendo no início da noite. Alguns estudos demonstraram uma relação dos fogachos com a etnia (Gold et al., 2000), e outros com o índice de massa corpórea (IMC) (Randolph et al., 2003). A ooforectomia bilateral demonstrou ser um importante fator para o surgimento agudo e mais intensos dos fogachos do que para uma mulher com menopausa natural, quando os sintomas surgem gradualmente (Chakravarti et al., 1977; Berg & Taylor, 1999). O câncer de mama pode também contribuir para o surgimento de sintomas, principalmente nas mulheres que estão recebendo tratamento com tamoxifeno (Carpenter & Andrykowski, 1999; Loprinzi et al., 2000a).

### Etiologia

O fogacho é uma sensação de calor espontâneo frequentemente associado a transpiração, palpitação e ansiedade, resultante de uma resposta vasomotora à diminuição dos níveis estrogênicos (Nelson et al., 2006).

O climatério entretanto não é a única condição associada aos fogachos. Outras condições podem também ocasioná-los, como: doenças da tireóide, epilepsia, infecções, insulinoma, feocromocitoma, síndrome carcinóide, leucemia, tumor de pâncreas, doenças auto-imunes, e medicações como tamoxifeno e raloxifeno.

A exata fisiopatologia dos fogachos ainda não foi bem determinada. Há hipóteses de que os fogachos estejam associados a alterações no sistema termorregulador do hipotálamo controlado pelos níveis de estrogênio circulantes. Com a diminuição da concentração de estrogênios as concentrações de endorfinas no hipotálamo diminuem , favorecendo a liberação de

norepinefrina e serotonina com diminuição do limiar do núcleo termoregulador levando a mecanismo inapropriados de perda de calor . A regulação da temperatura corporal é controlada pelo hipotálamo e no climatério um pequeno aumento na temperatura deste núcleo resulta em vasodilatação, aumento da temperatura da pele, transpiração, diminuição da resistência e aumento da condutância da pele (Savage & Brengelmann, 1996; Wyon et al., 2000).

Historicamente este descontrole na termorregulação foi atribuído à diminuição dos níveis de estrogênio. Entretanto, mais recentemente sugeriu-se a existência de outro mediador químico central que funcionasse como um gatilho no descontrole da termorregulação. Muitos agentes neuroendocriños foram avaliados como possíveis gatilhos: hormônio luteinizante (LH) e/ou hormônio folículo estimulante, noradrenalina e o neuropeptídeo Y (David et al., 1988; ; Loprinzi et al., 2000 a; Loprinzi et al., 2002; Stearns et al., 2003; Stearns et al., 2005).

## Opções Terapêuticas

### Mudança do estilo de vida

#### Exercício

Estudos observacionais demonstraram que mulheres que faziam atividade física relataram menor intensidade e menor severidade dos fogachos, comparado ao grupo controle de mulheres sedentárias, com uma redução de 50% dos sintomas. Entretanto a realização de exercícios extenuantes que causam transpiração excessiva podem desencadear fogachos em mulheres sintomáticas (Freedman & Krell, 1999; Gold et al., 2000).

#### Índice de massa corpórea (IMC)

Acredita-se que a incidência de fogachos seja inversa ao valor do IMC devido ao elevado nível de estradiol resultante da aromatização periférica do tecido adiposo entretanto, um

estudo mostrou evidências indicando que elevado IMC predispõe a mulher a ter fogachos mais freqüentes e severos (Gold et al., 2000; Whiteman et al., 2003).

### **Tabagismo**

Mulheres que não fumam geralmente têm menos fogachos e o risco de ter fogacho aumenta com o tabagismo (Whiteman et al., 2003).

### **Técnicas de relaxamento**

Controle da ritmidade da respiração demonstrou ter alguma eficácia na redução dos fogachos quando realizado no início dos sintomas (Freedman et al., 1995).

### **Tratamentos**

**Antidepressivos – Alteração na concentração central de serotonina e/ou norepinefrina.**

Venlafaxina: efeito da combinação de inibição da recaptação da serotonina e noradrenalina. A Venlafaxina é um novo fármaco antidepressivo com uma estrutura química totalmente diferente dos tricíclicos clássicos, tetracíclicos e outros agentes antidepressivos conhecidos. Quimicamente denomina-se 1-2 dimetilamino-1-4-metoxifeniletil- ciclohexano. Seu mecanismo de ação lembra outros antidepressivos conhecidos (fluoxetina, sertralina e paroxetina), já que está diretamente associado à potencialização da atividade neurotransmissora no sistema nervoso central. É um potente e ativo inibidor da recaptação de aminas no neurônio pré-sináptico e, à diferença dos acima mencionados, além de inibir a recaptação da serotonina (5-hidroxitriptamina) age sobre a noradrenalina e a dopamina; mesmo assim, não exerce esta ação sobre os receptores muscarínicos, histaminérgicos ou alfa-adrenérgicos. Indicações: Síndromes depressivas de grau variável. Transtornos obsessivo-compulsivos. Reações adversas: Náuseas,

diarréia, erupções cutâneas, anorexia, ansiedade, insônia, nervosismo, confusão mental, cefaléia, secura da boca e astenia. Em geral, a tolerância clínica ao fármaco é boa e a incidência destes efeitos colaterais é baixa (3%). Outros efeitos colaterais, também dose dependente, foram: sonolência, constipação e disfunção sexual.

Trials comparando 3 doses de Venlafexina (37,5 , 75 ou 150 mg/dia) com placebo em mulheres com câncer de mama ou de alto risco para câncer de mama. Sendo 69% usuárias de tamoxifeno referindo mais de 14 fogachos por semana. Participaram do estudo 221 pacientes. Tempo de uso 4 semanas. Idade >18 anos. Houve diminuição da frequência das ondas de calor (30%-58% vs 19%), com todas as doses de Venlafexina. Os efeitos foram maiores com as doses mais altas (Loprinzi et al., 2000b).

Um trial menor comparou Venlafexina 75 mg/dia com placebo, em mulheres referindo 14 fogachos por semana com participação de 80 pacientes, não encontraram diferença na freqüência ou severidade das ondas de calor. Tempo de uso 12 semanas. Idade média de 52-53 anos (Evans et al., 2005).

Paroxetina: inibidor seletivo da recaptAÇÃO da serotonina. Presume-se que a ação antidepressiva da paroxetina é devida ao aumento do estímulo serotoninérgico no SNC, ocorrido a partir da inibição da recaptAção da serotonina pelos neurônios. Os estudos em animais indicam que a paroxetina é um bloqueador da recaptAção altamente seletivo para a serotonina, pois exibe somente um efeito muito leve sobre a recaptAção de outros neurotransmissores, como a noradrenalina e a dopamina. Indicações: Síndromes depressivas com melancolia. Episódios depressivos maiores ou severos. Depressão recorrente. Distimias. Transtorno obessivo-compulsivo. Usos adicionais, como terapia única ou como coadjuvante no tratamento da neuropatia diabética e da cefaléia tensional crônica ou em transtornos da conduta alimentar.

Reações adversas: cefaléia, astenia, dor abdominal, palpitação, vasodilatação, sudorese, tonturas, sonolência, insônia, agitação, tremores, ansiedade, náuseas, vômitos, boca seca, alterações na ejaculação.

Em estudo randomizado, duplo-cego, placebo controlado com 165 mulheres sendo 7% com câncer de mama, 7% usando tamoxifeno ou raloxifeno, idade média de 54,5 anos e com mais de 14 ondas de calor por semana, utilizando-se doses de 12.5 mg/d e 25 mg/d de paroxetina por 6 semanas encontrou-se diminuição significativa dos fogachos em: 62.2% usando 12,5 mg/d e 64.6% com 25 mg/d comparado ao placebo, que teve redução de 37.8% (Stearns et al., 2003).

Outro estudo com duração de 4 semanas que incluiu 151 pacientes com idade média de 50-55 anos, referindo mais de 14 ondas de calor por semana e sendo que destas mais de 80% tinha câncer de mama e mais de 60% usava tamoxifeno, utilizando-se paroxetina nas doses de 10 mg/dia ou 20 mg/dia, também observou-se menos episódios de ondas de calor quando comparado com o placebo (50%-51% vs 16%) (Stearns et al., 2005).

Fluoxetina: é um inibidor seletivo da recaptação da serotonina no nível do córtex cerebral, neurônios serotoninérgicos e das plaquetas. Não inibe a captação de outros neurotransmissores, não tendo afinidade pelos receptores adrenérgicos, muscarínicos, colinérgicos, H1-histamínicos, serotonínicos ou dopamínicos. Tanto a fluoxetina como seu metabólito principal, a norfluoxetina, apresentam meia-vida plasmática longa, o que permite sua administração em dose única diária. Reações adversas: ansiedade, nervosismo, insônia, sonolência, fadiga, astenia, tremor e problemas gastrintestinais, incluindo anorexia, náuseas e diarréia. Indicações: Transtornos depressivos. Transtorno obsessivo-compulsivo (TOC).

Em estudo com fluoxetina 20mg/dia, duração de 4 semanas, 81 pacientes com câncer de mama ou com alto risco para câncer de mama, sendo 54% usuárias de tamoxifeno e

com mais de 50 anos não ocorreram diferenças significativas na frequência das ondas de calor entre o grupo tratado e placebo (Loprinzi et al., 2002).

Outro estudo com 150 mulheres com menopausa natural, idade média de 54 anos, compararam fluoxetina 20 mg/dia aumentando para 30mg/dia com 6 meses, citalopram 20 mg/dia aumentando para 30mg/dia com 6 meses, comparando com placebo. Houve redução dos sintomas (> 50% diminuição em 58-64% das mulheres) comparado ao placebo. Não foi encontrado diferença entre os grupos de usuárias de fluoxetina ou citalopram (Suvato – Luukkonen et al., 2005).

Veralipride – é um produto não hormonal e não esteroidal indicado no alívio da sintomatologia climatérica. Além da atividade antagonista seletiva da dopamina, apresenta ação anti-gonadotrópica e estimula a secreção da prolactina. Possui propriedades neurolépticas e tem sido usada no tratamento de sintomas cardiovasculares e fisiológicos associados à menopausa, como fogachos, agitação, depressão, irritação e nervosismo. Reações adversas: Aumento do peso, galactorréia, sedação ou sonolência, sensação de congestão mamária, discinesia neuromuscular, dentre outros (Coslovsky, 1982; Martins et al., 1983).

Veralipride foi comparado ao placebo em 3 trials realizados na década de 80 envolvendo 50 pacientes ou menos, utilizando 100 mg de veralipride e tendo dados insuficientes. Dois trials relataram redução dos escores de ondas de calor comparado ao placebo e em um trial a maioria das mulheres referiram melhora subjetiva dos sintomas (85% vs 50%) (Zichella et al., 1986; Melis et al., 1988). Redução na frequência e severidade dos sintomas foi referido por um dos trials demonstrando melhora de 81%-93% comparado ao placebo com 30% (David et al., 1988). Mastodinea, galactorréia e transtornos gastrointestinais foram os efeitos colaterais mais relatados (Nelson et al., 2006).

Gabapentina – está estruturalmente relacionada ao neurotransmissor GABA (ácido gamaaminobutírico), mas o seu mecanismo de ação difere de vários outros fármacos, que interagem com as sinapses GABA. Estudos in vitro com gabapentina marcada com radioisótopos caracterizaram um novo sítio de ligação peptídica nos tecidos cerebrais do rato incluindo neocôrte e hipocampo, que pode estar relacionado à atividade anticonvulsivante da gabapentina e dos seus derivados estruturais. Entretanto, a identificação e a função deste sítio de ligação da gabapentina ainda devem ser elucidadas. Indicações: Epilepsia, dor neuropática. Efeitos colaterais: tontura, rush cutâneo, palpitações, edema periférico, sonolência.

Descrevem-se dois trials clínicos com Gabapentina:

O primeiro com 59 participantes referindo mais de 7 ondas de calor por dia, com idade média de 53 anos, utilizando-se 300 mg Gabapentina 3 vezes ao dia. Tempo de duração 12 semanas. Houve redução da frequencia de 45% vs 29% com placebo (Guttuso et al., 2003).

Em outro estudo com 420 participantes sendo pacientes com câncer de mama e com mais de 2 ondas de calor por dia, 71% usuárias de tamoxifeno, com idade média de 55 anos, usando gabapentina 100 mg 3 vezes ao dia ou gabapentina 300 mg 3 vezes ao dia por 8 semanas. Houve redução da frequencia das ondas de calor de 44% vs 15% e severidade 46% vs 15% para Gabapentina 900mg/dia. Com a dose de 300 mg/dia não houve diferença em relação a o placebo (Pandya et al., 2005).

### Anti-hipertensivo

Clonidina: um dos mais antigos e mais estudados tratamentos não hormonais para fogachos. É um anti-hipertensivo que além de auxiliar no controle da pressão arterial atua também com outras funções. Ajuda também a controlar a abstinência à heroína e à nicotina, a

controlar a enxaqueca e o glaucoma. É um agonista alfa-2-adrenérgico que atravessa a barreira hematoencefálica. As ações centrais da clonidina reduzem o tônus simpático, resultando em queda da pressão sanguínea diastólica e sistólica, e redução do batimento cardíaco. Também age perifericamente, e esta atividade pode ser responsável pelo aumento transitório da pressão sanguínea que é visto durante a administração rápida intravenosa. Efeitos colaterais: sedação é o mais freqüente. Outros são secura na boca, tonturas, obstrução nasal e cefaléia. Pode ocorrer ainda distúrbios do sono (pesadelos e insônia), diarreia, fraqueza, impotência, galactorreia, náuseas e vômitos, parestesias e incapacidade para ejaculação.

Dez trials compararam clonidina com placebo.

O número de participantes variou de 12 a 198 com doses de 0,0375mg duas vezes ao dia até 0,1 mg/dia e tempo de estudo de 2 a 8 semanas.

Quatro trials relataram redução da frequência das ondas de calor com clonidina quando comparado com placebo (Edington et al., 1980; Nappi et al., 1991; Goldenberg et al., 1994; Pandya et al., 2000) e cinco não encontraram diferença (Clayden et al., 1974; Bolli et al., 1975; Salmi & Punnonen, 1979; Wren & Brown, 1986; Nagamani et al., 1987). Dois trials relataram redução na frequência das ondas de calor incluindo mulheres com câncer de mama tomando Tamoxifen (Goldenberg et al., 1994; Pandya et al., 2000).

Metildopa: é um agente hipotensor de ação central, sendo uma pró-droga que exerce sua ação antihipertensiva através de um metabólito ativo. Sua estrutura está caracterizada com  $\alpha$ -metil-3, 4-dihidro-l-fenilalanina e sua ação antihipertensiva foi descoberta com os estudos dos efeitos da biossíntese de aminas aromáticas, em pacientes hipertensos. Dos inibidores das descarbixilases, apenas a Metildopa, reduz os estoques neuronais de noradrenalina. Assim, quando o neurônio adrenérgico descarrega seu neurotransmissor, a  $\alpha$ -metilnora-drenalina é

liberada, em vez da noradrenalina. É provável que atue como agonista  $\alpha_2$  no cérebro, atenuando a potência útil vasoconstritora adrenérgica no sistema nervoso simpático periférico. Em animais de experimento, o efeito hipotensor da Metildopa é bloqueado pelos inibidores da DOPA descarboxilase, que têm acesso ao cérebro, mas não pelos inibidores que estão fora do sistema nervoso central (SNC). O efeito hipotensor ainda é abolido pelos inibidores de dopamina  $\beta$ -hidroxilase e pela ação central de antagonistas dos receptores  $\alpha$ -adrenérgicos. Efeitos colaterais: fadiga, secura na boca, tontura.

Três trials comparando metildopa com placebo foram relatados e todos não encontraram diferença na frequência das ondas de calor.

Andersen et al., 1986. Idade média de 51 anos. Número de participantes 40, dose de metildopa 375 mg/dia aumentando até o máximo de 1125 mg/dia. Tempo de duração de 8 semanas .

Hammond et al., 1984. Número de participantes 10, >30 fogachos/sem, idade média de 48 anos, dose de metildopa 250 mg duas vezes por dia aumentando após 1 semana para 3 vezes por dia. Tempo de duração 4 semanas.

Nessheim & Saetre, 1981. Número de participantes 40, dose de metildopa 250 mg/dia duas vezes por dia aumentando se necessário para o máximo de 500mg duas vezes por dia. Tempo de duração 30 dias.

### Fitoestrogênios

Os fitoestrogênios são um grupo de compostos não esteróides, encontrados em diversas plantas, que apresentam semelhanças estruturais com o 17-beta-estradiol . Esta semelhança da estrutura molecular é devido apresentarem a mesma distância entre as ligações hidroxilas e, este fato, proporciona a afinidade destes compostos aos receptores estrogênicos nos

seres humanos. A afinidade aos receptores é mais efetiva aos do tipo beta, encontrados principalmente nos ossos, vasos e cérebro, existindo uma fraca afinidade aos receptores do tipo alfa que predominam na mama e endométrio. Existem atualmente estudos sobre vários tipos de isoflavonas, mas apenas três delas tem atividade maior no organismo. São elas a genisteína, a daidzeína e a gliciteína. Fitoestrógenos são encontrados principalmente em sojas, lentilhas, feijão, grãos integrais, frutas, cereais e em seus principais derivados como tofu, missô, óleo de soja, óleo de oliva, óleo de linhaça.

Alimentos de soja, bebidas e suplementos de soja – 10 estudos controlados com placebo envolvendo 995 mulheres e 1 com 99 participantes compararam alimentos de soja, bebidas e suplementos de soja com placebo. A quantidade total diária de isoflavona foi identificada em 8 dos 11 estudos, variando entre 34 a 134mg/d. De modo geral os estudos não encontraram efeitos benéficos destes alimentos e suplementos sobre os sintomas da menopausa (Krebs et al., 2004)

Extrato de soja – 7 estudos controlados com placebo envolvendo 674 participantes e 2 trials compararam extrato de soja em cápsula ou comprimido. Dose variando entre 50 a 150 mg/d. Nenhum encontrou diferença significativa entre usuárias de soja e placebo quando comparou-se os fogachos.

Extrato de “red clover” – 5 publicações envolvendo 400 mulheres compararam extrato de red clover com placebo. Em 2 pequenos estudos houve melhora dos sintomas no grupo usuário do extrato enquanto outros estudos não demonstraram a mesma relação.

#### Considerações finais

Fogachos ocorrem frequentemente no climatério. Para muitas mulheres os sintomas vasomotores são severos o suficiente para comprometer significativamente sua

qualidade de vida. A terapia hormonal clássica é a mais efetiva na resolução dos sintomas da menopausa, entretanto terapias alternativas vêm sendo estudadas cada vez mais devido aos efeitos colaterais da terapia hormonal e também para atender ao grupo de mulheres que por qualquer motivo não pode ou não aceita a terapia hormonal. Dentre as várias opções terapêuticas alternativas estudadas as que mais demonstraram-se eficazes foram: terapia com antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina e da noradrenalina, clonidina e gabapentina. Os estudos demonstram eficácia, contudo menor que os estrógenos. Poucos estudos tem sido publicados e a maioria apresentam deficiências metodológicas.

## Leituras Suplementares

1. Andersen O, Engebretsen T, Solberg VM, Orbo A. Alpha-methyldopa for climacteric hot flushes: a doubleblind, randomized, cross-over study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986; 65: 405-9.
2. Berg J, Taylor D. Symptom experience of Filipino American midlife women. *Menopause* 1999; 6: 105-14.
3. Bolli P, Simpson FO. Clonidine in menopausal flushing: a double-blind trial. *N Z Med J.* 1975; 82: 196-7.
4. Carpenter JS, Andrykowski MA. Menopausal symptoms in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26: 1311-7.
5. Chakravarti S, Collins WP, Newton JR, et al. Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 769-75.
6. Clayden JR, Bell JW, Pollard P. Menopausal flushing: double-blind trial of a non-hormonal medication. *BMJ.* 1974; 1: 409-12.
7. Coslovsky S. Avaliação clínica de uma terapêutica não hormonal (veralipride) nos distúrbios da menopausa. Estudo duplo-cego. *J Bras Ginecol* 1982; 92: 159-62.
8. David A, Don R, Tajchner G, Weissglas L. Veralipride: alternative antidopaminergic treatment for menopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 158: 1107-15.
9. Edington RF, Chagnon JP, Steinberg WM. Clonidine (Dixarit) for menopausal flushing. *Can Med Assoc J.* 1980; 123: 23-6.
10. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, et al. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 105: 161-6.

11. 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: 2354-8.
12. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory neel zone in postmenopausal women with hot flasches. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 66-70.
13. Freeman EW, Sammel MD, Grisso JA, et al. Hot flashes in the late reproductive years: risk factors for African American and Caucasian Women. *J Women Health Gend Based Med* 2001; 10: 67-76.
14. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial / ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 463-73.
15. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol*. 1994; 12: 155-8.
16. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999; 353: 571-80.
17. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kieburtz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 337-45.
18. Hammond MG, Hatley L, Talbert LM. A double blind study to evaluate the effect of methyldopa on menopausal vasomotor flushes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984; 58: 1158-60.
19. Harlow BL, Signorello LB. Factors associated with early menopause. *Maturitas* 2000; 35: 3-9.
20. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA*. 2004; 291: 47-53.

21. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analysis. *BMJ*. 2003; 327: 557-60.
22. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 184: 824-36.
23. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. In: Flint M, Kronenberg F, Utian W, editors. *Annals of the New York Academy of Sciences*. New York (NY): New York Academy of Sciences, 1990: 52-86.
24. Kronenberg F. Hot flashes. In: Lobo RA, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999: 157-77.
25. Levine-Silverman R. The menopausal hot flash: a procrustean bed of research. *J Adv Nursing* 1989; 14: 939-49.
26. Loprinzi CL, Zahasky K, Sloan J, et al. Tamoxifen-induced hot flashes. *Clin Breast Cancer* 2000 a; 1: 20-4.
27. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000 b; 356: 2059-63.
28. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol*. 2002; 20: 1578-83.
29. Lower EE, Blau R, Gazder P, et al. The risk of premature menopause induced by chemotherapy for early breast cancer. *J Women's Health Gend Based Med* 1999; 8: 949-54.
30. MacLennan A, Lester A, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes [Cochrane Review on CD-ROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2002.

31. Martins AD, Luz RB, Longo M. Tratamento das alterações psíquicas e vasomotoras da pós-menopausa com veralipride. *J Bras Ginecol* 1983; 93: 245-50.
32. Melis GB, Gambacciani M, Cagnacci A, et al. Effects of the dopamine antagonist veralipride on hot flushes and luteinizing hormone secretion in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 688-92.
33. Nagamani M, Kelver ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 156: 561-65.
34. Nappi C, Petraglia F, Chiara BM, et al. The effect of various drugs with neuroendocrine activity and transdermal estradiol on plasma gonadotropin concentrations after ovariectomy in reproductive-aged women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1991; 70: 435-39.
35. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA*. 2004; 291: 1610-20.
36. 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.
37. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057-71.
38. Nesheim BI, Saetre T. Reduction of menopausal hot flushes by methyldopa: a double blind crossover trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 1981; 20: 413-16.
39. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 788-93.

40. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 818-24.
41. Randolph JF, Sowers M, Gold EB, et al. Reproductive hormones in the early menopausal transition : relationship to ethnicity, body size, and menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1516-22.
42. Salmi T, Punnonen R. Clonidine in the treatment of menopausal symptoms. *Int J Gynaecol Obstet.* 1979; 16: 422-26.
43. Savage M, Brengelmann G. Control of skin blood flow in the neutral zone of human body temperature regulation. *J Appl Physiol* 1996; 80: 1249-57.
44. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause.* 2005; 12: 18-26.
45. 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: 2827-34.
46. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6919-30.
47. Whiteman MK, Staropoli CA, Lengenberg PW, Mc Carter RJ, Kjerulff KH, Flaws JH. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 264-72.
48. Women`s Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women`s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.

49. Wren BG, Brown LB. A double-blind trial with clonidine and a placebo to treat hot flushes. *MedJ Aust.* 1986; 144: 369-70.
50. 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 randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
51. Wyon YAM, Spetz ACE, Theodorsson GE, et al. Concentrations of calcitonin gene-related peptide and neuropeptide Y in plasma increase during flushes in postmenopausal women. *Menopause* 2000; 7: 25-30.
52. Zichella L, Falaschi P, Fioretti P, et al. Effects of different dopamine agonists and antagonists on post-menopausal hot flushes. *Maturitas.* 1986; 8: 229- 37.