

ARTIGO COMENTADO

ESCITALOPRAM É EFICAZ E BEM TOLERADO PARA ONDAS DE CALOR ASSOCIADAS À MENOPAUSA

Prof.^a Dr.^a Carmita H. N. Abdo
CRM-SP: 22.932 | RQE Psiquiatria: 6.285

ESCITALOPRAM É EFICAZ E BEM TOLERADO PARA ONDAS DE CALOR ASSOCIADAS À MENOPAUSA

Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da Medpharma Publishers com base no artigo original:

Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial

Autores: Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, Sternfeld B, Cohen LS, Joffe H, Carpenter JS, Anderson GL, Larson JC, Ensrud KE, Reed SD, Newton KM, Sherman S, Sammel MD, LaCroix AZ.

Fonte: Journal of the American Medical Association (JAMA). 2011;305(3):267–74.

INTRODUÇÃO

Ondas de calor (fogachos ou sintomas vasomotores) são frequentes na menopausa, atingindo até 88% das mulheres^{1,2}, muitas vezes causando incômodo significativo e interferindo na vida diária³. A terapia de reposição hormonal (TRH) (estrogênio com ou sem progestágeno) permanece como a terapia padrão-ouro para ondas de calor, porém seu uso tem diminuído significativamente^{4,5}: a divulgação dos resultados do estudo *Women's Health Initiative* (WHI) teve impacto imediato na descontinuação da terapia hormonal e de estrogênio isolado, e é provavelmente responsável pelos declínios de 46% e 28%, respectivamente, no início dessas terapias, devido aos riscos encontrados⁶.

Tratamentos alternativos, incluindo agentes farmacológicos não hormonais e abordagens não farmacológicas, têm apresentado resultados inconclusivos⁷⁻¹⁰, bem como estudos com inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores da recaptação da noradrenalina e serotonina (IRNSs)¹¹⁻²³.

O presente estudo teve como objetivo determinar a eficácia do ISRS escitalopram na redução da frequência e/ou intensidade das ondas de calor em mulheres na menopausa e avaliar se menopausa, etnia e presença de humor depressivo ou ansioso influenciam o tratamento com escitalopram²⁴.

MÉTODOS

Nesse estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, com duração de oito semanas, as pacientes foram randomizadas para escitalopram 10 mg/dia ou placebo. A dose foi aumentada para 20 mg/dia (ou dois comprimidos de placebo, de forma cega) na semana quatro para as pacientes que não apresentaram redução $\geq 50\%$ da frequência ou da intensidade das ondas de calor²⁴.

Foram incluídas mulheres com idades entre 40 e 62 anos, as quais se encontravam na transição para a menopausa (amenorreia ≥ 60 dias no último ano), na pós-menopausa (≥ 12 meses desde a última menstruação ou após ooforectomia bilateral) ou hysterectomizadas com preservação de um ou ambos os ovários, e FSH > 20 mUI/mL e estradiol ≤ 50 pg/mL. As pacientes deveriam apresentar boa saúde geral, conforme avaliação por história clínica, exame físico e exames laboratoriais padrões²⁴.

Eram necessários quatro ou mais episódios de ondas de calor ou sudorese noturna por dia (24 horas; 28 ou mais episódios de ondas de calor/sudorese noturna por semana), registrados em diário de ondas de calor durante três semanas de período de rastreamento. As ondas de calor/sudorese noturna deveriam ser consideradas incômodas ("moderadamente" ou "muito") em quatro ou mais dias da semana. Foram excluídas pacientes em uso de medicações psicotrópicas ou outras

medicações para as ondas de calor nos últimos 30 dias, terapia hormonal nos últimos dois meses ou com episódio depressivo agudo, doença clínica grave ou abuso de álcool no último ano²⁴.

Depois da randomização e após uma semana, foi feito contato telefônico para avaliar adesão terapêutica e eventos adversos; consultas foram realizadas nas semanas 4 e 8. Foi feito novo contato telefônico na semana 11 para avaliar retorno de sintomas, efeitos adversos e sintomas de abstinência. Os diários de ondas de calor foram completados ao longo de todo o estudo²⁴.

Os desfechos primários foram a frequência e a intensidade das ondas de calor/sudorese noturna. A intensidade foi classificada de 1 a 3 ("leve", "moderada", "severa"). Os desfechos secundários foram o incômodo causado pelas ondas de calor, classificado de 1 a 4 ("nenhum", "pouco", "moderado", "muito"), e a melhora clínica (definida como redução $\geq 50\%$ na frequência das ondas de calor/sudorese noturna em oito semanas)²⁴.

Também foram avaliados: saúde global autorrelatada em escala de cinco pontos, humor depressivo ou ansioso por domínios do questionário *Patient Health Questionnaire* (PHP-9^{25,26} e GAD-7²⁷), fator de ansiedade *Hopkins Symptom Checklist* (HSCL)²⁸, tabagismo, etilismo, índice de massa corpórea e variáveis demográficas²⁴.

RESULTADOS

Foram randomizadas 205 mulheres (104 para escitalopram e 101 para placebo). Não houve diferenças significativas entre os grupos quanto às características no *baseline*. A idade média foi de 54 ± 4 anos; 50% de etnia branca, 46% de afro-americanas e 4% de outras etnias. Do total, 81% estavam na pós-menopausa e 19% na transição para a menopausa. Menos de 6% das pacientes apresentaram pontuação alta nas medidas de depressão (PHQ-9) ou ansiedade (GAD-7)²⁴.

No início do estudo a frequência de ondas de calor era de $9,78 \pm 5,60$ por dia. O escitalopram se associou à redução significativa dessa frequência, em comparação ao placebo e após ajuste para etnia e frequência de ondas de calor no *baseline* ($p < 0,001$ para efeito global do tratamento)²⁴.

No grupo "escitalopram" houve maior redução das ondas de calor (redução de 4,6 [47%] ondas de calor/dia na semana 8, em comparação ao *baseline*), enquanto que no grupo "placebo" houve redução de 3,20 (33%) episódios/dia ($p = 0,004$)²⁴. A frequência de ondas de calor na semana 4 também foi significativamente menor no grupo "escitalopram" do que no grupo "placebo" ($p = 0,001$). Uma análise posterior mostrou que a diferença de tratamento entre o escitalopram e o placebo foi significativa em todas as semanas, desde a semana 1 ($p < 0,001$ a $p < 0,02$)²⁴.

Não houve interações significativas entre o tratamento e a frequência basal de ondas de calor ($p = 0,38$), etnia ($p = 0,61$), estado da menopausa ($p = 0,57$), índice de massa corpórea ($p = 0,47$), depressão PHQ-9 ($p = 0,38$) e ansiedade GAD-7 ($p = 0,14$)²⁴.

A proporção de mulheres que apresentou melhora clínica (redução $\geq 50\%$ da frequência de ondas de calor) na semana 8 foi significativamente maior no grupo "escitalopram" do que no grupo "placebo" (55% vs. 36%; $p = 0,009$)²⁴.

A intensidade basal das ondas de calor foi de $2,17 \pm 0,45$. O escitalopram se associou à redução significativa da intensidade das ondas de calor, em comparação ao placebo, após ajuste para etnia e intensidade basal ($p < 0,001$ para efeito global do tratamento). Na semana 8, houve redução de 0,52 (24%) da intensidade das ondas de calor no grupo "escitalopram" e de 0,30 (14%) no grupo "placebo" ($p = 0,03$). Na semana 8, houve redução de 0,63 (20%) do incômodo no grupo "escitalopram" e de 0,39 (18%) no grupo "placebo"²⁴.

Após o término do tratamento, houve aumento da frequência de ondas de calor no grupo "escitalopram", até atingir níveis semelhantes aos do grupo "placebo". De forma semelhante, houve aumento da intensidade e do incômodo entre as semanas 8 e 11 no grupo "escitalopram", tendo permanecido constantes no grupo "placebo"²⁴.

Uma maior proporção de mulheres do grupo "placebo" do que do grupo "escitalopram" aumentou a dose na semana 4 por falta de melhora (74% vs. 55%; $p < 0,01$). A dose média de escitalopram na semana 8 foi de 15,5 mg/dia. A satisfação com o tratamento foi maior no grupo "escitalopram" do que no grupo "placebo" (70% vs. 43%; $p < 0,001$). Apenas 16% das mulheres do grupo "escitalopram" relataram ausência de benefício com o tratamento²⁴.

Efeitos adversos emergentes com o tratamento foram semelhantes nos dois grupos: 53% no grupo "escitalopram" e 63% no grupo "placebo" ($p = 0,20$). Sintomas novos, emergentes com o tratamento, relatados por mais de 10% das pacientes do grupo "escitalopram", foram tontura (14%), sonhos vívidos (13%), náuseas (11%) e sudorese excessiva (11%)²⁴.

CONCLUSÃO

O escitalopram é uma opção não hormonal eficaz e bem tolerada para o tratamento das ondas de calor associadas à menopausa em mulheres saudáveis²⁴.

Prof.^a Dr.^a Carmita H. N. Abdo
CRM-SP: 22.932 | RQE Psiquiatria: 6.285

- Livre-docente e professora associada do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
- Coordenadora do Programa de Estudos em Sexualidade (ProSex) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.
- Presidente da Associação Brasileira de Psiquiatria (ABP).

Esse estudo foi o primeiro a demonstrar a eficácia do escitalopram em relação ao placebo para ondas de calor na menopausa. Ampla os resultados de outros estudos com ISRSs e IRSNs para tratamento de ondas de calor^{11-18,20} e confirma um estudo piloto de escitalopram como tratamento eficaz para esses sintomas²⁹.

Com escitalopram, de 10 a 20 mg/dia, 55% das mulheres na menopausa (*versus* 36% no grupo "placebo") referiram redução de 50% ou mais na frequência de ondas de calor, um padrão clínico indicador de melhora²⁴. Diminuições na severidade e no desconforto também foram significativas e comparáveis à diminuição na frequência. Especialmente mulheres não deprimidas ou ansiosas responderam ao escitalopram, com melhora significativamente maior em comparação ao placebo, após uma semana de tratamento. Além disso, quando as participantes interromperam o escitalopram, os sintomas de ondas de calor pioraram rapidamente.

Embora o mecanismo exato seja desconhecido, a melhora rápida e a eficácia verificadas em mulheres não deprimidas sugerem que esse mecanismo possa diferir da ação dos ISRSs/IRSNs em condições psiquiátricas.

São importantes considerações para terapias administradas na menopausa a tolerância à medicação e o perfil de efeitos adversos. No presente estudo²⁴, a maioria relatou efeitos adversos rotineiros do escitalopram. Das 107 mulheres que receberam escitalopram, somente sete o interromperam, devido a efeitos adversos. Quarenta e quatro por cento melhoraram com a dose inicial (10 mg/dia). Outros 11% que não responderam após quatro semanas melhoraram com aumento da dose para 20 mg/dia. Ainda que a resposta à dose inicial possa aumentar com o tempo, o aumento da dose é uma opção razoável, com

base na evidência de que foi bem tolerada e promoveu melhora.

Alguns estudos, mas não todos, indicam que especialmente as afro-americanas - mais do que as brancas - relatam ondas de calor^{19,30-35}. Entretanto, a etnia não teve efeito significativo na resposta ao escitalopram no presente estudo.

Os pontos fortes dessa pesquisa incluem a avaliação prospectiva das ondas de calor (que foram relatadas em diários ao longo do estudo) e um índice de abandono muito baixo (com 95% fornecendo dados de resposta na semana oito). O seguimento de três semanas após a interrupção do tratamento mostrou que as ondas de calor retornaram no grupo "escitalopram", mas não no grupo "placebo", fornecendo mais evidências do efeito do medicamento.

Quanto às limitações do estudo, a duração do tratamento de oito semanas, apesar de curta, mostrou-se suficiente para determinar a eficácia em longo prazo. Potenciais fatores moduladores da resposta terapêutica foram selecionados com base em estudos anteriores e nos objetivos do tratamento, havendo provavelmente outros fatores associados a essa resposta. A amostra foi aleatória da comunidade, mas as participantes podem pertencer a um grupo seleto e motivado a procurar tratamento. Os achados são de mulheres menopausadas afro-americanas e brancas, urbanas e saudáveis, não podendo ser generalizados para outros grupos geográficos, étnicos ou clínicos.

Pode-se concluir que escitalopram é uma opção *off-label* não hormonal, eficaz e bem tolerada para o tratamento de ondas de calor em mulheres saudáveis na menopausa. Mais estudos são necessários para comparar diretamente a eficácia relativa dos ISRSs/IRSNs com a terapia hormonal no tratamento das ondas de calor.

Referências Bibliográficas: 1. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, 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(5):463–73. 2. Williams RE, Kalliani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Granger AL, Fehnel SE, et al. Frequency and severity of vasomotor symptoms among peri- and postmenopausal women in the United States. *Climacteric.* 2008;11(1):32–43. 3. National Institutes of Health. 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. 4. Haas JS, Kaplan CP, Gerstenberger EP, Kerkhowski K. Changes in the use of postmenopausal hormone therapy after the publication of clinical trial results. *Ann Intern Med.* 2004;140(3):184–8. 5. Buist DS, Newton KM, Miglioretti DL, Beverly K, Connelly MT, Andrade S, et al. Hormone therapy prescribing patterns in the United States. *Obstet Gynecol.* 2004;104(5 Pt 1):1042–50. 6. Hess G, Wallace R, Anderson GL, Aragaki A, Beesford SA, Brzycki R, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA.* 2008;299(9):1036–45. 7. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2006;166(14):1453–65. 8. 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. 9. Carroll DG, Kelley KW. Use of antidepressants for management of hot flashes. *Pharmacotherapy.* 2009;29(11):1357–74. 10. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Slack R, Jyengar M, Diekmann B, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol.* 2009;27(17):2831–7. 11. Carpenter JS, Stornio AM, Johns S, Monahan PO, Azzouz F, Elam JL, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist.* 2007;12(1):124–35. 12. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Maillard JA, LaVasseur 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. 13. 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. 14. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe BB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):161–6. 15. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S. Study 315 Investigators. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):77–87. 16. 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. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8549. 17. Soares CN, Joffe H, Viguiera AC, Pettilo L, Ryzewski M, Yehzekel R, et al. Paroxetine versus placebo for women in midlife after hormone therapy discontinuation. *Am J Med.* 2008;121(2):159–62. e1. 8. Gordon PR, Yervin JP, Boesen KG, Senf J. Sertraline to treat hot flashes: a randomized controlled, double-blind, crossover trial in a general population. *Menopause.* 2006;13(4):568–75. 19. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greenleaf GA, Powell L, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health.* 2006;96(7):1226–35. 20. Archer DF, Seidman L, Constantine GD, Pickar H, Olivier S. A double-blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(2):172.e1–10. 21. Suvarito-Luukkainen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häviä-Mäntinen 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. 22. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyae A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):823–30. 23. Kaley AE, Demir B, Haber A, Kaley M, Kandemir O. Efficacy of citalopram on dimorphic symptoms. *Menopause.* 2007;14(2):223–9. 24. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305(3):267–74. 25. Löwe B, Untzinger J, Galahan CM, Perkins AJ, Kroenke K. Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9. *Med Care.* 2004;42(12):1194–201. 26. Gilbody S, Richards D, Brealey S, Hewitt S. Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2007;22(11):1596–602. 27. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med.* 2006;166(10):1092–7. 28. Derogatis LR, Lipman RS, Rickels K, Uhlenhuth EH, Covi L. The Hopkins Symptom Checklist (HSCL): a self-report symptom inventory. *Behav Sci.* 1974;19(1):1–15. 29. DeFronzo Dobkin R, Menza M, Allen LA, Marin H, Benifait KL, Tu J, et al. Escitalopram reduces hot flashes in nondepressed menopausal women: a pilot study. *Ann Clin Psychiatry.* 2009;21(2):70–6. 30. Applying S, Paez K, Allen J. Ethnicity and vasomotor symptoms in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt).* 2007;16(8):1130–8. 31. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Pien GW, Nelson DB, et al. Symptoms associated with menopausal transition and reproductive hormones in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2007;110(2 Pt 1):230–40. 32. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulf KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):264–72. 33. Simpkins JW, Brown K, Bae S, Ratka A. Role of ethnicity in the expression of features of hot flashes. *Maturitas.* 2009;63(4):341–6. 34. Guttuso T, Evans M. Minimum trial duration to reasonably assess long-term efficacy of nonhormonal hot flash therapies. *J Womens Health (Larchmt).* 2010;19(4):699–702. Loprinzi CL, Diekmann B, Novotny PL, Stearns V, Sloan JA. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: a discussion of trial duration. *Menopause.* 2009;16(5):883–7.

Unitram®

Oxalato de escitalopram



INDICAÇÕES¹

- Transtorno depressivo maior
- Transtorno de ansiedade generalizada

Abretia®

Cloridrato de duloxetina



INDICAÇÕES²

- Transtorno depressivo maior
- Dor neuropática

1600007720 - UN-MP-JAN19-ART COM.ESCITALOPRAM 2

Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.