

# Os ISRSs são eficazes na redução dos sintomas vasomotores

**Resumo objetivo elaborado pelo Comitê de Redação Científica da SIIC com base no artigo original:**

Effect and safety of paroxetine for vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis

**Autores:** D Wei, Y Chen, C Wu, Q Wu, L Yao, Q Wang, XQ Wang, KH Yang

**Instituições:** Lanzhou University, China; Peking University First Hospital, Pequim, China

**Fonte:** BJOG. 2016 Apr 7. doi: 10.1111/1471-0528.13951. [Epub ahead of print]

# Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) são eficazes na redução dos sintomas vasomotores

## Introdução

A menopausa é a redução da produção dos hormônios ovarianos estrógeno e progesterona e o fim dos ciclos menstruais, o que a torna um importante processo fisiológico nas mulheres<sup>1</sup>. Os sintomas vasomotores (SVMs) são a principal queixa durante a menopausa e o motivo primordial para a procura de tratamento nesse período<sup>1-5</sup>; eles estão presentes em metade das mulheres nos países europeus<sup>6</sup> e em mais de 80% das mulheres norte-americanas<sup>7</sup>. Os SVMs comprometem a qualidade de vida de muitas mulheres e podem interromper transitoriamente a realização das atividades diárias. Fogachos e sudorese noturna são os principais SVMs<sup>8,9</sup>.

As diretrizes recomendam o uso de terapia hormonal para a melhora dos SVMs<sup>10,11</sup>, porém essa técnica está associada a riscos a longo prazo<sup>12-14</sup>, como o aumento da probabilidade de tromboembolismo venoso, acidente vascular cerebral e câncer de mama, entre outros<sup>15</sup>. Devido a esses riscos, é necessário uma terapia não hormonal para o tratamento dos SVMs.

Em 2013, o *Food and Drug Administration* (FDA), dos Estados Unidos, aprovou o uso da paroxetina em doses baixas para o controle dos SVMs<sup>16</sup>, com base nos resultados de dois estudos de fase 3, randomizados e controlados com placebo<sup>17</sup>. O presente estudo é uma revisão sistemática e também uma metanálise cujo objetivo é avaliar a eficácia e a segurança da paroxetina no tratamento dos SVMs de mulheres em menopausa.

## Métodos

Foram pesquisados artigos nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via PubMed), EMBASE, PsycINFO, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), *Chinese Biomedical Literature database* (CBM), *Chinese Medicine Premier* (WANFANG database), *Chinese Journals Full-text Database* (VIP), and *China National Knowledge Infrastructure* (CNKI), além da *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), para estudos não publicados.

Os critérios de inclusão utilizados foram os seguintes: mulheres na perimenopausa ou na pós-menopausa, SVMs de moderados a graves, estudos randomizados e controlados com placebo, idioma inglês ou chinês.

## Resultados

Inicialmente, foram identificadas 543 publicações sobre o tema, porém 209 eram duplicadas e 299 foram excluídas após a leitura do resumo. Dos 35 artigos restantes, dezessete foram excluídos por ser resumo de congressos e treze por não tratar de estudos randomizados e controlados.

Dessa forma, foram analisados cinco artigos, com um total de seis estudos randomizados e controlados e 1.571 participantes<sup>17-21</sup>. Cinco estudos eram paralelos e um foi cruzado<sup>19</sup>. Embora um artigo tenha relatado dois estudos, não houve superposição de pacientes entre eles<sup>17</sup>. Cinco estudos foram realizados nos Estados Unidos e um no Canadá.

A idade média das pacientes foi 53,9 anos (27-79 anos). As doses diárias de paroxetina utilizadas foram: 7,5 mg (dois estudos)<sup>17</sup>, 10 mg (um estudo)<sup>19</sup>, 20 mg (um estudo)<sup>21</sup>, 12,5-25 mg (dois estudos)<sup>18,20</sup>. A frequência dos SVMs e a pontuação na escala *daily composite severity score* foi heterogênea entre os estudos, sendo a frequência média mais grave de 11,79 episódios de fogacho por dia e a maior pontuação média da escala de 29,95.

Houve redução na frequência de SVMs com a paroxetina, em comparação ao placebo (Tabela 1). Quatro estudos demonstraram os resultados na semana 4, mostrando redução na frequência de SVMs com a paroxetina (diferença média de 8,86 por semana; IC 95%: 5,69-12,04;  $p < 0,00001$ )<sup>17,19,21</sup>. Dois estudos mostraram os resultados na semana 6, com redução do número de episódios de SVMs, porém sem diferença estatística (diferença média: 6,05 por semana; IC 95%: 1,43-13,53;  $p = 0,11$ )<sup>18,20</sup>. Três estudos demonstraram resultados na semana 12, com redução da frequência de SVMs com a paroxetina (diferença média: 7,36 por semana; IC 95%: 4,25-10,46;  $p < 0,00001$ ).

Tabela 1. Eficácia da paroxetina na redução da frequência dos sintomas vasomotores

Estudo ou subgrupo	Paroxetina		Total	Placebo		Total	Diferença média (IC 95%)	Diferença média (IC 95%)
	Média	DP		Média	DP			
<b>1.1 Redução média da frequência de sintomas vasomotores na semana 4</b>								
Simon 2013a <sup>17</sup>	-33	14,93	301	-23,5	14,93	305	-9,50 [-11,88; -7,12]	
Simon 2013b <sup>17</sup>	-28,9	15,05	284	-19	15,05	284	-9,90 [-12,38; -7,42]	
Simon 2014 <sup>21</sup>	-14,3	2,35	6	-9,7	2,35	18	-4,60 [-6,77; -2,43]	
Stearns 2005 <sup>19</sup>	-23,46	9,92	51	-11,29	9,92	56	-12,17 [-15,93; -8,41]	
<b>Sub-total (IC95%)</b>			<b>642</b>			<b>663</b>	<b>-8,86</b> <b>[-12,04; -5,69]</b>	
Heterogeneidade: Tau <sup>2</sup> = 8,56; Chi <sup>2</sup> = 17,79, df = 3 (p = 0,0005); I <sup>2</sup> = 83%								
Teste para efeito global: Z = 5,48 (p < 0,00001)								
<b>1.2 Redução média da frequência de sintomas vasomotores na semana 6</b>								
Soares 2008 <sup>20</sup>	-4,75	1,93	27	-2,3	1,93	23	-2,45 [-3,52; -1,38]	
Stearns 2003 <sup>18</sup>	-22,7	11,77	108	-12,6	11,77	56	-10,10 [-13,90; -6,30]	
<b>Sub-total (IC95%)</b>			<b>135</b>			<b>79</b>	<b>-6,05</b> <b>[-13,53; 1,43]</b>	
Heterogeneidade: Tau <sup>2</sup> = 27,23; Chi <sup>2</sup> = 14,43 df = 1 (p = 0,0001); I <sup>2</sup> = 93%								
Teste para efeito global: Z = 1,58 (p < 0,11)								
<b>1.3 Redução média da frequência de sintomas vasomotores na semana 12</b>								
Simon 2013a <sup>17</sup>	-43,5	14,56	301	-37,3	14,56	305	-6,20 [-9,26; -3,14]	
Simon 2013b <sup>17</sup>	-37,2	14,6	284	-27,6	14,6	284	-9,60 [-12,00; -7,20]	
Simon 2014 <sup>21</sup>	-14,8	7,25	6	-11	7,25	18	-3,80 [10,50; 2,90]	
<b>Sub-total (IC95%)</b>			<b>591</b>			<b>607</b>	<b>-7,36</b> <b>[-10,46; -4,25]</b>	
Heterogeneidade: Tau <sup>2</sup> = 4,04; Chi <sup>2</sup> = 4,54 df = 2 (p = 0,10); I <sup>2</sup> = 56%								
Teste para efeito global: Z = 4,64 (p < 0,00001)								

Adaptada de Wei et al, BJOG 2016



A paroxetina também se associou à redução da pontuação da escala *daily composite severity score*, em comparação ao placebo. Cinco estudos relataram a escala na semana 4 (diferença média de 3,18; IC 95%: 2,00–4,36;  $p < 0,00001$ )<sup>17–19,21</sup>. Na semana 12, também houve redução da pontuação com a paroxetina (diferença média: 2,40; IC 95%: 0,60–4,20;  $p < 0,009$ )<sup>17,21</sup> (Tabela 2).

Quanto aos efeitos adversos, houve maior incidência de náusea (RR: 2,45; IC 95%: 1,29–4,66;  $p = 0,006$ ) e tontura (RR: 2,44; IC 95%: 1,02–5,85;  $p = 0,05$ ) com a paroxetina, em comparação ao placebo. Não houve diferença entre a paroxetina e o placebo na incidência de outros efeitos adversos, como cefaleia, fadiga ou constipação. Devido a diferenças entre os estudos, não foi possível avaliar efeitos adversos relacionados ao sono. Um estudo não encontrou diferença nesse quesito entre a paroxetina e o placebo<sup>18</sup>, enquanto dois demonstraram melhora da qualidade do sono com a paroxetina<sup>17,21</sup>.

Tabela 2. Eficácia da paroxetina na redução da pontuação da escala *daily composite severity score* de sintomas vasomotores

Estudo ou sub-grupo	Paroxetina		Total	Placebo		Total	Diferença média (IC 95%)	Diferença média (IC 95%)
	Média	DP		Média	DP			
<b>1.1 Redução da pontuação da escala <i>daily composite severity score</i> na semana 4</b>								
Simon 2013b <sup>17</sup>	-10,49	10,69	284	-6,89	10,69	284	-3,60 [-5,36; -1,84]	
Stearns 2003 <sup>18</sup>	-7,27	5,18	108	-3,9	5,18	56	-3,37 [-5,04; -1,70]	
Simon 2013a <sup>22</sup>	-11,97	7,48	301	-8,53	7,48	305	-3,44 [-4,63; -2,25]	
Stearns 2005 <sup>17</sup>	-7,5	2,68	51	-3,31	2,68	56	-4,19 [-5,21; -3,17]	
Simon 2014 <sup>19</sup>	-4,12	0,81	6	-2,54	0,81	18	-1,58 [-2,33; -0,83]	
<b>Sub-total (IC 95%)</b>			<b>750</b>			<b>719</b>	<b>-3,18</b> <b>[-4,36; -2,00]</b>	
Heterogeneidade: Tau <sup>2</sup> = 1,38; Chi <sup>2</sup> = 19,73, df = 4 (p = 0,0006); I <sup>2</sup> = 80%								
Teste para efeito global: Z = 5,48 (p < 0,00001)								
<b>1.2 Redução da pontuação da escala <i>daily composite severity score</i> na semana 12</b>								
Simon 2014 <sup>21</sup>	-5,23	4,13	6	-5,7	4,13	18	0,47 [-4,35; 4,29]	
Simon 2013a <sup>17</sup>	-15,79	13,11	301	-13,53	13,11	305	-2,26 [-4,35; -0,17]	
Simon 2013b <sup>17</sup>	-13,5	8,19	284	-10,01	8,19	284	-3,49 [-4,84; -2,14]	
<b>Sub-total (IC 95%)</b>			<b>591</b>			<b>607</b>	<b>-2,40</b> <b>[-4,20; -0,60]</b>	
Heterogeneidade: Tau <sup>2</sup> = 1,28; Chi <sup>2</sup> = 4,08 df = 2 (p = 0,13); I <sup>2</sup> = 51%								
Teste para efeito global: Z = 2,61 (p = 0,009)								

Adaptada de Wei et al, *BJOC* 2016



## Conclusão:

A paroxetina é eficaz na redução da frequência e da intensidade dos SVMs nas mulheres em menopausa.

## Referências Bibliográficas

- Nelson HD. Menopause. *Lancet* 2008;371:760–70.
- Shrader SP, Ragucci KR. Life after the women's health initiative: evaluation of postmenopausal symptoms and use of alternative therapies after discontinuation of hormone therapy. *Pharmacotherapy* 2006;26:1403–9.
- Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Donnelly V. Health care-seeking for menopausal problems. *Climacteric* 2003;6:112–7.
- Obermeyer CM, Reher D, Alcalá LC, Price K. The menopause in Spain: results of the DAMES (Decisions At MENopause) study. *Maturitas* 2005;52:190–8.
- Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Fehnel SE, Clark RV. Healthcare seeking and treatment for menopausal symptoms in the United States. *Maturitas* 2007;58:348–58.
- Dibonaventura MD, Chandran A, Hsu MA, Bushmakina A. Burden of vasomotor symptoms in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *Int J Womens Health* 2013;5:261–9.
- Williams RE, Kalilani 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;11:32–43.
- Ayers B, Hunter MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats. *Climacteric* 2013;16:235–9.
- Van Dole KB, Williams RE, Brown RS, Gaynes B, Devellis R, Funk MJ. Longitudinal association of vasomotor symptoms and psychosocial outcomes among postmenopausal women in the United States: a population-based study. *Menopause* 2010;17:917–23.
- Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, Katz IA, Woode DE. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2011;17(Suppl 6):1–25.
- North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257–71.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. 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.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12.
- Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT, Habel L, McTiernan A, Ginsberg M, et al. Conjugated equine estrogen and risk of benign proliferative breast disease: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:563–71.
- Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD004143.
- Orleans RJ, Li L, Kim MJ, Guo J, Sobhan M, Soule L, et al. FDA approval of paroxetine for menopausal hot flushes. *N Engl J Med* 2014;370:1777–9.
- Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, Mekonnen H, Kazempour K, Bhaskar S, et al. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. *Menopause* 2013;20:1027–35.
- 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.
- 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;23:6919–30.
- Soares CN, Joffe H, Viguera AC, Petrillo L, Ryzdzewski M, Yehezkel R, et al. Paroxetine versus placebo for women in midlife after hormone therapy discontinuation. *Am J Med* 2008;121:159–62, e151.
- Simon JA, Chandler J, Gottesdiener K, Lazarus N, He W, Rosenberg E, et al. Diary of hot flashes reported upon occurrence: results of a randomized double-blind study of raloxifene, placebo, and paroxetine. *Menopause* 2014;21:938–44.

Copyright© DDS Comunicação e Serviços Editoriais LTDA, 2016

Indexado na SIIC Data Bases - [http://www.sicilad.com/pdf/tc-paroxetina\\_sg2\\_81716.pdf](http://www.sicilad.com/pdf/tc-paroxetina_sg2_81716.pdf)

Edição em Português feita pela SIIC Brasil

O texto que está nesta publicação expressa a opinião dos autores que escreveram o artigo na íntegra e não reflete necessariamente a opinião da Eurofarma Laboratórios S/A