

Nova terapêutica não hormonal no tratamento dos distúrbios do climatério

Non-hormonal new therapy in the treatment of menopausal symptoms

João Roberto Amin Araújo¹

UNITERMOS: **menstruação, distúrbios; veralipride**

UNITERMS: **menstruation disorders; veralipride**

ARAÚJO JRA – Nova terapêutica não hormonal no tratamento dos distúrbios do climatério.
Rev bras Ginec, 92(4): 231-234, 1982.

JBGCA8/3 433

RESUMO

O autor ensaiou em 40 pacientes de clínica privada, um estudo duplo-cego de um novo produto não hormonal – Veralipride – no tratamento dos fogachos, sudorese e distúrbios psicofuncionais da menopausa confirmada. Observou em 20 pacientes que receberam Veralipride 85% de eficácia, 10% responderam regularmente, falhando em apenas 5%. Esse resultado foi significativo quando comparado com o grupo que recebeu o placebo, onde apenas 10% apresentaram melhoras. Isso permite concluir que o Veralipride constitui uma nova opção de tratamento dos distúrbios da menopausa, principalmente àquelas que por alguma razão apresentam contra-indicação ao uso da estrogênio-terapia tradicional.

Freqüentemente, na prática diária do consultório, somos procurados por um grupo considerável de pacientes aflitas pela sintomatologia desagradável que o climatério traz. Não só a diminuição da esteroidogênese ovariana como, principalmente, problemas emocionais, afetivos e familiares, proporcionam tal insegurança que prejudicam o seu real desempenho nas atividades diárias. Quase todas na 5ª década de vida, inseguras, instáveis e facilmente irritáveis, sentem nos fogachos e sudorese uma lembrança constante de seu aparente declínio biológico. A essas criaturas tão carentes de nossa atenção, mais do que estrogênio-terapia, carecem do nosso real apoio, que lhe faça devolver a antiga segurança. Essas duas armas, estrogênio e amparo psicológico, ganharam recentemente um novo

aliado (Veralipride). Produto não hormonal fruto de pesquisa dos Laboratórios Delagrangé, foi objeto do presente ensaio clínico. Encarando os inúmeros efeitos colaterais que a estrogênio-terapia ocasiona a determinados grupos de mulheres, consideradas de alto risco, nelas concentramos nossa atenção.

O Veralipride (denominação comum internacional da O.M.S.) pertence ao grupo das orto-veratramidas, sendo, portanto, uma benzamida, ou mais especificamente a N-[(alil-1 pirrolidinil-2) metil]dimetoxi-2,3 sulfamoil-5 benzamida. Estudos realizados em ratas castradas mostraram um notável decréscimo hipofisário na formação das células de castração.

O objetivo desse estudo é avaliar a eficácia clínica do Veralipride sobre os sintomas da menopausa, comparativamente a um placebo, assim como determinar a incidência e severidade dos efeitos colaterais, em estudo duplo-cego.

PACIENTES E MÉTODOS

Foram estudadas 40 mulheres entre 43 e 71 anos. Todas no período da menopausa (amenorréia superior ou igual a seis meses) com sintomatologia variada, porém, em todas presentes os fogachos e a sudorese, classificados de acordo com a Tabela 1. Modificações no caráter, irritabilidade, insônia e ansiedade foram queixas menos freqüentes (Tabela 2). Deu-se preferência àquelas

1 Mestre em Ginecologia pela U.F.R.J. Responsável pelo Setor de Endocrinologia do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital da Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro

que apresentavam alguma contra-indicação ao uso da estrogênio-terapia:

- Doença varicosa
- Antecedentes trombo-embólicos
- Gastrite ou úlcera gastroduodenal
- Displasia mamária
- Displasia de colo uterino
- Miomatose uterina
- Antecedentes de câncer familiar
- Hipertensão
- Diabetes Mellitus

Tabela 1 - Classificação dos fogachos

| Fogachos | Casos | % |
|-----------|-------|-------|
| Intensos | 27 | 67,5 |
| Moderados | 10 | 25 |
| Leves | 3 | 7,5 |
| Total | 40 | 100,0 |

Tabela 2 - Outras queixas

| Sintomas | Casos |
|----------------|-------|
| Cefaléia | 14 |
| Ansiedade | 31 |
| Irritabilidade | 29 |
| Depressão | 16 |

Quanto à ocorrência da menopausa, 31 foram naturais e nove cirúrgicas. O tempo decorrido da última menstruação foi de três meses (um caso) a 18 anos (um caso), a maioria, entretanto, situando-se entre dois a seis anos. A frequência que os fogachos ocorreram variou de 1 a 12 vezes ao dia, registrando uma média de seis vezes ao dia (15 casos).

Todas as pacientes, após cuidadosa anamnese e exame ginecológico, realizaram preventivo que constou de colposcopia e citologia oncológica, antes do tratamento. Curiosamente, 20 foram classe 1 e 20 classe 2. Quanto à avaliação hormonal, 11 apresentavam padrão trófico, 19 hipotrófico ou atrófico e 10 não puderam ser avaliadas por apresentarem esfregaço do tipo inflamatório. Das 20 pacientes que receberam a droga ativa, 10 fizeram as seguintes titulações: hemograma, transaminases oxalacética e pirúvica, creatinina, uréia, glicemia, colesterol, bilirrubinas, proteinúria, urina (EAS), prolactina, FSH, LH, estrona, estradiol.

Sendo um estudo duplo-cego, administramos placebo a 20 pacientes e droga ativa (Veralipride*) a outras 20, ignorando

totalmente a distribuição dos dois produtos. A posologia recomendada foi de uma cápsula, dosadas pela manhã, durante 20 dias. Cada frasco numerado aleatoriamente continha placebo ou Veralipride em cápsula de 100 mg. Estas pacientes admitidas no estudo foram medicadas por 20 dias consecutivos; quando a administração era interrompida, efetuava-se nova avaliação.

RESULTADOS

Ao fim do tratamento cada uma das nossas pacientes foi questionada e examinada minuciosamente. Classificamos nossos resultados em *excelentes, bons, regulares e nulos* (Tabela 3).

Tabela 3 - Resultados

| Evolução | Veralipride | % | Placebo | % |
|------------|-------------|-----|---------|-----|
| Excelentes | 12 | 60 | 1 | 5 |
| Bons | 5 | 25 | 1 | 5 |
| Regulares | 2 | 10 | 1 | 5 |
| Nulos | 1 | 5 | 17 | 85 |
| Total | 20 | 100 | 20 | 100 |

Considerando os resultados excelentes e bons como tratamento eficaz, alcançamos o índice de 85% de eficácia. 10% dos casos apresentaram-se regulares e houve falha em apenas 5%. Isso é significativo ao compararmos com os resultados obtidos com placebo - 10% de eficácia, 5% regulares e 85% de casos falhos.

As Tabelas 4 e 5 mostram como responderam ao tratamento os sintomas mais comuns - fogachos e sudorese.

Tabela 4 - Fogachos e sudorese

| Classificação dos fogachos e sudorese | Pacientes que receberam Veralipride | |
|---------------------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| | Antes do tratamento | Após o tratamento |
| Intensos | 15 | 1 |
| Moderados | 4 | 4 |
| Leves | 1 | 4 |
| Ausentes | - | 11 |
| Total | 20 | 20 |

Com relação aos demais sintomas, observamos (Tabela 6) uma considerável melhora da cefaléia, ansiedade, irritabilidade e depressão. No grupo que recebeu o placebo (Tabela 7) tal modificação não se fez tão evidente.

* Veralipride - Agreal® - FARMOS - Laboratórios Farmacêuticos Espasil Ltda.

Tabela 5 - Fogachos e sudorese

| Pacientes que receberam placebo | | |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------|
| Classificação dos fogachos e sudorese | Antes do tratamento | Após o tratamento |
| Intensos | 12 | 11 |
| Moderados | 6 | 5 |
| Leves | 2 | 2 |
| Ausentes | - | 2 |
| Total | 20 | 20 |

Tabela 6 - Demais queixas

| Sintomas | Antes tratamento | Após tratamento |
|----------------|------------------|-----------------|
| Cefaléia | 7 casos | 1 caso |
| Ansiedade | 18 casos | 5 casos |
| Irritabilidade | 16 casos | 6 casos |
| Depressão | 8 casos | 3 casos |

Tabela 7 - Demais queixas

| Pacientes que receberam apenas o placebo | | |
|--|------------------|-----------------|
| Sintomas | Antes tratamento | Após tratamento |
| Cefaléia | 7 casos | 5 casos |
| Ansiedade | 13 casos | 8 casos |
| Irritabilidade | 13 casos | 9 casos |
| Depressão | 8 casos | 2 casos |

Efeitos colaterais - Tolerância

Os principais efeitos colaterais referidos pelas pacientes estão resumidos na Tabela 8. Sob o título de mastodínia, talvez o efeito mais significativo, englobamos todas as queixas mamárias como o aumento de volume e ingurgitamento ou dolorimento. É importante observar que em nenhum caso ocorreu a galactorréia ou descarga mamilar. A sonolência foi um sintoma comum, embora também observado no grupo que recebeu o placebo.

Advertido pela possível estimulação hipotalâmica e incremento da taxa de prolactina, sete pacientes que tomaram a droga ativa realizaram titulações de prolactina, FSH, LH, estrona e estradiol plasmático (RIA), antes e após o tratamento. É o que observamos na Tabela 9.

A exceção do caso 20a, todas as demais titulações não sofreram variação significativa. Este caso (20a) apresentou queixas mamárias que regrediram espontaneamente após a parada da medicação. Em nenhum caso foi necessária a interrupção do tratamento.

Tabela 8 - Efeitos colaterais

| Sintomas | Veralipride | Placebo |
|----------------|-------------|----------|
| Mastodínia | 4 casos | - |
| Sonolência | 7 casos | 4 casos |
| Cefaléia | 1 caso | 1 caso |
| Nervosismo | 1 caso | - |
| Tonturas | 1 caso | - |
| Nenhuma queixa | 7 casos | 15 casos |

Tabela 9 - Dosagens hormonais em sete pacientes tratadas com Veralipride

| Caso nº | Prolactina ng/ml | | FSH UI/ml | | LH ng/ml | | Estradiol pg/ml | | Estrona pg/ml | |
|---------|------------------|------|-----------|------|----------|------|-----------------|------|---------------|------|
| | Antes | Após | Antes | Após | Antes | Após | Antes | Após | Antes | Após |
| 5A | 12,7 | 11,8 | 66 | 74 | 92 | 80 | 16,4 | 16,3 | 29,1 | 28,1 |
| 7A | 17,1 | 16,8 | 61 | 58 | 122 | 102 | 23,0 | 25,0 | 53,0 | 51,0 |
| 9A | 10,0 | 5,0 | 32 | 40 | 35 | 41 | 3,5 | 2,0 | 84,6 | 80,0 |
| 12A | 16,0 | 15,0 | 71 | 68 | 122 | 98 | 19,1 | 22,0 | 33,0 | 35,0 |
| 14A | 22,0 | 22,1 | 71 | 18 | 423 | 41 | 16,1 | 27,0 | 22,7 | 81,0 |
| 16A | 17,2 | 17,1 | 81 | 62 | 427 | 122 | 18,2 | 19,2 | 212,0 | 49,0 |
| 20A | 18,5 | 54,5 | 148 | 140 | 39 | 44 | 18,1 | 97,0 | 122,0 | 76,0 |

CONCLUSÃO

O pequeno número de pacientes que receberam o tratamento com Veralipride não permite uma conclusão definitiva sobre suas propriedades bloqueadoras dos fenômenos típicos do climatério. Entretanto, observando-se cuidadosamente os casos, podemos proporcionar um real alívio dos incômodos fogachos e sudorese. Essa nova opção de tratamento deve dirigir-se a nosso ver a mulheres já em plena menopausa, confirmada clínica ou laboratorialmente, em vista da possibilidade de provocar galactorréia, especialmente nas enfermas cuja secreção endógena de estradiol não diminuiu. Como já nos referimos, todos os casos de alto risco à estrogênio-terapia beneficiam-se com Veralipride, sendo esta mais uma indicação. Finalmente, ao contrário da estrogênio-terapia, o tempo necessário para regressão dos sintomas da menopausa é curto. Poucas pacientes tratadas com Veralipride necessitaram de mais de um ciclo.

Concluímos que o Veralipride é um produto ativo e bem tolerado, tanto clínica como biologicamente, alcançando a significativa taxa de 85% de completo sucesso no alívio dos distúrbios da menopausa.

SUMMARY

The author studied in a double-blind fashion 40 patients receiving Veralipride (a new non-hormonal medicine) for treatment of increased perspiration, flushing and psychosomatic manifestations of documented menopause.

The results were good in 85%, regular in 10% and none in 5% of the cases. Only 10% of patients in the placebo group had favorable results.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BUVAT J & BUVAT-HERBAUT M — Intérêt d'une thérapeutique non hormonale, le LIR 1660, dans les troubles de la ménopause. Rev Franç Gynéc, 75(4): 189-191, 1980.
2. CZYBA JC — Étude expérimentale prévisionnelle de l'action du LIR 1660 sur le syndrome hormonal de la ménopause. Rev franç Gynéc, 75(4): 201-207, 1980.
3. CZYBA JC — Étude pharmacologique complémentaire des effets du véralipride sur la glande mammaire de la ratte castrée. Sem Hôp Paris, 56: pp. 37-38, 1483-1485, 1980.
4. DELANIAN L — Étude clinique de l'activité d'une nouvelle molécule, le véralipride, sur les troubles psycho-neurovégétatifs de la ménopause. Sem Hôp Paris, 56: pp. 37-38, 1468-1470, 1980.
5. LINQUETTE M, RIVIÈRE J & VAGUE J — Traitement non hormonal des troubles de la ménopause. Étude multicentrique en double insu. Sem Hôp Paris, 56:p. 37-38, 1445-1448, 1980.
6. MACLER J & RENAUD R — Étude comparative de deux médicaments dans les bouffées de chaleur de la ménopause. Rev franç Gynéc, 75(4): 193-195, 1980.
7. MILLART H & CHOISY H — Absence d'effet du LIR 1660 sur l'action de l'oestrone chez la souris castrée. Rev franç Gynéc, 75(4): 197-200, 1980.
8. WAHL P, QUEREUX C, EZES H, BERTRAND P, DORANGEON P & MALASSAGNE J — Un nouveau produit non hormonal actif dans le traitement des troubles de la ménopause: le LIR 1660. Ref Franç Gynéc, 75(4): 183-188, 1980.
9. WESEL S & L'HERMITE M — Étude du véralipride dans le traitement des bouffées de chaleur de la ménopause. Sem Hôp Paris, 56: pp. 37-38, 1465-1467, 1980.

Endereço do Autor:

João Roberto Amin Araújo
Rua Cícero Góes Monteiro, 15
22471 - Rio de Janeiro - RJ