

ARTIGO DE REVISÃO

por RENAN ROCHA¹, JOEL RENNÓ JR², HEWDY LOBO RIBEIRO³, AMAURY CANTILINO⁴, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁵, RENATA DEMARQUE⁶, JULIANA PIRES CAVALSAN⁷, GISELE CRISTINA VALADARES⁸ e ANTONIO GERALDO DA SILVA⁹

ARTIGO

TRATAMENTO DA DEPRESSÃO NO CLIMATÉRIO

TREATMENT OF DEPRESSION IN THE CLIMACTERIUM

Resumo

No gênero feminino, a Depressão destaca-se em função de sua relevante prevalência ao longo dos anos reprodutivos. No climatério, principalmente na perimenopausa, há aumento significativo do número de casos, particularmente em associação com fogachos. Diversos antidepressivos demonstram eficácias semelhantes na população geral. Entretanto, pesquisas sugerem que é possível selecionar de modo mais criterioso e específico os medicamentos antidepressivos para pacientes que apresentam Transtorno Depressivo Maior no climatério associado a sintomas vasomotores.

Palavras-chaves: depressão; climatério; tratamento.

Summary

In the female gender, Depression stands out due its prevalence over the reproductive years. Especially in perimenopausal women, there is significant increase in the number of cases, particularly associated with hot flashes. Several antidepressants have demonstrated similar efficacies in the general population. However, studies suggest that it is possible a thorough and specific selection of the antidepressant medication for patients who have Major Depressive Disorder in the climacterium associated with vasomotor symptoms.

Keywords: depression; climacterium; treatment.

Introdução

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) apresenta no gênero feminino uma prevalência ao longo da vida de aproximadamente vinte por cento e o risco da manifestação do TDM na mulher é 1,5 a 3 vezes superior ao do homem. A maior vulnerabilidade da mulher para a Depressão parece estar parcialmente associada a oscilações rápidas e intensas dos hormônios reprodutivos, que influenciam os sistemas serotoninérgico e noradrenérgico^{1,2}. De fato, a partir

da puberdade torna-se notável um aumento significativo de episódios depressivos, o que sugere a existência de influências endócrinas relevantes no surgimento do Transtorno³. No outro extremo da vida reprodutiva feminina, há aumento da incidência da Depressão durante o climatério, particularmente na perimenopausa, mesmo em mulheres sem história da doença⁴. A perimenopausa é considerada fator de risco independente para o TDM, principalmente na presença de fogachos^{5,6}. Por suas características específicas, a Depressão na perimenopausa tem sido considerada um novo subtipo do Transtorno⁷.

Climatério

Concomitante ao declínio da função ovariana, o climatério é a longa transição para a vida não reprodutiva da mulher⁸. Durante o climatério ocorre a perimenopausa, caracterizada por irregularidade menstrual, sangramentos frequentes e amenorréia. Estende-se até um ano após a última menstruação - a menopausa, aos cinquenta e um anos de idade, aproximadamente^{9,10} -, enquanto a transição menopausal é o período iniciado a partir da irregularidade menstrual até a menopausa¹¹. Embora sua concentração varie significativamente durante tais períodos reprodutivos, o nível sérico do hormônio folículo-estimulante encontra-se, de modo característico, frequentemente elevado¹², principalmente quando mensurado entre o segundo e o quinto dia da fase menstrual folicular¹³.

Aperfeiçoamento Terapêutico

Persistem os problemas de eficácia e tolerabilidade no tratamento da Depressão. Setenta por cento dos pacientes com TDM permanece apresentando manifestações clínicas relevantes após tratamento com antidepressivo de primeira linha. Cinquenta por cento abandona o tratamento em função de efeitos adversos ou intoleráveis, como aumento de peso e disfunção sexual^{14,15}.



Uma das possíveis respostas para tais questões é a identificação de fatores preditores de maior eficácia e tolerabilidade, tais como gênero, idade e manifestações clínicas específicas¹⁶⁻¹⁹. Assim, pode-se aplicar tal abordagem para o aperfeiçoamento do tratamento do TDM no climatério. Questiona-se, portanto, a existência de antidepressivo que possa ser candidato à terapia de primeira linha - eficaz e tolerável - para a Depressão no climatério com sintoma vasomotores (fogachos e sudorese noturna), pois até oitenta por cento das mulheres relatam fogachos nesse período²⁰. Fogachos geralmente começam dois anos antes da menopausa, atingem pico um ano após e diminuem gradualmente ao longo de dez anos²¹. Parecem estar associados com sintomas depressivos, distúrbios do sono e pior qualidade de vida, por isso, o tratamento concomitante é pertinente²².

Antidepressivos no Climatério

Inibidores seletivos de recaptação da serotonina e inibidores seletivos de recaptação da noradrenalina e serotonina são considerados eficientes no tratamento da Depressão na perimenopausa e no climatério^{14,22}. Escitalopram e desvenlafaxina têm recebido maior atenção de pesquisadores e periódicos científicos. Um ensaio clínico randomizado comparou-os entre si e demonstrou que desvenlafaxina e escitalopram apresentam eficácia, segurança e tolerabilidade semelhantes para mulheres com TDM na pós-menopausa, com idade entre 40 e 70 anos²³.

Métodos

Portanto, a seguir, apresenta-se uma revisão desses dois medicamentos realizada a partir dos resultados de estudos e pesquisas clínicas pertinentes ao tema deste artigo, identificados nos bancos de dados *PubMed* e *ClinicalTrials.gov* por meio das palavras-chave *escitalopram* e *desvenlafaxine*, publicados até o mês de dezembro de 2012.

Resultados - Escitalopram

Em ensaio clínico aberto envolvendo mulheres de 45 a 65 anos, o escitalopram demonstrou efetividade no tratamento do TDM²⁴. O medicamento mostrou-se também efetivo em outro ensaio clínico aberto, no tratamento da Depressão na perimenopausa associada a fogachos²⁵. Em comparação com etinilestradiol e acetato de noretindrona, o escitalopram causou maior remissão de

manifestações depressivas em estudo clínico aberto randomizado do qual participaram mulheres com Transtornos Depressivos no climatério²⁶.

De acordo com ensaio clínico randomizado controlado por placebo, o escitalopram é uma terapia eficaz e segura para fogachos em mulheres no climatério²⁷. No entanto, outro estudo que utilizou os mesmos métodos não identificou diferença significativa entre escitalopram e placebo no tratamento de fogachos no climatério²⁸. Dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo indicaram que o escitalopram diminui o impacto negativo dos fogachos na qualidade de vida de mulheres no climatério^{29,30}. Um ensaio clínico aberto envolvendo mulheres no climatério mostrou diminuição significativa na frequência e intensidade de fogachos³¹.

Metanálise concluiu que o escitalopram apresenta um dos menores índices de disfunção sexual dentre os inibidores seletivos de recaptação da serotonina³². Os índices clínicos da função sexual do escitalopram e do placebo foram semelhantes em ensaio clínico randomizado controlado por placebo no qual participaram mulheres com fogachos no climatério³⁰. Não foi identificada piora na função sexual durante o uso de escitalopram em ensaio clínico randomizado controlado por placebo envolvendo mulheres de 40 a 62 anos de idade³³.

Escitalopram causou pequenas alterações de peso após doze semanas de tratamento, com um aumento médio de 0,14 kg, em ensaio clínico aberto randomizado³⁴. Houve discreto ganho de peso após trinta e duas semanas de escitalopram para o TDM, independentemente da dose utilizada, segundo um ensaio clínico aberto³⁵.

Três metanálises investigaram especificamente a eficácia do escitalopram em comparação com o citalopram. Embora os autores tenham selecionado três grupos de pesquisas semelhantes, utilizaram métodos de análise distintos. Duas metanálises^{36,37} identificaram diferenças estatísticas significativas favoráveis ao escitalopram, porém consideradas clinicamente irrelevantes. A metanálise mais recente concluiu que o escitalopram é significativamente mais eficaz que o citalopram³⁸.

Resultados - Desvenlafaxina

Dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo indicaram a eficácia da desvenlafaxina no tratamento da Depressão no climatério^{39, 40}. Uma análise conjunta de nove ensaios clínicos controlados por placebo demonstrou que a desvenlafaxina apresenta índices de remissão significativos para a Depressão

ARTIGO DE REVISÃO

por **RENAN ROCHA¹, JOEL RENNÓ JR², HEWDY LOBO RIBEIRO³, AMAURY CANTILINO⁴, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁵, RENATA DEMARQUE⁶, JULIANA PIRES CAVALSAN⁷, GISELE CRISTINA VALADARES⁸ e ANTONIO GERALDO DA SILVA⁹**

ARTIGO

no climatério⁴¹. Ensaio clínico aberto envolvendo mulheres com TDM na pós-menopausa mostrou que a desvenlafaxina promove resposta terapêutica moderada e sustentada⁴².

A respeito dos sintomas vasomotores do climatério, cinco ensaios clínicos randomizados controlados por placebo indicaram a eficácia da desvenlafaxina⁴³⁻⁴⁷. Os resultados demonstraram que a dose diária mais eficaz para sintomas vasomotores é 100 mg. Resposta clínica semelhante ao placebo foi identificada em uma pesquisa randomizada⁴⁸.

Em estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, mulheres em pós-menopausa com sintomas vasomotores apresentaram melhora significativa de sintomas climatéricos e de humor após realizarem tratamento com desvenlafaxina (100 mg/dia).

Uma análise integrada de nove ensaios clínicos randomizados controlados por placebo mostrou que um por cento das mulheres em uso de desvenlafaxina declararam diminuição da libido e anorgasmia⁴¹. Dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo apresentaram índices semelhantes entre placebo e desvenlafaxina na função sexual em mulheres⁵⁰.

Quanto à variação da massa corporal, metanálise de dez ensaios clínicos controlados com placebo avaliou a alteração de peso e demonstrou ausência de diferença estatística significativa entre o placebo e a desvenlafaxina: menos de um por cento das pacientes tratadas com desvenlafaxina apresentaram alteração clínica significativa da massa corporal⁵¹.

Recente estudo demonstrou boa segurança após doze meses de tratamento para TDM com desvenlafaxina em doses diárias altas (200-400 mg)⁵².

A desvenlafaxina apresenta eficácia semelhante e não inferior à venlafaxina, de acordo com metanálise⁵³.

Discussão

Para o tratamento do TDM em adultos, diversos antidepressivos demonstram eficácias semelhantes na população geral. Entretanto, pesquisas têm identificado diferenças entre os gêneros em relação à farmacocinética e à farmacodinâmica, bem como sugerem a influência do climatério na resposta terapêutica aos antidepressivos⁵⁴.

Em 1993, a *National Institutes of Health*, agência nacional de pesquisas médicas dos Estados Unidos da América, divulgou o estabelecimento de novos padrões de pesquisa por meio do documento *Revitalization Act*, no qual solicita aos investigadores

que considerem a inclusão do gênero feminino nos estudos e analisem seus desfechos.

No entanto, em 2007, cerca de metade dos ensaios clínicos randomizados para tratamento de Depressão identificados no banco de dados MEDLINE apresentavam ausência de resultados para o sujeito feminino. No mesmo ano, cerca de noventa e nove por cento dos ensaios clínicos randomizados para tratamento de Depressão observados na base de dados *ClinicalTrials.gov* mostravam ausência de desfechos para as mulheres participantes⁵⁵.

Muitos estudos recentes incluem mulheres, porém, lamentavelmente, não investigam os resultados por gênero. Pesquisar as respostas da mulher ao tratamento antidepressivo é uma atitude científica fundamental para o aperfeiçoamento farmacológico, principalmente em fases da vida associadas a uma maior vulnerabilidade ao TDM⁵⁶.

Referência para as demais agências públicas, a *Food and Drug Administration* tem aprovado somente medicamentos hormonais para o tratamento de sintomas vasomotores no climatério⁵⁷. A respeito dos medicamentos não-hormonais com essa finalidade, o *American College of Obstetricians and Gynecologists* e a *North American Menopause Society* consideram que os antidepressivos são os mais eficazes, e a desvenlafaxina destaca-se por ser a substância mais pesquisada⁵⁸⁻⁶⁰. Dos cinco estudos que indicam a eficácia da desvenlafaxina para o tratamento de sintomas vasomotores do climatério, quatro⁴⁴⁻⁴⁷ apresentam características que sustentariam aprovação para essa indicação terapêutica de acordo com critérios da *Food and Drug Administration* e da *European Medicines Agency*^{61,62}.

Conclusão

Selecionar de modo mais criterioso e específico os medicamentos anti-depressivos é uma conduta que pode resultar em benefícios relevantes às pacientes com Transtorno Depressivo Maior no climatério, pois características individuais podem ser referências para escolhas terapêuticas mais eficazes, seguras e toleráveis. Dentre os inibidores seletivos de recaptação da serotonina e inibidores seletivos de recaptação da noradrenalina e serotonina, os resultados dos estudos clínicos identificados e apresentados sugerem que o escitalopram e particularmente a desvenlafaxina são medicamentos úteis, candidatos à terapia de primeira linha (eficazes e toleráveis) para a Depressão no climatério com sintomas vasomotores.



AMAURY CANTILINO⁴, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁵, RENATA DEMARQUE⁶,

⁴Diretor do Programa de Saúde Mental da Mulher da UFPE. Professor Adjunto do Depto. de Neuropsiquiatria da UFPE. ⁵Médico Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Pesquisador do Grupo de Psiquiatria - Transtornos Relacionados ao Puerpério, pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). ⁶Médica Psiquiatra. Colaboradora do Programa de Saúde Mental da Mulher (Pró-Mulher) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP).

Endereço para correspondência: Renan Rocha Rua Celestina
Rovaris, 38, Centro, CEP 88.802-210, Criciúma, Santa Catarina.
E-mail: renanro-cha76@hotmail.com

Agradecimentos

Agradecemos à Associação Brasileira de Psiquiatria pelo apoio e esforços empregados na divulgação da Saúde Mental da Mulher.
Há ausência de conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Referências

1. Soares C, Warren M. The menopausal transition: interface between gynecology and psychiatry. Key Issues Ment. Health. 2009;175:102-114.
2. Soares C, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? J. Psychiatry Neurosci. 2008;33:331-43.
3. Clayton A, Ninan P. Depression or menopause? presentation and management of major depressive disorder in perimenopausal and postmenopausal women. Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry. 2010;12:1-13.
4. Deecher D, Andree T, Sloan D, Schechter L. From menarche to menopause: exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. Psychoneuroendocrinology. 2008;33:3-17.
5. Cohen L, Soares C, Vitonis A, Otto M, Harlow B. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the harvard study of moods and cycles. Arch. Gen. Psychiatry. 2006;63:385-390.
6. Freeman E, Sammel M, Lin H, Nelson D. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Arch. Gen. Psychiatry. 2006;63:375-382.
7. Roisin W, Susan R, Emorfia G, Zoe G, Stuart L, Henry B, Jayashri K. Hormonal therapies for new onset and relapsed depression during perimenopause. Maturitas. 2012;73:127-33.
8. Narrow WE. Age and Gender Considerations In Psychiatric Diagnosis : A Research Agenda For DSM-V. 1ª ed. Arlington: Editora American Psychiatric Publishing; 2007.
9. Pinkerton J, Guico-Pabia C, Taylor H. Menstrual cycle-related exacerbation of disease. Am. J. Obstet. Gynecol. 2010;202:221-231.
10. Andrade L. Epidemiologia dos transtornos psiquiátricos na mulher. Rev. Psiquiatr. 2006;33:43-54.
11. Society for Menstrual Cycle Research Position Statement Naming Women's Midlife Reproductive Transition. [acessado em 01.10.2012]. Available

ARTIGO DE REVISÃO

por RENAN ROCHA¹, JOEL RENNÓ JR², HEWDY LOBO RIBEIRO³, AMAURY CANTILINO⁴, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁵, RENATA DEMARQUE⁶, JULIANA PIRES CAVALSAN⁷, GISLENE CRISTINA VALADARES⁸ e ANTONIO GERALDO DA SILVA⁹

ARTIGO

from: <http://menstruationresearch.org/wp-content/uploads/2012/04/SMCR-Position-statement-Perimenopause-and-Menopause-reviewed-final.pdf>

- 12. Soares C. Treatment of menopause-related mood disturbances. CNS. Spectr. 2005;10:489-497.
- 13. Santoro N, Randolph J. Reproductive hormones and the menopause transition. Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. 2011;38:455-466.
- 14. Connolly K, Thase M. Emerging drugs for major depressive disorder. Expert Opin. Emerg. Drugs. 2012;17:105-26.
- 15. Current Topics in Behavioral Neuroscience. Pharmacological Treatment of Unipolar Depression. [acessado em 17.10.2012]. Available from: http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F7854_2012_208#page-1

- 16. Dunlop B, Binder E, Cubells J. Predictors of remission in depression to individual and combined treatments (PREdict): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2012;13:106.
- 17. Thase M, Entsuah R, Cantillon M, Kornstein S. Relative antidepressant efficacy of venlafaxine and SSRIs: sex-age interactions. J. Womens Health (Larchmt). 2005;14:609-16.
- 18. Marsh W, Deligiannidis K. Sex-related differences in antidepressant response: When to adjust treatment. Current Psychiatry. 2010;9:25-31.
- 19. Neill JC, Kulkarni J. Biological Basis of Sex Differences in Psychopharmacology. 1ª Ed. Berlin: Editora Springer-Verlag; 2011.
- 20. Parry B. Optimal management of perimenopausal depression. Int. J. Womens Health. 2010;2:143-51.

Dedicar a vida a uma causa nobre é algo muito gratificante. Principalmente se envolver um grande número de colaboradores, amigos, pessoas comprometidas. Muitos nem chegam a ver os frutos do seu trabalho, a obra concluída. Mas continuam conosco, principalmente em nossa memória, com sua energia, o exemplo, a dedicação. **O Instituto Bairral chega aos 75 anos de existência. É mais que uma vida.** É um longo caminho percorrido em benefício da saúde mental. Uma história com um início sublime, um enredo pleno de ajuda ao próximo, praticamente impensável nos dias de hoje. **E capítulos que significaram uma verdadeira revolução no tratamento psiquiátrico,** como a seleção e o tratamento de pacientes respeitando o perfil diagnóstico — TPDS; ou a implantação de modernos conceitos de enfermagem e cuidados pessoais ao paciente, como o **Primary Nursing**, além de tantas outras inovações e procedimentos.

Hoje, o Bairral é considerado excelência em Psiquiatria e Psicogeriatría hospitalar. Tornamo-nos hospital-escola, outro grande passo na geração do conhecimento e na capacitação de médicos recém-formados que pretendem abraçar a Psiquiatria. E recebemos honrarias das mais conceituadas instituições de ensino e pesquisa do País. **Somos uma instituição que olha para o futuro e para tudo de bom que ele pode trazer para o aprimoramento da saúde mental.** Porém, sem esquecer os exemplos contidos em cada página de nossa história, seus protagonistas, os homens e mulheres que, com sua maneira simples de pensar, agir e se relacionar, fizeram e fazem do Bairral o que ele é hoje. E, com certeza, com sua cooperação, o que ele será amanhã.



DR. IVAN RAMOS DE OLIVEIRA - DIRETOR TÉCNICO MÉDICO
CRM 48863 - RQE 19846/03

www.bairral.com.br



BAIRRAL. UMA VIDA
DEDICADA
À PSIQUIATRIA
HOSPITALAR.



JULIANA PIRES CAVALSAN⁷, GISLENE CRISTINA VALADARES⁸

⁷Médica Psiquiatra. Colaboradora do Programa de Saúde Mental da Mulher (Pró-Mulher) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP). ⁸Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Mestre em Farmacologia e Bioquímica Molecular. Membro fundador do Serviço de Saúde Mental da Mulher do HC-UFMG, do Ambulatório de Acolhimento e Tratamento de Famílias Incestuosas (AMEFI, HC-UFMG), da Seção de Saúde Mental da Mulher da WPA e da International Association of Women's Mental Health.

- 21. Politi M, Schleinitz M, Col N. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 2008;23:1507-13.
- 22. Minuzzi L, Frey B, Soares C. Depression during the menopausal transition: an update on epidemiology and biological treatments. *Focus.* 2012;10:22-27.
- 23. Soares C, Thase M, Clayton A, Guico-Pabia C, Focht K, Jiang Q, Kornstein S, Ninan P, Kane C, Cohen L. Desvenlafaxine and escitalopram for the treatment of postmenopausal women with major depressive disorder. *Meno-pause.* 2010 ;17:700-11.
- 24. Wroolie T, Williams K, Keller J, Zappert L, Shelton S, Kenna H, Reynolds M, Rasgon N. Mood and neuropsychological changes in women with midlife depression treated with escitalopram. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006;26:361-6.
- 25. Freeman M, Hill R, Brumbach B. Escitalopram for perimenopausal depression: an open-label pilot study. *J. Womens Health (Larchmt).* 2006;15:857-61.
- 26. Soares C, Arsenio H, Joffe H, Bankier B, Cassano P, Petrillo L, Cohen L. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause.* 2006;13:780-6.
- 27. Freeman E, Guthrie K, Caan B, Sternfeld B, Cohen L, Joffe H, Carpenter J, Anderson G, Larson J, Ensrud K, Reed S, Newton K, Sherman S, Sammel M, LaCroix A. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2011;305:267-74.
- 28. Freedman RR, Kruger ML, Tancer ME. Escitalopram treatment of menopausal hot flashes. *Menopause.* 2011;18:893-6.
- 29. Carpenter JS, Guthrie KA, Larson JC, Freeman EW, Joffe H, Reed SD, Ensrud KE, LaCroix AZ. Effect of escitalopram on hot flash interference: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril.* 2012;97:1399-404.
- 30. Lacroix AZ, Freeman EW, Larson J, Carpenter JS, Joffe H, Reed SD, Newton KM, Seguin RA, Sternfeld B, Cohen L, Ensrud KE. Effects of escitalopram on menopause-specific quality of life and pain in healthy menopausal women with hot flashes: A randomized controlled trial. *Maturitas.* 2012;73:361-8.
- 31. DeFronzo R, Menza M, Allen LA, Marin H, Bienfait KL, Tiu J, Howarth J. Escitalopram reduces hot flashes in nondepressed menopausal women: A pilot study. *Ann. Clin. Psychiatry.* 2009;21:70-6.
- 32. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2009;29:259-66.
- 33. Reed SD, Guthrie KA, Joffe H, Shifren JL, Seguin RA, Freeman EW. Sexual function in nondepressed women using escitalopram for vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 2012;119:527-38.
- 34. Uher R, Mors O, Hauser J, Rietschel M, Maier W, Kozel D, et al. Changes in body weight during pharmacological treatment of depression. *Int. J. Neuro-psychopharmacol.* 2011;14:367-75.
- 35. Wade A, Crawford G, Yellowlees A. Efficacy, safety and tolerability of escitalopram in doses up to 50 mg in major depressive disorder (MDD): an open-label, pilot study. *BMC Psychiatry.* 2011;42:1-9.
- 36. Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: Background paper for the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2008;149:734-750.
- 37. Trkulja V. Is escitalopram really relevantly superior to citalopram in treatment of major depressive disorder? A meta-analysis of head-to-head randomized trials. *Croat. Med. J.* 2010;51:61-73.
- 38. Montgomery S, Hansen T, Kasper S. Efficacy of escitalopram compared with citalopram: A meta-analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011;14:261-8.
- 39. Kornstein SG, Jiang Q, Reddy S, Musgnung JJ, Guico-Pabia CJ. Short-term efficacy and safety of desvenlafaxine in a randomized, placebo-controlled study of perimenopausal and postmenopausal women with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 2010;71:1088-96.
- 40. A Multicenter, Parallel-Group, Randomized, 10-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of 50 mg Of DVS SR In The Treatment Of Peri- And Postmenopausal

ARTIGO DE REVISÃO

por **RENAN ROCHA¹, JOEL RENNÓ JR², HEWDY LOBO RIBEIRO³, AMAURY CANTILINO⁴, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁵, RENATA DEMARQUE⁶, JULIANA PIRES CAVALSAN⁷, GISELE CRISTINA VALADARES⁸ e ANTONIO GERALDO DA SILVA⁹**

ARTIGO

women With Major Depressive Disorder. [acessado em 09.04.2012]. Available from: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/home>

- 41. Kornstein SG, Clayton AH, Soares CN, Padmanabhan SK, Guico-Pabia CJ. Analysis by age and sex of efficacy data from placebo-controlled trials of desvenlafaxine in outpatients with major depressive disorder. *J. Clin. Psycho-pharmacol.* 2010;30:294-9.
- 42. Soares CN, Thase ME, Clayton A, Guico-Pabia CJ, Focht K, Jiang Q, Kornstein SG, Ninan PT, Kane CP. Open-label treatment with desvenlafaxine in postmenopausal women with major depressive disorder not responding to acute treatment with desvenlafaxine or escitalopram. *CNS Drugs.* 2011;25:227-38.
- 43. Wyrwich KW, Spratt DI, Gass M, Yu H, Bobula JD. Identifying meaningful differences in vasomotor symptoms among menopausal women. *Meno-pause.* 2008;15:698-705.
- 44. 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;111:77-87.
- 45. Archer DF, Dupont CM, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2009;238:1-10.
- 46. Pinkerton JV, Constantine G, Hwang E, Cheng RF; for the Study 3353 Investigators. Desvenlafaxine compared with placebo for treatment of menopausal vasomotor symptoms: a 12-week, multicenter, parallel-group, randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy trial. *Menopause.* [periódico online] 2012; [acessado em 02.09.2012]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23010882>
- 47. Archer DF, Dupont CM, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S; Study 319 Investigators. 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;200:1-10.

- 48. Bouchard P, Panay N, de Villiers TJ, Vincendon P, Bao W, Cheng RJ, Constantine G. Randomized placebo- and active-controlled study of desvenlafaxine for menopausal vasomotor symptoms. *Climacteric.* 2012;15:12-20.
- 49. Cheng RJ, Dupont C, Archer DF, Bao W, Racketa J, Constantine G, Pickar JH. Effect of desvenlafaxine on mood and climacteric symptoms in menopausal women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Climacteric.* 2012;10:1-11.
- 50. Dunlop BW, Reddy S, Yang L, Lubaczewski S, Focht K, Guico-Pabia CJ. Symptomatic and functional improvement in employed depressed patients: a double-blind clinical trial of desvenlafaxine versus placebo. *J. Clin. Psycho-pharmacol.* 2011;31:569-76.
- 51. Tourian KA, Leurent C, Graepel J, Ninan PT. Desvenlafaxine and weight change in major depressive disorder. *Prim. Care Companion J. Clin. Psychiatry.* 2010;12:1-8.
- 52. Ferguson JM, Tourian KA, Rosas GR. High-dose desvenlafaxine in outpatients with major depressive disorder. *CNS Spectr.* 2012;17:121-30.
- 53. Coleman KA, Xavier VY, Palmer TL, Meaney JV, Radalj LM, Canny LM. An indirect comparison of the efficacy and safety of desvenlafaxine and venlafaxine using placebo as the common comparator. *CNS Spectr.* 2012;17:131-41.
- 54. Marsh WK, Deligianidis KM. Sex-related differences in antidepressant response: When to adjust treatment. *Current Psychiatry.* 2010; 9:25-31.
- 55. Weinberger AH, McKee SA, Mazure CM. Inclusion of women and gender-specific analyses in randomized clinical trials of treatments for depression. *J. Womens Health (Larchmt).* 2010;19:1727-32.
- 56. Simon GE, Perlis RH. Personalized medicine for depression: Can we match patients with treatments? *Am. J. Psychiatry.* 2010;167:1445-1455.
- 57. Abramowicz M. Drugs for menopausal symptoms. *Med. Lett. Drugs Ther.* 2012;54:41-2.
- 58. Santoro NF, Clarkson TB, Freedman RR, Fugh-Berman AJ, Loprinzi CH, Reame NC. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: posi-

tion statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2004;11:11-33.

- 59. Cobin RH, Futterweit W, Ginzburg SB, Goodman NF, Kleerekoper M, Licata AA et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. Endocr. Pract. 2006;12:315-337.
- 60. Umland EM. Treatment strategies for reducing the burden of menopause-associated vasomotor symptoms. J Manag Care Pharm. 2008;14:14-19.
- 61. U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration. Guidance for industry: estrogen and estrogen/progestin drug products to treat vasomotor symptoms and vulvar and vaginal atrophy symptoms - recommendations for clinical evaluation. [acessado em 02.12.2012]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/UCM135338.pdf>
- 62. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products for hormone replacement therapy of oestrogen deficiency symptoms in postmenopausal women. [acessado em 03.12.2012]. Available from: <http://www.tga.gov.au/pdf/euguide/emea002197enrev1.pdf>