

# Tratamento das ondas de calor em mulheres com câncer de mama

Treatment of hot flashes in women with breast cancer

Lizarda Maria de Carvalho Félix<sup>1</sup>  
Tsutomu Aoki<sup>2</sup>  
Sonia Maria Rolim Rosa Lima<sup>2</sup>

## Palavras-chave

Fogachos  
Neoplasias da mama  
Condução do tratamento  
medicamentoso

## Keywords

Hot flashes  
Breast neoplasms  
Medication therapy management

## Resumo

Os sintomas vasomotores constituem grande problema para as mulheres com antecedente de câncer de mama, principalmente as usuárias de tamoxifeno e as tratadas com quimioterapia. A terapia estrogênica, combinada com progesterona ou isolada, ainda é considerada o padrão-ouro no tratamento dos fogachos; porém, geralmente é contraindicada nesse grupo de pacientes devido aos seus efeitos adversos. Desse modo, as mulheres têm procurado, cada vez mais, tratamentos não-hormonais. Destacam-se, entre essas alternativas, as terapias comportamentais, os agentes farmacêuticos não-hormonais ou os fitoterápicos. Existe forte evidência a favor da terapia comportamental cognitiva e da atividade física, porém mais pesquisas são necessárias. Os agentes farmacológicos têm mostrado bons resultados, com destaque para os antidepressivos, a gabapentina e a clonidina. As isoflavonas possuem resultados conflitantes na literatura, assim como a *Cimicifuga racemosa*.

## Abstract

Vasomotor symptoms are a great problem for survivors of breast cancer, mainly tamoxifen users and women treated with chemotherapy. Estrogen therapy, alone or in combination with progesterone, is currently the gold standard for treatment of hot flashes, but it is often contraindicated for this group of patients because of its adverse effects. Thus, women have been looking for non-hormonal treatments. These alternatives include behavior therapies, non-hormonal pharmaceutical agents or phytotherapeutic drugs. There is strong evidence for cognitive therapy and exercise, but more researches are necessary. The pharmaceutical agents have been presenting good results, especially antidepressants, gabapentin and clonidine. Isoflavones and *Cimicifuga racemosa* have conflictants results in literature.

Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP)

<sup>1</sup> Médica ginecologista da FCMSCSP, São Paulo (SP), Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da FCMSCSP, São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Lizarda Maria de Carvalho Félix – Rua José Otávio Moreira, 73 – CEP 57036-600 – Jatiúca – Maceió (AL), Brasil – E-mail: lizardamed@hotmail.com

## Introdução

Em todo mundo, os resultados clínicos do câncer de mama têm melhorado, graças ao aumento do número de casos detectados em estágio mais precoce, com o uso da mamografia como exame de rastreamento, otimizando-se o tratamento cirúrgico, a radioterapia e o desenvolvimento de tratamentos mais ordenados. Isso tem permitido que muitas mulheres jovens desenvolvam uma menopausa prematura devido à falência ovariana, que pode ser induzida pela quimioterapia adjuvante<sup>1</sup>(A).

Os sintomas vasomotores constituem, assim, um grande problema para as sobreviventes do câncer de mama. Os fogachos atingem, aproximadamente, 65% das mulheres após o tratamento<sup>2</sup>(B). Entre as mulheres na pré-menopausa que recebem quimioterapia e terapia hormonal antiestrogênica, a prevalência de sintomas vasomotores pode ocorrer em até 90% dos casos e as sobreviventes frequentemente requerem alívio dos fogachos. Os sintomas vasomotores podem tanto afetar a qualidade de vida quanto levar à descontinuação de terapias endócrinas, tais como o tamoxifeno e os inibidores da aromatase<sup>3,4</sup>(A).

Fogachos, sudorese noturna, irritabilidade, disfunção sexual, distúrbios do sono e atrofia urogenital ocorrem frequentemente após o tratamento do câncer de mama. Sintomas vasomotores, particularmente os fogachos, parecem ser mais severos quando comparados a mulheres que não trataram câncer de mama<sup>5,6</sup>(A).

O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão sistemática da literatura científica publicada sobre a terapêutica das ondas de calor em mulheres com câncer de mama, atual ou pregresso, verificando sua eficácia na redução dos sintomas vasomotores e baseando-se em estudos randomizados, placebo-controlados e revisões sistemáticas. Foram pesquisados, no período de julho a setembro de 2009, estudos relevantes nos bancos de dados Medline, Pubmed, LILACS, Scielo e Biblioteca Cochrane, empregando-se as palavras-chave “câncer de mama e fogachos”, “ondas de calor”, “terapêutica não hormonal”, “isoflavonas”, “terapia hormonal”, “ensaios clínicos” e “meta-análises”.

Foram selecionados os artigos publicados em língua inglesa e portuguesa, meta-análises e revisões, estudos randomizados controlados, duplo-cego e estudos observacionais contendo dados sobre o tratamento dos sintomas climatéricos, utilizando-se uma ou mais terapias em mulheres com diagnóstico e tratamento de câncer de mama.

Foram observados os graus de recomendação e níveis de evidência: (A) Estudos observacionais ou experimentais de melhor consistência (meta-análises ou ensaios clínicos randomizados); (B) Estudos observacionais ou experimentais de menor consistência (outros ensaios clínicos não-randomizados ou estudos observacionais

ou estudos caso-controle); (C) Relatos ou séries de casos (estudos não-controlados); (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## Exercício físico

Existe uma evidência crescente de que a terapia comportamental cognitiva e o exercício físico têm impacto positivo nos sintomas da menopausa espontânea. Entre as mulheres com história de câncer de mama, um estudo randomizado, controlado e multicêntrico avaliou a eficácia da terapia comportamental/relaxamento, do exercício físico e desses dois programas combinados na redução dos sintomas menopausais, além de estresse emocional, qualidade de vida e função sexual. Foram avaliadas 325 mulheres com câncer de mama e abaixo de 50 anos, que foram alocadas para um de três grupos. Observou-se que a terapia comportamental cognitiva e o exercício físico são tratamentos potencialmente úteis entre as mulheres com câncer de mama submetidas à menopausa prematura. Porém, antes de sua disseminação e implementação, são necessárias mais pesquisas sobre essas intervenções<sup>7</sup>(A).

## Estrogênio e progesterona

A eficácia e a segurança da terapia estroprogestogênica em sobreviventes de câncer de mama não tem sido estabelecida. Um estudo randomizado controlado relatou aumento de três vezes no risco de casos novos ou recorrentes de câncer de mama em usuárias de terapia hormonal<sup>8</sup>(A). Para 2/3 das mulheres que têm receptor hormonal positivo, a base do tratamento é bloquear os efeitos do estrogênio ou reduzir sua produção, e a terapia hormonal (TH) pode comprometer esse efeito. Além disso, a TH combinada aumenta a densidade mamária, a qual pode comprometer a habilidade da mamografia em detectar precocemente novos tumores<sup>9</sup>(B).

Um estudo randomizado, realizado em 434 pacientes que tiveram câncer de mama, foi interrompido por um risco inaceitavelmente alto de novos episódios em mulheres recebendo TH (HR=3,5; IC95%=1,5-8,1), recomendando-se sua descontinuação<sup>8</sup>(A).

Entretanto, outro estudo clínico não verificou aumento na recorrência de câncer de mama com TH numa média de seguimento de 4,1 anos (HR=0,82; IC95%=0,35-1,9)<sup>10</sup>(A).

Vários estudos têm mostrado que a progesterona isolada também reduz a intensidade e o número de fogachos. Um estudo placebo-controlado foi conduzido nas instituições *Southwest Oncology Group* (SWOG) em 286 pacientes com câncer de mama que concluíram o tratamento cirúrgico e quimioterápico com, no

mínimo, quatro meses de uso de tamoxifeno. As mesmas foram randomizadas recebendo placebo, 20 ou 40 mg de acetato de megestrol, por três meses. Considerou-se como sucesso no tratamento a redução dos fogachos maior que 75% em relação aos níveis basais, o que foi obtido principalmente pela menor dose de progesterona, quando comparada com a dose maior e placebo (65 versus 48 versus 14%,  $p < 0,0001$ ), sendo a dose de 20 mg considerada dose preferencial<sup>11</sup>(A). Apesar da ausência de dados relativos à recorrência de câncer de mama, ainda existe a preocupação em relação ao uso de progestógenos nesse grupo de mulheres.

Pouco se conhece sobre os efeitos sistêmicos da terapia hormonal nas pacientes com história de câncer de mama. Devido à influência hormonal no câncer de mama, o uso do estrogênio isolado ou associado à progesterona são contraindicados nessas mulheres<sup>8</sup>(A).

## Tibolona

A tibolona é um composto sintético com fracas ações estrogênica, progestogênica e androgênica. A relação entre o uso de tibolona e o risco de câncer de mama não está estabelecida. Um estudo observacional sugeriu uma associação entre tibolona e câncer de mama menor que a observada com TH<sup>12</sup>(B). Porém, um largo estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado (Estudo Liberate), foi realizado para avaliar a segurança e a eficácia da tibolona em mulheres com sintomas vasomotores e história de câncer de mama, mostrando que, após 3,1 anos de seguimento, 15,2% das mulheres em uso da tibolona tiveram recorrência comparando-se com 10,7% do placebo (HR = 1,40; IC95% = 1,14-1,70;  $p = 0,001$ ). A tibolona não foi diferente do placebo com relação à segurança de outros resultados, como mortalidade, eventos cardiovasculares ou cânceres ginecológicos; porém, os sintomas vasomotores e a densidade mineral óssea melhoraram significativamente com a tibolona<sup>13</sup>(A).

## Antidepressivos

Estudos clínicos placebo-controlados têm sugerido que os agentes da família dos inibidores seletivos de recaptação da serotonina (SSRI, do inglês *selective serotonin reuptake inhibitor*) e os inibidores de recaptação de serotonina e norepinefrina (SNRI, do inglês *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*) reduzem os fogachos entre 50 e 60%<sup>14</sup>(A).

Um estudo avaliou a eficácia de duas doses diferentes de venlafaxina (SNRI) (37,5 e 75 mg) em relação aos fogachos relatados e outros impactos nas pacientes com história de câncer de mama. A venlafaxina reduziu significativamente os calores

(37,5 e 75 mg), bem como a frequência e a severidade relatadas pela paciente (75 mg)<sup>15</sup>(A).

Um estudo duplo-cego placebo-controlado avaliou a resposta de 50 mg de sertralina (SSRI) no tratamento dos fogachos em mulheres no estágio precoce de câncer de mama, usando tamoxifeno. Nesse estudo, 62 mulheres foram randomizadas para receber, por seis semanas, sertralina, seguida por seis semanas de placebo, ou seis semanas de placebo seguidas por seis semanas de sertralina. Nenhuma apresentou resolução completa dos fogachos e não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de fogachos quando comparado aos níveis basais; porém, na análise cruzada, a sertralina foi significativamente mais efetiva no controle de fogachos em relação ao placebo ( $p = 0,03$ )<sup>16</sup>(A).

Um estudo randomizado duplo-cego comparou a venlafaxina com a clonidina no tratamento de fogachos em mulheres com câncer de mama. Sessenta pacientes com ondas de calor foram randomizadas para uso por oito semanas de venlafaxina ou clonidina, seguidas de duas semanas sem medicação. Houve uma redução média de 49% dos fogachos para as usuárias de venlafaxina e 55% para as de clonidina, mostrando-se que ambas são igualmente – mas moderadamente – efetivas na redução dos fogachos. Verificou-se, ainda, que os efeitos colaterais foram a principal razão para a descontinuação das drogas, ocorrendo mais frequentemente com a venlafaxina<sup>17</sup>(A). Uma importante contribuição desse estudo é que a venlafaxina, considerada um inibidor de recaptação da serotonina e noradrenalina (SNRI), interfere de forma menos intensa no metabolismo do tamoxifeno quando comparado aos SSRI, já que reduz apenas lentamente os níveis plasmáticos de endoxifeno, um metabólito ativo do tamoxifeno.

## Gabapentina e clonidina

A gabapentina é um análogo do ácido gama-aminobutírico, usado no tratamento de epilepsia, dor neurogênica e enxaqueca. É utilizada, também, para tratamento dos sintomas vasomotores no climatério, embora seu mecanismo de ação seja desconhecido<sup>18</sup>(A).

Mulheres portadoras de câncer de mama, com dois ou mais episódios de fogachos/dia, foram randomizadas, sendo utilizado placebo, gabapentina 300 ou 900 mg divididos em três tomadas diárias por oito semanas. A porcentagem de redução da intensidade dos fogachos entre o início do tratamento e após quatro e oito semanas foi, respectivamente, de 21% (IC95% = 12 a 30) e 15% (IC = 1 a 29) no grupo placebo; 33% (IC = 23 a 43) e 31% (IC = 16 a 46) no grupo que utilizou 300 mg de gabapentina; e 49% (IC = 42 a 56) e 46% (IC = 34 a 58) no grupo que usou 900 mg de gabapentina, com diferença estatisticamente significativa

( $p=0,0001$  na quarta semana e  $p=0,007$  na oitava semana)<sup>19</sup>(A). O efeito adverso mais referido foi cansaço, particularmente nos primeiros dias de utilização do medicamento.

Um estudo recente foi realizado com 197 mulheres no climatério, com idade entre 45 e 65 anos, tendo, no mínimo, 14 episódios de fogachos/semana; as mesmas foram randomizadas a receber 300mg de gabapentina ou placebo, três vezes por dia durante quatro semanas. Os escores de fogachos reduziram em quatro semanas 51% (IC95%=43-58%) no grupo da gabapentina comparado com 26% (IC95%=18-35%) no placebo, demonstrado que 900 mg diários de gabapentina é um tratamento efetivo e bem tolerado para fogachos<sup>20</sup>(A).

A clonidina é uma droga alfa-adrenérgica de ação central, originalmente desenvolvida para tratamento da hipertensão arterial e está sendo atualmente empregada no tratamento dos fogachos em pacientes com contraindicação para terapia hormonal. O sucesso do tratamento parece ser bem limitado<sup>18</sup>(A). O exato mecanismo de ação da clonidina no alívio dos sintomas vasomotores é desconhecido, mas acredita-se que esteja relacionado à sua habilidade em reduzir a reatividade vascular<sup>21</sup>(B).

Goldenberg et al. avaliaram, em estudo randomizado placebo-controlado e duplo-cego, a efetividade da clonidina em mulheres com câncer de mama e usuárias de tamoxifeno, com sintomas vasomotores. Foi utilizado 0,1 mg/dia de clonidina ou placebo por oito semanas e observou-se uma redução na frequência de fogachos maior no grupo da clonidina do que no grupo placebo (38% comparado com 24%)<sup>22</sup>(A).

## Isoflavonas

Estudos clínicos têm mostrado que uma dieta rica em fitoestrogênios está associada a aumento da qualidade de vida e melhora significativa do quadro clínico da síndrome climatérica, observado pelo índice de Kuppermann. Por outro lado, alguns estudos podem não demonstrar um efeito clínico, especialmente com respeito aos fogachos<sup>23</sup>(A).

Um estudo randomizado placebo-controlado foi conduzido em mulheres após a menopausa, com sintomas moderados, que foram previamente tratadas no estágio inicial de câncer de mama e que estavam em uso de tamoxifeno. O estudo foi realizado com 500 mL de um preparado contendo 90 mg de isoflavonas ou um placebo e as participantes preencheram um diário de número e intensidade de fogachos com 4 e 12 semanas. Não se verificou diferença significativa entre as duas bebidas, porém ambas levaram a uma redução significativa dos fogachos<sup>24</sup>(A).

A Cimicifuga racemosa também é utilizada para o tratamento da sintomatologia vasomotora. Embora pequenos estudos

individuais randomizados controlados, de curto prazo, sugiram benefícios, outros não confirmam essa eficácia. Acredita-se que ela tenha múltiplos mecanismos de ação, inclusive propriedades fitoestrogênicas, o que causou interesse no uso em pacientes com tumores hormônio-sensíveis.

Hernández Muñoz e Pluchino estudaram dois grupos de pacientes mastectomizadas com tumores malignos de mama receptor-estrogênico positivos e com queixas de fogachos. Ambos os grupos foram acompanhados por um ano, sendo que 90 pacientes receberam tamoxifeno na dose de 20 mg/dia e extratos de Cimicifuga racemosa (CR) na dose de 20 mg/dia, enquanto 46 receberam apenas tamoxifeno na mesma dosagem. Naquelas mulheres que ingeriram ambas as substâncias, ocorreu uma frequência de sintomas vasomotores de 24,4%, de forma semelhante ao início do tratamento, e 46,7% apresentaram-se livres da queixa. Do grupo que utilizou apenas tamoxifeno, 73,9% ainda apresentavam os mesmos sintomas ao final do período de observação<sup>25</sup>(A).

Pockaj et al. realizaram um estudo randomizado placebo-controlado com 132 mulheres, das quais 116 completaram o estudo. Todas tinham história de câncer de mama ou de risco para doença e se recusavam a tomar estrogênio, devido ao risco. As participantes foram randomizadas a receberem, durante quatro semanas, tratamento medicamentoso ou placebo. O tratamento consistiu de 40 mg diários de extrato da raiz da Cimicifuga racemosa padronizada para 1 mg de glicosídeos triterpênicos. Não houve diferença significativa no escore da Escala Climatérica de Greene quanto aos dois grupos<sup>26</sup>(A).

## Considerações finais

Em mulheres com história de câncer de mama tratado, a prevalência de sintomas vasomotores é maior do que nas mulheres saudáveis, e os fogachos geralmente ocorrem em uma idade mais jovem. As opções de tratamento, no entanto, são limitadas, visto que a terapia hormonal está contraindicada nessas mulheres. Os antidepressivos reduzem moderadamente os fogachos, com especial destaque para a venlafaxina, que interfere com menor intensidade no metabolismo do tamoxifeno.

A clonidina apresentou alguma melhora nos sintomas, enquanto a gabapentina tem sido estudada com resultados satisfatórios.

As isoflavonas apresentaram estudos conflitantes, porém, na maioria dos casos, os resultados não mostraram diferença significativa entre placebo e isoflavonas. Assim como estas, a CR apresentou resultados divergentes na literatura.

## Leituras suplementares

- Bordeleau L, Pritchard K, Goodwin P, Loprinzi C. Therapeutic options for the management of hot flashes in breast cancer survivors: an evidence-based review. *Clin Ther*. 2007;29(2):230-41.
- Mom CH, Buijs C, Willemse PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flushes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006;57(1):63-77.
- Hickey M, Saunders CM, Stuckey BG. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach. *Lancet Oncol*. 2005;6(9):687-95.
- Cella D, Fallowfield LJ. Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(2):167-80.
- Hickey M, Saunders C, Partridge A, Santoro N, Joffe H, Stearns V. Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1671-80.
- Batur P, Blixen CE, Moore HCF, Thacker HL, Xu M. Menopausal hormone therapy (HT) in patients with breast cancer. *Maturitas*. 2006;53(2):123-32.
- Duijts SF, Oldenburg HS, van Beurden M, Aaronson NK. Cognitive behavioral therapy and physical exercise for climacteric symptoms in breast cancer patients experiencing treatment-induced menopause: design of a multicenter trial. *BMC Womens Health*. 2009;9:15.
- Holmberg L, Anderson H. Habits steering data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453-5.
- Chiarelli AM, Kirsh VA, Klar NS, Shumak R, Jong R, Fishell E, et al. Influence of patterns of hormone replacement therapy use and mammographic density on breast cancer detection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(10):1856-62.
- von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(7):533-5.
- Goodwin JW, Green SJ, Moinpour CM, Bearden JD 3rd, Giguere JK, Jiang CS, et al. Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer: Southwest Oncology Group Study 9626. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1650-6.
- Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362 (9382): 419-27.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart J, Kubista E, von Shoultz B, Sisoni P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):135-46.
- Stearns V. Serotonergic agents as an alternative to hormonal therapy for the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Treat Endocrinol*. 2006;5(2):83-7.
- Carpenter JS, Storniolo 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.
- 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.
- Buijs C, Mom CH, Willemse PHB, Marika Boezen H, Maurer JM, Wymenga AN, et al. Venlafaxine versus clonidine for the treatment of hot flashes in breast cancer patients: a double-blind, randomized cross-over study. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115(3):573-80.
- Albertazzi P. A review of non-hormonal options for the relief of menopausal symptoms. *TreatEndocrinol*. 2006;5(2):101-13.
- Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, Zhao H, Hickok JT, Pajon E, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9488):818-24.
- Butt DA, Lock M, Lewis JE, Ross S, Moineddin R. Gabapentin for the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause*. 2008;15(2):310-8.
- Loprinzi CL, Stearns V, Barton D. Centrally active nonhormonal hot flashes therapies. *Am J Med*. 2005;118 Suppl 12B:118-23.
- Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Veeder MH, Miser AW, Mailliard JA, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol*. 1994;12(1):155-8.
- Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, Tscherne G, Reuss F, Cross HS, et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril*. 2007;87(6):1243-9.
- Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, et al. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1449-55.
- Hernández Muñoz G, Pluchino S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer. *Maturitas*. 2003;44 Suppl 1: S59-65.
- Pockaj BA, Gallagher JG, Loprinzi CL, Stella PJ, Barton DL, Sloan JA, et al. Phase III double-blind, randomized, placebo-controlled crossover trial of black cohosh in the management of hot flashes: NCCTG Trial N01CC1. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2836-41.