

Novas estratégias no manejo dos sintomas climatéricos da paciente com câncer de mama



Iris Rabinovich
Universidade Federal do Paraná

- Alta prevalência de sintomas climatéricos em mulheres com câncer de mama
- Incidência de sintomas varia entre 79 a 95% .
- Maior prevalencia de sintomas climatéricos nas mulheres tratadas por câncer de mama em relação às mulheres que não tiveram a doença.

Davis SR, e cols, Menopause, 2014

Tamoxifen:

- Fogachos 80%
- Fogachos intensos 30%

Day R, et al, JCO , 1999

- Até 25% de descontinuidade do tamoxifen

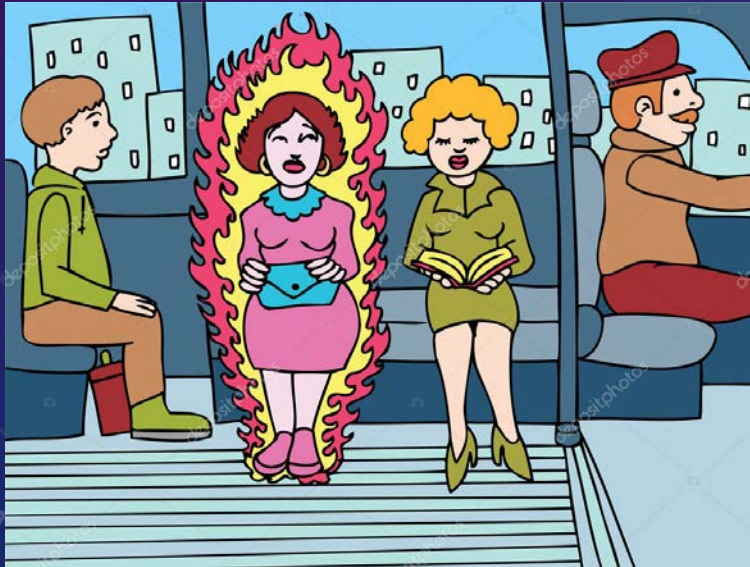
Partridge A et al, J Natl Cancer Inst, 2001

Fogachos



Síndrome Genitourinária (Atrofia Vaginal)

FOGACHOS



Mudança De Estilo De Vida



- Evitar agentes desencadeadores de fogachos: comida picante e stress
- Perda de peso
- Atividade física



Mudança De Estilo De Vida

- Suspende tabagismo
- Evitar consumo álcool
- Acupuntura
- Terapia cognitiva comportamental: relaxamento, diminuição de stress



Santen, R, The Journal of Endocrinology and Metabolism, agosto 2017

Tratamento farmacológico

- ❖ Fluoxetina 20mg
- ❖ Paroxetina : 10mg- 25mg
- ❖ Venlafaxina: 37.5mg- 150mg
- ❖ Desvenlafaxina: 50-100mg
- ❖ Citalopram: 20mg
- ❖ Escitalopram: 10mg-20mg
- ❖ Gabapentina: 900mg
- ❖ Pregabalina: 75mg-150mg
- ❖ Clonidina 0,1mg- 0,15mg

Inibidores CYP2D6

- Inibidores de alta potencia: Paroxetina e Fluoxetina
- Inibição fraca a moderada: Citalopram
- Baixa potencia: Venlafaxina, Desvenlafaxina, escitalopram, gabapentina, pregabalina

Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes

Systematic Review and Meta-analysis

Heidi D. Nelson, MD, MPH

Kimberly K. Vesco, MD

Elizabeth Haney, MD

Rongwei Fu, PhD

Anne Nedrow, MD

Jill Miller, MD

Christina Nicolaidis, MD, MPH

Miranda Walker, BA

Linda Humphrey, MD, MPH

Context Concern regarding the adverse effects of estrogen and other hormones for treating menopausal symptoms has led to demand for other options; however, the efficacy and adverse effects of nonhormonal therapies are unclear.

Objective To assess the efficacy and adverse effects of nonhormonal therapies for menopausal hot flashes by reviewing published randomized controlled trials.





Data Sources MEDLINE (1966-October 2005), PsycINFO (1974-October 2005), and the Cochrane Controlled Clinical Trials Register Database (1966-October 2005) were searched for relevant trials that provided data on treatment of menopausal hot flashes using 1 or more nonhormonal therapies.

Study Selection All English-language, published, randomized, double-blind, placebo-controlled trials of oral nonhormonal therapies for treating hot flashes in menopausal women measuring and reporting hot flash frequency or severity outcomes.



HOT FLASHES ARE THE MOST

Estudos randomizados duplo-cego, placebo controlados,
Tratamentos não hormonais para fogachos

JAMA, maio 2006

Steams et al, 2003	165	Paroxetina CR, 12.5 mg/d Paroxetina CR, 25 mg/d	 Redução da frequência (p = 0.01); com ambas doses
Steams et al, 2005	151	Paroxetina, 10 mg/d Paroxetina, 20 mg/d	 Redução frequência (50%- 51% vs 16%, p< 0.001)
Evans et al 2005	80	Venlafaxina XR, 75 mg/d	Nenhuma diferença em frequência or intensidade
Loprinzi et al, 2000	221	Venlafaxina XR, 37.5 mg/d Venlafaxina XR , 75 mg/d Venlafaxina XR , 150 mg/d	 Redução frequência (30%-58% vs 19%, P<0.001, com todas as doses) > efeito 75 e 150mg/d;
Suvanto-Luukkonen et al, 2005	150	Fluoxetina, 20 mg/d aumenta p 30mg/dia no 6º mês Citalopram, 20 mg/d aumenta p 30 mg/d no 6º mês	 Redução de frequência (50%vs 58%-64% das mulheres , p<.001);

GABAPENTINA

Guttuso et al, 2003	59	Gabapentina, 300 mg 3x ao dia (900mgdia)	12sem	 Redução frequencia (45% vs 29%, p= 0.02) e do escore fogachos (54% vs 31%, p =0.01)
Pandya et al, 2005	420	Gabapentina, 100 mg 3xdia (300mg/dia) Gabapentina, 300 mg 3xdia (900mg/dia)	8 sem	 Redução da frequencia (44% vs 15%, P<0.001) e severidade (46% vs 15%, P<0.001) para gabapentina (900mg/d) Nenhuma diferença na dose de 300 mg/d



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer (Review)

Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, Vera C

2010

- Terapias farmacológicas: 10 estudos randomizados controlados (placebo ou grupo controle não medicado):
- Terapias não farmacológicas (alternativas): 6 estudos

Terapias Farmacológicas	Terapias Não Farmacológicas
Clonidina: 2 estudos	Homeopatia: 2 Estudos
Gabapentina: 1 estudo	Terapia Relaxamento: 2 estudos
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina ou de Serotonina-Norepinefrina: 6 estudos	Acupuntura: 1 estudo
Vitamina E: 1 estudo	Terapia Magnética: 1 estudo

- Terapias farmacológicas: 10 estudos randomizados controlados (placebo ou grupo controle não medicado):
- Terapias não farmacológicas (alternativas): 6 estudos

Terapias Farmacológicas	Terapias Não Farmacológicas
Clonidina: 2 estudos	Homeopatia: 2 Estudos
Gabapentina: 1 estudo 	Terapia Relaxamento: 2 estudos
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina ou de Serotonina-Norepinefrina: 6 estudos	Acupuntura: 1 estudo
Vitamina E: 1 estudo	Terapia Magnética: 1 estudo

Clonidina

Goldberg et al, 1994	89	Transdérmica	4 semanas	Redução de frequência (17%) e intensidade (26%) de fogachos ($p=0.04$)
			8 semanas	Redução de frequência ($p < 0.0001$) e intensidade ($p = 0.0006$)
Pandya et al, 2000	163	Via oral	8 semanas	Redução da frequência dos fogachos (14%) $p= 0.006$ e redução do score de intensidade (19%) $p=0.006$

Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e de noradrenalina

Loprinzi et al, 2000	191	Venlafaxina	37,5mg, 75mg, 150mg	Diminuição da frequência dos fogachos nos três grupos (11%; 27%, 38%) e do score de intensidade (10%, 34%, 34%) $p < 0.001$
Carpenter et al, 2007a	31	Venlafaxina	37,5mg	Diminuição da frequência (22%) e da intensidade (13%) $p < 0.001$
Carpenter et al, 2007b	15	Venlafaxina	75mg	Diminuição da frequência (27%) $p = 0.013$ e da intensidade (22%) $p < 0.001$

Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e de Noradrenalina

Loprinzi et al, 2002	68	Fluoxetina	20mg	Diminuição da frequência dos fogachos (19%), $p = 0.01$ e da intensidade (24%), $p=0.02$
Stearns et al, 2005	107	Paroxetina	10mg	Diminuição da frequência (27.0%), $p = 0.0006$ e da intensidade (31.9%), $p = 0.0008$
			20mg	Diminuição da frequência (25.2%), $p = 0.002$, e da intensidade (27.6%), $p < 0.001$

Gabapentina

Pandya, 2005	347 pacientes	900mg/dia	Redução de frequência dos fogachos (-2.1; 95% CI -2.95- -1.23) Redução Score intensidade: (-4.88; 95% CI -7.23- -2.53)
		300mg/dia	Não teve resultado significativo: Frequência dos fogachos (-0.8; 95% CI - 1.7- 0.1) Score intensidade: (-1.79; 95% CI -4.38- 0.80)

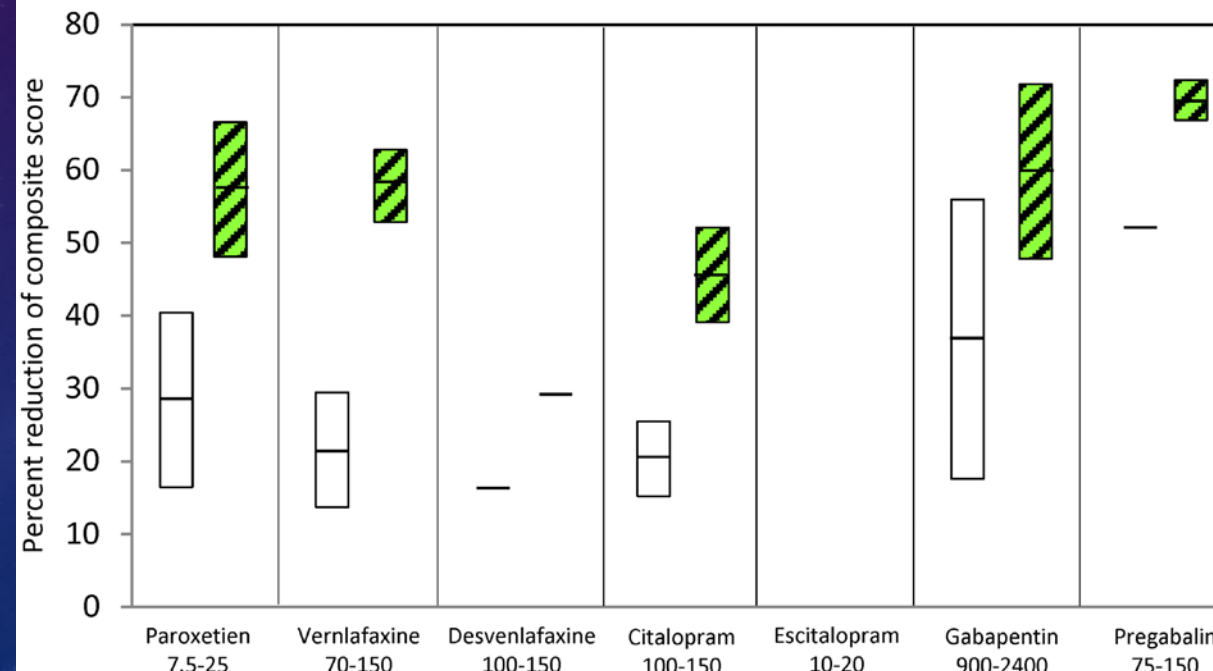
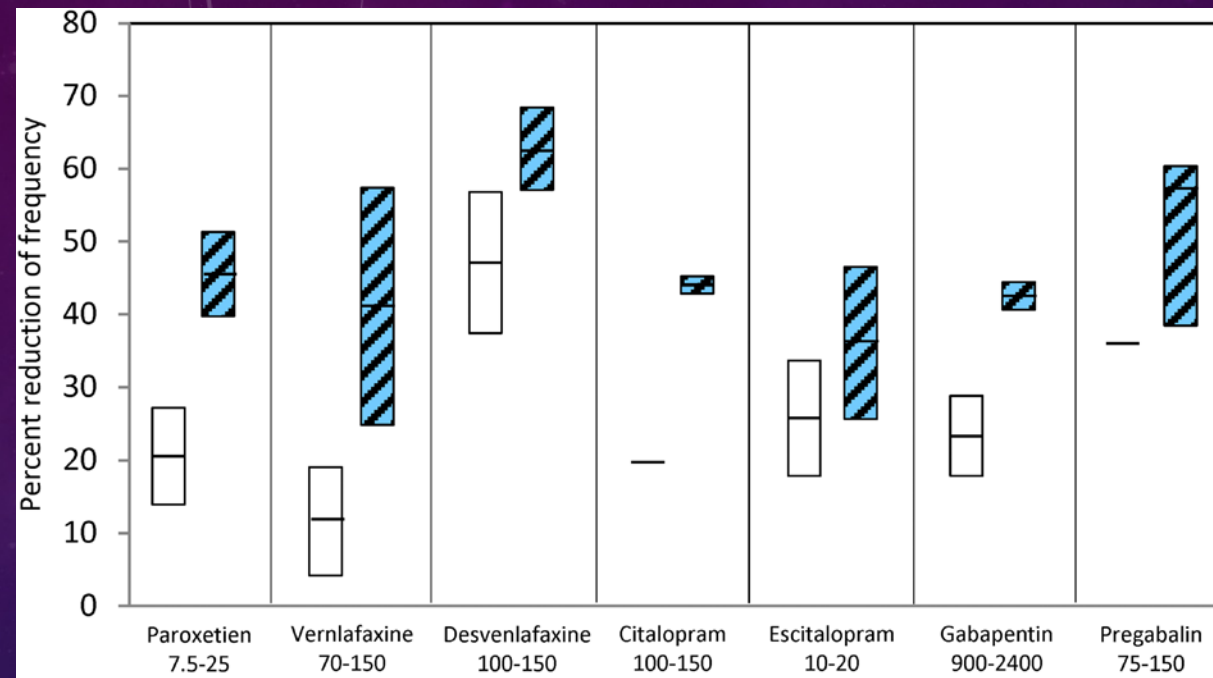
Limitações

- Os estudos não compararam as terapias entre si;
- Os estudos apresentam curto periodo de duração: máximo de 12 semanas;
- Escassez de dados sobre os efeitos colaterais
- Altos índices de perda de follow-up: 3% até 40%
- Falta de padronização nos métodos/escalas de avaliação dos fogachos

Conclusões

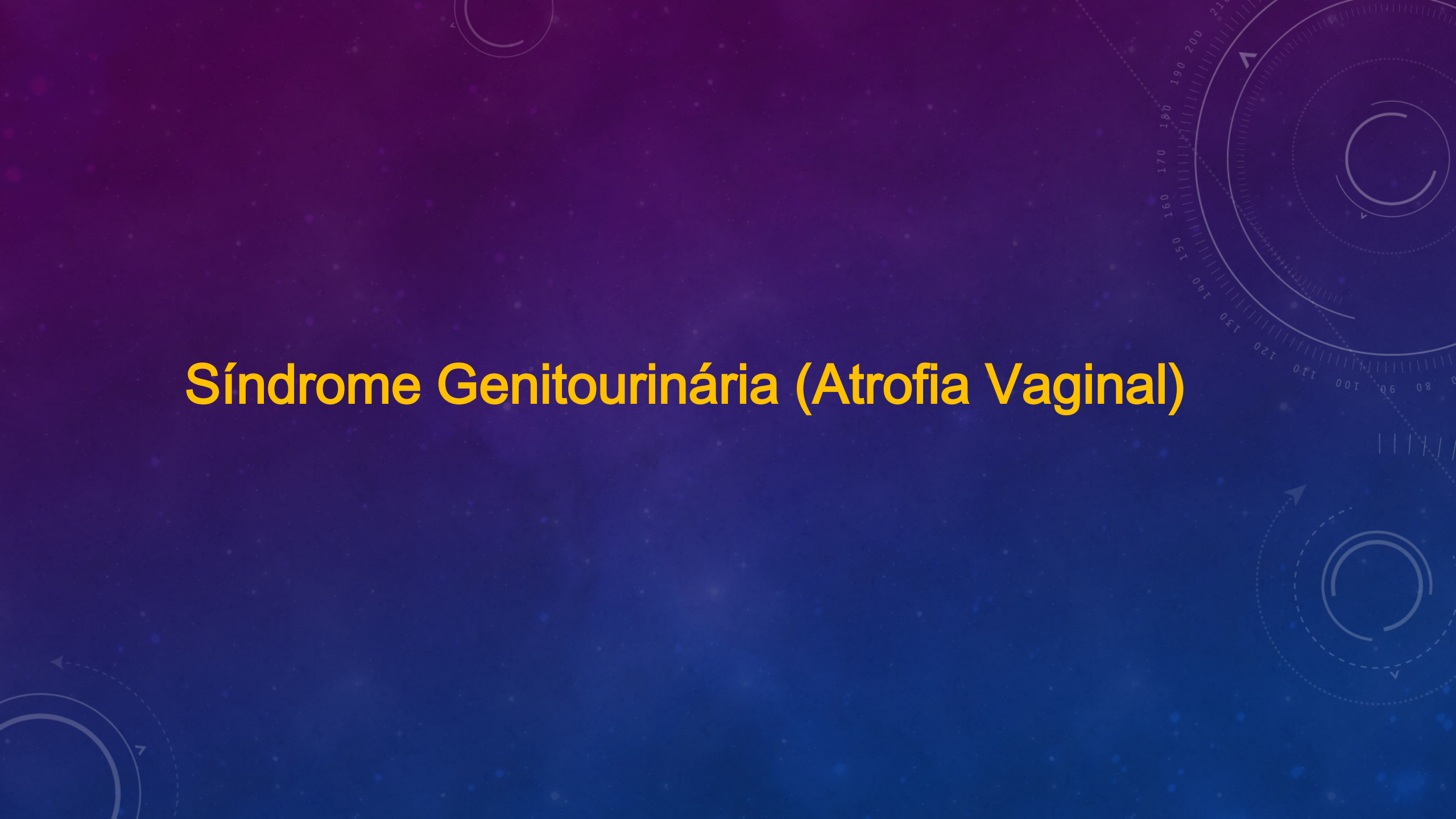
Mostraram efeitos leves a moderados na redução de fogachos em pacientes com histórico de câncer de mama:

- Clonidina
- Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina e da Recaptação de Serotonina-Noradrenalina
- Gabapentina
- Terapias de relaxamento



Santen, R, The Journal of Endocrinology and Metabolism, agosto 2017

Síndrome Genitourinária (Atrofia Vaginal)



Síndrome Genitourinária (Atrofia Vaginal)

- **Primeira linha:**
- Uso de hidratantes vaginais não hormonais
- Lubrificantes
- Mudança de estilo de vida

Síndrome Genitourinária (Atrofia Vaginal)

Segunda linha:

Estrogênio vaginal baixa dose:

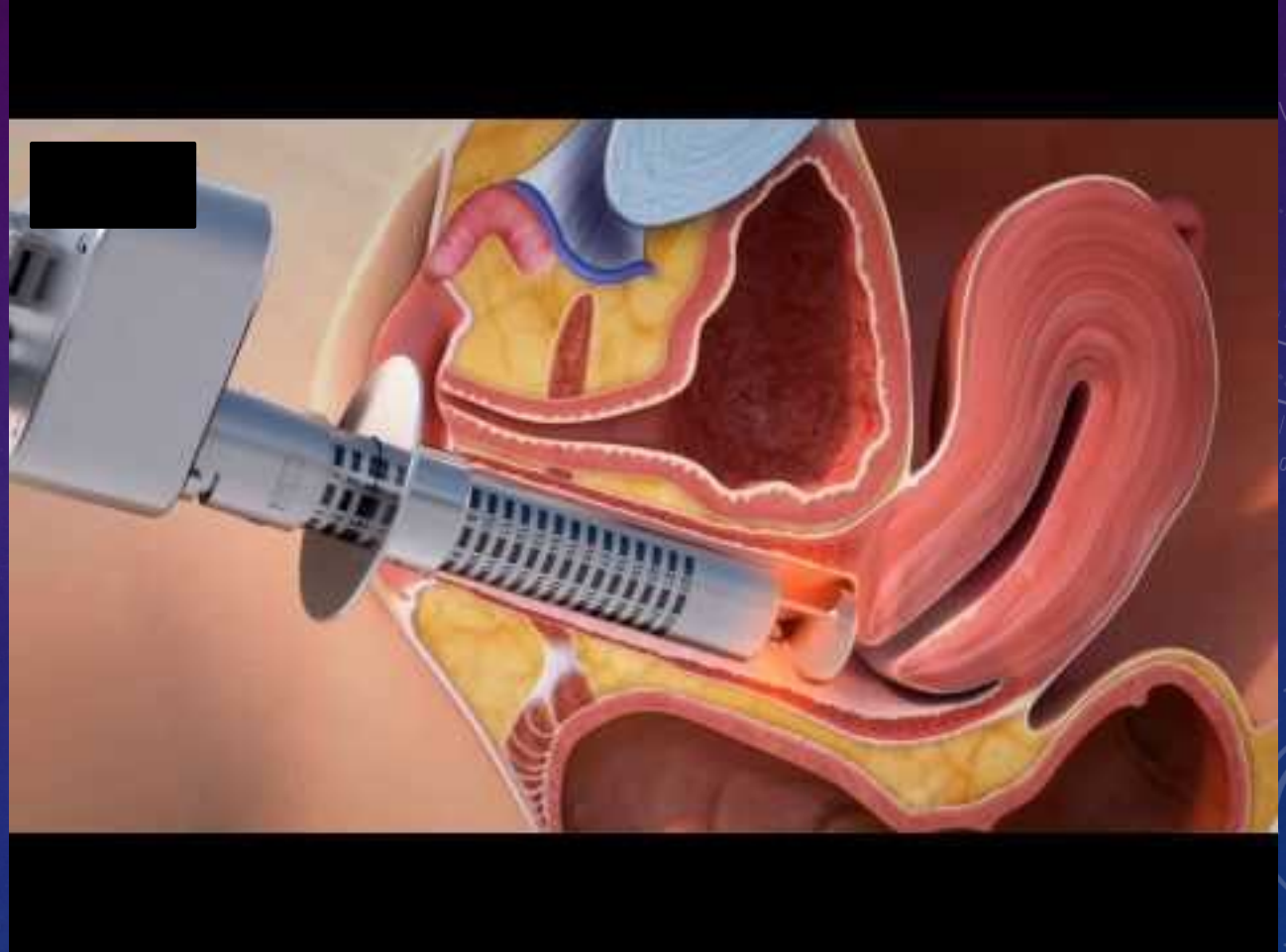
- Estriol ou Promestrieno
- Pacientes que não estejam em uso de inibidor de aromatase
- Baixo risco de recorrência

Síndrome Genitourinária (Atrofia Vaginal)

Terapias em investigação- Câncer de mama:

- Ospemifeno
- DHEA vaginal
- Testosterona tópica /vaginal
- Laser

LASER



Menopause. 25(6):657–662, JUN 2018

DOI: 10.1097/GME.0000000000001053, , PMID: 29286986

Issn Print: 1072-3714

Publication Date: 2018/06/01

 Share

 Print

Fractional microablative CO: a retrospective study2: a retrospective study laser in breast cancer survivors affected by iatrogenic vulvovaginal atrophy after failure of nonestrogenic local treatments: a retrospective study

Tiziana Pagano; Pasquale De Rosa; Roberta Vallone; Francesco Schettini; Grazia Arpino; Mario Giuliano; Rossella Lauria; Irene De Santo; Alessandro Conforti; Alessandra Gallo; Giovanni Nazzaro; Sabino De Placido; Mariavittoria Locci; Giuseppe De Placido

- 82 pacientes com câncer de mama que não responderam ao tratamento tópico não-hormonal
- Escala visual analógica (EVA) antes e após 3 sessões de laser CO2

Sensibilidade na relação sexual ($p < 0.001$)

Secura vaginal ($p < 0.001$)


Coceira, ardência, queimação ($p < 0.001$)

Dispareunia e disuria ($p < 0.001$)

Fractional CO₂ laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors

Authors

[Authors and affiliations](#)

Annalisa Pieralli , Maria Grazia Fallani, Angelamaria Becorpi, Claudia Bianchi, Serena Corioni, Manuela Longinotti, Zelinda Tredici, Secondo Guaschino

- ❖ 50 pacientes
- ❖ *Gloria Bachmann's Vaginal Health Index (VHI) score*: Avaliar atrofia vulvovaginal
- ❖ Escala visual analógica: intensidade da dispareunia

- ❖ 3 sessões laser CO2: Melhora significativa da dispareunia
- ❖ VHI score: significativamente maior apos 30 días do tratamento. ($p < 0.0001$)
- ❖ 76% das pacientes sentiram-se satisfeitas ou muito satisfeitas
- ❖ 52% pacientes permaneceram satisfeitas apos 11 meses de uso

Menopause. 24(3):316–319, MAR 2017

DOI: 10.1097/GME.0000000000000761, , PMID: 28231079

Issn Print: 1072-3714

Publication Date: 2017/03/01

 Share

 Print

Vaginal erbium laser as second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause: a pilot study in breast cancer survivors

Marco Gambacciani; Marco Levancini

Erbium Laser Crystal Yttrium-aluminum-garnet (XS Fotona Smooth™, Fotona, Ljubljana, Slovenia)

- ❖ 43 pacientes câncer de mama
- ❖ 3 aplicações de laser com intervalo de 30 dias
- ❖ Escala visual analógica (EVA)
- ❖ Score objetivo de Índice de Saúde Vaginal (VHIS)

Secura vaginal:

- ❖ EVA Basal: $8.5 \pm 1\text{cm}$
- ❖ Após a terceira aplicação: $4,4 \pm 1.2\text{ cm}$ ($p < 0.01$ x basal)
- ❖ 12 meses após o tratamento: $5.5 \pm 1.5\text{ cm}$ ($p < 0.01$ x basal)
- ❖ 18 meses após o tratamento: $7.7 \pm 1.8\text{cm}$ (NS)

Dispareunia:

- ❖ EVA basal: $7.5 \pm 1.5\text{cm}$,
- ❖ Após a terceira aplicação : $4.2 \pm 0.9\text{cm}$ ($P < 0.01$ x basal)
- ❖ 12 meses após o tratamento: $5.1 \pm 1.8\text{cm}$ ($P < 0.01$ x basal)
- ❖ 18 meses após o tratamento: $6.5 \pm 1.8\text{cm}$ (NS)
- ❖ Nenhum efeito adverso foi registrado no estudo

Fractional Laser Treatment of Vulvovaginal Atrophy and U.S. Food and Drug Administration Clearance Position Statement

Several media outlets have described fractional carbon dioxide (CO₂) laser as “approved” or “cleared” by the U.S. Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of vulvovaginal atrophy (<http://www.medicaldaily.com/fda-approves-mona-lisa-touch-laser-vaginal-dryness-caused-vaginal-atrophy-313184>, <http://www.realself.com/question/seattle-wa-the-monalisa-touch-and-work>, and <http://blogs.webmd.com/womens-health/2015/07/how-to-treat-vaginal-dryness-in-menopause.html>). The purpose of this Position Statement is to advise obstetrician–gynecologists and patients that this technology is, in fact, neither approved nor cleared by the FDA for the specific indication of treating vulvovaginal atrophy.

Under its 510(k) process, the FDA has cleared a fractional CO₂ laser (DEKA SmartXide² CO₂ laser) for the indications of “incision, excision, ablation, vaporization, and coagulation of body soft tissues in medical specialties, including aesthetic (dermatology and plastic surgery), podiatry, otolaryngology (ENT), gynaecology, neurosurgery, orthopaedics, general and thoracic surgery (including open and endoscopic), dental and oral surgery and genitourinary surgery”¹. In addition, another

laser system (Cynosure Inc., RevLite Q-Switched Nd: YAG Laser System) has been cleared by the FDA for incision, excision, ablation, vaporization of soft tissue for general dermatology, and dermatologic and general surgical procedures for coagulation and hemostasis ². It is important to note that although there are a number of indications enumerated for this technology, the specific indication for the treatment of vulvovaginal atrophy is not listed.

Preliminary observational data have shown some potential benefits with the use of this technology in treating patients with vulvovaginal atrophy ³⁻⁵. However, these observational trials do not evaluate the use of concomitant treatments, and they lack long-term follow-up (trials assessed follow-up at 12 weeks). No randomized trials or comparative effectiveness studies have been published (www.medscape.com/viewarticle/846960). Although initial data indicate potential utility, additional data clearly are needed to further assess the efficacy and safety of this procedure in treating vulvovaginal atrophy, particularly for long-term benefit.

Obstetrician–gynecologists should be cognizant of the evidence regarding innovative practices, and should be wary of adopting new or innovative approaches on the basis of promotions or marketing ⁶. It is critical that patients are provided with accurate information regarding the efficacy and safety of treatment options, particularly when considering emerging technology. One component of this information is an accurate description of the FDA's clearance or approval terminology. Obstetrician–gynecologists have an ethical responsibility to provide accurate and current information to patients in order for them to be fully engaged in the informed decision-making process.

CONCLUSÕES:

- Mudança de estilo de vida
- Inibidores da Recaptação de Serotonina / Inibidores da Recaptação de Serotonina/Noradrenalina
- Gabapentina
- Hidratantes vaginais não hormonais e Lubrificantes
- Ponderar uso de estrogênios vaginais de baixa dose e baixa potência

Obrigada

