

## Artigos de Revisão

# Sintomas vasomotores em doentes submetidos a tratamento hormonal

André Quinta, Jorge Cabral Ribeiro, Américo Ribeiro dos Santos

Serviço de Urologia - Hospital de São Marcos - Braga

## Resumo

Os sintomas vasomotores são um efeito lateral frequente do bloqueio hormonal, capazes de produzir grande desconforto ao doente e que podem persistir durante anos com frequência e intensidade inalteradas.

Como os sintomas vasomotores e o seu impacto são por vezes difíceis de quantificar, a utilização de escalas (frequência x severidade) pode ajudar a objectivar o impacto na qualidade de vida dos doentes e assim orientar a decisão de tratamento.

Existem várias alternativas para o tratamento dos sintomas vasomotores desde simples medidas dietéticas, terapêuticas comportamentais e tratamento farmacológico, devendo ser individualizadas e ajustadas a cada doente.

Realizamos uma pequena revisão sobre o tema com foco nas várias alternativas terapêuticas.

**Palavras chave:** sintomas vasomotores, bloqueio hormonal, estrogénios, acetato de megestrol, acetato de ciproterona, acetato de medroxiprogesterona, venlafaxina.

## Abstract

Hot flushes are a frequent side effect of castration therapy, capable of producing great distress to the patient and can persist with unchanged frequency and intensity for years after castration.

They can change the patient's ability to maintain the usual daily and social activities leading to progressive isolation, sleep disturbances, decrease in cognitive functions and depression.

As these symptoms and their impact are difficult to quantify, the use of hot flushes scores (frequency x severity) or scales can give an objective idea of prejudice in patients quality of life helping in the therapeutic decision.

Several treatment alternatives to manage hot flushes are available but they must be individualised and adjusted to the individual patient. They range from simple dietary and behavioural changes to pharmacologic therapy.

We perform a short review on hot flushes with focus on the treatment options available.

**Key words:** hot flushes, castration therapy, estrogens, megestrol acetate, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate, venlafaxine.

### Correspondência:

André Quinta  
Serviço de Urologia  
Hospital São Marcos  
Apartado 2242  
4701-965 BRAGA  
E-mail:  
andremquinta@gmail.com

## Introdução

Desde os trabalhos pioneiros de Huggins e Hodges no século passado, ao demonstrarem os efeitos dos androgénios na próstata, que o bloqueio hormonal é a terapêutica de primeira linha no carcinoma da próstata avançado. Tal bloqueio hormonal, pode ser conseguido através de orquidectomia bilateral (castração cirúrgica) ou de agonistas da hormona libertadora da hormona luteinizante com ou sem utilização de antiandrogénio (castração médica).

Enquanto inicialmente o bloqueio hormonal era uma medida terapêutica aplicada em estadios avançados, têm-se verificado indicações cada vez mais precoces para esta terapêutica (utilização crescente como tratamento adjuvante em doentes de alto risco e utilização em doentes mais jovens), o que tem suscitado maior atenção para os seus efeitos laterais.

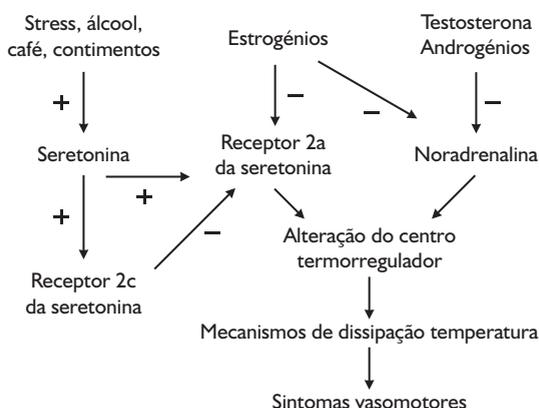
De entre os potenciais efeitos laterais do bloqueio hormonal, podemos destacar: anemia, alterações do perfil lipídico, alterações cognitivas/depressão, disfunção erétil/diminuição da libido, fadiga, osteoporose, ganho ponderal e sintomas vasomotores, entre outros<sup>1E</sup>.

Os sintomas vasomotores (SVM) (também conhecidos como afrontamentos, ondas de calor, calores ou fogachos) são descritos como uma sensação súbita de calor na face, pescoço e peito, que se pode acompanhar de eritema, palpitações e sudorese e que geralmente dura alguns minutos.

## Epidemiologia

Os sintomas vasomotores são um efeito lateral frequente do bloqueio hormonal, capazes de produzir

**Quadro I - Modelo proposto para patogenia dos SVM**



grande desconforto ao doente e que, ao contrário do que inicialmente se pensava, podem persistir durante anos com frequência e intensidade inalteradas.

Entre 50 a 70% dos homens submetidos a castração cirúrgica, e cerca de 80% dos doentes sob castração médica, referem SVM. Cerca de um terço destes doentes referem grande desconforto com impacto na qualidade de vida<sup>2,3</sup>. No estudo de Karling et al<sup>4</sup>, 68% dos doentes sob castração médica ou cirúrgica referiam SVM, que persistiam com intensidade inalterada em 48% e 40% aos 5 e 8 anos de tratamento, respectivamente.

## Patofisiologia

A patofisiologia dos afrontamentos é complexa e não está completamente esclarecida.

Atendendo a que os SVM são geralmente sistémicos, pensa-se que o seu aparecimento resulta de alterações nos centros termorreguladores, localizados na porção anterior do hipotálamo. De entre os neurotransmissores e hormonas envolvidos neste processo destacam-se a norepinefrina, o estrogénio, a testosterona, a serotonina e as endorfinas<sup>5</sup>.

Os SVM parecem ser resultado de um estímulo externo (por ex. alteração da temperatura ambiente) que condiciona alterações imediatas nas hormonas e neurotransmissores.

No modelo proposto por Shanafelt et al<sup>6</sup>, a supressão de estrogénio conduz a uma diminuição nos níveis de endorfinas e catecolestrogénio, culminando num aumento da libertação hipotalâmica de norepinefrina e de serotonina. Estes por sua vez, reduzem o limiar de actuação no núcleo termorregulador, permitindo a activação dos mecanismos de perda de calor quando se verificam pequenas variações da temperatura corporal.

De salientar no entanto que, nos homens sujeitos a bloqueio hormonal, ainda não se sabe se os calores estão relacionados com a diminuição das concentrações de testosterona, com o aumento das concentrações de estrogénios, ou com ambos<sup>7</sup>.

## Tratamento

Embora os SVM sejam muito frequentes e a sua existência deva ser questionada, a forma como os doentes os encaram é variável e subjectiva. Na planificação de um tratamento importa pois a tentativa de objectivar individualmente a gravidade e impacto que têm na quali-

**Quadro 2 - Escala "Moyad" para determinação da frequência e severidade dos SVM**

Severidade	Score	Duração	Observações
ligeiro	1	< 1min	Calor, desconforto ligeiro, sem sudorese
moderado	2	< 5min	Calor por todo o corpo, sudorese, remoção roupa
severo	3	> 5min	Sensação escaldão, alteração das actividades (sono, trabalho), sudorese intensa

Soma diária / semanal dos episódios

dade de vida. Esta quantificação através de escalas (frequência x gravidade) é fundamental para determinar a eficácia dos tratamentos a realizar, uma vez que os vários estudos randomizados sobre SVM apontam para um efeito placebo na ordem dos 20-30%<sup>8</sup>.

A administração de Estrogénios foi durante muitos anos uma forma terapêutica para o carcinoma da próstata avançado. Esta terapêutica condicionava menor incidência e intensidade de SVM (em apenas um terço dos doentes<sup>7,9</sup>). No entanto, foi durante um longo período, abandonada devido à alta incidência de efeitos laterais graves tais como fenómenos tromboembólicos, ginecomastia dolorosa, retenção hídrica e sobretudo aumento significativo da mortalidade cardiovascular. Vários estudos demonstraram que a eficácia desta terapêutica está relacionada com a dosagem, assim como os seus efeitos laterais<sup>10</sup>. Também se sabe que a administração parentérica não tem o efeito metabólico da primeira passagem dos estrogénios no fígado responsável por alterações dos factores de coagulação, nomeadamente o factor VII<sup>11</sup>.

Recentemente têm sido utilizados estrogénios orais em baixas doses (DES 1mg id) ou por via transdérmica, com reduções de 80-90% nos SVM e sem se verificarem os efeitos laterais referidos.

Gerber et al<sup>12</sup> compararam dois grupos de doentes submetidos a tratamento com estrogénios transdérmicos (duas vezes por semana com doses de 0,05mg e 0,1mg), tendo verificado que os níveis de estrona circulantes são menores do que quando a administração se faz por via oral e concluíram que este facto, aliado à menor concentração de estrogénios que se aplica de forma transdérmica, poderiam ajudar a minimizar os efeitos laterais. A verdade é que Atala et al<sup>13</sup> realizaram um estudo com 1mg de dietilestilbestrol -DES- (1 id, per os) e apresentaram resultados semelhantes ao estudo de Gerber et al<sup>11</sup>, quer em termos de eficácia como de

efeitos laterais (sensibilidade mamária e ginecomastia). De salientar que em ambos os estudos não se registaram fenómenos tromboembólicos.

O Acetato de Megesterol é uma progesterona sintética que, tal como os estrogénios, estimula a produção de endorfinas no hipotálamo. Tem sido utilizado com melhoria de 80-90% nos SVM, e os seus efeitos laterais mais frequentes são náuseas e alterações do apetite.

Corroborando os resultados prévios, Loprinzi et al<sup>14</sup> trataram doentes com 20mg de acetato de megesterol (2 id) tendo registado uma redução de 85% nos SVM e que o alívio dos sintomas durava várias semanas após o fim do tratamento.

O Acetato de Ciproterona é um anti-androgénio esteróide com acção progestativa, com uma eficácia semelhante ao DES e ao acetato de megesterol no tratamento dos SVM<sup>15</sup>.

A sua eficácia e efeitos laterais estão relacionados com a dosagem. Com doses de 50 a 100mg por dia, os efeitos laterais mais comuns são fadiga, ginecomastia e raramente galactorreia; com doses superiores a 300mg por dia pode registar-se hepatotoxicidade (a função hepática deve ser vigiada e o tratamento descontinuado se houver sinal de disfunção hepática).

O Acetato de Medroxiprogesterona é outro progestativo já extensamente aplicado em mulheres menopáusicas, que foi recentemente aplicado com bons resultados em doentes sob bloqueio androgénico.

Langenstroer et al<sup>16</sup> administraram 150 a 400mg de acetato de medroxiprogesterona semanalmente por via intramuscular e obtiveram redução dos SVM em 91% dos doentes tratados, com resolução completa em metade deles; não se verificaram diferenças de resultados entre as duas dosagens. Além de ser um tratamento parentérico, apresenta efeitos laterais como a retenção salina e hídrica, com inerente aumento do peso e agravamento de insuficiência cardíaca congestiva<sup>17</sup>.

Os Inibidores Selectivos da Recaptação de Serotonina têm-se mostrado uma das mais promissoras classes de medicamentos para o tratamento não-hormonal dos SVM.

Quella et al<sup>18</sup> realizaram um estudo usando baixas doses de Venlafaxina, 25mg por dia. Verificaram uma redução de cerca de 50% na frequência e na severidade dos SVM. Loprinzi et al<sup>19</sup> usando doses superiores de Venlafaxina (37,5mg, 75mg, 150mg) mostraram reduções nas escalas de SVM de 37%, 61% e 61%, respectivamente; registaram como efeitos laterais, boca seca, diminuição do apetite, náuseas e obstipação. No entanto, verificaram uma melhoria da qualidade de vida estatisticamente significativa.

**Quadro 3 – Terapêutica dos sintomas vasomotores****Tratamento farmacológico**

## – Hormonais

- Acetato de ciproterona
  - 50-300mg id
- Acetato de megesterol
  - 20-40mg 2id
- Acetato de medroxiprogesterona
  - 150mg IM semanal
- Estrogénios
  - Transdérmicos: 0,05-0,1mg, 2 x semana
  - Oraís: 1mg id

## – Antidepressivos

- Venlafaxina
  - 37,5-75mg id
- Fluoxetina, Paroxetina

## –Clonidina

## –Gabapentina

**Tratamentos alternativos**

## – Medidas de evicção

- Evitar alimentos/situações desencadeantes
  - Álcool, café, alimentos condimentados
  - Ambientes quentes e confinados

## – Terapêutica comportamental

- Respiração pausada
- Medidas de relaxamento

## – Acupuntura

## – Suplementos alimentares

- Vitamina E
- Soja
- Fitoestrogénios

Outros fármacos desta classe, como a Paroxetina e a Fluoxetina, também foram avaliados no alívio dos SVM em mulheres na menopausa, tendo-se verificado uma redução da sua frequência de 67% e 50%, respectivamente<sup>6</sup>.

A Gabapentina é um análogo do ácido g-aminobutírico (GABA) usado para tratar uma série de distúrbios neurológicos, incluindo a epilepsia e a dor neuropática. Alguns estudos têm demonstrado a sua eficácia na redução dos SVM em homens com carcinoma da próstata submetidos a bloqueio hormonal.

Loprinzi et al<sup>20</sup>, verificaram uma redução na frequência e nas escalas SVM de 66% e 77%, respectivamente, em mulheres na menopausa tratadas durante 4 semanas com gabapentina. Neste trabalho, os autores também sugeriram que este fármaco poderá ter um efeito aditivo em relação à Venlafaxina, uma vez que as mulheres que tomavam estes dois fármacos apresentaram reduções ainda maiores.

Actualmente, estão a decorrer estudos randomizados para aferir o real valor da gabapentina no tratamento dos SVM.

A Clonidina é um agonista dos receptores  $\alpha_2$  hipotálamicos e periféricos. A actividade inibitória pré-sináptica destes receptores reduz a libertação de norepinefrina a nível hipotálamico. A clonidina reduz a vasodilatação e estabiliza a circulação periférica.

Estudos randomizados revelaram que este fármaco apresenta uma eficácia ligeiramente superior ao placebo no tratamento dos SVM<sup>21</sup>. Alguns estudos referem uma menor eficácia da administração transdérmica em rela-

ção à administração oral<sup>22</sup>. Outros estudos referem eficácias semelhantes mas, salientam que a administração transdérmica provoca frequentemente erupções cutâneas<sup>23</sup>.

**Tratamentos Alternativos**

Atitudes comportamentais como a prática de exercício físico, a exposição ao frio e a evicção de situações que despoletam o episódio (stress, ambientes confinados e quentes, alimentos condimentados, café, álcool, etc.) podem auxiliar na diminuição do número e severidade dos episódios de SVM<sup>6,24</sup>.

Com base em vários relatos de alívio dos SVM com extractos de **Soja**, foram conduzidos vários estudos para avaliar o benefício potencial da soja no tratamento dos mesmos. Os resultados foram contraditórios e a incidência de queixas gastrointestinais elevada, não nos permitindo atribuir uma indicação clara do seu uso no tratamento das ondas de calor<sup>7,25</sup>.

Os estudos até agora realizados com a Vitamina E e outros antioxidantes, não apresentaram diferenças significativas no alívio dos SVM em relação ao placebo<sup>26</sup>. No entanto, têm um papel importante na promoção da saúde geral do doente e na diminuição de outros efeitos laterais da hormonoterapia (osteoporose, etc).

A propósito da Acupuntura, Hammer et al<sup>27</sup>, realizaram um pequeno estudo, não randomizado, em homens com carcinoma da próstata submetidos a bloqueio hormonal, que revelou uma redução dos SVM da ordem

dos 70% às dez semanas de tratamento, e de 50% aos três meses. Estes mesmos autores levantaram a hipótese de a acção da acupunctura se dever ao aumento da actividade das b-endorfinas hipotalâmicas.

## Conclusão

Os doentes com carcinoma da próstata submetidos a bloqueio hormonal devem ser questionados sobre a ocorrência dos SVM. Nos casos em que há queixas, o seu impacto na qualidade de vida deve ser avaliado e quantificado (escalas) e o tratamento deve ser individualizado.

Assim, em doentes com sintomas ligeiros, será lícito um programa de tratamento com base em medidas nutricionais e comportamentais associadas a um polivitamínico contendo vitamina E ou acupunctura, contribuindo de forma importante na promoção da saúde geral do doente assim como uma melhoria da sintomatologia.

Em face de sintomatologia moderada a severa, com prejuízo significativo da qualidade de vida, os tratamentos hormonais com acetato de ciproterona (1°), acetato de megesterol ou acetato de medroxiprogesterona, podem melhorar a maioria das situações. Em caso de fálência ou sintomas depressivos associados, a utilização de antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina, em especial a Venlafaxina, torna-se a terapêutica de escolha.

## Bibliografia

- Moyad MA. Promoting general health during androgen deprivation therapy (ADT): a rapid 10-step view for your patients. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2005; 23; 56-64
- Bucholz NP, Mattarelli G, Bucholz MM. Post-orchidectomy hot flashes. *Eur Urol* 1994; 26; 120-122
- Lanfrey P, Mottet N, Dagues F, et al. Hot flashes and hormonal treatment of prostate cancer. *Prog Urol* 1996; 6; 17-22
- Karling P, Hammar M, Varenhorst E. Prevalence and duration of hot flashes after surgical or medical castration in men with prostatic carcinoma. *J Urol* 1994; 152; 1170
- Thompson CA, Shanafelt TD, Loprinzi CL. Andropause: symptom management for prostate cancer patients treated with hormonal ablation. *The Oncologist* 2003; 8; 474-87
- Shanafelt TD, Debra LB, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002; 77; 1207-18
- Stearns V, Ullmer L, Lopez J, et al. Hot flashes – Review. *Lancet* 2002; 360; 1851-61
- Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, et al. Methodologic lessons learned from hot flush studies. *J Clin Oncol* 2001; 19; 4280-90
- Spetz AC, Hammar M, Limdberg B, et al. Prospective evaluation of hot flashes during treatment with parenteral estrogen or complete androgen ablation for metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2001; 166; 517-20
- Kouriefs C, Georgiou M, Ravi R. Hot flashes and prostate cancer: pathogenesis and treatment – Review. *BJU Int* 2002; 89; 379-83
- Ockrim JL, Lalani EN, Laniado ME, et al. Transdermal estradiol therapy for advanced prostate cancer – forward to the past? *J Urol* 2003; 169; 1735-37
- Gerber GS, Zagaja GP, Ray PS, Ruktalis DB. Transdermal estrogen in the treatment of hot flashes in men with prostate cancer. *Urol* 2000; 55; 97-101
- Atala A, Amin M, Harty JI. Diethylstilbestrol in treatment of postorchietomy vasomotor symptoms and its relationship with serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone. *Urol* 1992; 39; 108-110
- Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al. Megesterol acetate for the prevention of hot flashes. *N Eng J Med* 1994; 331; 347-52
- Ronzoni G, Giovanni L, Menchinelli P, Meneschincheri M. Therapy of vasomotor syndrome in the treatment of advanced prostatic cancer: apropos of 37 cases. *Arch Ital Urol Androl*; 1998; 70; 37-40
- Langenstroer P, Kramer B, Cutting B. Parenteral medroxyprogesterone for the management of luteinizing hormone releasing hormone induced hot flashes in men with advanced prostate cancer. *J Urol* 2005; 174; 642-5
- Holzbeierlein JM. Managing complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Urol Clin N Am* 2006; 33; 181-90
- Quella SK, Loprinzi CL, Sloan J, et al. Pilot evaluation of venlafaxine for the treatment of hot flashes in men undergoing androgen ablation therapy for prostate cancer. *J Urol* 1999; 162; 98-102
- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized control trial. *Lancet* 2000; 356; 2059-63
- Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, et al. Pilot evaluation of gabapentine for treating hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002; 77; 1159-63
- Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifene-induced hot flashes. *Ann Intern Med* 2000; 132; 788-93
- Loprinzi CL, Goldberg RM, O'Fallon JR, et al. Transdermal clonidine for ameliorating post-orchietomy hot flashes. *J Urol* 1994; 151; 634-36
- Parra RO, Gregory JG. Treatment of post-orchidectomy hot flashes with transdermal administration of clonidine. *J Urol* 1990; 143; 753

- 24 Ivarsson T, Spetz AC, Hammar M. Physical exercise and vasomotor symptoms in postmenopausal women, *Maturitas* 1998; 29; 139-46
- 25 Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J Nutr* 2001; 131; 3095-3108
- 26 Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16; 495-500
- 27 Hammar M, Frisk J, Grimås O, et al. Acupuncture treatment of vasomotor symptoms in men with prostatic carcinoma: a pilot study. *J Urol* 1999; 161; 853-56