

Manejo dos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama

Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer

Alexandre de Almeida Barra^{1,3}
 Annamaria Massahud Rodrigues dos Santos²
 Cristovão Pinheiro de Barros²
 Daniel Sad Silveira³
 Débora Balabram³
 Karina Fereira Soares³
 Silmara Teixeira Alves Trota³

Palavras-chave

Neoplasias da mama
 Climatério
 Fogachos

Keywords

Breast neoplasms
 Climacteric
 Hot flashes

Resumo

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente nas mulheres, inclusive na pós-menopausa. O tratamento hormonal e quimioterápico dessa doença pode induzir o aparecimento de sintomas vasomotores, atrofia urogenital, alteração da função sexual e instalação da menopausa precocemente, os quais merecem avaliação e controle. O tratamento dos sintomas climatéricos em pacientes sobreviventes do câncer de mama tem grande relevância clínica, pois, em razão do aumento da incidência e dos avanços na abordagem terapêutica, o número de mulheres que sobrevivem ao câncer de mama e experimentam sintomas climatéricos tem aumentado. Objetivou-se identificar na literatura evidências recentes acerca das opções terapêuticas na redução dos sintomas climatéricos. Dessa forma, foi realizada uma revisão na literatura por meio de consulta nas principais bases de dados, priorizando artigos mais recentes e com maior nível de evidência. Os estudos randomizados controlados sobre o uso de fitoterápicos, acupuntura e ioga no tratamento de fogachos em pacientes com câncer de mama são limitados, tanto nas opções de tratamento e tempo de seguimento quanto na comprovação científica de sua eficácia. Abordando os tratamentos farmacológicos, vários inibidores da recaptção de serotonina (paroxetina, fluoxetina e citalopram) e inibidores da recaptção de serotonina e adrenalina (venlafaxina e desvenlafaxina) têm sido mais eficazes que o placebo na redução dos sintomas vasomotores em estudos a curto prazo em mulheres com câncer de mama. A avaliação dos sintomas e seu impacto na qualidade de vida, além do desejo da paciente, são determinantes na escolha do tratamento. Independentemente do tipo de tratamento indicado, as modificações de estilo de vida devem ser recomendadas.

Abstract

Breast cancer is the most commonly diagnosed malignancy in women, including after menopause. The hormonal and chemotherapeutic treatment of this disease can induce the appearance of vasomotor symptoms, urogenital atrophy, abnormal sexual function and installation of early menopause that require evaluation and control. The treatment of climacteric symptoms in breast cancer survivors is of great clinical relevance, once the number of women experiencing menopausal symptoms has increased because of the high incidence of breast cancer and advances in therapeutic approach. The purpose is to identify recent evidence in the literature on the therapeutic options in reducing these menopausal symptoms. Thus, a literature review through consultation was held in the main databases, prioritizing newer and higher level of evidence items. Randomized controlled trials on the use of herbals, acupuncture and yoga in the treatment of hot flashes in patients with breast cancer are limited, such as treatment options, follow-up time and the scientific evidence of its effectiveness. Addressing the pharmacological treatments, several serotonin reuptake inhibitors (paroxetine, fluoxetine and citalopram) and reuptake inhibitors of serotonin and adrenaline (venlafaxine and desvenlafaxine) have been more effective than placebo in reducing vasomotor symptoms in short-term studies in women with breast cancer. The evaluation of symptoms and their impact on quality of life, beyond the desire of the patient, are determinant in the choice of treatment. Regardless of the type of treatment indicated, changes in lifestyle should be recommended.

¹Professor Adjunto de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Ouro Preto (UFOP) – Ouro Preto (MG), Brasil.

²Mastologista do IPSEMG – Belo Horizonte (MG), Brasil.

³Residente do Serviço de Mastologia do Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais (IPSEMG) – Belo Horizonte (MG), Brasil.

Endereço para correspondência: Alexandre de Almeida Barra – Rua Padre Marinho, 49, sala 405 – Santa Efigênia – CEP: 30140040 – Belo Horizonte (MG), Brasil – E-mail: barraalexandre@hotmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres no Brasil. A doença é mais comum na pós-menopausa, período em que em torno de 70 a 80% das pacientes têm tumores positivos para receptores de hormônios; portanto, moduladores seletivos de receptores de estrogênio e inibidores de aromatase são utilizados em seu tratamento. O tamoxifeno, um SERM (modulador seletivo de receptor de estrogênio), por exemplo, provoca fogachos em até 50% das usuárias. Por outro lado, em pacientes jovens, o tratamento adjuvante, em especial a quimioterapia, pode induzir sintomas climatéricos¹ (A).

As mulheres que recebem sistemicamente tratamento do câncer de mama apresentam uma significativa redução na qualidade de vida em decorrência dos sintomas vasomotores, que se manifestam em razão de mudanças hormonais. Sintomas, como ondas de calor, sudorese noturna e diurna, fadiga, irritabilidade e distúrbios do sono, podem comprometer, em diferentes graus, o bem-estar e a capacidade de realização das atividades diárias das mulheres. A terapia hormonal é contraindicada após o diagnóstico de câncer de mama, uma vez que está associada ao aumento das chances de recidiva da doença² (B).

O objetivo desta revisão foi rever a literatura a respeito do manejo dos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama, dando ênfase aos fogachos e à atrofia vaginal.

Métodos

Trata-se de uma revisão da literatura, na qual foram consultadas as bases de dados do MEDLINE/PubMed, LILACS e SciELO. Realizou-se a busca por artigos nos idiomas inglês, português e espanhol, classificados de acordo com seu nível e grau de recomendação. As palavras-chave “breastcancer”, “climacteric”, “hot flashes” e “vaginalatrophy” foram combinadas entre si como estratégia de busca em cada base de dados. Ao final, 25 artigos foram selecionados por tratarem de estudos clássicos ou mais recentes, nos últimos 10 anos, com maior nível de evidência ou por serem consensos de sociedades médicas e apresentarem valor teórico relevante para a elaboração do texto.

Atrofia vaginal

Os sintomas associados à atrofia do epitélio urogenital estão entre os mais comuns no climatério. São importantes preditores do bem-estar sexual da mulher. Poucos estudos placebo-controlados relatando métodos utilizados no tratamento desse sintoma em pacientes com câncer de mama estão disponíveis na literatura.

A maior parte deles envolve o uso de terapias hormonais, as quais são contraindicadas nessas pacientes² (B).

Um estudo recente demonstrou que o uso de estradiol vaginal (Vagifem[®]) levou a um aumento dos níveis séricos de estradiol dosado após 2, 4 e 12 semanas em pacientes usuárias de aromatase e, portanto, este seria contraindicado nesses casos² (B).

Em uma revisão sistemática, na qual foram incluídos 16 estudos, foi demonstrado que o promestrieno, um análogo sintético de estrogênio de uso tópico, foi eficaz no tratamento das afecções atroficas genitais femininas decorrentes do hipoestrogenismo e poderia ser usado com segurança nas pacientes com câncer de mama em razão da absorção sistêmica desprezível³ (B).

Foi conduzido um estudo clínico no qual foi utilizado um gel de testosterona em diferentes posologias (300 e 150 µg) na vagina de pacientes com câncer de mama usando inibidores de aromatase e queixas vaginais. A hipótese era de que, uma vez que as pacientes estavam fazendo uso da aromatase, não haveria conversão da testosterona em estradiol. As duas concentrações diminuíram os sintomas associados ao climatério, no entanto houve elevação do nível sérico de testosterona em algumas pacientes. A possibilidade de que a testosterona aumente a chance de recidiva do câncer de mama é motivo de controvérsias⁴ (B).

Considerando o potencial efeito nocivo de preparações contendo hormônios em mulheres tratadas por câncer de mama, medicamentos sem hormônio foram também estudados. Foi realizado um estudo randomizado no estilo *crossover* no qual compararam um umidificante vaginal contendo policarbofil (Replens[®]) com um gel de placebo. Ambos os grupos de pacientes apresentaram melhora do ressecamento vaginal (62 e 64%, respectivamente) e da dispareunia (41 e 60%), no entanto não houve diferença entre o policarbofil e o placebo, e os autores concluíram que o umidificante vaginal contendo policarbofil pode ser uma opção terapêutica⁵ (A).

Para avaliar a eficácia de tratamentos não hormonais e comportamentais nos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama, foi conduzido um ensaio randomizado no qual um grupo de 72 mulheres foi acompanhado por uma enfermeira especializada e tratado de acordo com os sintomas climatéricos durante um período de 4 meses. Por meio da aplicação de questionários específicos, foi observada melhora significativa nos sintomas da menopausa ($p=0,0004$) e na função sexual ($p=0,04$) nas pacientes que receberam a intervenção, embora sem modificação na medida global de qualidade de vida⁶ (B).

Terapias não medicamentosas são também indicadas no tratamento da atrofia genital. A Sociedade Canadense de Obstetras e Ginecologistas (*Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* – SOGC) recomenda atividade sexual coital regular

para melhorar a circulação sanguínea local e evitar produtos que possam irritar a mucosa (talcos, detergentes, etc.)⁷ (B).

Fogachos

Os sintomas vasomotores afetam até 75% das mulheres na perimenopausa e representam a principal queixa que leva à procura por tratamento, pelo importante impacto nas atividades diárias, sejam profissionais, sociais e até cognitivas. A maioria das mulheres com tumores de mama que tenham receptores hormonais (estrogênio e/ou progesterona) positivos será tratada com antiestrogênicos (tamoxifeno ou inibidores de aromatase), o que pode causar ou agravar as ondas de calor. Em mulheres mais jovens, a quimioterapia pode levar, precocemente, à disfunção ovariana, temporária ou permanente, e provocar sintomas vasomotores. A incidência média das ondas de calor em mulheres tratadas com um agente antiestrogênico, como o tamoxifeno, é de 60 a 70%.

A decisão de tratar os sintomas vasomotores vai depender da gravidade, do impacto nas atividades diárias e das escolhas da paciente. Os fogachos geralmente causam um impacto negativo na qualidade de vida, e medir essa qualidade, por meio de métodos específicos, pode facilitar a escolha do melhor tratamento⁸ (B).

Em razão da contraindicação da terapia hormonal nas pacientes com diagnóstico de câncer de mama, surgem alternativas, como medicamentos não hormonais (clonidina, inibidores seletivos de recaptção da serotonina, inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina, gabapentina), fitoterápicos (derivados da soja - isoflavona, erva-de-são-cristóvão), acupuntura, ioga e alterações no estilo de vida, para o tratamento dos fogachos.

Tratamentos não farmacológicos ou fitoterápicos

Os dados clínicos disponíveis na literatura sobre tratamentos não farmacológicos são limitados tanto nas opções de tratamento quanto na comprovação científica de sua eficácia. As poucas publicações (estudos randomizados controlados) são sobre intervenções comportamentais, acupuntura e ioga no tratamento de fogachos em pacientes com câncer de mama^{9,10} (A).

Os estudos sobre acupuntura têm apresentado resultados variados. Um estudo randomizado controlado, avaliando 33 pacientes, após 12 semanas de intervenção, sugeriu que a acupuntura é superior ao placebo (IC95% 0,3–0,64, $p=0,04$) para tratar ondas de calor¹⁰ (A). Pacientes submetidas à cirurgia axilar devem evitar a prática da acupuntura no braço homolateral ao do câncer.

Um recente estudo-piloto investigou o uso da hipnose para reduzir as ondas de calor em 16 mulheres sobreviventes do câncer de mama. Cada paciente recebeu 4 sessões semanais de hipnose e também foram instruídas a realizar auto-hipnose. Foi observada uma diminuição de 59% nas ondas de calor diárias, com impacto positivo na qualidade de vida em geral. Esse estudo sugere que a hipnose pode ser um tratamento não farmacológico eficaz para as ondas de calor¹¹ (B).

A prática de ioga é um caminho para quem deseja melhorar o corpo, a mente e o dia a dia. Para isso, trabalha-se postura, controle da respiração e meditação. Dessa forma, tem sido largamente utilizada para melhora da saúde e cura de doenças. Não se conhece o mecanismo exato que explique como a ioga ajuda em diferentes estados de doença, mas acredita-se que existam caminhos neuro-hormonais com um efeito seletivo em cada tipo de doença. Alguns estudos têm sugerido o efeito benéfico da ioga no controle dos fogachos, porém ainda não há evidência suficiente para comprová-lo¹² (B).

Após a divulgação dos dados do *Women's Health Initiative* (WHI), houve muito interesse e procura pelos hormônios naturais, com a falácia de que, por serem naturais, não ofereceriam qualquer risco à saúde da mulher. Essa crença levou à prescrição de maneira indiscriminada desses compostos, sem levar em conta a eficácia e os riscos associados à medicação. As isoflavonas são fitoestrogênios encontrados normalmente na soja e possuem afinidade com receptor de estrogênio, podendo exercer efeitos agonistas e antagonistas. Essas substâncias apresentam um efeito um pouco superior aos placebos no combate aos fogachos e ainda não se conhece a ação delas no epitélio mamário. Revisões sistemáticas utilizando fitoestrogênios falharam em mostrar alívio dos sintomas menopáusicos. Seus efeitos são mais antiestrogênicos que estrogênicos, e sua atividade hormonal cerca de 500 a 2.000 vezes inferior à do estradiol. Os estudos que avaliaram o uso dessas substâncias em portadoras de câncer de mama acompanharam as pacientes por no máximo 12 meses, sendo a maioria do seguimento inferior a 6 meses. Não existem na atualidade dados que permitam um uso seguro dessas substâncias em pacientes com diagnóstico de câncer de mama. Um grande número de estudos tem sido realizado sobre tratamentos alternativos para sintomas vasomotores, mas, no geral, os dados publicados não suportam a eficácia nem a segurança no uso desses métodos¹³ (D).

Em um estudo recente, avaliando sintomas vasomotores, 351 mulheres na menopausa foram randomizadas para receber erva-de-são-cristóvão como monoterapia ou associada a outros fitoterápicos, derivados da soja e placebo. O uso dos fitoterápicos

não demonstrou benefício em comparação ao placebo em 3, 6 ou 12 meses após a intervenção ($p > 0,05$)¹⁴ (B).

Em pacientes com sintomas leves, doses elevadas de vitamina E (800 UI/dia) demonstraram eficácia limitada na redução das ondas de calor. Porém, a suplementação de vitamina E maior que 400 UI/dia foi associada a um possível aumento na mortalidade geral¹⁵ (B). O uso da vitamina E e/ou as modificações de estilo de vida podem ser apropriados para mulheres com sintomas leves ou moderados e que desejam evitar terapias farmacológicas⁸ (B).

Tratamento farmacológico

Antidepressivos

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e Inibidores da recaptação da noradrenalina e serotonina (IRNS) são amplamente utilizados e têm sido extensivamente testados no tratamento dos fogachos em mulheres tratadas por câncer de mama. Seu mecanismo de ação ainda não está elucidado, mas aparenta ser independente do efeito antidepressivo. Entre os efeitos colaterais, estão cefaleia, náuseas, hiporexia, distúrbios gastrointestinais e do sono, boca seca, ansiedade e agitação, e disfunção sexual. Tais eventos levam 10 a 20% das pacientes a descontinuar o tratamento⁸ (B). Vários ISRSs (paroxetina, fluoxetina e citalopram) e IRNSs (venlafaxina e desvenlafaxina) têm sido mais eficazes que o placebo na redução dos sintomas vasomotores em estudos a curto prazo (períodos de 4 a 6 semanas) em mulheres com câncer de mama¹⁶ (A). A duração ideal do tratamento é desconhecida. Recomenda-se que o uso desses medicamentos deva ser reduzido gradativamente para evitar a síndrome de descontinuação, que é um problema em potencial desses fármacos de curta duração. Em pacientes com câncer de mama, o uso da fluoxetina reduziu os fogachos na proporção de 50 *versus* 36% do placebo. Uma grande variedade de resultados foi observada nos estudos: 42% das pacientes mostrou melhora de sintomas em mais de 50%; 30% mostrou melhora em menos de 50%, e 27% mostrou piora dos sintomas¹⁷ (B). No entanto, a eficácia a longo prazo não foi demonstrada. Um estudo mostrou que em 9 meses de tratamento nem fluoxetina nem citalopram foram superiores ao placebo no controle dos sintomas vasomotores¹⁸ (B). O uso da paroxetina de liberação controlada mostrou redução dos fogachos, em frequência e em intensidade, em 62% das pacientes, com 12,5 mg/dia; e em 65%, com 25 mg/dia, contra 38% do placebo, em um período de 6 semanas¹⁹ (A). A sertralina é usada para fogachos, na população geral, em doses de 50 a 100 mg

ao dia, e os resultados de melhora de fogachos são variados. Em usuárias de tamoxifeno, o uso de 50 mg de sertralina foi superior ao placebo em reduzir as ondas de calor, mas não melhorou substancialmente a qualidade de vida das pacientes²⁰ (B). Os poucos estudos-piloto sobre o uso da mirtazapina (15 a 30 mg/dia) para combater as ondas de calor têm sido animadores, porém a tolerância a esse fármaco é um fator limitante importante tendo em vista que seus principais efeitos colaterais são ganho de peso e sonolência excessiva²¹ (A).

Um estudo placebo-controlado envolvendo 80 mulheres com câncer de mama (69% das quais estavam em uso de tamoxifeno) demonstrou que a venlafaxina foi mais eficaz que o placebo no tratamento de fogachos após 4 semanas de uso. Houve uma redução média dos sintomas em 37% das pacientes que tomaram 37,5 mg/dia, em 61% das que tomaram 75 mg/dia e 150 mg/dia (contra uma redução de 27% com placebo). Os principais efeitos colaterais (boca seca, hiporexia, náuseas e constipação intestinal) foram relacionados com doses mais altas, e concluiu-se que 75 mg foi a dose ideal. O uso de 75 mg de venlafaxina durante 12 semanas mostrou efeito benéfico significativo na redução dos sintomas vasomotores²² (B). Em pacientes com câncer de mama, um estudo-piloto evidenciou de forma preliminar que pacientes que não respondem ao uso da venlafaxina tendem responder ao citalopram. Os fogachos foram reduzidos em 53% após 4 semanas. O citalopram foi bem tolerado, e a maioria das pacientes, 86%, preferiu manter a nova medicação após não responderem à venlafaxina²³ (A). Outro estudo randomizado controlado sobre a ação do succinato de desvenlafaxina, o principal metabólito ativo da venlafaxina, demonstrou redução de 64% nas ondas de calor em 12 semanas de uso com a dose de 100 mg (contra 51% com placebo). A desvenlafaxina mostrou ação rápida e boa tolerabilidade¹⁶ (A).

Interações medicamentosas entre inibidores seletivos da recaptação da serotonina e inibidores da recaptação da noradrenalina e serotonina com tamoxifeno

Algumas medicações da classe dos ISRS/IRNSs podem interferir no processo de degradação do tamoxifeno em seu metabólito ativo, 4-hidroxi-N-desmetil tamoxifeno (endoxifeno), por meio da inibição da enzima 2D6 (CYP2D6) do citocromo P450.

Dados de pesquisa *in vitro* indicam que a fluoxetina e a paroxetina são potentes inibidores da enzima CYP2D6, enquanto a desvenlafaxina, a venlafaxina, a sertralina e o citalopram podem ter efeitos fracos (ou até não ter efeito). Apesar de as implicações clínicas dessa interação serem incertas, recomenda-se evitar o uso das medicações que têm o potente efeito de inibição em pacientes usuárias de tamoxifeno. Uma vez que o citalopram

e a venlafaxina apresentam baixo, ou nenhum, impacto na concentração de endoxifeno, ficam como alternativas para essas pacientes¹⁶ (D).

Gabapentina

A gabapentina é um ácido gama-aminobutírico atualmente usado no tratamento da epilepsia e da dor crônica em vários países. Existem poucos estudos comparando a eficácia da gabapentina nas ondas de calor com a dos ISRS/IRSN, mas as evidências sugerem que a gabapentina pode ser tão eficaz quanto, embora estudos comparando as duas classes ainda não tenham sido realizados. A gabapentina (900 mg/dia) se mostrou eficaz em reduzir as ondas de calor em pacientes com câncer de mama apresentando menopausa química e/ou cirúrgica. Em mulheres com câncer de mama (a maioria em uso de tamoxifeno), a gabapentina mostrou ação rápida e eficiência contra os fogachos (49 contra 21% do placebo). Além disso, a gabapentina mostrou menos efeitos colaterais (principalmente em relação à disfunção sexual), ausência da síndrome de descontinuação e de interações medicamentosas com o tamoxifeno e melhor tolerabilidade em comparação com os ISRS/IRSN²⁴ (A).

Clonidina

A clonidina é um agonista α -adrenérgico de ação central utilizado para o tratamento de hipertensão arterial, que reduz a reatividade vascular. Várias posologias e vias de administração (via oral e transdérmica) têm sido estudadas, e a clonidina mostra eficácia baixa a moderada no manejo dos sintomas vasomotores. Em um estudo prospectivo, 194 pacientes com

câncer de mama, usuárias de tamoxifeno, foram randomizadas para receber 0,1 mg/dia de clonidina por via oral ou placebo por 8 semanas. As pacientes que receberam clonidina apresentaram redução na frequência e intensidade dos fogachos e melhora da qualidade de vida comparado ao grupo que recebeu placebo. Os efeitos adversos são bastante comuns com uso da clonidina, principalmente boca seca, insônia e sonolência, o que leva à descontinuação do tratamento por boa parte das pacientes²⁵ (A).

Conclusão

A sobrevida das mulheres tratadas por câncer de mama tem aumentado significativamente, ao longo das últimas décadas, pelo diagnóstico precoce e melhora do tratamento adjuvante. Além de eficácia e segurança de um tratamento, a qualidade de vida da paciente tem sido motivo de pesquisa na atualidade. Dessa forma, sintomas comuns em mulheres na pós-menopausa, e que se exacerbam em mulheres tratadas por câncer de mama, são relevantes por interferirem na vida da paciente e também por poderem se associar a abandono de tratamento e consequente piora de sobrevida.

A avaliação da causa para os sintomas da menopausa, sua gravidade e o impacto na qualidade de vida, além do desejo da paciente, são determinantes na escolha do tratamento. Independentemente do tipo de tratamento indicado, as modificações de estilo de vida podem ser apropriadas e eficazes para mulheres com sintomas leves ou moderados. Por outro lado, as terapias hormonais sistêmicas devem ser evitadas após o tratamento do câncer de mama.

Leituras suplementares

- Mann E, Smith M, Hellier J, Hunter MS. A randomised controlled trial of a cognitive behavioural intervention for women who have menopausal symptoms following breast cancer treatment: Trial protocol. *BMC Cancer*. 2011;11:44.
- Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I. Caution: Vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol*. 2006;17(4):584-7.
- Pompei LM, Fernandes CE, Melo NR. Promestrieno no tratamento da atrofia vulvovaginal: revisão sistemática. *Femina*. 2010;38(7):359-65.
- Witherby S, Johnson J, Demers L, Mount S, Littenberg B, Maclean CD, et al. Topical testosterone for breast cancer patients with vaginal atrophy related to aromatase inhibitors: a phase I/II study. *Oncologist*. 2011;16(4):424-31.
- Loprinzi CL, Abu-Ghazaleh S, Sloan JA, vanHaelst-Pisani C, Hammer AM, Rowland KM Jr, et al. Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophil-based vaginal moisturizer in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):969-73.
- Ganz PA, Greendale GA, Petersen L, Zibecchi L, Kahn B, Belin TR. Managing menopausal symptoms in breast cancer survivors: results of a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(13):1054-64.
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. The detection and management of vaginal atrophy. Number 145, May 2004. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;88(2):222-8.
- Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, Majumder K, Fear R, Marshall T, et al. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric*. 2006;9(1):49-58.
- Elkins GR, Fisher WL, Johnson AK. Hypnosis for hot flashes among postmenopausal women study: a study protocol of an ongoing randomized clinical trial. *BMC Complement Altern Med*. 2011;11:92.
- Vincent A, Barton DL, Mandrekar JN, Cha SS, Zais T, Wahner-Roedler DL, et al. Acupuncture for hot flashes: a randomized, sham-controlled clinical study. *Menopause*. 2006;14(1):45-52.
- Elkins G, Marcus J, Stearns V, Hasan Rajab M. Pilot evaluation of hypnosis for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2007;16(5):487-92.
- Carson JW, Carson KM, Porter LS, Keefe FJ, Seewaldt VL. Yoga of Awareness program for menopausal symptoms in breast cancer survivors: results from a randomized trial. *Support Care Cancer*. 2009;17(10):1301-9.
- Cellani MFS, Barra JS, Barra AA. Climatério: câncer de mama. In: Camargos AF, Pereira FAN, Cruzeiro IKDC, Machado RB. Anticoncepção, endocrinologia e infertilidade. Soluções para as questões da ciclicidade feminina. Belo Horizonte: Coopmed; 2011. p. 595-601.
- Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145(12):869-79.

15. Miller ER 3rd, Pastor-Barriouso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med.* 2005;142(1):37-46.
16. 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(1):77-87.
17. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1578-83.
18. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, Bloigu R, Karjalainen E, Häivä-Mällinen L, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause.* 2005;12(1):18-26.
19. Stearns V, Slack R, Greep N, Henry-Tilman R, Osborne M, Bunnell C, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6919-30.
20. 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.
21. Biglia N, Kubatzki F, Sgandurra P, Ponzzone R, Marengo D, Peano E, et al. Mirtazapine for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a prospective pilot trial. *Breast J.* 2007;13(5):490-5.
22. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2005;105(1):161-6.
23. Loprinzi CL, Flynn PJ, Carpenter LA, Atherton P, Barton DL, Shanafelt TD, et al. Pilot evaluation of citalopram for the treatment of hot flashes in women with inadequate benefit from venlafaxine. *J Palliat Med.* 2005;8:924-30.
24. 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.
25. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med.* 2000;132(10):788-93.