

# RELAÇÃO ENTRE TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NO CLIMATÉRIO E O DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIAS

## CORRELATION BETWEEN HORMONAL REPLACEMENT THERAPY IN THE MENOPAUSE AND THE DEVELOPMENT OF NEOPLASMS

NATÁLIA RÚBIA RODRIGUES **SOUZA**<sup>1</sup>, MARIA ELISA LATINI **VIANA**<sup>1</sup>, MARIA LÚCIA CELLA **MIRANDA**<sup>1</sup>, BERNARDO CARNEIRO DE SOUSA **GUIMARÃES**<sup>1</sup>, MARIANGELA LATINI DE **MIRANDA**<sup>2</sup>, JOSÉ HELVÉCIO KALIL DE **SOUZA**<sup>3\*</sup>

1. Acadêmico do curso de graduação do curso Medicina da Faculdade de Minas-BH; 2. Médica pela Universidade de Nova Iguaçu e Cirurgiã Geral – Hospital Márcio Cunha; 3. Médico, Doutor em Reprodução Humana, Coordenador do Núcleo de Saúde da Mulher e Professor Titular de Ginecologia na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

\* Faculdade de Minas (FAMINASBH) Av. Cristiano Machado, 12001 – Vila Cloris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744007 [jhkalil@mail.com.br](mailto:jhkalil@mail.com.br)

Recebido em 01/10/2018. Aceito para publicação em 07/12/2018

### RESUMO

O climatério, período de transição entre o ciclo reprodutivo (menáclme) e o não reprodutivo (senilidade ou senectude), pode ser caracterizado como um período em que há diminuição da produção de estrogênio pela mulher entre a quarta e a sexta décadas de vida, o que pode levar a endocrinopatias. A terapia de reposição de hormonal (TRH) visa repor os níveis de estrogênio e, esse artigo tem como objetivo abordar riscos e benefícios do uso dessa terapêutica. Sabe-se que a TRH se relaciona à ocorrência sintomas vasomotores, irritabilidade, insônia, alterações de memória, labilidade emocional, irregularidade menstrual, dispaurenia, eventos cardiovasculares, demência, incontinência urinária e ao surgimento de neoplasias de mama e endométrio, foco principal desse trabalho. De acordo com WHI 2002 (Women's Health Initiative study), 15 milhões de mulheres americanas já faziam uso de TRH. De acordo com os estudos KEEPS e ELITE, o TRH deve ser iniciado na perimenopausa (50 – 59anos) ou até 6-10 anos da menopausa. Adota-se como dose de reposição eficaz a menor dose efetiva (individualmente calculada). A reposição de Estrógeno e Progestágenos apresentou maior risco de CA de mama em relação à reposição de Estrógeno Isolado. Porém o uso de progestágenos, mostrou-se maiores benefícios em mulheres com antecedente de endometriose ou CA de endométrio. A decisão da TRH deve respeitar a história fisiológica e familiar de cada mulher.

**PALAVRAS-CHAVE:** Climatério; Terapia de Reposição Hormonal; Neoplasias da Mama; Saúde da Mulher; Menopausa.

### ABSTRACT

Climacteric, a period of transition between the reproductive cycle (menacme) and the non-reproductive cycle (senility or senectude), can be characterized as a period in which there is a decrease in estrogen production by the woman between the fourth and sixth decades of life, which can lead to endocrinopathies. Hormone replacement therapy (HRT) aims to restore estrogen levels, and this article aims to address the risks and benefits of using this therapy. It is known that HRT is related to the occurrence of vasomotor symptoms, irritability, insomnia, memory alterations, emotional lability, menstrual irregularity, dyspaurenia, cardiovascular events, dementia, urinary incontinence and the

onset of breast and endometrial neoplasms, the main focus of this work. According to the Women's Health Initiative (WHI) 2002, 15 million American women were already using HRT. According to the KEEPS and ELITE studies, HRT should be started on the perimenopause (50 - 59 years) or up to 6-10 years of menopause. The lowest effective dose (individually calculated) is used as the effective replacement dose. Replacement of estrogen and progestogens presented a higher risk of CA of the breast in relation to the replacement of isolated estrogen. However, the use of progestogens has been shown to be of greater benefit in women with a history of endometriosis or endometrial CA. The HRT decision must respect the physiological and family history of each woman.

**KEYWORDS:** Climacteric, Hormone Replacement Therapy, Breast Neoplasms, Women's Health; Menopause.

### 1. INTRODUÇÃO

Desde o século XX, os avanços sociais e na medicina com a difusão de políticas de saneamento básico e a criação do Sistema Único de Saúde em 1988, a expectativa de vida da população brasileira aumentou, chegando a 72,2 anos para homens e 79,4 anos para mulheres em 2016, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)<sup>1</sup>. Com a maior possibilidade de envelhecer, a mulher também começou a vivenciar todas as consequências fisiológicas desse processo, sendo o climatério uma delas. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o climatério pode ser definido como o período de transição entre a fase reprodutiva e a fase não reprodutiva nas mulheres, devido ao esgotamento dos folículos ovarianos e o consequente declínio fisiológico da produção hormonal, em especial o estrogênio. Esse período ocorre normalmente entre os 40 e 65 anos<sup>2</sup> e, ao final desse esgotamento, tem-se o que se chama de menopausa, compreendida como a data em que se cessam completamente as menstruações<sup>3</sup>.

O climatério é marcado por variados sinais e sintomas clínicos, dentre eles: atrofia vaginal, bexiga

hipertensiva (BHA), incontinência urinária (IU), infecção recorrente do trato urinário (IRTU), tendência a osteoporose por perda de massa óssea, modificação do perfil lipídico, com aumento dos níveis de triglicérides e LDL (lipoproteína de baixa densidade) e alterações psicológicas como perda de libido, insônia e depressão. A manifestação mais comum é o fogacho, usado para caracterizar esse período, o qual consiste em ondas repentinas de calor, popularmente conhecidas como “calorões”. Apesar de ser um fenômeno fisiológico, estima-se que 72 milhões de mulheres no mundo apresentaram queixas relacionadas aos desconfortos causados pelo climatério, o que levou a busca por estudos científicos para obter uma alternativa de alívio de sintomas<sup>3</sup>.

A terapia de reposição hormonal (TRH) mostrou-se uma opção, mas divide opiniões entre especialistas no assunto no que diz respeito ao seu uso, benefício e risco. A terapia de reposição hormonal consiste em repor ao organismo a concentração de estrogênio, progestágeno e andrógeno reduzida fisiologicamente. Ela pode acontecer por diferentes vias de administração como via oral, transdérmica por meio de adesivos aplicados sobre a pele, percutânea ou ainda na forma de cremes vaginais<sup>4</sup>.

A reposição dos níveis hormonais mostra-se comprovadamente benéfica em alguns sintomas do climatério, como na prevenção e tratamento da osteoporose, melhora do perfil lipídico, do fluxo vascular arterial, aumento da transudação vaginal e também uma melhora importante na qualidade de vida. Entretanto, há objeções sobre seu uso devido aos casos de evento tromboembolismo venoso e um possível aumento na incidência do carcinoma de mama e da proliferação endometrial como consequência do hiperestrogenismo<sup>5</sup>. Dentro desse contexto, é importante uma avaliação individual dos possíveis riscos associados a TRH em alguns pacientes. Estudos sugerem que deve haver uma rigorosa análise acerca do uso da terapia, por exemplo em paciente com história familiar de câncer de mama, marcadores de BRCA1 ou BRCA2 (genes de susceptibilidade ao câncer de mama), aumento do D-dímero e Fibrinogênio no exame com a terapia, entre outros fatores que limitam o uso da terapia<sup>26</sup>.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho caracteriza-se como um estudo secundário do tipo revisão bibliográfica e refere-se ao uso, risco e benefício da terapia de reposição hormonal durante o climatério e sua relação com o câncer de mama.

Como fontes de informações foram utilizados artigos sobre terapia hormonal, envelhecimento e oncologia indexados no Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLARS) por meio do PubMed, Uptodate, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Cochrane Brasil e EBSCO, utilizando, em inglês e português, os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): climatério,

terapia de reposição hormonal, neoplasias da mama, saúde da mulher, estrogênio.

Foram utilizadas publicações entre 1979 e 2018, relevando-se a atualidade temática. A conceituação de climatério demandou o uso de publicações da década de 90 pela historicidade do termo.

Na pesquisa bibliográfica realizada entre os artigos do SciELO foram encontrados e incluídos na pesquisa, por termo (encontrados, incluídos): climatério (104, 3), terapia de reposição hormonal (42, 10), menopausa (303, 13), saúde da mulher (773, 6), neoplasias da mama (21, 3). Já na pesquisa realizada por meio do PubMed e no EBSCO, plataformas associadas, foram obtidos os seguintes resultados: terapia de reposição hormonal (14, 3), climatério (14, 2), saúde da mulher (536, 1).

## 3. DESENVOLVIMENTO

### Conceitos de menopausa e climatério

A menopausa, interrupção permanente da menstruação, ocorre em média aos 51 anos de idade. Apesar do aumento da expectativa de vida da mulher, a faixa etária em que ocorre a menopausa permanece constante e parece ser determinada geneticamente, e não afetada por etnia, condição socioeconômica, idade da menarca ou número de ovulações prévias. Ela deve ser definida retrospectivamente como o último período menstrual seguido por 12 meses de amenorreia<sup>6</sup>.

Embora esteja associada a alteração de hormônios hipotalâmicos e hipofisários que controlam o ciclo menstrual, a menopausa não é um evento central, e sim uma insuficiência ovariana primária. Devido ao esgotamento de folículos ovarianos, o ovário perde a capacidade de responder aos hormônios hipofisários pelo mecanismo de feedback, são eles o hormônio foliculoestimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), o que interrompe a produção ovariana de estrogênio e progesterona. A atresia do complexo folicular diminui a produção de estrogênio e da inibina, com consequente elevação dos níveis séricos de FSH, um importante sinal de menopausa. Também se nota declínio do hormônio antimulleriano (AMH), que é produzido pelos folículos ovarianos. Talvez em um futuro próximo este hormônio seja utilizado como marcador confiável de transição da menopausa, mas ainda é um modelo experimental<sup>6</sup>.

O climatério é o período de transição entre o menacme e a senilidade, tem início anterior à menopausa e se estende até após esse evento. O Ministério da Saúde estabelece o limite etário para o climatério entre 40 e 65 anos de idade<sup>7</sup>. Representa uma endocrinopatia ovariana verdadeira, que é uma alteração morfofuncional glandular capaz de causar alterações hormonais em órgão alvo, e afeta significativamente a saúde da mulher<sup>8</sup>.

Algumas mulheres apresentam alguns sintomas e sinais durante esse período, conhecidos como síndrome climatérica, além de patologias decorrentes desta fase, como osteoporose e doenças cardiovasculares. A síndrome climatérica é mais intensa em um período

próximo ao acontecimento da menopausa, cerca de dois anos antes e dois anos após<sup>8</sup>.

A maioria dos sintomas típicos do climatério provêm da diminuição dos níveis de estrogênio circulantes, sendo os mais frequentes a instabilidade vasomotora, distúrbios menstruais, sintomas psicológicos, atrofia geniturinária e, à longo prazo, osteoporose e alterações cardiocirculatórias<sup>7</sup>. Os sintomas mais incômodos e frequentes são os chamados afrontamentos e rubores súbitos (flushes e flashes), que são sensações repentinas de calor principalmente no pescoço e cabeça. Podem acompanhar-se de suores noturnos exagerados, que contribuem também para a insônia que é uma queixa frequente. Isto deve-se a uma disfunção do centro termorregulador do hipotálamo que está sob o controle dos estrogênios circulantes<sup>8</sup>.

Este é um tema de grande importância clínica e epidemiológica que tem sido amplamente discutido, principalmente em meios de comunicação social, com grande destaque para os possíveis perigos dos tratamentos hormonais que são geralmente preciosos para o alívio dos sintomas e para a melhoria da qualidade de vida. Os problemas relacionados com o climatério exigem atualmente do ginecologista uma sólida formação em medicina interna e amplo conhecimento em psicologia<sup>8</sup>.

### Esquema de avaliação terapêutica da TRH

Existem várias formas de se inserir a terapia de reposição hormonal em mulheres no climatério, sempre priorizando o alívio dos sintomas e, acima de tudo, a proteção endometrial quando utiliza-se a terapia combinada. Os esquemas combinados podem ser cíclicos, no qual o estrogênio é fornecido de forma contínua e o progestágeno geralmente é dado de 10-12 dias por mês, ou contínuos, onde ambos são administrados conjuntamente de forma ininterrupta.

A escolha do esquema é sempre individualizada, priorizando-se a vontade da paciente, o tempo de menopausa, e as condições fisiológicas<sup>9</sup>. Existe um estudo conhecido chamado Women's Health initiative (WHI), um trabalho que fez a reposição de acetato de metroxiprogesterona conjugado com estradiol equino em mulheres pós menopausa e obtiveram como resultado um aumento súbito na mortalidade associado a eventos tromboembólicos, e devido a isso o estudo foi interrompido obrigatoriamente. A explicação para esse fato é que a TRH em mulheres que já tinham placa aterosclerótica pré-instalada gerou uma instabilidade associada a inflamação que levou ao descolamento dessa placa. Hoje se sabe que não é recomendado iniciar uma TRH em mulheres que já tenha uma placa aterosclerótica pré-instalada e essa avaliação é feita por meio de eco doppler de carótida, história familiar de doenças cardiovasculares, avaliar espessura da íntima média, entre outras. Alguns estudos sugerem que o melhor momento para começar uma TRH é quando a mulher entra na menopausa ou no período perimenopausa. Desse modo, existe um tempo ideal, assim como o tipo de paciente para se fazer TRH.

Alguns estudos estipulam uma janela limite de 10 anos após a última menstruação, outros se baseiam de acordo com o status de saúde e a presença de placa aterosclerótica<sup>25, 26</sup>.

O estrogênio pode ser natural ou sintético, porém nota-se que na TRH são utilizados apenas os naturais, são eles o 17-beta-Estradiol, valerate de estradiol, estradiol micronizado, estrogênio equino conjugado, estriol e promestrieno<sup>9</sup>.

Os mais frequentemente utilizados na TRH quanto aos estrogênios naturais são os estrogênios conjugados e o estradiol transdérmico ou percutâneo, seguidos pelo valeriate de estradiol e o estradiol micronizado<sup>9</sup>.

Um fator importante nas diferenças de potência entre os vários estrogênios (estradiol, estrona, estriol) é o período de tempo em que o hormônio se liga ao seu receptor. O estriol possui baixa afinidade com os receptores de estrogênio se comparado ao estradiol, tendo uma rápida eliminação. Porém, estudos indicam que se uma concentração efetiva de estriol for mantida equivalente à de estradiol, são alcançados efeitos semelhantes. A estrona tem um aumento na pós-menopausa, assim alguns estudos evidenciam a não necessidade de reposição<sup>10</sup>.

A preparação comercial que contém estriol, estradiol e estrona contém quantidades suficientes de estrona e estradiol para produzir efeitos clínicos padrões<sup>10</sup>.

Na terapia de reposição hormonal do climatério e menopausa, os estrogênios naturais estão sendo mais indicados. A melhor dose parte de uma avaliação individualizada, mas no geral é a menor dose efetiva para cada mulher. Baixas doses de estradiol isoladamente ou associado ao progestágeno são mais bem toleradas e podem apresentar uma relação custo/benefício melhor que a dose padrão. Entretanto, doses baixas e principalmente as ultrabaixas ainda não têm o suporte de estudos controlados e prospectivos de boa qualidade.

Diante de uma TRH é altamente relevante observar a expressão enzimática da aromatase e 5-alfa redutase. A aromatase pode ser sobre regulada por xenoestrógenos como bisfenol A, ftalatos, também pelo cortisol, ácido graxos livres, citocinas inflamatórias, insulina e leptina. Entender a influência enzimáticas é relevante por exemplo em um paciente com Diabetes tipo 2, pois não adianta iniciar uma TRH em um indivíduo com resistência à insulina ou sobre um estresse excessivo oferecendo um pico de cortisol, pois assim que a TRH não será efetiva. Vale ressaltar que o estradiol pode gerar moléculas cancerígenas como a 16 alfa-Hidroxiestrona, então controlar essa produção pode ser importante com o uso moduladores de enzimas CYP450 que metabolizam o estradiol para síntese de 16 alfa-Hidroxiestrona<sup>26</sup>.

A associação do progestágeno ao estrogênio é obrigatória em pacientes com útero intacto ou em pacientes com histerectomia parcial em que existe resíduo de cavidade endometrial para a proteção do endométrio contra a hiperplasia e o adenocarcinoma associado à reposição isolada de estrogênio. O uso de

estrógeno sem progestágeno oferece um risco maior de câncer e Trombose Venosa Profunda (TVP)<sup>5,25</sup>. Vale ressaltar que estudos comparativos com uso de progestágenos mostram benefício em pacientes do ponto de vista qualidade de sono<sup>25</sup>.

As ações específicas sobre outros órgãos e tecidos diferem substancialmente entre os diferentes tipos de progestágenos empregados na TRH. Eles podem ser derivados da molécula de progesterona que formam os pregnanos, 19 nortestosterona que formam os estranos e gonanos e a espirolactona que forma a drospironona. Devido suas diferentes origens, possuem maior ou menor afinidade com os respectivos receptores. Várias moléculas novas de progestágenos foram sintetizadas nas últimas duas décadas, como a drospironona, progesterona natural micronizada, levonorgestrel, medrogestrone, didrogesterona, trimegestona, nesterona, norgestrel, e acetato de nomegestrol<sup>5</sup>. Já os andrógenos existem dois mais relevantes usados, são eles a Testosterona e metiltestosterona<sup>26</sup>.

Não existe consenso a respeito da melhor via de administração do progestágeno, bem como o tipo ou a dose ideal a ser utilizada para minimizar os efeitos colaterais sem comprometer a proteção endometrial<sup>5</sup>.

Existem progestágenos com resposta androgênica que podem ser usados em pacientes que relatam redução da libido, progestágenos com ação antiandrogênica que podem ser usados em pacientes que se queixam do aumento de pelos, acne e alopecia, e também podem ser oferecidos progestágenos com ação anti-mineralocorticoide para pacientes que se queixam de inchaço<sup>11</sup>.

Quanto à reposição feita por androgênios, o último posicionamento da Sociedade de Endocrinologia Americana sustenta que o diagnóstico de insuficiência androgênica na mulher não está bem definido<sup>5</sup>.

A produção de androgênio ocorre na glândula suprarrenal, no estroma e no córtex (folículos – células da teca) ovariano. Na pós-menopausa, o estroma ovariano mantém a produção de androgênio (androstenediona) e há um aumento da relação androgênio/estrogênio. Por isso, a única indicação de reposição androgênica é quando a paciente apresenta falta de desejo sexual secundária e global, iniciada após uma ooforectomia bilateral<sup>12</sup>.

### Vias de administração

Existem diversas vias de administração na TRH: Oral, transdérmica, implantes subcutâneo, vaginal, intramuscular e combinação de duas vias. A via oral está associada a complicações hepáticas, através do metabolismo de primeira passagem, pode haver alteração no efeito do produto e possivelmente pode gerar moléculas cancerígenas pela atividade da CYP450<sup>26</sup>. Alguns estudos evidenciam que o estradiol e o progestágeno, quando administrados por via não oral, impedem o metabolismo de primeira passagem pelo fígado, ocasionando, assim, menor potencial para estímulo das proteínas hepáticas, fatores de coagulação e perfil metabólico neutro, o que pode ser mais favorável

em termos de risco cardiovascular e fenômenos tromboembólicos<sup>5</sup>. Estudos sugerem também o uso de progestágenos micronizado transvaginal e o uso da via transdérmica estão associados a diminuição de risco de evento tromboembólico<sup>25</sup>. Vale enfatizar que não existe uma dose padrão, o que deve ser feito é normalizar o nível sérico avaliando individualmente e melhorar os sintomas da paciente<sup>26</sup>.

### Contraindicações

Existem contraindicações absolutas e contraindicações relativas que são bem semelhantes às contraindicações do uso de anticoncepcionais. Dentre as absolutas, encontramos a de pacientes com câncer estrogênio dependente, sangramento uterino de causa desconhecida, doença cardiovascular e doença hepática em atividade, devido a metabolização hepática dos hormônios, tempo superior a 10 anos de menopausa e história familiar de evento tromboembólicos<sup>5,25,26</sup>.

### Terapias alternativas

A tibolona é um esteroide sintético aprovado em 90 países para tratar os sintomas da menopausa, incluindo Europa e Austrália, e em 45 países está aprovada para prevenção de osteoporose. Esse composto é metabolizado em compostos com atividade estrogênica (3 e 3 ) que, por sua vez, são convertidos no isômero 4, o qual tem afinidade com os receptores de progesterona e androgênio<sup>5</sup>.

A tibolona alivia os sintomas vasomotores, melhora a atrofia urogenital, previne a perda de massa óssea e acarreta aumento da densidade óssea. Devido seu perfil androgênico, pode melhorar a libido e elevar os níveis de LDL circulantes. Prescreve-se a tibolona de forma contínua, acarretando atrofia endometrial e consequente amenorreia<sup>5</sup>.

O Raloxifeno, modulador seletivo do receptor de estrogênio, é um derivado do benzotiofeno, e possui efeito estrogênico no osso e na circulação, efeito antiestrogênico na mama e no útero, e sem ação para sintomas vasomotores, podendo agravá-los. A indicação primária é para o tratamento preventivo de osteoporose pós-menopáusia. Como resultado, melhora a densidade mineral óssea e reduz a incidência de fratura vertebral, mas não reduz a não vertebral. À semelhança do estrógeno, aumenta o risco de acidente vascular cerebral e de tromboembolismo<sup>5</sup>.

### Riscos e benefícios da TRH

#### Conclusões com grau de evidência a Osteoporose

O hipoestrogenismo, uma das características do climatério, se relaciona a um aumento da reabsorção óssea por maior atividade dos osteoclastos, levando a perda de massa óssea, associada a osteoporose, e maior possibilidade de fraturas vertebrais, radiais e femorais. A TRH (estrogênio isolado ou associado a progestágenos) age diretamente no osso evitando a reabsorção e, indiretamente na ação do paratormônio e da calcitonina, aumentando a absorção intestinal e a

conservação renal do cálcio. Embora a duração do tratamento para esse efeito não seja conhecida, sabe-se que a administração deve ocorrer por um longo período e que, se iniciado logo após a menopausa, previne a perda óssea e leva a um pequeno ganho de massa óssea em mulher saudáveis, principalmente em relação à coluna vertebral. Entretanto, estudos observacionais indicam que o efeito protetor da TRH em relação à osteoporose diminui quando o tratamento é interrompido<sup>13</sup>.

### Tromboembolismo venoso

Os efeitos do estrogênio sobre o sistema cardiovascular são variáveis e diversos estudos apresentam um aumento no risco para tromboembolismo venoso (TEV) em usuárias da TRH se comparado a não usuárias, ainda que a faixa etária da população que necessita de TRH já apresenta maior risco basal. Esse risco pode estar associado ao tipo de estrogênio utilizado, visto que o uso de estrogênios equinos conjugados (EEC) aumenta a resistência à proteína C ativada e a produção de trombina. O risco do evento tromboembólico é maior no uso de terapia combinada de estrogênio e progestágeno, quando ocorre por via oral e durante o primeiro ano de reposição<sup>14</sup>.

### Conclusões com grau de evidência B

#### Doença coronariana

Estudos clínicos demonstraram ações benéficas do estrogênio sobre o risco cardiovascular. O *Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women*, realizado com 2763 mulheres com média de 57 anos de idade, entre 1993 a 1998 na Califórnia, EUA, mostrou que mulheres que utilizam a TRH têm um risco até 57% menor de desenvolver doença arterial coronariana. Além disso, há efeitos indiretos relacionados a influência nos níveis de LDL – queda de 14% no grupo hormonal e de 3% no grupo placebo – e HDL – aumento de 8% no grupo hormonal e queda de 2% no grupo não hormonal – mostrando melhora do perfil lipídico<sup>15</sup>. O estrogênio também apresenta um comportamento antiaterosclerótico, com ação antioxidante que diminui a formação de peroxidases lipídicas. Outro efeito benéfico é a vasodilatação pela liberação de óxido nítrico pelas células endoteliais, redução na progressão da musculatura lisa vascular que pode contribuir na redução da pressão arterial. A literatura associa o uso de hormônios exógenos e hipertensão arterial, que atualmente já é considerada como efeito do progestágeno associado ao estrogênio ou a uma resposta incomum de indivíduos geneticamente propensos. A hipótese se deu pelo grande número de pacientes que desenvolveram hipertensão arterial com uso de estrogênios em anticoncepção oral e com base em evidências de que compostos estrogênicos têm efeito estimulador no sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumentando o substrato da renina no fígado<sup>13</sup>.

### TRH e o desenvolvimento de neoplasias

A busca por estudos concretos sobre a relação entre TRH e câncer de mama é complexa, visto que os resultados são escassos devido aos poucos investimentos.

O mastologista Pedro Aurélio Ormonde do Carmo, chefe do Serviço de Mastologia do Instituto Nacional do Câncer (INCA), explica que, até a última década, a prescrição da terapia de reposição hormonal prolongada – realizada por mais de cinco anos – era justificada por estudos observacionais que demonstravam o efeito protetor do estrogênio para os ossos e o coração. “Essa premissa não é mais válida. Dados recentes informam que a administração de hormônios não é cardioprotetora e pode aumentar o risco de acidente vascular cerebral, doença tromboembólica e câncer de mama”, afirma Pedro Aurélio<sup>16</sup>.

Os especialistas concordam que a distância entre a produção de conhecimento científico e a sua implementação pela classe médica é um fato complicador da questão<sup>16</sup>.

### CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama representa a principal causa de morte por câncer em mulheres brasileiras, e em nível mundial cede o lugar apenas para o câncer de pulmão, representando um grande problema de saúde pública em todo o mundo<sup>17</sup>.

O Brasil tem acompanhado as altas taxas de incidência e mortalidade de câncer de mama dos países desenvolvidos, porém as medidas necessárias à prevenção, ao diagnóstico e ao controle da doença não têm sofrido o mesmo crescimento<sup>17</sup>.

O câncer de mama é raro antes dos 35 anos, crescendo rápida e progressivamente com a idade, sendo descoberto, principalmente, entre 40 e 60 anos. Há referência de que a doença vem atingindo um maior número de mulheres jovens<sup>17</sup>.

A etiologia do câncer de mama é muito complexa. O conhecimento atual considera essa malignidade uma doença em múltiplos passos que envolve a interação coordenada de múltiplos genes e o acúmulo de múltiplas mudanças morfológicas e moleculares dentro de uma célula. Embora essas alterações intracelulares sejam influenciadas pelo controle transcricional de genes-chave ou modificações epigenéticas das histonas, os distúrbios hormonais podem ser os determinantes mais importantes<sup>18</sup>.

Sabe-se que os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama relacionam-se com idade avançada, características reprodutivas, história familiar e pessoal, hábitos de vida e influências ambientais. As características reprodutivas de risco se dão porque a doença é estrogênio-dependente e compreende a menarca precoce, a menopausa tardia, a primeira gestação após os 30 anos e a nuliparidade<sup>19</sup>.

Mas o que se observa ainda é que, a associação entre ganho de peso e câncer de mama é mais forte quando a idade da menarca é mais tardia e quando a mulher não

faz uso de terapia de reposição hormonal (TRH). A explicação para tais fatos é que o efeito do ganho de peso é mascarado pela menarca precoce, na qual há maior quantidade de estrogênio acumulado, e que a TRH promove o aumento do estrogênio circulante, mascarando também os efeitos da adiposidade<sup>20</sup>.

Evidências epidemiológicas e experimentais têm implicado estrogênios como os fatores de risco mais importantes na etiologia do câncer de mama. Acredita-se que os estrogênios funcionem por meio de vias relacionadas ao hormônio. Além disso, os estrogênios endógenos estão fortemente associados ao aumento do risco de câncer de mama em mulheres pós-menopausadas, enquanto os antiestrogênicos, como raloxifeno e tamoxifeno, reduzem a incidência de câncer de mama. Evidências de estudos em animais também sustentam que os estrogênios promovem tumores mamários, e uma menor exposição a estrogênios tem um efeito oposto. Assim, os distúrbios dos hormônios endógenos, particularmente os estrogênios, são grandes fatores de risco para o câncer de mama humano. No entanto, os efeitos do estrogênio isoladamente não respondem totalmente pelo desenvolvimento do câncer de mama, havendo a possibilidade de que outros hormônios como a progesterona também possam estar envolvidos<sup>18</sup>.

O estudo de JM. Tian, do Departamento de Fisiologia, Southwest Medical University, procurou mostrar os efeitos da administração de estrogênio e progesterona na proliferação celular e mecanismos subjacentes em células MCF-7 de câncer de mama<sup>18</sup>. Como ligantes dos receptores, acredita-se que o estrogênio e a progesterona tenham papéis funcionais na proliferação de células MCF-7. Os resultados deste estudo mostraram que a administração de estrogênio (principalmente estradiol) ou apenas progesterona foi suficiente para promover a proliferação de células MCF-7 e habilidades clonogênicas. O estradiol e a progesterona promoveram a progressão do ciclo celular, acumulando grande número de células na fase G2/M. Uma vez que a progressão desregulada do ciclo celular é um marco da tumorigênese, os resultados da análise do ciclo celular sustentam a hipótese de que o estrogênio e a progesterona promovem a proliferação de células MCF-7. Além disso, o tratamento combinado de células MCF-7 com estradiol e progesterona causou efeitos ainda mais fortes na proliferação celular, indicando que a progesterona pode promover a proliferação de células MCF-7 sozinha e aumentar a proliferação de células de câncer de mama mediada por estrogênio. De fato, a progesterona foi proposta para aumentar os efeitos do estrogênio no desenvolvimento do câncer de mama. Portanto os dados indicam que a progesterona e o estrogênio tiveram um papel sinérgico na promoção do crescimento tumoral em células MCF-7, demonstrando que a terapia combinada exerce efeito prejudicial mais efetivo que os hormônios isolados<sup>18</sup>.

Outro estudo de origem norte-americana, "Iniciativa para a Saúde das Mulheres" (WHI, na sigla em inglês), publicado em 2003 pelo National Institute of Health

(NIH), foi realizado com mulheres saudáveis na pós-menopausa, com idades entre 50 e 79 anos. As pacientes foram organizadas em dois grupos – com e sem útero – e receberam, aleatoriamente, a terapia hormonal combinada (estrogênio mais progesterona), estrogênio isolado ou placebo<sup>14</sup>.

Parte do estudo, planejado para durar uma década, foi interrompida cinco anos mais cedo para preservar a saúde das pacientes, já que mulheres que receberam terapia hormonal combinada (estrogênio mais progesterona) registraram aumento do risco de câncer de mama em 26%, além de doença coronária, acidente vascular cerebral e eventos tromboembólicos. Em quase sete anos de avaliação, o grupo que recebeu estrogênio isolado não apresentou aumento do risco de câncer de mama, mas não foi possível negar que o risco não exista<sup>16</sup>.

A terapia de reposição hormonal pode influenciar também a propensão de mulheres ao desenvolvimento de tumores ovarianos. A conclusão é do Estudo de Um Milhão de Mulheres, publicado em 2007 pelo Cancer Research UK e pelo National Health Service Breast Screening Programme, da Grã-Bretanha. Segundo a pesquisa, o tratamento aumenta em 63% a incidência de câncer de ovário e em 20% o risco de morte por essa neoplasia. Ademais, é descrito que o risco de câncer de ovário é atribuído também à ocorrência de câncer de mama, pois as duas neoplasias têm a mesma base genética<sup>16</sup>.

## CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

O carcinoma do endométrio (CE) é o sétimo tumor maligno mais frequente no mundo, o quarto mais comum na mulher e também o mais frequente do sistema reprodutor feminino. A grande maioria (cerca de 75% dos casos) surge no período pós-menopausa, com o pico de incidência aos 60-70 anos de vida<sup>21</sup>. Esta incidência tem aumentado nos últimos anos, principalmente devido ao aumento da esperança média de vida e aos níveis crescentes de obesidade nos países desenvolvidos<sup>21</sup>. Um aumento da incidência tem também sido verificado no grupo específico de mulheres com carcinoma da mama a realizar terapêutica com Tamoxifeno, grupo no qual muitas vezes estes tumores têm um grau histológico mais elevado e, conseqüentemente, comportamento mais agressivo<sup>21</sup>.

Os principais fatores de risco relacionados à hiperplasia endometrial e progressão para o câncer de endométrio estão relacionados à hiperestimulação do endométrio pela exposição crônica aos altos níveis circulantes de estrogênios. Entre os fatores de risco estão obesidade, dieta hiperlipídica e sedentarismo, sendo que a conversão periférica no tecido adiposo de androgênios em estrogênios parece ser o principal mecanismo relacionado. A história reprodutiva é também importante, visto que mulheres nuligestas, que não sofreram efeitos de longos períodos de produção de progesterona pela placenta, também têm risco elevado. E também o uso de estrogênios exógenos sem oposição

de progestínicos é também um importante fator de risco para o câncer de endométrio<sup>22</sup>.

Entre 1962 e 1973, o mercado farmacêutico norte-americano quadruplicou as vendas de estrogênios usados para reposição hormonal, num período que coincidiu com o aumento do espectro de indicações para o uso de estrogênios após a menopausa e o aumento da incidência de carcinoma do endométrio nesta faixa etária. Ao mesmo tempo, diversas evidências experimentais e epidemiológicas relacionavam os estrógenos ao desenvolvimento do câncer endometrial<sup>22</sup>.

Um estudo por Jick *et al.* (1979)<sup>23</sup> relatou resultados de estudo de coorte retrospectivo em 1979, em Seattle. Uma primeira observação importante foi a queda nacional na incidência de carcinoma endometrial que ocorreu em paralelo com a queda nas prescrições de TRH, em todo o país e na população em estudo. Na população estudada, a proporção de mulheres entre 50 e 64 anos em uso de TRH cai de 17,5% (2.795 mulheres) em 1975 para 9% (1.558 mulheres) em 1979. No período do estudo, 65 mulheres receberam o diagnóstico de carcinoma do endométrio. Entre todas as pacientes que desenvolveram carcinoma de endométrio, 75% eram usuárias correntes de estrogênio por pelo menos seis meses, 15% utilizaram estrogênio apenas no passado, por pelo menos um ano, e 10% nunca utilizaram a droga. Calculou-se, portanto, que a incidência de câncer de endométrio entre usuários correntes de estrogênio era de 1% a 3% por ano, enquanto a incidência entre os não usuários era de 0,1% por ano. Uma descrição microscópica do útero retirado após cirurgia identificou invasão miometrial em 43% das pacientes. Destas, 61% eram usuárias de estrogênio enquanto 86% dos casos sem invasão miometrial eram usuários de estrogênio<sup>22</sup>.

Os achados acima serviram de suporte à hipótese de que usuárias de estrogênio desenvolvem neoplasias com tendência menos invasiva quando comparadas com os pacientes portadores da doença que não usam TRH<sup>22</sup>.

Desta forma, vários estudos mostram o risco de câncer de endométrio associado à TRH, o efeito protetor que a combinação de progestínicos apresenta sobre o risco de carcinoma do endométrio não se mostra favorável, sem contar a série de outros efeitos adversos da TRH combinada, como o risco de outros tumores malignos mais frequentes. O uso de TRH combinada não é justificado para a população feminina na pós-menopausa para prevenção primária de câncer do endométrio. Além disso, não há literatura científica disponível para definir doses seguras de qualquer esquema de TRH<sup>24</sup>.

#### 4. DISCUSSÃO

O climatério é caracterizado pela falência ovariana, determinando um déficit estrogênico, que repercute em diversos órgãos a curto, médio e longo prazos, e reflete na morbidade e na mortalidade da mulher. Chegado ao climatério a mulher busca uma solução para os efeitos causados pelo climatério, utilizando a TRH. O climatério e a menopausa são eventos fisiológicos, e não patológicos, por isso, não devem ser necessariamente

tratados com medicamentos. Szklo afirma “Essa é uma fase natural na vida da mulher, como a adolescência ou a menarca. É uma etapa específica do ciclo reprodutivo, que marca o término da ovulação. Muitas vezes, é desagradável e deve ser enfrentada com cautela e paciência”<sup>16</sup>.

Para alguns médicos, a terapia de reposição hormonal pode ser considerada como uma possibilidade interessante para mulheres que enfrentam o climatério, desde que o tratamento seja administrado com precaução, responsabilidade e como um aspecto da atenção integral à paciente e médico responsável. É reconhecido que a terapia de reposição hormonal é contraindicada para muitas pacientes, como mulheres que têm histórico familiar de câncer de mama, por exemplo, nesses casos, terapêuticas alternativas são mais indicadas, mas somente aliviar os efeitos do climatério não corrige o déficit hormonal<sup>14</sup>. Para outros especialistas da área, a possibilidade de tratamento com TRH medicamentosa não é considerada, uma vez que, a associação entre a TRH e a ocorrência de câncer de mama foi confirmada em 2003 pelo estudo norte-americano WHI<sup>23</sup>.

Essa revisão de literatura analisou que, a maioria dos estudos chegaram a conclusões semelhantes, ou seja, que a diminuição na incidência de câncer de mama durante a última década foi provavelmente associada à diminuição do uso de TRH, embora trabalhos recentes critiquem a WHI devido à falta de critérios ao selecionar adequadamente pacientes para o estudo. Desse modo, permanece difícil avaliar o impacto exato e preciso da queda no uso de TRH na redução da incidência de câncer de mama. Os mais abrangentes estudos, com melhores resultados foram “Estudo de Um Milhão de Mulheres, publicado em 2007 pelo CancerResearch UK e pelo National Health Service Breast Screening Programme” e outro estudo de origem norte-americana, “Iniciativa para a Saúde das Mulheres (WHI)”, publicado pelo National Institute of Health (NIH), que mostram as alterações mais significativas.

Apesar de mostrar o aumento de incidência de câncer os resultados permanecem, portanto, conflitantes. Os interesses financeiros dificultam as buscas nessa área, e assim se faz necessária mais evidências sobre o tema.

#### 5. CONCLUSÃO

A TRH é uma alternativa de tratamento contra os sinais e sintomas do climatério e suas endocrinopatias associadas visto que atua nos efeitos do hipoestrogenismo. No uso dessa terapia é importante estabelecer limitação na duração e necessidade de acompanhamento médico para prevenir efeitos adversos graves. Além disso, a escolha pela menor dose efetiva e por vias de administração específicas ratificam a atenção necessária no uso dessa terapia uma vez que os riscos e benefícios são pouco elucidados. Em relação à associação da TRH com o desenvolvimento de neoplasias mamárias e endometriais, apesar dos escassos estudos sobre essa correspondência, a moderação no uso da hormonioterapia é ainda maior e

dependente de critérios como histórico familiar.

## AGRADECIMENTOS

Ao nosso querido amigo Wallace Queiroz (*in memoriam*), presente no início da elaboração deste artigo, o qual nos deixou força e inspiração para concretização do mesmo.

## REFERÊNCIAS

- [1] Tábua completa de mortalidade para o Brasil, 2016. Breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2018. [acesso 30 mar. 2018] Disponível em: <http://www.ibge.gov.br>
- [2] Alves Estela Rodrigues Paiva, Costa Aurélio Molina da, Bezerra Simone Maria Muniz da Silva, Nakano Ana Marcia Spano, Cavalcanti Ana Márcia Tenório de Souza, Dias Maria Djair. Climacteric: intensity of symptoms and sexual performance. Texto contexto - enferm. [Internet]. 2015 Mar [cited 2018 June 08]; 24(1): 64-71. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-07072015000100064&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072015000100064&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/0104-07072015000590014>.
- [3] Polonini HC, Raposo NRB, Brandão MAF. A Teoria de reposição hormonal e a saúde da mulher no climatério: riscos e benefícios. Rev APS. 2011 jul/set; 14(3): 354-361.
- [4] Meneghin LA, Bortolan S. Menopausa e terapia de reposição hormonal. Rev Eletrônica Saber. 2010 jul/set; 9(1). Disponível em: [https://www.inesul.edu.br/revista/arquivos/arc-idvol\\_9\\_1278355918.pdf](https://www.inesul.edu.br/revista/arquivos/arc-idvol_9_1278355918.pdf)
- [5] Pardini Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2014 Mar [citado 2018 Jun 08]; 58(2): 172-181. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302014000200172&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000200172&lng=pt). <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003044>.
- [6] Berek, Jonathan S. NOVAK / TRATADO DE GINECOLOGIA Editora: GUANABARA KOOGAN, 130 ed, 2005.
- [7] Valença CN, Germano RM. Concepções de mulheres sobre menopausa e climatério. Rev Rede de Enfermagem do Nordeste. 2010. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=324027969021>
- [8] Nakaoka VYES, Pereira AMO, Pereira IMO, *et al.* Climatério e terapia de reposição hormonal: uma revisão de literatura. Rev UNINGÁ Review. 2013 out/dez; 16(1): 5-8
- [9] Neves e Castro, M. Climatério e Menopausa. Endocrinologia, Diabetes & Obesidade. 2009 mar; 3(2):68-83 Disponível em: [http://www.neves-castro.pt/uploads/trabalhos\\_publicados/climaterio\\_e\\_menopausa.pdf](http://www.neves-castro.pt/uploads/trabalhos_publicados/climaterio_e_menopausa.pdf)
- [10] Fritz MA, Speroff L. Endocrinologia ginecológica clínica e infertilidade. 8th ed. Revinter; 2014.
- [11] Fernandes CE, Machado RB, Wehba S, *et al.* Como Diagnosticar e Tratar Climatério. Grupo Editorial Moreira Jr. 2015 jun; 5(1): 23-39.
- [12] Fonseca HP, Scapinelli A, Aoki T, *et al.* Deficiência Androgênica na Mulher. Rev Assoc Med Bras. 2010; 56(5): 579-582. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v56n5/v56n5a21>
- [13] Giacomini DR, Mella EAC. Reposição hormonal: vantagens e desvantagens. Semina: Ciências Biológicas e Saúde. 2006; 27(1): 71-92
- [14] Vieira Carolina Sales, Oliveira Luciana Correa Oliveira de, Sá Marcos Felipe Silva de. Hormônios femininos e hemostasia. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. [Internet]. 2007 Oct [cited 2018 May 31]; 29(10): 538-547. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-72032007001000008&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-72032007001000008&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-72032007001000008>
- [15] Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. JAMA. 1998;280(7):605-613. doi:10.1001/jama.280.7.605
- [16] Reposição Hormonal na Berlinda. Revista Rede Câncer. São Paulo: Instituto Nacional de Câncer (INCA), 2018. [acesso 30 mai. 2018] Disponível em: [http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/51a76b004e69208852497f11fae00ee/RC11\\_14\\_16prevencao.pdf?MOD=AJPERES](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/51a76b004e69208852497f11fae00ee/RC11_14_16prevencao.pdf?MOD=AJPERES)
- [17] Silva Pamella Araújo da, Riul Sueli da Silva. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. Rev. bras. enferm. [Internet]. 2011 Dec [cited 2018 June 09]; 64(6): 1016-1021. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-71672011000600005&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672011000600005&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-71672011000600005>.
- [18] Tian J-M, Ran B, Zhang C-L, Yan D-M, Li X-H. Estrogen and progesterone promote breast cancer cell proliferation by inducing cyclin G1 expression. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2018;51(3):e5612. doi:10.1590/1414-431X20175612.
- [19] Araújo da Silva, P, da Silva Riul, S. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. Revista Brasileira de Enfermagem [Internet]. 2011;64(6):1016-1021. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=267022538005>
- [20] Inumaru Livia Emi, Silveira Érika Aparecida da, Naves Maria Margareth Veloso. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2011 July [cited 2018 June 09]; 27(7): 1259-1270. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2011000700002&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000700002&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2011000700002>.
- [21] Costa C, Cunha TM. Estadiamento do Carcinoma do Endométrio: o que há de novo. Acta Radiológica Portuguesa. 2016 jan/abr; 28(107): 13-20
- [22] Araújo Júnior Naidilton Lantyer Cordeiro de, Athanzio Daniel Abensur. Terapia de reposição hormonal e o câncer do endométrio. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2007 Nov [cited 2018 June 09]; 23(11): 2613-2622. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2007001100009&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2007001100009&lng=en). <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2007001100009>.
- [23] Jick H, Watkins RN, Hunter JR, Dinan BJ, Madsen S, Rothman KJ, *et al.* Replacement estrogens and endometrial cancer. N Engl J Med 1979; 300: 218-22.
- [24] C. Antoine, L. Ameye, M. Paesmans and S. Rozenberg. Systematic review about breast cancer incidence in relation to hormone replacement therapy use. Climacteric 2014;17:116-132.

- [25] Davey DA, Menopausal hormone therapy: a better and safer future. *Journal Climacteric*. 11 Mar 2018. <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1439915>.
- [26] Alhurani RE, ChahalAA, Ahmed AT, Mohamed EA, Miller VM. Sex hormone therapy and progression of cardiovascular disease in menopausal women. *Clinical Science*. May 23, 2016, 130 (13) 1065-1074; DOI: 10.1042/CS20160042.
- [27] Cano A. *Menopause. A Comprehensive Approach*. Springer International Publishing AG 2017. Library of Congress Control Number: 2017957721 DOI 10.1007/978-3-319-59318-0.