

Associação da terapia de reposição hormonal e o desenvolvimento do Câncer de Mama e de Endométrio

Association of hormonal replacement therapy and the development of Breast and Endometrial Cancer

DOI:10.34119/bjhrv6n4-105

Recebimento dos originais: 19/06/2023

Aceitação para publicação: 19/07/2023

Wellington Lombardi

Doutor em Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Universidade de Araraquara (UNIARA)

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara - SP

E-mail: wellom@terra.com.br

Vitória Corchak de Souza

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: vitoriacs08@hotmail.com

Priscilla Cristina Machado Melo

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: pcmelo@uniara.edu.br

Luna Macedo de Oliveira Campos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: lunamacedo5@gmail.com

Anyara de Moraes Brito

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: anyarabrito@hotmail.com

Ana Flávia Ricardo Souza

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: anaflavia_rsh@hotmail.com

Vitória Vasconcellos dos Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: vvdsantos@uniara.edu.br

Luciana Borges Lombardi

Mestre em Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: lulom@terra.com.br

Laura de Oliveira Marchetti

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: lauramarchetti@hotmail.com

Jéssica Aparecida Marcinkevicius

Residente em Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: japmarcin@gmail.com

Marcella Pagnano Bocchi

Residente em Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: marcellapbocchi@gmail.com

João Ramalho Borges

Residente em Cirurgia Geral

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: joaoramalhoborges@gmail.com

Mariana Pasqualotti Sena

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: marianapasqualotti@gmail.com

Helena Gabriela Salve

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Araraquara

Endereço: R. Carlos Gomes, 1338, Araraquara – SP

E-mail: hgsalve@uniara.edu.br

RESUMO

A terapia de reposição hormonal (TRH) é amplamente utilizada pelas mulheres para o tratamento de sintomas da pós-menopausa e, geralmente, se trata da administração de estrogênio associado progesterona, ou apenas o estrogênio isolado. Contudo, apesar de seus vários benefícios, a TRH pode trazer malefícios, entre eles o câncer de mama e de endométrio. Este trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura científica, com o objetivo de compreender a relação da TRH e a ocorrência do câncer de mama e de endométrio. Evidências demonstraram que algumas neoplasias mamárias possuem receptores específicos para o estrogênio, principal hormônio utilizado na terapia, que podem estimular a proliferação tumoral. Por isso, é recomendado que a terapia seja realizada com a associação de outros hormônios que podem amenizar ou inibir o efeito estrogênico, como o exemplo dos androgênios. Da mesma forma, a terapia que utiliza estrogênio também oferece risco para o desenvolvimento do câncer endometrial. Portanto, para se tomar a decisão consciente de realização ou não de TRH na entrada na menopausa, é necessário considerar uma diversidade de fatores durante a coleta da história clínica e conscientizar a paciente de seus futuros riscos ou até contraindicar totalmente a terapia. Por fim, a composição da TRH é o fator que mais influencia no risco de desenvolvimento de câncer de mama e de câncer de endométrio, sendo assim, a decisão do médico responsável sobre terapia combinada ou isolada é crucial.

Palavras-chave: terapia de reposição hormonal, menopausa, Câncer de Mama, Câncer de Endométrio.

ABSTRACT

Hormone replacement therapy (HRT) is widely used by women for the treatment of postmenopausal symptoms and, generally, it involves the administration of estrogen associated with progesterone, or just estrogen alone. However, despite its many benefits, HRT can bring harm, including breast and endometrial cancer. This work consists of a systematic review of the scientific literature, with the objective of understanding the relationship between HRT and the occurrence of breast and endometrial cancer. Evidence has shown that some breast cancers have specific receptors for estrogen, the main hormone used in therapy, which can stimulate tumor proliferation. Therefore, it is recommended that the therapy be carried out with the association of other hormones that can soften or inhibit the estrogenic effect, such as androgens. Similarly, therapy using estrogen also poses a risk for the development of endometrial cancer. Therefore, in order to make a conscious decision whether or not to undergo HRT at the onset of menopause, it is necessary to consider a variety of factors during the collection of the clinical history and make the patient aware of her future risks or even completely contraindicate the therapy. Finally, HRT composition is the factor that most influences the risk of developing breast cancer and endometrial cancer, therefore, the responsible physician's decision on combined or isolated therapy is crucial.

Keywords: hormone replacement therapy, menopause, Breast Cancer, Endometrial Cancer.

1 INTRODUÇÃO

Segundo Oliveira *et al.* (2016), os anos reprodutivos normais da mulher caracterizam-se por alterações rítmicas mensais na velocidade da secreção dos hormônios femininos e por mudanças correspondentes nos ovários e nos órgãos sexuais¹. É o chamado ciclo menstrual

(CM), tendo duração média de 28 dias e divisão em três fases: proliferativa, ovulação e fase lútea.

Ele é determinado por diferentes hormônios, participantes do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e a intensidade da secreção deles está intimamente relacionada com a fase do ciclo. De acordo com Loureiro *et al.* (2011), a fase folicular é caracterizada por baixos níveis de estradiol e progesterona, que fazem com que o revestimento uterino degenera e se desprenda na menstruação, marcando o primeiro dia do CM². Já o aumento do hormônio luteinizante (LH) e do hormônio folículo estimulante (FSH) caracteriza a fase ovulatória do ciclo, sendo a ovulação precedida pelo pico de LH².

Na fase lútea, conforme Oliveira *et al.* (2016), os níveis séricos de progesterona aumentam gradualmente a partir do pico de LH e continuamente durante a fase lútea, que representa a segunda metade do ciclo ovariano e é caracterizada pela formação do corpo lúteo após a ovulação a partir do folículo remanescente¹.

O climatério é o período de transição para a menopausa, sendo ela, por sua vez, um processo fisiológico que ocorre como parte do envelhecimento feminino, correspondente à falência ovariana e consequente fim do ciclo menstrual³. Conforme Gravena *et al.* (2013) a diminuição de estrogênios circulantes na perimenopausa ocasiona sintomas desconfortáveis que afetam o bem-estar da mulher. A maior parte das mulheres apresenta sintomas vasomotores, psicológicos e urogenitais³.

Assim, a terapia de reposição hormonal (TRH) é utilizada para amenizar os sintomas do climatério, como fogachos, ressecamento vaginal, insônia e irritabilidade. Ela promove uma melhora do perfil lipídico do fluxo vascular arterial, previne osteoporose e oferece uma melhor qualidade de vida para a paciente. Para esse tratamento o mais frequentemente utilizado é a administração de estrógenos e progestágenos⁴.

Para mulheres que possuem útero, a terapia hormonal combinada com progesterona é necessária como forma de proteção da proliferação endometrial gerada pelo uso isolado de estrogênio, o qual aumenta o risco para câncer de endométrio⁵. E os esquemas combinados contínuos oferecem maior proteção ao endométrio do que os esquemas cíclicos⁵.

As desvantagens deste tratamento envolvem um maior risco para desenvolvimento de câncer de mama e para tromboembolismos. Portanto, há contraindicações absolutas para a TRH, como, pacientes com câncer de mama, câncer de endométrio, tromboembolismo agudo, hepatopatia aguda e/ou grave, cardiopatia grave e sangramento uterino sem causa diagnosticada⁶.

O carcinoma de 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. Ele tem seu pico de incidência entre os 60-70 anos de vida da mulher. E tem como fator de risco, o uso estrogênios exógenos sem oposição de progestínicos, obesidade, dieta hiperlipídica, sedentarismo (devido a conversão periférica de androgênios em estrógenos no tecido adiposo) e mulheres nuligestas por não terem sofrido os efeitos de grandes períodos de produção de progesterona pela placenta⁷.

A sintomatologia principal do CE é o sangramento pós-menopausa, ou seja, o que ocorre pelo menos 12 meses após o último período hormonal, em mulheres que não fazem uso da TRH. Para o diagnóstico deve ser realizada uma anamnese completa, exames físico e ginecológico, incluindo o exame especular para a visualização do colo uterino e vagina. Inicialmente, o exame complementar a ser utilizado é o ultrassom transvaginal e caso haja um espessamento endometrial ≥ 4 mm esse deve ser investigado através de uma avaliação histológica do endométrio. Porém, em mulheres com alto risco de CE ou com estenose cervical e intolerância ao exame ambulatorial por dor, que não possuem condições para a biópsia endometrial ambulatorial, podem ser indicadas para a histeroscopia⁸.

A terapia de reposição hormonal também pode ser relacionada ao desenvolvimento do câncer de mama, o qual é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e é a maior causa de mortalidade por câncer em mulheres no Brasil. Acomete principalmente mulheres entre os 40 e 60 anos, entretanto, tem tido um aumento de sua incidência em mulheres jovens nos últimos anos⁷.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento desse câncer envolvem idade avançada, história familiar e pessoal, hábitos de vida, influências ambientais e características reprodutivas, as quais incluem menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação após os 30 anos e a nuliparidade, pois essa patologia é estrogênio-dependente⁷.

A reposição combinada de estrogênio e progesterona depois da menopausa aumenta a percentagem de densidade mamária, aumentando o risco de desenvolvimento do câncer de mama e a probabilidade de ele ser detectado apenas em estágios mais avançados. Isso se torna evidente, na maioria dos casos, após 4 anos da administração hormonal. Todavia, 5 anos após interrompido o tratamento os riscos diminuem⁴.

Pesquisas indicam que para um tratamento mais seguro devem ser utilizados hormônios bioidênticos, que possuem composição similar à do organismo, e a via de administração deve ser a transdérmica por se aproximar mais do natural⁹.

Para mulheres que necessitam de uma alternativa ao tratamento tradicional, como as que possuem antecedentes de câncer mamário, pode ser utilizada a associação estrógeno/andrógeno, visto que o andrógeno tem potencial de reduzir a proliferação epitelial mamária e expressão do receptor estrogênico, sendo então responsável por uma possível redução do risco desse tipo cancerígeno⁶.

Já para as pacientes com histórico familiar desse câncer, a mamografia é obrigatória antes do início do tratamento e seis meses após ele ter sido iniciado. E se forem detectadas lesões proliferativas epiteliais atípicas, o tratamento deve ser contraindicado ou descontinuado, caso já tenha sido iniciado¹⁰.

Mesmo sabendo dessa relação entre a TRH e o câncer de mama, ainda são necessários mais estudos que comprovem sua influência sobre a incidência, prognóstico e mortalidade de pacientes com essa doença, pois, esse aumento de risco pode estar relacionado a tipos de câncer menos agressivos e consequentemente contribuir para menos mortes⁹.

Outro estudo indica que pacientes que não possuem fatores de risco para câncer de mama, ao fazerem uso da TRH, essa não acarretará risco significativo para essa doença, quando o tratamento hormonal for utilizado por menos de 5 anos (PEREIRA, et al.,2017). Independente das possíveis consequências da reposição hormonal, é fato que sua utilização no período peri menopausa é responsável por uma redução de 40% na mortalidade feminina⁶.

Portanto, esse trabalho tem como objetivo revisar o funcionamento da TRH analisando suas vantagens e os prejuízos que pode acarretar. Além disso, compreender a relação dessa terapêutica com a incidência da proliferação de células tumorais, como o câncer de mama e endometrial.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho consiste em uma revisão sistemática da literatura científica, onde se analisou o conhecimento sobre a TRH e a associação com o desenvolvimento do câncer de mama e de endométrio, considerando-se várias abordagens, principalmente sobre a fisiologia sexual humana, a definição da TRH, suas indicações e contraindicações, os tipos disponíveis, as vias de administração, os benefícios e os malefícios desta reposição e, sobretudo, a relação da TRH e o desenvolvimento destas neoplasias.

As plataformas eletrônicas utilizadas para a busca de informações foram: Pubmed, LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde), Scielo (Scientific Electronic Library Online), ScienceDirect e Medline (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online). Em relação às palavras-chave, utilizaram-se: “terapia de reposição

hormonal” (“hormone replacement therapy”), “climatério” (“climacteric”), “menopausa” (“menopause”), “câncer de mama” (“breast cancer”) e “câncer de endométrio” (“endometrial cancer”). Foram considerados os artigos publicados a partir de 2010 até o ano de 2022, nos idiomas em português e inglês, na forma de pesquisa científica, inclusive estudos experimentais, caso controle, coorte, revisão bibliográfica e dissertações. Como critérios de exclusão foram considerados os artigos que não relacionavam ao tema, artigos sem resumos e que estivessem repetidos em mais de uma base de dados.

Inicialmente, foi realizada uma pré-seleção dos artigos, a leitura de seus resumos e a seleção daqueles que atendessem aos objetivos desta revisão bibliográfica. Em seguida, considerando-se os mais relevantes, procedeu-se a uma leitura mais detalhada e a análise crítica para a realização deste trabalho.

3 CONTEÚDO TEÓRICO

3.1 FISIOLOGIA SEXUAL FEMININA

Segundo Teixeira *et al.* (2012), o ciclo menstrual é um fenômeno biológico que ocorre em mulheres saudáveis na qual a característica notável é o fluxo sanguíneo vaginal¹¹. Esse fenômeno é cíclico e é resultado direto de alterações na concentração de hormônios secretados pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal¹¹. O ciclo menstrual dura em média 28 dias e pode ser dividido em três fases: fase folicular, fase de ovulação e fase lútea.

A cada ciclo sexual mensal, um folículo primordial se desenvolve o suficiente para ser expelido dos ovários para a cavidade abdominal, onde é levado para a abertura fimbriada de uma das duas tubas uterinas. O destino desse ovócito é traçado por dois cursos: ele pode ser fertilizado por um espermatozóide e se implantar no útero, ou pode seguir sem o encontro dos gametas, sendo liberado juntamente com o sangue menstrual, sem a ocorrência de gravidez¹¹.

De acordo com Oliveira *et al.* (2016), os neurônios hipotalâmicos liberam de maneira pulsátil o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH), que tem como alvo primário a hipófise anterior, e esta responde positivamente, aumentando a síntese e secreção do LH e FSH¹. Em resposta aos dois hormônios hipofisários, os ovários secretam estrógeno e progesterona. As concentrações desses hormônios variam conforme a fase do ciclo menstrual¹.

No primeiro dia da menstruação a fase folicular é iniciada, com baixos níveis de estrogênio e progesterona. De acordo com Guyton *et. al* (2011), no início dessa fase há a estimulação de 6 a 12 folículos primários pelo FSH até que um deles se torne o folículo estimulante, ou seja, até que ele produza uma quantidade de estrogênio suficiente para inibir a secreção de FSH¹². Gradualmente, o estrogênio começa a aumentar estimulado pela

concentração crescente de FSH, já na metade inicial da fase folicular. Quando ocorre a queda de FSH, os outros folículos recrutados têm seu desenvolvimento inibido e param de amadurecer, sofrendo atresia¹².

Já na fase ovulatória, o folículo dominante começa a produzir altas concentrações de estrogênio e induz a liberação do LH, em um evento chamado “pico de LH”, que segundo Guyton *et al.* (2011) acontece cerca de 16 horas antes da ovulação¹². Durante essa fase do ciclo menstrual, o estrogênio e a progesterona estão elevados. A alta concentração de LH causa enfraquecimento da parede do folículo dominante e dilatação folicular, fazendo com que ele se rompa e libere o óvulo¹².

A fase lútea ocorre após a ovulação, onde o LH transforma o folículo vazio em uma nova estrutura, o corpo lúteo. Segundo Oliveira *et al.* (2016), o corpo lúteo é um órgão altamente secretor, que produz grandes quantidades de progesterona e estrogênio e, conseqüentemente, há uma redução gradual das concentrações de LH e FSH¹. A diminuição da secreção de FSH retarda o desenvolvimento de novos folículos e impede que ocorra novas ovulações nos próximos dias daquele ciclo. Por fim, a diminuição desses dois hormônios também age no próprio corpo lúteo, fazendo com que ele se degenere em um processo denominado involução¹.

Outro marco biológico importante na vida da mulher é a menopausa, que ocorre na faixa etária dos 40 aos 60 anos de idade. O climatério e a menopausa são fases do envelhecimento de toda mulher, sendo necessário ter entendimento acerca dos sinais e sintomas que caracterizam esse momento¹¹.

Segundo Selbac *et al.* (2018), no climatério, fase de transição entre o período reprodutivo e não reprodutivo, ocorre o esgotamento dos folículos ovarianos e, de modo progressivo, a deficiência estrogênica¹³. Já a menopausa condiz com a data da última menstruação correspondente à falência ovariana. De acordo com Cavadas *et al.* (2010), o diagnóstico clínico é realizado apenas retrospectivamente depois de 12 meses consecutivos de amenorreia, que não seja explicada por outra causa patológica ou fisiológica¹⁴.

3.2 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL (TRH)

A TRH é realizada com estrógenos, que representa um grupo de substâncias derivadas da aromatização de andrógenos precursores; e progestágenos, que em certo número advém da progesterona sinteticamente alterada e associações. A TRH vem sendo usada no controle de manifestações vasomotoras e urogenitais decorrentes do decréscimo de produção de esteróides,

auxilia no rejuvenescimento da pele, na manutenção da libido, melhora da qualidade de vida e atua como adjuvante no controle da depressão associada à menopausa¹⁵.

Atualmente, existem diversas formulações de TRH que variam em relação ao tipo de composto – progestagênio isolado (tibolona), estrogênio isolado ou estrogênio associado a progestagênio –, forma de administração (cíclica ou contínua) e via de administração (oral, vaginal, nasal, subdérmica ou transdérmica). A escolha do composto mais adequado deve ser individualizada, objetivando minimizar os possíveis riscos associados à administração hormonal exógena¹⁶.

Convencionalmente utiliza-se medicamentos sintéticos tendo estrógenos como base da formulação, sendo grande maioria compostos por fármacos como estradiol e estroma que são originários dos ovários. Tem-se também o estriol oriundo do metabolismo do estradiol e estroma¹⁵.

Os principais estrógenos sintéticos são o etinilestradiol, mestranol, quinestrol e dietilestilbestrol. Devido ao fato de não serem oxidados pela desidrogenase que oxida o 17- β estradiol, seu efeito no fígado é acentuado, levando-o à produção de proteínas como SHBG, substrato de renina e outras, às vezes indesejáveis, independentemente da via de administração. Por esse motivo, embora exerça efeito no osso, seu uso é restrito aos anticoncepcionais orais. Os estrógenos naturais mais frequentemente utilizados na TRH são os estrogênios conjugados e o estradiol transdérmico ou percutâneo, seguidos pelo valerianato de estradiol e o estradiol micronizado. Tanto os estrogênios sintéticos como os naturais têm se mostrado úteis na preservação da massa óssea e na melhora da sintomatologia, entretanto na terapia de reposição hormonal do climatério e menopausa os naturais estão mais indicados⁶.

A utilização do estrogênio isolado como TRH no climatério ganhou impulso na década de 1970, mas essa prática promoveu aumento na incidência de hiperplasia e câncer endometriais. A partir disso, para reduzir esse efeito proliferativo estrogênico sobre o endométrio, associou-se a esses compostos o progestogênio (TRH combinada). Assim, recomenda-se que mulheres com útero devam sempre receber TRH combinada, enquanto mulheres histerectomizadas se beneficiem do uso da TRH com estrogênio isolado¹⁶.

Várias moléculas novas de progestágenos foram sintetizadas nas últimas duas décadas, sendo consideradas de quarta geração: drospirenona, trimegestona, nesterona e acetato de nomegestrol. A segurança e os benefícios da escolha do progestágeno, à semelhança da escolha do estrogênio, baseiam-se na sua individualização¹⁶.

A Tibolona é um esteróide sintético aprovado em 90 países para tratar os sintomas menopausais, e em 45 países para prevenção de osteoporose¹¹. É metabolizado em compostos

com atividade estrogênica (3α e 3β) que, por sua vez, são convertidos no isômero $\Delta 4$, o qual tem afinidade com os receptores de progesterona e androgênio. Ela também diminui os níveis circulantes de SHBG aumentando a testosterona livre e contribuindo para a androgenicidade da droga. Alivia os sintomas vasomotores, melhora a atrofia urogenital, previne a perda de massa óssea e acarreta aumento da densidade óssea¹⁶. Devido ao seu perfil androgênico, pode melhorar a libido e elevar os níveis de LDL circulantes. Prescreve-se a tibolona de forma contínua acarretando atrofia endometrial com consequente amenorreia¹⁶.

O SERM raloxifeno exerce efeitos estrogênicos no osso e lípidos e antiestrogênicos na mama, no útero, no epitélio vaginal e em centros cerebrais promotores dos fogachos. À semelhança do estrógeno, aumenta o risco de acidente vascular cerebral e de tromboembolismo. Como resultado de suas ações antiestrogênicas, ele reduz a incidência de câncer de mama e endométrio, entretanto piora os sintomas vasomotores⁶.

Tanto os androgênios ovarianos quanto os adrenais sofrem redução em mulheres a partir dos 25 anos, principalmente no início dos anos reprodutivos. A queda é contínua com a idade e mais precoce e acentuada nos androgênios adrenais. Entre mulheres de 45 a 54 anos com menopausa natural, o ovário continua a secretar androgênios¹¹. Como a queda de estrogênios é da ordem de 16 vezes e a de androgênios de apenas duas a quatro vezes, ocorre um hiperandrogenismo relativo na menopausa, mesmo com níveis absolutos baixos de androgênios. Já em mulheres com ooforectomia bilateral os níveis de testosterona total e livre calculada caem significativamente. As indicações clássicas e previamente estabelecidas para prescrição de testosterona na mulher são na esfera sexual como diminuição da libido e prazer sexual. Efeitos como ganho de massa óssea e aumento da massa muscular também são bem estabelecidos com o uso de testosterona¹⁶. De forma geral, a testosterona injetável não é recomendada devido à natureza farmacológica dessa via acarretar variações importantes nos níveis circulantes bem como o depósito do esteroide. Por outro lado, a via intramuscular tem se mostrado eficiente em mulheres ooforectomizadas. A metiltestosterona em baixas doses (1,25-2,5 mg) tem se mostrado eficiente no alívio dos sintomas menopausais, massa óssea, função sexual e variáveis de qualidade de vida. Os implantes de testosterona são inseridos a cada 4 a 6 meses de intervalo, a monitorização dos níveis circulantes é fundamental para a segurança da paciente e jamais devem exceder os níveis fisiológicos (70-90 ng/dL). O gel hidroalcoólico de testosterona usado para mulheres (1g/dia) na dose de 1/5 do valor utilizado em homens pode ser eficiente para a composição corporal, força muscular e função sexual⁶.

Segundo Athayde (2013), para a escolha das vias de administração e forma farmacêuticas incorporadas na terapia, deve ser analisado com cautela tanto pelo médico

prescritor e possível usuário para que assim haja uma boa adesão ao tratamento, deve-se ressaltar que em caso de problemas relacionados diretamente com as glândulas endócrinas os hormônios usados devem ser exatamente iguais aos endógenos produzidos pelo organismo¹⁷.

Para administração oral os medicamentos estão disponíveis em comprimidos, adesivos, percutâneos e creme vaginal, enquanto as vias não orais são a transdérmica e percutânea¹⁵.

Quando administrados por via oral, todos os estrógenos resultam em níveis mais elevados de estrona e seus conjugados do que de estradiol, sendo que essa transformação se processa na mucosa gastrintestinal e no fígado (efeito de primeira passagem). O estriol, apesar de provocar poucos efeitos colaterais, não previne a perda de massa óssea. A primeira passagem uterina da administração vaginal de progestagênios acarreta concentrações locais adequadas e boa proteção endometrial com níveis sistêmicos do progestágeno menores. A combinação do uso não oral do estradiol combinado ao progestágeno intrauterino pode melhorar a aderência e minimizar os riscos. O uso vaginal de estradiol é preferencial no tratamento isolado das queixas urogenitais⁶.

A TRH oral por sofrer inativação durante sua metabolização, a quantidade de estrogênio nos compostos orais é mais elevada do que na TRH transdérmica. Além disso, diferentemente da via transdérmica, a via oral promove picos irregulares na concentração plasmática do estradiol (a maior parte é convertida em estrona e sulfato de estrona), fato que pode promover controle insatisfatório dos sintomas da síndrome do climatério (característica diretamente relacionada à dose presente nas diversas formulações)¹⁶.

A duração da TRH é um dos maiores desafios do tema analisado e os dados atuais são inconsistentes para definir quando interromper a hormonioterapia. Para a reposição com estrogênio isolado, existe maior flexibilidade quanto ao tempo de uso. A decisão de manter a reposição deve ser individualizada com base nos sintomas e monitorizada e mantida enquanto os benefícios forem superiores aos riscos sempre sob supervisão médica⁶.

A melhor dose de estradiol é a menor dose efetiva para cada mulher. Baixas doses de estradiol isoladamente ou estradiol 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 qualidade⁶.

A hormonioterapia deve ser indicada para o tratamento da sintomatologia da menopausa mediante o diagnóstico clínico do climatério¹⁷. Desta forma, a avaliação clínica no período da pós-menopausa deve ser levada em consideração amenorreia há mais de um ano, acompanhada por sintomas neurológicos ou vaginais, podendo também ser avaliado amenorreia

assintomática, ou em casos de administração de 10 mg de medroxiprogesterona em um período de 5 a 10 dias de forma a não apresentar suspensão do sangramento. Pode ser sugerida a terapia de reposição hormonal também mediante a avaliação na pré-menopausa em mulheres com idade superior a 40 anos apresentando sangramento irregular, acompanhado ou não de sintomas¹⁷.

O uso isolado de estrogênio só deve ser sugerido em mulheres que tenham realizado histerectomia. Para que ocorra a produção do endométrio deve ser indicada progesterona ou suas derivações. Por fim, a escolha para administração por via oral é indicada especialmente na presença de colesterol alto, e tratamento de sintomas sistêmicos¹⁵.

A associação do progestágeno ao estrógeno é obrigatória em pacientes com útero intacto ou em pacientes com histerectomia parcial em que existe resíduo de cavidade endometrial. A indicação primária da adição do progestágeno à estrogenterapia refere-se à proteção endometrial contra a hiperplasia e o adenocarcinoma associados à reposição isolada de estrógeno. Não está recomendada quando baixas doses de estrógeno são administradas por via vaginal no tratamento da atrofia vaginal isoladamente⁶.

A TRH deve ser administrada precocemente, na perimenopausa, em um grupo alvo entre 50 e 59 anos de idade. Nessa população ela pode conferir proteção cardiovascular, ao passo que o início em idade avançada, após 10 anos sem estrógeno endógeno, pode ser prejudicial. A mulher de 50 a 59 anos ou com menos de 10 anos de menopausa é o grupo alvo e representa a faixa de mulheres na qual os benefícios na grande maioria das vezes superam os riscos. Mulheres acima dos 60 anos de idade não devem iniciar a TRH⁶.

Os consensos atuais recomendam minimizar a exposição ao progestágeno. Os esquemas combinados podem ser cíclicos ou contínuos. No primeiro o estrógeno é dado de forma contínua e o progestágeno é dado 10-12 dias por mês e, no segundo, ambos são administrados conjuntamente de forma ininterrupta. No esquema cíclico, a mulher apresenta sangramento ao final de cada ciclo de progesterona e, no contínuo, a grande maioria entra em amenorreia. Quando isso não ocorre, devemos investigar as condições do endométrio. De qualquer forma, a escolha do esquema é sempre individualizada, priorizando-se a vontade da paciente e o tempo de menopausa⁶.

Mulheres na transição menopausal – definido como o período de irregularidade menstrual que precede a menopausa (3 a 5 anos) até um ano depois desse evento – se beneficiam da administração da TRH cíclica porque nessa fase ainda existe função residual dos ovários, com produção endógena de estrogênio (esta característica dificulta o controle do equilíbrio entre estrogênio e progesterona). Contrariamente, a TRH contínua é preferível quando já está estabelecida a menopausa (falência da função gonadal) porque, após esse evento, a maior parte

dos esteroides circulantes é proveniente das doses exógenas administradas através da TRH (permite melhor controle dos valores estroprogestativos). Entretanto, vale salientar que cada caso deve ser individualizado de acordo com o desejo da paciente e avaliação do risco/benefício¹⁶.

A TRH é contraindicada em pacientes acometidas por cânceros hormonodependentes, trombotopatias em geral doenças cardiovasculares e hepáticas, a depender das características clínicas apresentadas pela paciente certos cuidados devem ser tomados tornando a terapia contraindicada¹⁸.

Durante a entrevista, é de grande valia destacar a necessidade de investigação de histórico de tromboembolismo, mastopatia funcional, fatores relacionados à obesidade, períodos pós-cirúrgicos, exclusão de hábitos como o tabagismo, miomas e cistos de ovários¹⁷.

Em relação às contraindicações absolutas, a TRH oral e transdérmica apresentam as mesmas características: câncer de mama, ovário e endométrio; antecedente pessoal de trombose arterial e venosa; sangramento de origem uterina de causa desconhecida; hepatopatia em atividade; lúpus eritematoso sistêmico em atividade; diabetes melitus 2 e hipertensão arterial sistêmica descompensados¹⁶.

3.3 BENEFÍCIOS E MALEFÍCIOS DA TRH

A utilização da TRH apresenta tanto benefícios quanto malefícios, desta forma torna-se necessário a avaliação do risco-benefício para a utilização desta terapia, devendo considerar sempre as condições individuais de cada mulher¹⁹. Em relação às vantagens, destacam-se: melhoria ou desaparecimento dos sintomas que ocorrem na menopausa, como os sintomas vasomotores; as alterações genito-urinárias; os sintomas relacionados ao sistema nervoso central; melhores resultados cognitivos; diminuição na alteração do humor; benefícios oculares, auditivos, cutâneos e gastrointestinais; prevenção de osteoporose, diabetes mellitus e de doenças cardiovasculares; redução na mortalidade e melhoria na qualidade de vida das mulheres²⁰.

Os sintomas vasomotores que acontecem no climatério são devido à redução dos níveis de estrogênio, caracterizado por ondas de calor (fogachos), sudoreses noturnas, palpitações e tonturas, afetando cerca de 70% das mulheres. Estes sintomas são considerados bastantes incômodos pelas mulheres e dependendo da intensidade afetam a qualidade de vida delas³. Em uma revisão sistemática realizada pelo Instituto Cochrane foi observada uma redução de 75% na frequência e 87% na severidade nestes sintomas vasomotores quando em uso da TRH⁶.

No climatério, acontecem algumas alterações gênito-urinárias decorrentes também dos níveis baixos de estrogênio que é responsável pela maturação do epitélio vaginal, contribuindo assim para que aconteça a atrofia celular e a perda das rugosidades, tornando um epitélio fino e seco, com a exposição de terminações nervosas que pode contribuir para dispareunia, maior resistência ao tecido, com perda da elasticidade, lubrificação reduzida e aumento do pH vaginal. No trato urinário, o epitélio também sofre atrofia celular, favorecendo para incontínências urinárias, bexiga hiperativa e infecções urinárias²¹. A TRH apresenta efeitos benéficos nessas alterações, no qual contribuem para proliferação das camadas do epitélio vaginal, uretral e vesical, modificação da flora vaginal, melhora da lubrificação, redução do pH e das infecções do trato urinário recorrente²².

No cérebro, várias regiões (hipotálamo, hipocampo, córtex, lobo frontal, temporal, amígdala) possuem receptores para o estrogênio. Desta forma, com a queda deste hormônio tem-se a alteração na cognição, na memória, na concentração, no humor e no sono das mulheres. Também, pode influenciar na redução de neurotransmissores, prejudicando as sinapses²³. Além disso, cerca de 1/3 das mulheres irão apresentar algum episódio de depressão na vida, sendo que no climatério a prevalência é de 9%²⁴. Vários estudos observaram que a TRH melhora essas funções cognitivas e o humor, além de reduzir o risco ou retardar o aparecimento da Doença de Alzheimer. Porém, é importante considerar o início adequado desta reposição, visto que quando começa após os 60 anos não apresenta os resultados esperados²⁵.

Os órgãos dos sentidos, tato, visão, paladar, visão e audição também são alterados na menopausa pelo fato de sofrerem influências do estrogênio²⁶. Em trabalho desenvolvido por Na *et al.* (2014) foi observado resultados positivos da TRH nos olhos, com redução de 19,1% da catarata, 7,4% na prevalência de pterígio, 3,5% na de retinopatia diabética nas mulheres que realizaram uso da terapia em relação as que não utilizaram²⁷. A TRH contribuiu para facilitar a excreção da glândula meibomiana reduzindo assim a síndrome do olho seco que geralmente acontece nesse período²⁸. Em relação à audição, a TRH também apresenta benefícios na proteção auditiva, com evidências positivas no tratamento da deficiência óssea e da perda auditiva²⁹. Na menopausa, as mulheres podem apresentar diminuição do fluxo salivar, xerostomia, aumento na sensibilidade e dor na mucosa e cavidade oral, no entanto, em estudo realizado por Lago (2010) não foi observado a influência da TRH no fluxo salivar de mulheres na pós-menopausa²⁶.

As alterações cutâneas também são notadas devido à redução do estrogênio, com diminuição de colágeno, da elasticidade, da espessura e da hidratação da pele, com formação de rugas, flacidez e pele seca. A utilização da TRH contribui para prevenir o envelhecimento

cutâneo, elevação na quantidade de colágeno, aumentando a espessura e a vascularização da pele, a hidratação e elasticidade, assim como para auxiliar o processo de cicatrização de feridas, por meio da proliferação de queratinócitos³⁰.

Este processo de cicatrização também é importante nas feridas gastrointestinais que reduzem a formação de úlceras e feridas na mucosa gastrointestinal, diminuindo assim a incidência de câncer colorretal em decorrência da ação hormonal do estrogênio¹⁰. Desta forma, a TRH contribui para reduzir o desenvolvimento desta neoplasia, assim como para cânceres gastrointestinais de base esofágica e fígado, com redução de 10% nas mulheres com utilização da terapia³¹.

O hipostrogenismo também contribui para que ocorra maior remodelação óssea, por maior ação dos osteoclastos, favorecendo assim para aumento na reabsorção óssea em detrimento da formação, apresentando assim redução da massa óssea, associada à osteoporose, deixando as mulheres mais susceptíveis a fraturas ósseas. Com a utilização da TRH, estrógeno isolado ou associado à progesterona, é possível a ação direta no osso, contribuindo para redução da reabsorção óssea assim como pode ter ação indireta na absorção intestinal e renal do cálcio, pela ação do paratormônio e da calcitonina. A TRH contribui para redução dessa perda óssea e redução de fraturas associadas à osteoporose. Porém, caso seja suspensa essa terapia, acontece a perda desse efeito protetor e ela não pode ser considerada como terapia de primeira linha³².

Na menopausa, também foi observado intolerância à glicose em decorrência da falta de estrogênio, contribuindo para o desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo II, associado a obesidade central e sedentarismo. A TRH, com estrogênio ou associado à progesterona, também pode ser importante para reduzir a incidência desta doença³².

O risco de desenvolver doença cardiovascular aumenta nas mulheres após a menopausa, pelo fato do estrógeno ser considerado fator protetor para o desenvolvimento destas doenças. Com a redução deste hormônio, ocorrem alterações no perfil lipídico, com o aumento do colesterol LDL e redução do colesterol HDL³³. Também, o estrogênio possui ação antioxidante que impede a formação de placas ateroscleróticas por inibir a oxidação de LDL-c. Além disso, inibe a apoptose dos cardiomiócitos e mantém as fibras de colágenos íntegras³⁴.

Estudo realizado por Lomônaco *et al.* (2015) foi observado redução no risco de doença cardiovascular em cerca de 50%, mostrando assim o efeito protetor do hormônio no coração e vasos sanguíneos³⁵. Quando utilizada a TRH, até 10 anos após a menopausa, as mulheres apresentaram menor risco da doença em relação às que iniciaram após esse período, na qual

apresentaram efeitos negativos com essa reposição, com risco aumentado para os eventos cardiovasculares²⁵.

Por outro lado, alguns estudos têm demonstrado malefícios quando as mulheres fazem a utilização da TRH, como: desenvolvimento do câncer de mama, câncer de ovário, câncer de endométrio, risco de doença arterial coronariana, fenômenos tromboembólicos, risco aumento de Acidente Vascular Cerebral (AVC) e prejuízos na função gastrointestinal⁶.

A utilização da TRH aumenta, em cerca de duas vezes, o risco para tromboembolismo venoso, principalmente se a mulher apresentar outros fatores que podem influenciar, como a obesidade, fatores genéticos, mulheres com idade maior que 60 anos e fatores trombóticos. Além disto, é importante considerar a dose, a via de administração e o tipo de TRH utilizada, visto que na terapia combinada, estrogênio com progesterona, o risco do evento trombótico é maior em comparação com a utilização apenas com estrogênio. Também, o risco é aumentado quando acontece por via oral e no primeiro ano da terapia³⁶.

Em estudo realizado por Tsai *et al.* (2016) foi observado maior risco de AVC e de fibrilação atrial em mulheres que utilizaram a TRH (estradiol e estrogênio equino conjugado)³⁷. Em outro estudo, realizado por Carrasquilla *et al.*, (2017) foi notado que 7% nas mulheres que realizaram o uso da terapia na pós-menopausa tiveram AVC³⁸. Quando tem início mais tardio da TRH, os riscos de AVC também estão aumentados, porém quando iniciada no início da menopausa pode prevenir este risco. Além disso, este risco está associado com a dose, se o estrógeno é conjugado ou não e a via de administração, visto que foi observado menor risco de AVC na via não oral²⁵.

Os riscos de eventos cardiovasculares são maiores quando se tem o início da terapia após 10 anos da menopausa, em mulheres com idade avançada, acima de 60 anos de idade, a via de administração e com altas doses de estrógeno. A utilização da TRH não é indicada para mulheres com história de doenças cardiovasculares (infarto agudo do miocárdio), doenças cerebrovasculares (AVC) e doença trombótica ou tromboembólica venosa²⁵.

No estudo realizado por Staller *et al.* (2017) foi observado que a TRH também pode contribuir para prejuízos gastrointestinais, em que notado a relação entre a utilização TRH e a incontinência fecal, na qual as mulheres que faziam o uso contínuo e com a combinação hormonal apresentaram maior risco de incontinência fecal³⁹.

A utilização da TRH na menopausa por longo prazo e na forma combinada contribuem para o desenvolvimento de algumas neoplasias reprodutivas, como câncer de mama, ovário e endométrio⁴⁰. Em estudos realizados por Simin *et al.* (2017) resultados semelhantes foram

encontrados, com maior incidência de câncer em mulheres que utilizam TRH contínua, combinada e com idade avançada³¹.

Assim, é importante considerar sempre estes riscos e benefícios que a TRH pode ter, visando sempre à beneficência da paciente. Esta utilização deve ser realizada de forma consciente, a paciente deve ser informada sobre essas vantagens e desvantagens, esclarecendo sempre as dúvidas, respeitando a sua autonomia de decidir usar ou não a terapia, o tipo de hormônio e via de administração na decisão terapêutica para, assim, garantir qualidade de vida às mulheres¹⁹.

3.4 RELAÇÃO DA TRH COM O CÂNCER DE MAMA

Dentre as mais predominantes causas do câncer em mulheres brasileiras, a que se destaca é o câncer de mama. Além disso, em razão de suas inúmeras consequências, como a transformação da imagem corporal, a baixa autoestima e a dor, é o tipo de câncer que mais assusta as mulheres⁴¹.

Os sintomas e sinais mais comuns dessa enfermidade são a presença de nódulo na mama, ou na região das axilas, geralmente indolor, alterações no mamilo, entre outros⁴¹.

Numa avaliação microscópica, o câncer de mama pode ser identificado como um carcinoma ductal ou uma neoplasia lobular. O carcinoma ductal refere-se a uma proliferação celular na região ducto-lobular da mama, já a neoplasia lobular se trata da reprodução em abundância de pequenas células uniformes, que causa lesões no tecido lobular da mama, sem se estender em direção aos ductos terminais⁴².

O câncer de mama dispõe de diferentes fatores que agravam seu risco e que podem acarretar seu desenvolvimento, por exemplo a idade, fatores endócrinos, ambientais, genéticos, entre outros⁴¹. A respeito dos fatores endócrinos que influenciam o desenvolvimento desse câncer, pode-se associar o carcinoma à TRH, visto que tal tratamento pode estimular a proliferação tumoral⁴³.

A TRH é amplamente aplicada para o controle de sintomas climatéricos e é bastante solicitada por médicos e pacientes. Contudo, relaciona-se com efeitos carcinogênicos, uma vez que há evidências de que alguns tumores mamários possuem receptores específicos para o estrogênio, principal hormônio utilizado na terapia. Para isso, é indicado que o estrogênio seja administrado associado a andrógenos, visto que este último trabalha no sentido de diminuir a expressão do receptor estrogênico, induzindo uma baixa proliferação celular mamária e reduzindo, assim, o risco de câncer de mama pela TRH⁴³.

Outra possibilidade desse tratamento hormonal é a associação do estrogênio à progestágenos. Essa combinação pode acarretar diversos efeitos, já que a progesterona pode induzir a apoptose. Em mulheres que estão no climatério e realizam a TRH estroprogestativa, há maior incidência de proliferação celular nas regiões ducto-lobulares do que as mulheres tratadas com estrogênio isolado. Quanto mais próxima do início da menopausa a terapia é realizada e quanto mais a duração do tratamento se estende, é possível que esse efeito seja mais potente⁴⁴.

Atualmente, tornaram-se populares os hormônios bioidênticos, substâncias que apresentam estrutura química e molecular muito semelhante aos hormônios produzidos no organismo humano. Na TRH, essas substâncias começaram a ser prescritas com o objetivo de oferecer uma terapia mais segura⁴⁵. Nesse sentido, foi demonstrado que a administração de hormônios bioidênticos não acarreta em aumento do risco de câncer de mama. Ademais, o aumento na densidade mamária de mulheres que utilizam hormônios não bioidênticos pode ser mais intenso nas que utilizam os bioidênticos. Logo, a administração dessas substâncias, apesar de ainda incerta em sua eficácia, aparenta oferecer maior segurança⁹.

3.5 RELAÇÃO DA TRH COM O CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

O local principal para a síntese do estrogênio muda com o início da menopausa, antes dessa iniciar (pré-menopausa) a maior produção de estrógenos é realizada pelos ovários de maneira cíclica, gerando a proliferação do endométrio. Após a menopausa, o local com maior síntese se torna o tecido adiposo periférico⁸.

Para o tratamento da sintomatologia do climatério é utilizado a TRH sendo utilizado principalmente o estrogênio. Esse hormônio é responsável por reduzir os fogachos e o ressecamento vaginal, além de ajudar a prevenir a osteoporose⁵.

A reposição hormonal também se mostra eficiente para a melhora do perfil lipídico do fluxo vascular arterial, aumento da transudação vaginal e uma melhora importante na qualidade de vida⁷.

Porém, para pacientes que possuem útero, seu uso deve ser combinado com progesterona, a qual possui efeito protetor na proliferação endometrial, visto que há um aumento do risco de câncer de endométrio em mulheres que utilizam apenas estrogênio⁵. Essas pacientes devem receber associação com progestágeno por, no mínimo, 12 dias por mês nos esquemas sequenciais⁶.

Quando não há associação estroprogestativa e ocorre uso de estrógeno sem oposição há um aumento do estímulo do endométrio, causando maiores riscos de câncer e hiperplasia

endometrial. Os esquemas combinados contínuos disponibilizam maior proteção ao endométrio ao serem comparados aos esquemas cíclicos⁶.

Entretanto, a utilização dessa terapia de reposição hormonal combinada aumenta as chances para o desenvolvimento de câncer de mama e os riscos para o desenvolvimento de tromboembolismos⁵.

Como citado anteriormente, o carcinoma de endométrio (CE) tem como fator de risco o uso de estrogênios exógenos sem oposição de progestágenos, esse câncer é o sétimo tumor maligno mais frequente no mundo, o quarto mais comum na mulher e o mais frequente do sistema reprodutor feminino. O período pós-menopausa é responsável por fazer surgir 75% dos casos, tendo seu pico de incidência aos 60-70 anos de vida. Isso ocorre majoritariamente pela hiperestimulação do endométrio pela exposição crônica a altos níveis circulantes de estrogênios⁷.

Outros fatores de risco incluem obesidade, dieta hiperlipídica e sedentarismo, principalmente devido à conversão periférica de androgênios em estrógenos no tecido adiposo. Além disso, mulheres nuligestas também têm risco elevado por não terem sofrido os efeitos de grandes períodos de produção de progesterona pela placenta⁷.

Outros estudos indicam que a terapia hormonal combinada além de oferecer todos seus efeitos adversos já citados, não se mostra favorável sobre seu efeito protetor perante o risco de carcinoma de endométrio e relaciona o risco desse câncer associado à TRH. Assim, afirma que para a prevenção primária do CE, o uso de TRH combinada não é justificado⁷.

A principal sintomatologia do CE é o sangramento vaginal pós-menopausa, ou seja, o que ocorre pelo menos 12 meses após o último período hormonal, em mulheres que não estão sob terapia hormonal para sintomas climatéricos. Já o diagnóstico é feito perante uma avaliação histológica do endométrio⁸.

As pacientes femininas que apresentarem sangramento não programado e estiverem em uso de TRH devem ser investigadas por meio de uma anamnese completa, exame físico e ginecológico, incluindo o exame especular para a visualização do colo uterino e vagina. Inicialmente, o exame complementar a ser utilizado é o ultrassom transvaginal e caso haja um espessamento endometrial ≥ 4 mm esse deve ser investigado. As mulheres com alto risco de CE ou com estenose cervical e intolerância ao exame ambulatorial por dor, que não possuem condições para a biópsia endometrial ambulatorial, podem ser indicadas para a histeroscopia⁸.

Por fim, em mulheres usuárias de estrógenos há um maior risco para desenvolvimento de câncer endometrial. Além disso, um maior tempo de duração do tratamento é responsável por maiores chances de desenvolver CE, e essas se mantêm elevadas mesmo cinco anos após a

interrupção da TRH. Bem como, o uso de estrógenos bioidênticos é um fator de risco maior do que estrógenos sintéticos¹⁰.

4 CONCLUSÃO

A entrada da mulher no período de climatério e conseqüentemente à falência total ovariana, a menopausa, geralmente entre a 4ª e 6ª década de vida, é acompanhada de sintomatologia expressiva que leva a procura do serviço médico para alívio e melhora da qualidade de vida. Junto a isso, há dúvida e ansiedade crescente quanto à adesão de TRH, devido possíveis riscos de desenvolvimento de câncer de mama e de endométrio, os mais prevalentes no sexo feminino⁴⁶.

Com essa pesquisa, ao discorrer sobre o manejo da reposição hormonal em mulheres menopausadas, foram levantados pontos cruciais em relação ao risco que essas pacientes podem correr. Como o estrogênio apresenta efeito proliferativo, em mulheres com útero é recomendada TRH combinada (estrogênio associado a progestágeno) enquanto nas histerectomizadas, opta-se em TRH com estrogênio isolado. Assim, com a menor exposição à ação estrogênica, ou então ao utilizar fármacos com ação antiestrogênica como o Raloxifeno, é possível reduzir o risco de desenvolvimento de câncer de mama e endométrio por essas pacientes⁴⁷.

Porém, particularmente relacionado ao câncer de mama, mesmo a TRH combinada tendo a ação do progestágeno de indução da apoptose, em regiões ducto-lobulares ocorre maior incidência de proliferação celular do que quando comparado com TRH isolada. Em relação ao câncer de endométrio, a TRH isolada é contraindicada justamente pela exposição estrogênica do epitélio endometrial, sendo melhor optar pela TRH combinada, porém tal fato não a faz ser considerada como prevenção primária. É importante lembrar que junto da TRH, outros fatores de risco interferem na probabilidade de desenvolvimento de câncer de mama, como idade e fatores genéticos, e de câncer de endométrio como obesidade e número de filhos⁴⁸.

Portanto, para se tomar a decisão consciente de realização ou não de TRH na entrada na menopausa, é necessário considerar uma diversidade de fatores durante a coleta da história clínica e conscientizar a paciente de seus futuros riscos ou até contraindicar totalmente a terapia. Por fim, a composição da TRH é o fator que mais influência no risco de desenvolvimento de câncer de mama e de câncer de endométrio, sendo assim, a decisão do médico responsável sobre terapia combinada ou isolada é crucial.

REFERÊNCIAS

1. OLIVEIRA, Jade; *et al.* Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 48, n. 3, p. 198-210, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/PatriciaHaas/publication/315741053_Padrao_hormonal_feminino_menopausa_e_terapia_de_reposicao_Female_hormone_pattern_menopause_and_replacement_therapy/links/58e0febcaca272059ab061f7/Padrao-hormonal-feminino-menopausa-e-terapia-de_reposicao-Female-hormone-pattern-menopause-and-replacement-therapy.pdf. Acesso em: 14 set 2021.
2. LOUREIRO, Sheila; *et al.* Efeito das diferentes fases do ciclo menstrual no desempenho da força muscular em 10RM. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 17, p. 22-25, 2011. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/bshCYF4srGTyz3pgXGjX99K/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 14 Set 2021.
3. GRAVENA A, *et al.* Sintomas climatéricos e estado nutricional de mulheres na pós-menopausa usuárias e não usuárias de terapia hormonal. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 35, n. 4, p. 178-184, 2013.
4. ACS, American Cancer Society. Breast Cancer Risk and Prevention. 06/2020. Acessado por: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8578.00.pdf>
5. ACS, American Cancer Society. Endometrial Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention. 27/03/2019. Acessado por: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8610.00.pdf>.
6. PARDINI, D.P. Terapia de reposição hormonal na menopausa. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 58, n. 2, p. 172- 181, 2014. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abem/a/bnhD8LVvNT9P5yWFvhzfvBc/?lang=pt>>. Acesso em: 18 jul 2021.
7. SOUZA, Natália Rúbia Rodrigues; VIANA, Maria Elisa Latini; MIRANDA, Maria Lúcia Cella; GUIMARÃES, Bernardo Carneiro de Sousa; MIRANDA, Mariangela Latini de; SOUZA, José Helvécio Kalil de. RELAÇÃO ENTRE TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL NO CLIMATÉRIO E O DESENVOLVIMENTO DE NEOPLASIAS. **Brazilian Journal Of Surgery And Clinical Research - Bjsr**, Belo Horizonte, v. 25, p. 135-143, 2018.
8. Yoshida A, Sarian LO, Andrade LA. Hiperplasia endometrial e câncer do endométrio. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Ginecologia, no. 76/ Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica).
9. PEREIRA, Beatriz Monteiro de Barros; GUEDES, Conceição Maria Fraga; MACHADO, Cesar Augusto Costa. Terapia hormonal e câncer de mama. **Revista Brasileira de Mastologia**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 15-20, mar. 2017. Zeppelini Editorial e Comunicacao. <http://dx.doi.org/10.5327/z201700010004rbm>.

10. POLONINI, H.C.; RAPOSO, N.R.B.; BRANDÃO, M.A.F. A terapia de reposição hormonal e a saúde da mulher no climatério: riscos e benefícios. **Revista de Atenção Primária à Saúde**. v. 14, n. 3, p. 354-361, 2011.
11. TEIXEIRA, André Luiz da Silva et al. Influência das diferentes fases do ciclo menstrual na flexibilidade de mulheres jovens. **Revista brasileira de medicina do esporte**, v. 18, p. 361-364, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/CwDJHts6hKJwFR9XZRMJjdJ/?lang=pt#ModalTutors>. Acesso em: 23. Jul.2021.
12. GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado de Fisiologia Médica**. 12. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
13. SELBAC, Mariana Terezinha et al. Mudanças comportamentais e fisiológicas determinadas pelo ciclo biológico feminino–climatério à menopausa. **Aletheia**, v. 51, n. 1 e 2, 2018. Disponível em: <http://www.periodicos.ulbra.br/index.php/aletheia/article/view/4921>. Acesso em: 25 Jul. 2021
14. CAVADAS, Luís Filipe et al. ABORDAGEM DA MENOPAUSA. **Acta Med Port**, v. 23, p. 227-236, 2010. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Pedro-Silva-24/publication/44599722_Management_of_menopause_in_primary_health_care/links/57bdd18f08aeb95224d054c8/Management-of-menopause-in-primary-health-care.pdf. Acesso em: 25 jul. 2021
15. SILVA, M. M.; BUENO, R.G.; MACIEL, M.S.; FREITAS, R.M.; MARCELINO, T.P. Evidências contemporâneas sobre o uso da terapia de reposição hormonal. **Braz. J. Hea. Rev.** Curitiba, v. 2, n. 2, p. 925-969, mar./apr. 2019.
16. ROSA E SILVA, Ana Carolina Japur Sá; MELO, Anderson Sanches de. A importância da via de administração na terapia hormonal do climatério. **FEMINA**. v. 38, n. 6, jun/ 2010.
17. ATHAYDE, Amanda. **Menopausa e Terapia Hormonal na Menopausa (THM)**. 2013. Elaborado por: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/menopausa-e-terapia-hormonal-na-menopausa-thm/> . Acesso em: 05 ago. 2021
18. ÁGUAS, Fernanda. **Menopausa** – Cap. 18. Lisboa, 2011
19. SOUTO, N. F.; MOREIRA, C. B.; BARROS, P. A. S.; FERNANDES, A. F. C.; SANTOS, M. C. L. Terapia de reposição hormonal no climatério como fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 3, p. 1302-1312, jul/set, 2014. Disponível em: <<https://www.redalyc.org/pdf/5057/505750623040.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2021.
20. BELÉM, G. L. S.; ADORNO, S. S.; NEVES, D. B. S.; ROCHA, L. L. S. SABACK, M. C. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v.11, n. 4, p. 1-7, 2018.
21. ALVES, L. S. L.; PEREYRA, E. A. G. Atrofia genital. **FEMINA**, v. 44 n. 2, p. 113-121, 2016. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/02/1050855/femina-2016-442-113121.pdf#:~:text=Atrofia%20vulvovaginal%20%C3%A9%20uma%20condi%C3%A7%C3>>

- %A3o,mulheres%20na%20p%C3%B3s%20menopausa%20tardia>. Acessado em: 15 jun. 2021
22. FLORENCIO-SILVA, R. *et al.* Tratamento da atrofia vaginal da mulher na pós-menopausa. **Reprodução & Climatério**, [S.L.], v. 32, n. 1, p. 43-47, jan. 2017.
23. SELLERS, K.; RAVAL, P.; SRIVASTAVA, D.P. Molecular signature of rapid estrogen regulation of synaptic connectivity and cognition. **Front Neuroendocrinol**, v. 36, p. 72-89, 2015.
24. FREEMAN, E.W., *et al.* Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. **Obstetrics and gynecology**, v. 117, p. 1095–1104, 2011.
25. LOBO, R.A. Where are we 10 years after the Women’s Health Initiative? **J Clin Endocrinol Metab**. v. 98, p.1771-80, 2013.
26. LAGO, M.L.F. **Influência da terapia hormonal estroprogestativa e estrogênica sobre o fluxo salivar de mulheres na pós-menopausa**. 2010. 32 f. Dissertação de Mestrado em Saúde Materno – infantil do Programa Pró-reitoria de Pesquisa e Pós-graduação Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal do Maranhão. São Luís, MA, 2010.
27. NA, K.S. *et al.* Os benefícios oculares da terapia de reposição de estrogênio: um estudo de base populacional em mulheres coreanas na pós-menopausa. **PLoS One**, v. 9, n. 9, p.1064-73, 2014.
28. JIN, X. *et al.* A terapia de reposição hormonal beneficia a disfunção da glândula meibomiana em mulheres na perimenopausa. **Medicina**, v. 95, n. 31, 2016.
29. ZHANG, J. *et al.* Efeitos da reserva ovariana e terapia hormonal na audição em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa: um estudo transversal. **Maturitas**, v. 11, n. 1, p.77-81, 2018.
30. ZHOU, T.; YANG, Z.; CHEN, Y.; CHEN, Y.; HUANG, Z.; YOU B, *et al.* Estrogen Accelerates Cutaneous Wound Healing by Promoting Proliferation of Epidermal Keratinocytes via Erk/Akt Signaling Pathway. **Cell Physiol Biochem**. v. 38, n. 3, p. 959-968, 2016.
31. SIMIN, J. *et al.* Terapia hormonal na menopausa e risco de câncer: um risco superestimado? **Revista Européia de Câncer**, v. 84, p.60-68, 2017.
32. SANTEN, R.J.; ALLRED, D.C.; ARDOIN, S.P.; ARCHER, D.F.; BOYD, N.; BRAUNSTEIN, G.D., *et al.* Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 95, n. 7, p. 1- 66, 2010.
33. DIAS, D.S.; BERNARDES, N.; BRITO, J.O.; CONTI, F.F.; IRIGOYEN, M.C.; RODRIGUES, B.; ANGELIS, K. Impacto do Envelhecimento nas Disfunções Metabólicas e Cardiovasculares em Modelo Experimental de Menopausa. **Rev Bras Cardiol**. v. 24, n. 5, p. 392-399, 2011.

34. MORGAN-MARTINS, M.I.; JACQUES, S.I.; HARTMAN, R.M.; MARQUES, C.; MARRONI, C.A.; MARRONI, N.P. Protection of estrogen in portal hypertension gastropathy: an experimental model. **Arq Gastroenterol.** v. 48, p. 211-216, 2011.
35. LOMÔNACO, C., et al. O impacto da menopausa nas relações e nos papéis sociais estabelecidos na família e no trabalho. **Reprodclim.** v. 30, n. 2, p. 58–66, 2015.
36. ROACH, R.E.J. et al. O risco de trombose venosa em mulheres com mais de 50 anos usando contracepção oral ou terapia hormonal pós-menopausa. **Journal of Thrombosis and Haemostasis.** v. 11, n. 1, p.124-131, 2013.
37. TSAI, W.C. et al. Terapia de reposição hormonal e risco de fibrilação atrial em mulheres na menopausa de Taiwan: um estudo de coorte nacional. **Relatórios científicos.** v. 6, n. 2, 2016.
38. CARRASQUILLA, G.D. et al. Terapia hormonal pós-menopausa e risco de acidente vascular cerebral: uma análise agrupada de dados de estudos de coorte de base populacional. **PLoS medicine.** v. 14, n. 11, 2017.
39. STALLER, K. et al. A terapia hormonal na menopausa está associada ao aumento do risco de incontinência fecal em mulheres após a menopausa. *Gastroenterology.* v. 152, n. 8, p.1915-1921, 2017.
40. LI, C.I. et al. Uso de terapia hormonal da menopausa e risco de câncer de mama ductal e lobular entre mulheres de 55 a 74 anos de idade. **Pesquisa e tratamento do cancro da mama.** v. 145, n. 2, p. 481-489, 2014.
41. SILVA, Pamella Araújo da; RIUL, Sueli da Silva. Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce. **Revista Brasileira de Enfermagem.** 2011, 64(6), 1016-1021. Disponível em: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=267022538005>. Acesso em: 19 jul. 2021
42. BRAGA, Aline Reis Ferro; ARAÚJO, Ana Lúcia Nascimento; SOBRAL, André Luiz Pinho; FILHO, Antonio Fortes de Pádua; JÚNIOR, Antonio Evandro de Araújo; SENA, Carla Valéria Santos; ROCHA, Cláudio Henrique Lima; REIS, Cristiane Amaral dos; SILVA, Danilo da Fonseca
43. SOUSA, Marinna Gomes de; SILVA, Sonaly Maria Clemente; FILHO, Mauro Castro de Albuquerque; SOBRINHO, Stteferson Tavares Camargo; CAYANA, Ezymar Gomes. Reposição hormonal e a incidência de câncer de mama. **Anais II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde,** Campina Grande: Realize Editora, 2017. Disponível em: <https://editorarealize.com.br/artigo/visualizar/29611>. Acesso em 26 jul. 2021
44. ALBERNAZ, Marco Aurélio; WENDER, Maria Celeste Osório; POMPEI, Luciano de Melo; FERNANDES, César Eduardo; FRASSON, Antônio Luiz. Consenso sobre terapia hormonal e câncer de Mama. **FEMINA,** 2013. Disponível em: <http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2013/v41n2/a3791.pdf>. Acesso em: 24 jul. 2021.
45. STRUFALDI, Rodolfo. Hormônios Bioidênticos na Menopausa: O que há de verdade. **FEBRASGO,** 2017. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/pt/noticias/item/167-hormonios-biodenticos-na-menopausa-o-que-ha-de-verdade>. Acesso em: 24 jul. 2021.

46. Reis; VAL, Edmar Duarte; GALVÃO, Elisa Rosa de Carvalho *et al.* Câncer de Mama: **Consenso da Sociedade Brasileira de Mastologia** – Regional Piauí, 2017. Disponível em: <https://www.sbmastologia.com.br/medicos/wp-content/uploads/2018/03/C%C3%A2ncer-de-Mama-Consenso-da-SBM-Regional-Piau%C3%AD-2017.pdf>. Acesso em: 29 jul. 2021.
47. SANTEN, R.J., et al. Postmenopausal Hormone Therapy: na Endocrine Society scientific statement. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 95, p. 1-6, Jul. 2010.
48. VALDÉS, M.; HERNÁNDEZ, Y.; GALVAÑY, M.; RODRÍGUEZ, Y.; Mulher pós-menopausa. Fim da vida sexual? **Revista haban ciência médica**. v. 12, n. 2, p. 257-264, 2013.