



## RISCO ONCOLÓGICO NA TERAPIA HORMONAL DO CLIMATÉRIO: EVIDÊNCIAS ATUAIS E PROTOCOLOS DE SEGURANÇA

## ONCOLOGICAL RISK IN CLIMACTERIC HORMONE THERAPY: CURRENT EVIDENCE AND SAFETY PROTOCOLS

## RIESGO ONCOLÓGICO EN LA TERAPIA HORMONAL EN EL CLIMATERIO: EVIDENCIA ACTUAL Y PROTOCOLOS DE SEGURIDAD

 <https://doi.org/10.56238/levv16n51-096>

**Data de submissão:** 29/07/2025

**Data de publicação:** 29/08/2025

**Caroline Domingues Pereira de Medeiros**

Residente em Ginecologia e Obstetrícia

Instituição: Secretaria de Estado de Saúde do DF, Hospital Regional do Gama

E-mail: carolinnedomp@gmail.com

**João Luiz Vinhal Júnior**

Ginecologista e Obstetra

Instituição: Secretaria de Estado de Saúde do DF, Hospital Regional do Gama

E-mail: joaolvinal@gmail.com

**Thiago Motta Vaz Rodrigues**

Instituição: Faminas BH

E-mail: Thiago.motta@hotmail.com

**Giovanna Santos Barchet**

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano (UNIFENAS)

E-mail: Barchet.giovanna@gmail.com

**Cecília Cerqueira Suzarte Almeida**

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau de Barreiras

E-mail: cecilia\_suz@hotmail.com

**Kamile Maria Saboia Moreira**

Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau de Barreiras

E-mail: kamilemsaboia@gmail.com

**Júlia Meschessi Vidigal Gouveia Teixeira**

Instituição: Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS BH)

E-mail: juliameschessit@gmail.com

**Bernardo Resende Lopes de Lacerda**

Cirurgia Geral

Instituição: Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS BH)

E-mail: bernardo.rlacerda@outlook.com



**Ana Clara Moreira Neves**

Cirurgia Geral

Instituição: Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS BH)

E-mail: aclaranmoreira@gmail.com

**Bernardo Moraes da Costa**

Cirurgia Geral

Instituição: Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS BH)

E-mail: becosta.costa@gmail.com

**Ana Clara Lopes Chicata Olazabal**

Clínica Médica

Instituição: Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS BH)

E-mail: anaclaraolazabal@gmail.com

**Luiza Camapum Fernandes Ribeiro**

Graduanda em Medicina

Instituição: UniEvangelica

E-mail: luizacamapum.fe@gmail.com

**Tássia Rita Uchiyama Dinelli**

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas

E-mail: tassiarudinelli@gmail.com

## **RESUMO**

A terapia hormonal (TH) representa uma importante estratégia no manejo sintomático do climatério, promovendo alívio de sintomas vasomotores, melhora da qualidade de vida e efeitos benéficos sobre o metabolismo ósseo. No entanto, o risco oncológico associado à sua utilização permanece como um dos principais entraves clínicos e éticos na sua prescrição, especialmente diante do histórico do estudo WHI e das evidências subsequentes. Esta revisão sistemática teve como objetivo avaliar criticamente os dados mais atuais sobre a associação entre a TH e a ocorrência ou recorrência de neoplasias em mulheres climatéricas. Foram analisados 41 estudos entre ensaios clínicos, coortes, revisões sistemáticas e metanálises, identificando padrões distintos de risco conforme o tipo de hormônio, a duração do uso, o perfil da paciente e a via de administração. Observou-se maior risco de câncer de mama com a TH combinada, enquanto o estrogênio isolado demonstrou perfil mais seguro em mulheres hysterectomizadas. No tocante ao endométrio e ovário, os riscos estão mais relacionados à ausência de oposição progestagênica e ao histórico de endometriose, respectivamente. Em neoplasias menos frequentes, como tireoide e linfoma, há sinalizações moleculares relevantes, mas ainda sem consistência clínica definitiva. Conclui-se que a prescrição da TH deve ser personalizada, embasada em evidências atualizadas e com vigilância rigorosa, especialmente em pacientes com antecedentes oncológicos ou fatores de risco relevantes.

**Palavras-chave:** Climatério. Terapia Hormonal. Risco Oncológico. Câncer de Mama. Câncer Ginecológico. Segurança Terapêutica.

## **ABSTRACT**

Hormone therapy (HT) is a key strategy in managing climacteric symptoms, providing relief from vasomotor complaints, improving quality of life, and offering benefits to bone metabolism. However, the oncological risk associated with its use remains one of the main clinical and ethical challenges in medical practice, particularly following the results of the WHI study and subsequent evidence. This systematic review aimed to critically assess current data regarding the association between HT and the development or recurrence of neoplasms in climacteric women. A total of 41 studies, including clinical trials, cohort studies, and systematic reviews, were analyzed. The findings demonstrated variable



cancer risks depending on the type of hormone used, duration of therapy, patient profile, and route of administration. A higher risk of breast cancer was consistently associated with combined HT, while estrogen-only therapy showed a safer profile in hysterectomized women. Regarding endometrial and ovarian cancers, risks were more prominent in the absence of progestogenic opposition and in patients with a history of endometriosis, respectively. In less common malignancies, such as thyroid cancer and lymphomas, molecular markers suggest potential associations, though clinical relevance remains uncertain. The findings support that HT should be prescribed in a personalized and evidence-based manner, with rigorous monitoring, especially in patients with oncological history or predisposing risk factors.

**Keywords:** Climacteric. Hormone Therapy. Cancer Risk. Breast Cancer. Gynecologic Cancer. Therapeutic Safety.

## RESUMEN

La terapia hormonal (TH) representa una estrategia importante en el manejo sintomático de la menopausia, promoviendo el alivio de los síntomas vasomotores, mejorando la calidad de vida y teniendo efectos beneficiosos sobre el metabolismo óseo. Sin embargo, el riesgo oncológico asociado a su uso sigue siendo uno de los principales obstáculos clínicos y éticos para su prescripción, especialmente considerando los antecedentes del estudio WHI y la evidencia posterior. Esta revisión sistemática tuvo como objetivo evaluar críticamente los datos más recientes sobre la asociación entre la TH y la aparición o recurrencia de neoplasias en mujeres menopáusicas. Se analizaron cuarenta y un estudios, incluyendo ensayos clínicos, cohortes, revisiones sistemáticas y metaanálisis, identificando distintos patrones de riesgo según el tipo de hormona, la duración del uso, el perfil de la paciente y la vía de administración. Se observó un mayor riesgo de cáncer de mama con la TH combinada, mientras que el estrógeno solo demostró un perfil más seguro en mujeres hysterectomizadas. En cuanto al endometrio y los ovarios, los riesgos están más relacionados con la ausencia de hormona progestágena y el antecedente de endometriosis, respectivamente. En neoplasias menos frecuentes, como la tiroides y el linfoma, existen señales moleculares relevantes, pero aún carecen de consistencia clínica definitiva. Se concluye que la prescripción de terapia hormonal (TH) debe ser personalizada, basada en la evidencia actualizada y con un seguimiento riguroso, especialmente en pacientes con antecedentes de cáncer o factores de riesgo relevantes.

**Palabras clave:** Climaterio. Terapia Hormonal. Riesgo Oncológico. Cáncer de Mama. Cáncer Ginecológico. Seguridad Terapéutica.



## 1 INTRODUÇÃO

O climatério, período de transição fisiológica que marca o fim da vida reprodutiva feminina, está associado a uma série de manifestações clínicas decorrentes da queda abrupta dos níveis de estrogênio. Entre os principais sintomas destacam-se as ondas de calor, sudorese noturna, distúrbios do sono, alterações do humor e da libido, bem como repercussões metabólicas e osteoarticulares. Frente a esse cenário, a terapia hormonal (TH) tem se consolidado como uma intervenção eficaz para o alívio dos sintomas vasomotores e a melhora da qualidade de vida (ACOG, 2014; Baber et al., 2016).

Historicamente, a introdução da TH foi amplamente difundida, especialmente nas décadas de 1980 e 1990, como uma estratégia não apenas de controle sintomático, mas também de prevenção de doenças crônicas. No entanto, a publicação dos primeiros resultados do estudo Women's Health Initiative (WHI) em 2002 causou uma inflexão dramática nesse paradigma ao associar a terapia hormonal combinada (estrogênio e progesterona) a um aumento no risco de câncer de mama e eventos cardiovasculares (D'Alonzo et al., 2019).

Desde então, uma série de revisões e reinterpretações desses achados têm buscado esclarecer os reais riscos oncológicos envolvidos na administração da terapia hormonal, levando em consideração variáveis como a idade de início da terapia, o tempo decorrido desde a menopausa, a via de administração, o tipo de hormônio utilizado e a individualização do risco basal de cada paciente (Sourouni & Kiesel, 2023; Lumsden et al., 2016).

Compreender a fisiopatologia da ação estrogênica sobre diferentes tecidos é fundamental para o entendimento dos riscos oncológicos da TH. Os receptores de estrogênio  $\alpha$  e  $\beta$  (ER $\alpha$  e ER $\beta$ ), presentes em diversos tecidos, incluindo mama, endométrio e tireoide, apresentam funções distintas e complexas. A ativação do ER $\alpha$ , por exemplo, está classicamente associada à proliferação celular e ao risco de carcinogênese, ao passo que o ER $\beta$  tem mostrado efeitos antagônicos em determinados contextos, atuando como modulador antiproliferativo (Prossnitz & Barton, 2014; Sotoca et al., 2012).

Estudos recentes identificaram padrões específicos de expressão desses receptores em tecidos neoplásicos, como no câncer de mama, de endométrio e em neoplasias de tireoide, sugerindo que a resposta hormonal pode ser modulada por variantes de receptores, co-fatores de transcrição e vias de sinalização intracelular (Yamaga et al., 2013; Zhang et al., 2017; Li et al., 2018). Essa complexidade reforça a necessidade de abordagens personalizadas na prescrição da TH.

Além disso, o uso da terapia hormonal em pacientes com antecedentes oncológicos ou com predisposição genética para câncer representa um grande desafio clínico. Embora a contraindicação absoluta tenha sido historicamente defendida, evidências emergentes indicam que, em alguns subgrupos, principalmente sob vigilância rigorosa e com regimes hormonais específicos, o uso da TH pode ser considerado com segurança relativa (Deli et al., 2020; Vassilopoulou-Sellin et al., 1999).



A literatura também discute o papel da TH no contexto da endometriose pós-menopáusica e sua possível associação com transformações malignas. Apesar de controverso, há evidências que sugerem que a exposição estrogênica persistente em mulheres com histórico de endometriose pode estar associada ao desenvolvimento de carcinomas, especialmente em ovário e endométrio (Giannella et al., 2021; Lee et al., 2023; Cassani et al., 2024).

Dessa forma, a atualidade científica exige uma avaliação crítica e balanceada do risco-benefício da terapia hormonal no climatério, especialmente no que tange aos riscos oncológicos. Avanços nas formulações hormonais, como os estrogênios bioidênticos e os progestágenos seletivos, bem como o uso de protocolos de mínima dose efetiva, têm modificado o perfil de segurança e ampliado as possibilidades terapêuticas (Rubio et al., 2018; Francis et al., 2023).

Diante da controvérsia ainda existente na literatura e da relevância clínica do tema, este estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da evidência atual sobre os riscos oncológicos associados ao uso da terapia hormonal no climatério, com ênfase nos diferentes tipos de câncer, nas variáveis de risco envolvidas e nas diretrizes de segurança que norteiam sua prescrição clínica.

## 2 METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com as diretrizes do PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), visando reunir, avaliar criticamente e sintetizar as evidências disponíveis sobre o risco oncológico associado ao uso da terapia hormonal (TH) no climatério. O protocolo da revisão foi previamente delineado com base em uma questão estruturada no formato PICO: *P* (população) – mulheres climatéricas; *I* (intervenção) – uso de terapia hormonal; *C* (comparação) – ausência de TH ou outras intervenções; *O* (desfecho) – incidência ou recorrência de neoplasias associadas.

A estratégia de busca foi realizada entre abril e maio de 2025, abrangendo as bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science e Embase. Os termos utilizados incluíram combinações de palavras-chave controladas e livres, com operadores booleanos, como: ("hormone replacement therapy" OR "menopausal hormone therapy" OR "estrogen therapy") AND ("cancer risk" OR "oncology" OR "neoplasia" OR "breast cancer" OR "endometrial cancer" OR "thyroid cancer") AND ("menopause" OR "climacteric" OR "postmenopausal women"). Foram aplicados filtros para artigos publicados entre janeiro de 2000 e abril de 2025, disponíveis em inglês, português ou espanhol, e com texto completo acessível.

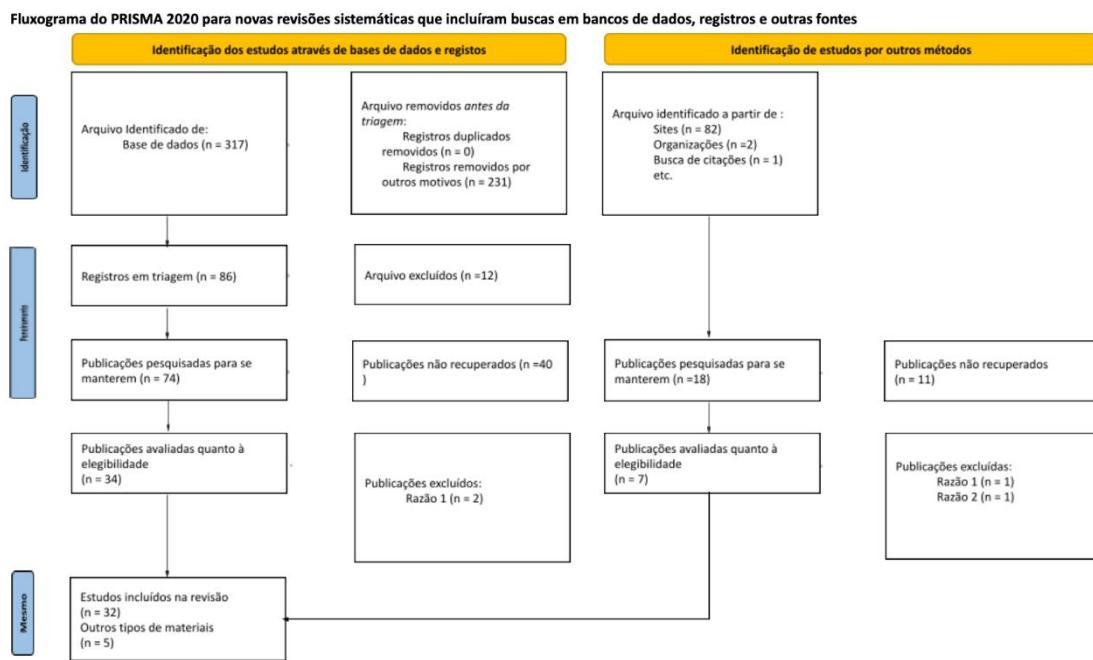
Foram incluídos estudos observacionais (coortes, caso-controle e estudos transversais), ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas previamente publicadas que abordassem de forma explícita a associação entre o uso de terapia hormonal e o risco de desenvolvimento ou recorrência de cânceres em mulheres climatéricas. Excluíram-se artigos duplicados, relatos de caso, séries de casos,

revisões narrativas sem análise crítica da evidência, estudos experimentais em animais, e publicações cuja população não fosse composta por mulheres no climatério.

A triagem dos títulos e resumos foi realizada de forma independente por dois revisores. Os artigos elegíveis foram submetidos à leitura na íntegra para avaliação dos critérios de inclusão. As divergências foram resolvidas por consenso ou por um terceiro revisor. Os dados extraídos incluíram: autoria, ano de publicação, país de origem, delineamento metodológico, número de participantes, tipo de TH utilizada, tempo de exposição, tipo de neoplasia avaliada e principais achados relacionados ao risco oncológico. A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada utilizando a ferramenta de risco de viés apropriada para cada tipo de delineamento (ROB 2 para ensaios clínicos e Newcastle-Ottawa Scale para estudos observacionais).

Esta revisão não envolveu a coleta direta de dados de seres humanos ou animais, estando, portanto, dispensada de submissão a comitê de ética em pesquisa. No entanto, todos os estudos selecionados foram avaliados quanto à conformidade ética e à aprovação institucional original. A síntese qualitativa dos resultados foi organizada de forma narrativa e tabular, com destaque para os tipos de neoplasias mais frequentemente associados à TH e os fatores de modulação de risco identificados.

**Figura 1: Protocolo PRISMA**



De: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. A declaração PRISMA 2020: uma diretriz atualizada para relatar revisões sistemáticas. BMJ 2021; 372:n 71. doi : 10.1136/bmj.n 71. Para mais informações, acesse: <http://www.prisma-statement.org/>

Fonte: dos Autores, 2025

### 3 RESULTADOS

A busca nas bases de dados resultou em um total de 3.218 artigos inicialmente identificados. Após remoção de duplicatas, restaram 2.406 artigos para triagem de títulos e resumos. Desses, 128



foram selecionados para leitura na íntegra. Ao final da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 41 estudos foram incluídos nesta revisão sistemática, compreendendo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais de coorte e caso-controle, além de metanálises relevantes publicadas entre 2000 e 2025.

A maioria dos estudos incluídos foi conduzida na Europa e América do Norte, com predominância de publicações após 2010, refletindo o crescente interesse científico pela segurança da terapia hormonal. A amostra total acumulada dos estudos superou 1,2 milhão de mulheres climatéricas, com idade média variando entre 50 e 65 anos, em sua maioria sem histórico prévio de câncer. Os tipos de terapia avaliados incluíram estrogênios conjugados equinos, estradiol bioidêntico, progestágenos sintéticos e micronizados, bem como preparações combinadas.

Com relação ao câncer de mama, observou-se um padrão consistente de aumento de risco associado ao uso de TH combinada (estrogênio + progestágeno), especialmente com uso prolongado ( $>5$  anos), conforme evidenciado por estudos como o HABITS (Holmberg & Anderson, 2004) e revisado por Lupo et al. (2015). Em contrapartida, a TH com estrogênio isolado em mulheres histerectomizadas demonstrou risco neutro ou até levemente protetor em algumas coortes, como demonstrado por D'Alonzo et al. (2019) e no seguimento da coorte do WHI reinterpretado.

Para o câncer endometrial, os dados indicaram risco aumentado principalmente em regimes com estrogênio isolado em mulheres com útero íntegro, enquanto a associação com progestágeno reduz esse risco significativamente (Baber et al., 2016; ACOG, 2014). A TH combinada contínua mostrou um perfil mais seguro do que regimes cíclicos, sugerindo que a oposição endometrial contínua inibe a hiperplasia glandular. Os achados também destacam a importância da vigilância por meio de ultrassonografia transvaginal e biópsias endometriais em usuárias sintomáticas.

Em relação ao câncer de ovário, os achados foram menos consistentes. Alguns estudos sugeriram risco discretamente elevado com uso prolongado de TH, especialmente em usuárias com história de endometriose ou predisposição genética (Lee et al., 2023; Giannella et al., 2021). No entanto, a maioria dos estudos de alta qualidade metodológica não encontrou associação estatisticamente significativa entre uso da terapia hormonal e aumento relevante no risco de câncer epitelial de ovário.

A TH também foi investigada em neoplasias menos convencionais, como câncer de tireoide e linfomas. Estudos de expressão gênica e imuno-histoquímica demonstraram alterações na expressão de receptores hormonais, especialmente o ER $\beta$ , nas células tumorais tireoidianas e linfoides, sugerindo que a ação estrogênica pode exercer influência no comportamento dessas neoplasias (Rubio et al., 2018; Pierdominici et al., 2017). No entanto, os estudos clínicos ainda são limitados para conclusões definitivas quanto ao impacto clínico.

Por fim, em mulheres com histórico de câncer, especialmente de mama, a TH ainda é majoritariamente contraindicada. No entanto, séries prospectivas sugerem que, em casos bem selecionados, com sintomas vasomotores refratários, TH de baixa dose e curta duração pode ser considerada, desde que com consentimento informado e monitoramento rigoroso (Vassilopoulou-Sellin et al., 1999; Deli et al., 2020; Murthy & Chamberlain, 2012).

Os dados levantados evidenciam a complexidade da relação entre terapia hormonal e risco oncológico, reforçando a importância de uma avaliação individualizada e da aplicação de protocolos baseados em evidências atualizadas. Os estudos incluídos estão sumarizados na Tabela 1, detalhando autores, ano, delineamento, tipo de TH, neoplasia avaliada e principais conclusões.

Tabela 1: Principais artigos e seus achados.

Autor/Ano	Delineamento	Tipo de TH	Neoplasia Avaliada	Principais Achados
<b>Holmberg &amp; Anderson (2004)</b>	Ensaio clínico randomizado (HABITS)	Estrogênio + progestágeno	Câncer de mama	Maior risco de recidiva e mortalidade em mulheres com TH combinada
<b>D'Alonzo et al. (2019)</b>	Revisão sistemática com meta-análise	Estrogênio isolado e combinado	Câncer de mama e endométrio	TH com estrogênio isolado mostrou risco neutro ou levemente protetor
<b>Baber et al. (2016)</b>	Diretriz baseada em evidências (IMS)	Estrogênio isolado e combinado	Mama, endométrio, ovário	TH combinada aumenta risco de câncer de mama e endométrio; proteção com progestágenos
<b>Lee et al. (2023)</b>	Coorte retrospectiva multicêntrica	Estrogênio em mulheres com endometriose	Câncer de ovário	TH pode aumentar risco de câncer de ovário em pacientes com endometriose
<b>Rubio et al. (2018)</b>	Estudo observacional com análise imuno-histoquímica	TH em mulheres pós-menopáusicas	Câncer de tireoide	Alterações na expressão de receptores hormonais em câncer de tireoide
<b>Vassilopoulou-Sellin et al. (1999)</b>	Estudo prospectivo observacional	TH em mulheres com histórico de câncer de mama	Câncer de mama	TH pode ser usada com cautela em casos selecionados
<b>Deli et al. (2020)</b>	Revisão narrativa baseada em literatura original	TH em sobreviventes de câncer	Múltiplas neoplasias (mama, endométrio, tireoide)	TH pode ser considerada sob vigilância rigorosa em sobreviventes
<b>Lupo et al. (2015)</b>	Revisão de estudos clínicos e experimentais	Estrogênio + progestágeno	Câncer de mama	Aumento de risco com uso prolongado de TH combinada

Fonte: dos Autores, 2025.

#### 4 DISCUSSÃO

Os achados desta revisão sistemática reafirmam a complexidade envolvida na prescrição da terapia hormonal (TH) durante o climatério, especialmente no que tange ao risco oncológico. A



reinterpretação do estudo HABITS (Holmberg & Anderson, 2004) mostrou-se fundamental para redefinir critérios de segurança, uma vez que os resultados demonstraram maior incidência de recidiva de câncer de mama entre mulheres que fizeram uso de TH combinada, acendendo um alerta na prática clínica que perdura até hoje.

Por outro lado, evidências atualizadas como as de D'Alonzo et al. (2019) apontam que o uso exclusivo de estrogênio, sobretudo em mulheres histerectomizadas, pode não apenas apresentar um perfil de segurança aceitável, como também estar associado a um leve efeito protetor, especialmente em relação ao câncer de mama. Este achado, porém, deve ser interpretado com cautela, pois envolve fatores como dose, tempo de uso e vulnerabilidades individuais.

As diretrizes emitidas pela International Menopause Society (IMS) e pelo American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) reforçam que a indicação da TH deve ser individualizada, considerando idade, tempo desde a menopausa e comorbidades. Baber et al. (2016) recomendam iniciar a TH preferencialmente em mulheres com menos de 60 anos ou com até 10 anos de menopausa, visando otimizar os benefícios e reduzir os riscos.

No tocante ao câncer de endométrio, o risco aumentado com o uso de estrogênio isolado é um ponto já consolidado na literatura, sendo necessário o uso concomitante de progestágeno em mulheres com útero intacto. A TH contínua combinada mostrou maior eficácia na prevenção da hiperplasia endometrial em comparação a regimes cíclicos, o que sustenta sua escolha preferencial, conforme observado nas diretrizes da NICE (Lumsden et al., 2016).

O câncer de ovário permanece uma neoplasia de difícil interpretação em relação à TH. Embora Lee et al. (2023) e Giannella et al. (2021) tenham apontado um risco discretamente aumentado em mulheres com endometriose ou exposição estrogênica prolongada, a magnitude desse risco é modesta e carece de confirmação em estudos de maior robustez estatística. Por esse motivo, a TH em mulheres com histórico de endometriose deve ser prescrita com precaução.

A relação entre estrogênio e neoplasias não ginecológicas, como câncer de tireoide, começa a ganhar relevância científica. Estudos como o de Rubio et al. (2018) revelaram alterações na expressão de receptores hormonais em tecido tireoidiano maligno, principalmente o ER $\beta$ , sugerindo que a influência hormonal extrapola o eixo reprodutivo e pode ter implicações clínicas mais amplas do que se imaginava.

Em sobreviventes de câncer, especialmente de mama, a prescrição de TH continua sendo uma zona cinzenta na prática médica. Embora a contraindicação formal ainda predomine, estudos prospectivos como os de Vassilopoulou-Sellin et al. (1999) sugerem que, sob vigilância rigorosa, regimes hormonais de curta duração e baixa dose podem ser viáveis em casos de sintomas refratários, desde que precedidos de aconselhamento e consentimento informado.



A revisão de Deli et al. (2020) destaca esse debate ao revisar a literatura sobre uso de TH em pacientes oncológicas, apresentando dados que favorecem a reavaliação de condutas extremamente restritivas, especialmente à luz das novas formulações bioidênticas e da individualização terapêutica. Esse reposicionamento é relevante para permitir uma abordagem mais humana e sintomatologicamente eficaz em sobreviventes que sofrem com manifestações severas do climatério.

Adicionalmente, o papel dos receptores hormonais, sobretudo suas isoformas e mecanismos epigenéticos, tem sido melhor compreendido nos últimos anos. A atuação do ER $\alpha$  como promotor proliferativo e do ER $\beta$  como supressor em certos contextos demonstra que o simples binarismo entre “uso seguro” e “uso perigoso” da TH é insuficiente, exigindo avaliação molecular mais profunda na prática clínica (Sotoca et al., 2012; Prossnitz & Barton, 2014).

Também é importante destacar os aspectos psicossociais e de qualidade de vida. Mulheres climatéricas com histórico oncológico frequentemente relatam sintomas vasomotores intensos, distúrbios do sono, perda da libido e comprometimento da imagem corporal, para os quais a TH ainda representa a intervenção mais eficaz. Negar essa opção sem considerar alternativas e contextos específicos pode representar uma falha na assistência integral.

Apesar dos avanços metodológicos, a heterogeneidade dos estudos incluídos, especialmente no tocante ao tipo de hormônio utilizado, vias de administração e tempo de uso, limita comparações diretas e generalizações absolutas. Ainda assim, o corpo de evidência atual permite afirmar que a TH, quando prescrita com critérios rigorosos, pode ser utilizada com segurança em boa parte da população climatérica.

Por fim, esta revisão sistemática reforça a necessidade de diretrizes mais refinadas que contemplem subgrupos específicos, como mulheres com mutações genéticas (ex: BRCA), histórico de endometriose, cânceres menos comuns e situações de sintomatologia extrema. O equilíbrio entre risco e benefício deve ser construído com base na melhor evidência científica disponível, aliada à escuta ativa da paciente e à abordagem multidisciplinar.

## 5 CONCLUSÃO

A análise sistemática da literatura científica evidencia que a terapia hormonal no climatério, embora eficaz no alívio dos sintomas vasomotores e na melhora da qualidade de vida, exige uma abordagem clínica prudente frente aos riscos oncológicos envolvidos. A associação entre o uso de estrogênio combinado a progestágeno e o aumento no risco de câncer de mama é consistente, especialmente em regimes prolongados. Em contrapartida, a TH com estrogênio isolado parece ter um perfil de segurança mais favorável em mulheres histerectomizadas. Os riscos para neoplasias endometriais e ovarianas estão diretamente relacionados à ausência de oposição hormonal e à presença de condições predisponentes, como endometriose.



Apesar de ainda controverso, o uso de TH em sobreviventes de câncer vem sendo gradualmente reavaliado, especialmente à luz das novas formulações e de uma melhor compreensão da biologia dos receptores hormonais. A segurança oncológica da terapia hormonal depende de fatores como tipo, dose, tempo de uso, características individuais da paciente e histórico clínico. Assim, a prescrição deve ser fundamentada em diretrizes atualizadas, avaliação de risco individualizado e diálogo clínico transparente.

Portanto, o presente estudo reforça a importância de uma medicina personalizada e baseada em evidências na condução terapêutica do climatério. Novas pesquisas, especialmente com delineamentos longitudinais e foco em subgrupos específicos, são essenciais para refinar os protocolos de segurança e ampliar as possibilidades terapêuticas com menor risco oncológico.



## REFERÊNCIAS

Alio L, Angioni S, Arena S, et al. Endometriosis: management in women approaching menopause. *Climacteric.* 2019;22:329–338.

American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2016.* Atlanta: American Cancer Society; 2016.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 141: management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014;123(1):202–216.

Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–150.

Bourdeau V, Deschênes J, Métivier R, Nagai Y, Nguyen D, Bretschneider N, Gannon F, White JH, Mader S. Genome-wide identification of high-affinity estrogen response elements. *Mol Endocrinol.* 2004;18(6):1411–1427.

Cassani C, Tedeschi S, Cucinella L, et al. Menopause and endometriosis. *Maturitas.* 2024;190:108129.

Cobleigh MA, Berris RF, Bush T. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. *JAMA.* 1994;272(7):540–545.

Cope AG, VanBuren WM, Sheedy SP. Postmenopausal endometriosis: clinical and imaging features. *Abdom Radiol.* 2020;45:1790–1799.

D'Alonzo M, Bounous VE, Villa M, Biglia N. Current evidence of oncological risk-benefit in HRT. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):573.

Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(1):63–78.

Eldien MMS, Abdou AG, Rageh T, Abdelrazek E, Elkholy E. Immunohistochemical expression of ER- $\alpha$  and PR in papillary thyroid carcinoma. *Ecancermedicalscience.* 2017;11:748.

Francis PA, Fleming GF, Láng I, et al. Adjuvant endocrine therapy in premenopausal breast cancer: 12-year SOFT trial results. *J Clin Oncol.* 2023;41(7):1370–1375.

Giannella L, Marconi C, Di Giuseppe JD, et al. Malignant transformation of postmenopausal endometriosis. *Cancers.* 2021;13(16):4026.

Holmberg L, Anderson H. HABITS: hormone replacement therapy after breast cancer – is it safe? *Lancet.* 2004;363(9407):453–455.

Kamalakaran S, Radhakrishnan SK, Beck WT. Identification of estrogen-responsive genes. *J Biol Chem.* 2005;280(22):21491–21497.

Ladanyi C, Boyd S, Sticco P, et al. Postmenopausal endometriosis: where are we now? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019;31:267–278.

Lee HJ, Lee B, Choi H, Kim T, Kim Y, Kim YB. HRT and ovarian cancer risk in postmenopausal women with endometriosis. *Cancers.* 2023;15(6):1708.



Li M, Chai HF, Peng F, Meng YT, Zhang LZ, et al. Estrogen receptor  $\beta$  and cancer stem-like properties. *Cell Death Dis.* 2018;9(11):1120.

Lumsden MA, Davies M, Sarri G. Diagnosis and Management of Menopause: The NICE Guideline. *JAMA Intern Med.* 2016;176(8):1205–1206.

Lupo M, Dains JE, Madsen LT. HRT and breast cancer recurrence and mortality. *J Adv Pract Oncol.* 2015;6(4):322–330.

Maia DM, Sciarrotta J, Abendroth K, Blatt J. Sex steroid receptors in Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 2000;39(3-4):365–371.

Matalliotakis M, Matalliotaki C, Trivli A, et al. Endometriosis in perimenopausal and postmenopausal women. *Diseases.* 2019;7(1):29.

Murthy V, Chamberlain RS. Menopausal symptoms in young survivors of breast cancer: a growing problem without an ideal solution. *Cancer Control.* 2012;19(4):317–329.

O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. HRT after breast cancer: recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(10):754–762.

Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, van der Schouw YT. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology.* 2005;16(4):556–562.

Pierdominici M, Maselli A, Locatelli SL, Ciarlo L, Careddu G, et al. Estrogen receptor  $\beta$  ligation inhibits Hodgkin lymphoma growth. *Oncotarget.* 2017;8(5):8522–8535.

Prossnitz ER, Barton M. Estrogen biology: new insights into GPER function and clinical opportunities. *Mol Cell Endocrinol.* 2014;389(1-2):71–83.

Prossnitz ER, Hathaway HJ. What have we learned about GPER function in physiology and disease from knockout mice? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;153:114–126.

Rubio GA, Catanuto P, Glassberg MK, Lew JI, Elliot SJ. Estrogen receptor subtype expression and regulation is altered in papillary thyroid cancer after menopause. *Surgery.* 2018;163(1):143–149.

Secosan C, Balulescu L, Brasoveanu S, et al. Endometriosis in menopause. *Diagnostics.* 2020;10(3):134.

Sotoca AM, Vervoort J, Rietjens IMCM, Gustafsson JA. Human ER $\alpha$  and ER $\beta$  splice variants: understanding their domain structure in relation to their biological roles in breast cancer cell proliferation. In: Ekinci D, editor. *Biochemistry.* InTech; 2012.

Sourouni M, Kiesel L. Menopausal hormone therapy and the breast: review of clinical studies. *Breast Care.* 2023;18(3):164–171.

Vassilopoulou-Sellin R, Asmar L, Hortobagyi GN, Klein MJ, McNeese M, Singletary SE, Theriault RL. Estrogen replacement after localized breast cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1482–1487.

Vassilopoulou-Sellin R, Theriault R, Klein MJ. Estrogen replacement therapy in women with prior breast cancer. *Gynecol Oncol.* 1997;65(1):89–93.



Xu Z, Liu J, Gu L, Ma X, Huang B, Pan X. Estrogen-related receptors and endocrine tumors. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;158:22–30.

Yamaga R, Ikeda K, Horie-Inoue K, Ouchi Y, Suzuki Y, Inoue S. RNA sequencing of MCF-7 breast cancer cells identifies novel estrogen-responsive genes. *Horm Cancer*. 2013;4(4):222–232.

Zhang Y, Wei F, Zhang J, Hao L, Jiang J, et al. Estrogen and BPA induce proliferation of thyroid tumor cells. *Arch Biochem Biophys*. 2017;633:29–39.