



Conduas para o manejo dos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama: revisão de literatura integrativa

Management of climacteric symptoms in breast cancer patients: integrative literature review

Nathália Jordão Penitente, Graduanda em Medicina

Filiação: Faculdade Ceres (FACERES). São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

E-mail: natyjordao15@gmail.com

Gabriela da Cunha Barcelos, Graduanda em Medicina

Filiação: Faculdade Ceres (FACERES). São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

E-mail: gabrielacunhabarcelos@gmail.com

Gabriela Cardoso Rocha, Graduanda em Medicina

Filiação: Faculdade Ceres (FACERES). São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

E-mail: gabrielarocha034@gmail.com

Talita Caroline de Oliveira Valentino, Doutora em Ciências da Saúde

Filiação: Faculdade Ceres (FACERES). São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

E-mail: talitavalentino@gmail.com

Tamara Veiga Faria, Doutora em Ciências da Saúde

Filiação: Faculdade Ceres (FACERES). São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

E-mail: tamara.vfd@gmail.com

RESUMO

Introdução: A maioria das mulheres na fase da menopausa apresenta sintomas climatéricos em decorrência da diminuição dos hormônios femininos. A terapia de reposição hormonal representa a principal conduta para o manejo desses sintomas. No entanto, evidências na literatura apontam que a terapia de reposição hormonal é contraindicada para pacientes com câncer de mama, uma vez que está associada ao aumento das chances de recidiva da doença. **Objetivo:** Analisar as evidências disponíveis na literatura sobre as opções terapêuticas para o manejo dos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama. **Métodos:** Estudo de revisão integrativa utilizando as bases de dados PubMed, Cochrane e SciELO. A pesquisa foi conduzida considerando os termos “*Therapeutics*”, “*Menopause*”, “*Breast neoplasms*” e “*Estrogen replacement therapy*”. **Resultado:** Um total de 152 estudos foram identificados e 18 estudos foram elegíveis e incluídos. Os principais sintomas climatéricos apontados foram ondas de calor (n=5). O tratamento com terapia hormonal foi predominante entre os estudos incluídos (n=9), estrogênio (n=3), estrogênio combinado com progesterona (n=2), progesterona isolada (n=1), progesterona micronizada e progestagênios (n=1). Terapia não hormonal foi identificada em 2 estudos. **Conclusão:** Os resultados sugerem a terapia de reposição hormonal como a principal conduta para o manejo dos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama. Entretanto, a escassez de opções de tratamento não hormonais influencia na qualidade de vida dessas mulheres, uma vez que a terapia de reposição hormonal possui consideráveis contraindicações em casos de câncer de mama devido a fisiopatologia da doença.



Palavras-chave: Menopausa, Câncer de Mama, Sinais e Sintomas, Terapia de Reposição de Estrogênios

ABSTRACT

Introduction: Most menopausal women experience climacteric symptoms as a result of the decrease in female hormones. Hormone replacement therapy is the main method of managing these symptoms. However, evidence in the literature indicates that hormone replacement therapy is contraindicated for breast cancer patients, as it is associated with an increased chance of recurrence of the disease. **Objective:** To analyze the evidence available in the literature on therapeutic options for the management of climacteric symptoms in breast cancer patients. **Methods:** Integrative review study using the PubMed, Cochrane and SciELO databases. The search was conducted using the terms "Therapeutics", "Menopause", "Breast neoplasms" and "Estrogen replacement therapy". **Results:** A total of 152 studies were identified and 18 studies were eligible for inclusion. The main climacteric symptoms reported were hot flashes (n=5). Treatment with hormonal therapy was predominant among the included studies (n=9), with oestrogen (n=3), oestrogen combined with progesterone (n=2), progesterone alone (n=1), micronized progesterone and progestogens (n=1). Non-hormonal therapy was observed in 2 studies. **Conclusion:** The results suggest that hormone replacement therapy is the main method for managing climacteric symptoms in breast cancer patients. However, the limited number of non-hormonal treatment options affects the quality of life of these women, since hormone replacement therapy has considerable contraindications in cases of breast cancer due to the pathophysiology of the disease.

Keywords: Menopause, Breast Neoplasms, Signs and Symptoms, Estrogen Replacement Therapy.

INTRODUÇÃO

O termo menopausa indica o último ciclo menstrual da mulher e ocorre por volta dos 45 e 55 anos. Climatério, por sua vez, corresponde à fase de transição do período reprodutivo para o não reprodutivo da mulher. Desde o período fetal, a mulher possui um número pré-determinado de folículos ovarianos, os quais dão origem aos óvulos, que, no início da puberdade, são maturados e eliminados na menstruação a cada ciclo. Como existe um número pré-determinado de folículos, essa produção entrará em falência em algum momento, causando a interrupção da produção de óvulos. Esse é o período de início da menopausa que, conseqüentemente, causa a queda dos hormônios femininos.¹

A maioria das mulheres na fase da menopausa apresenta sintomas climatéricos, como ondas de calor, sintomas psíquicos e distúrbios sexuais e geniturinários, em decorrência da diminuição progressiva dos hormônios femininos.¹ A principal conduta



para o manejo dos sintomas físicos, psíquicos e relacionados aos órgãos genitais consiste na terapia de reposição hormonal, a qual tem o intuito de aliviar esses sintomas. A terapia de reposição hormonal compreende a substituição do estrogênio e da progesterona após cessar a produção desses hormônios pelo ciclo ovariano. Em pacientes com câncer de mama, entretanto, a terapia hormonal para o manejo dos sintomas climatéricos é contraindicada, visto que está associada ao aumento das chances de recidiva da doença.^{2,3}

Na literatura, existem evidências indicando que a terapia hormonal com estrogênio e progesterona provoca o aumento do risco de câncer de mama.² Os dois hormônios combinados, aumentam o risco em um ano de exposição. O risco associado apenas com o estrogênio foi visualizado depois de um ano de exposição. Estudos apontam que o manejo de sintomas climatéricos com terapia hormonal não é indicado em pacientes com câncer de mama.^{4,5}

Ressalta-se, assim, a importância de identificar opções de tratamento para o manejo dos sintomas climatéricos e melhoria da qualidade de vida em pacientes com câncer de mama, em vista do risco de recidiva da doença em decorrência da exposição aos hormônios estrogênio e progesterona.²

O objetivo da presente revisão é analisar as evidências disponíveis na literatura sobre as opções terapêuticas para o manejo dos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama.

MÉTODO

Desenho do estudo

Estudo de revisão integrativa, conduzido de acordo com as seguintes etapas: elaboração da questão de pesquisa, busca na literatura, categorização dos estudos, avaliação crítica, interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

Estratégia de busca

Foram selecionadas para a pesquisa três bases de dados de acesso online: Pubmed/Medline, Cochrane e SciELO. Com um vocabulário controlado na estratégia de busca em cada uma das bases de dados bibliográficas, Pubmed/Medline (*MeSH terms*), Cochrane (*MeSH terms*) e SciELO (*DeCS*), os seguintes termos foram utilizados: “Therapeutics”, “Menopause”, “Breast Neoplasms” e “Estrogen Replacement



Therapy”. O Operador Booleano AND foi utilizado. A estratégia de busca proposta neste estudo foi realizada no dia 08 de março de 2023.

Seleção dos estudos

A pergunta norteadora do estudo foi: Como tratar os sintomas climatéricos em mulheres com câncer de mama? O estudo englobou a população mulheres com câncer de mama, focando na presença de sintomas climatéricos, sem a necessidade de um grupo de comparação. O desfecho abordou as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento dos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama, incluindo estudos quantitativos, qualitativos e mistos.

Todos os estudos identificados na busca inicial foram registrados em um banco de dados no Excel (Versão 16.4). Os critérios de seleção incluíram estudos publicados nos últimos 5 anos, com foco em mulheres no climatério (40 a 50 anos), independentemente do tipo ou subtipo histológico do câncer de mama, país de origem e idioma (inglês e português). Foram incluídos estudos que analisaram opções terapêuticas para os sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama, enquanto literatura cinzenta e outros tipos de publicações foram excluídos."

RESULTADOS

De acordo com a busca eletrônica foram encontradas um total de 152 referências: 145 (PubMed), 7 (Cochrane), 0 (SciELO). Após excluir 0 referências duplicadas, foram selecionadas 152 referências para avaliação de elegibilidade. Após leitura dos títulos e resumos (n=152), um total de 134 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos.

O texto completo de 19 artigos foi avaliado para elegibilidade, e 1 artigo foi excluído pelas seguintes razões: análise restrita a mulheres sem ovário. Ao final de todo o processo foram incluídos nesta revisão 18 estudos.

Quanto aos sintomas climatéricos em mulheres com câncer de mama os estudos apontaram como principais sintomas ondas de calor (n=5), sudorese noturna (n=4), sintomas vasomotores (n=2), secreção vaginal (n=1), sintomas de menopausa (n=1), sintomas relacionados ao câncer de mama (n=1). A maioria dos sintomas foram descritos como associados um aos outros.



A terapia hormonal foi predominante como opção terapêutica para manejo dos sintomas climatéricos entre os estudos incluídos (n=9), 3 tratamentos com uso de estrogênio, 2 tratamentos com estrogênio combinado com progesterona, 1 tratamento com progesterona isolada, 1 tratamento com progesterona micronizada e progestagênios e 2 tratamentos em que utilizaram terapias não hormonais. Nos artigos restantes, não foi possível observar o método de tratamento utilizado para tratar os sintomas climatéricos.

DISCUSSÃO

Na maioria dos estudos, os sintomas climatéricos predominantes foram ondas de calor, sudorese noturna e sintomas vasomotores. Evidencia-se a prevalência de terapia de reposição hormonal com estrogênio e estrogênio combinado com progesterona para tratamento dos sintomas climatéricos.

Entre as mulheres portadoras de câncer de mama, a grande maioria apresenta sintomas climatéricos devido a deficiência de estrogênio durante ou após o tratamento do câncer. A terapia de reposição hormonal é mais segura ao iniciar em mulheres com menos de 60 anos ou menos de 10 anos desde o início da menopausa.⁸ Uma significativa porcentagem dos casos de câncer de mama nos Estados Unidos são receptores de estrogênio positivo e são tratados com terapia de reposição hormonal.⁵ Já pacientes com histórico de câncer de mama receptor de estrogênio negativo não têm indicação do uso de terapia de reposição hormonal. Estudos observaram que as usuárias de terapia de reposição hormonal com câncer receptor negativo tiveram risco de recidiva da doença duas vezes maior em relação às usuárias com tumor receptor positivo.¹⁷

Evidências apontam que o uso de estrogênio pode estimular a proliferação celular maligna em alguns casos, mas retardar em outros.¹⁶ Kohn et al.⁸ realizaram uma revisão de literatura em que o estrogênio isolado foi utilizado como forma de tratamento para os sintomas climatéricos. Essa terapia apresentou uma melhora nos sintomas sexuais e geniturinários, como ondas de calor, sudorese noturna, rubor e atrofia vulvovaginal e sintomas vasomotores.⁸ Observou-se que o estrogênio equino conjugado não indicou aumento no risco e na mortalidade do câncer de mama. O estrogênio isolado apresentou um aumento do risco após mais de um ano de exposição.^{9,10} Por



outro lado, a combinação de estrogênio e progesterona indicou o aumento do risco de câncer de mama em um ano de uso.^{4,12}

A terapia hormonal com progesterona e progestágeno sintético foi utilizada no tratamento de ondas de calor, secura vaginal e distúrbios de humor. O artigo de revisão analisado relata que o uso de progesterona micronizada não evidenciou nenhum aumento significativo no risco relativo de câncer de mama. Enquanto o uso de progestágenos sintéticos evidenciou um aumento no risco relativo.^{10,15} Estudos mais recentes demonstraram que, acima de 5 anos de uso, o risco relativo de câncer de mama aumentou mesmo com o uso de progesterona micronizada. O risco diminuiu rapidamente com a interrupção do tratamento em grupos de mulheres que utilizaram progesterona micronizada bem como progestágenos sintéticos.^{10,15,19}

Entre os artigos analisados, dois apresentaram tratamentos não hormonais para os sintomas climatéricos, particularmente em mulheres com câncer hormônio dependente. Corroborando com este estudo, autores analisaram o tratamento com hidratantes vaginais, lubrificantes, exercícios para o assoalho pélvico e laser de CO2 fracionado. Demonstraram-se melhorias significativas nos sintomas genitais, como secura vaginal, dispareunia e atrofia urogenital. No entanto, as terapias não hormonais não controlam adequadamente os sintomas climatéricos em muitas mulheres.¹¹ Outro estudo clínico randomizado apontou inibidores seletivos da recaptação da serotonina, inibidores da norepinefrina e gabapentina como opções de tratamento não hormonais que reduzem o número e a gravidade das ondas de calor.⁵

Para a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO) a terapia de reposição hormonal é contraindicada em casos de mulheres com câncer de mama. Destaca-se a contraindicação do uso de terapia hormonal na presença de lesões precursoras de câncer de mama.¹

No que se refere às limitações da presente revisão, destaca-se as restrições do número de bases de dados selecionadas para a busca dos estudos, período de publicação das pesquisas (últimos cinco anos) e idioma (inglês).

CONCLUSÃO

O presente estudo analisou as evidências disponíveis na literatura sobre o manejo dos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama, e observou-se a prevalência do uso de terapia de reposição hormonal. Destaca-se a necessidade de



maior exploração da temática, por meio da realização de pesquisas sobre o tema, uma vez que a terapia de reposição hormonal tem sido contraindicada em casos de câncer de mama. Evidencia-se uma escassez de opções de tratamentos não hormonais bem como terapias seguras para o alívio dos sintomas climatéricos em pacientes com câncer de mama. As discussões acerca das opções de tratamento são necessárias para a identificação de tratamentos eficazes para a melhoria dos sintomas climatéricos e da qualidade de vida das mulheres com câncer de mama.

FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu nenhum subsídio específico de agências de financiamento dos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.



REFERÊNCIAS

1. Publicação oficial da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Volume 50, Número 5, 2022.
2. Barra AA, dos Santos AMR, Barros CP, Silveira DS, Balabram D, Soares KF, Trota STA. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer. *FEMINA*. 2014 Jan/Feb;42(1).
3. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. *Pathology & Oncology Research*. 2019 Jan 8. <https://doi.org/10.1007/s12253-018-00569-x>.
4. Farmer R. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.03.062>.
5. Ugras SK, Rahman RL. Hormone replacement therapy after breast cancer: Yes, No or maybe? *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2021 Apr;525:111180. doi: 10.1016/j.mce.2021.111180.
6. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women’s Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020 Jul;324(4):369–380. doi:10.1001/jama.2020.9482.
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019 Sep;394(10204):1159-1168. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X).
8. Kohn GE, Rodriguez KM, Pastuszak AW. The History of Estrogen Therapy. *Sexual Medicine Reviews*. 2019 Jul;7(3):416-421. doi: 10.1016/j.sxmr.2019.03.006.
9. Hodis HN, Bauer HJ, Rawlins DB, et al. Menopausal Hormone Therapy and Breast Cancer: What is the Evidence from Randomized Trials?. *Climacteric*. 2018 Dec;21(6):521–528. doi:10.1080/13697137.2018.1514008.
10. Rodrigues MAH, Gompel A. Micronized progesterone, progestins, and menopause hormone therapy. *Women & Health*. 2020 Sep;61(1):3-14. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/03630242.2020.1824956>.
11. Crean-Tate KK, Faubion SS, Pederson HJ, et al. Management of Genitourinary Syndrome of Menopause in Female Cancer Patients: A Focus on Vaginal Hormonal Therapy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019 Aug;222(2):103-113. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.043>.
12. Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric*. 2018 Jan;21(2):111-122. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421925>.



13. Arnone AA, Cline JM, Soto-Pantoja DR, et al. Investigating the role of endogenous estrogens, hormone replacement therapy, and blockade of estrogen receptor- α activity on breast metabolic signaling. *Breast Cancer Research Treatment*. 2021 Aug;190(1):53–67. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10549-021-06354-w>.
14. Shufelt C, Bairey Merz CN, Pettinger MB, et al. Estrogen-alone therapy and invasive breast cancer incidence by dose, formulation, and route of delivery: findings from the WHI observational study. *Menopause*. 2018 Sep;25(9):985-991. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001115>. PMID: 29738414; PMCID: PMC6103839.
15. Gompel A, Plu-Bureau G. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment. *Climacteric*. 2018 Jun;21(4):326-332. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1476483>.
16. Ranger TA, Burchardt J, Clift AK, et al. Hormone replacement therapy and cancer survival: a longitudinal cohort study: protocol paper. *BMJ Open*. 2021 Aug;11(8). Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-046701>.
17. Angioli R, Luvero D, Armento G, et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia?. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2018 Apr;124:51-60. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.02.005>.
18. Santen RJ, Heitjan DF, Gompel A, et al. Underlying Breast Cancer Risk and Menopausal Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jun;105(6):2299-2307. doi:10.1210/clinem/dgaa073.
19. Graham S, Archer DF, Simon JA, et al. Review of menopausal hormone therapy with estradiol and progesterone versus other estrogens and progestins. *Gynecological Endocrinology*. 2022 Sep;38(11):891-910. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/09513590.2022.2118254>.
20. McMenamin U, Hicks B, Carmel H, et al. Hormone replacement therapy in women with cancer and risk of cancer-specific mortality and cardiovascular disease: a protocol for a cohort study from Scotland and Wales. *BMC Cancer*. 2021 Mar;21(1):313. doi: 10.1186/s12885-021-08065-3.
21. Lilleborge M, Falk RS, Sørli T, et al. Can breast cancer be stopped? Modifiable risk factors of breast cancer among women with a prior benign or premalignant lesion. *Int J Cancer*. 2021 Sep;149(6):1247-1256. doi: 10.1002/ijc.33680.
22. Wang Y, Wang W, Feng Y, et al. What is behind the fear of cancer during menopausal hormone therapy in China? *Arch Gynecol Obstet*. 2021 Nov;304(5):1353-1361. doi: 10.1007/s00404-021-06052-4.