



## TERAPIA ESTROGÊNICA COMO FATOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER NO ENDOMÉTRIO

Francisca Sabrina Vieira Lins (1); Joanda Paolla Raimundo e Silva (2); Gionanni Tavares de Sousa (3).

*Universidade Federal da Paraíba<sup>1</sup> – [sabrina@ltf.ufpb.br](mailto:sabrina@ltf.ufpb.br); Universidade Federal da Paraíba<sup>2</sup> – [joanda@ltf.ufpb.br](mailto:joanda@ltf.ufpb.br); Faculdade Maurício de Nassau<sup>3</sup> - [giovannitavares66@hotmail.com](mailto:giovannitavares66@hotmail.com)*

**RESUMO:** A diminuição dos níveis hormonais no decorrer da vida é uma condição fisiológica. Nas mulheres, isto ocorre devido à progressiva diminuição da atividade ovariana. A terapia de reposição hormonal (TRH) consiste fundamentalmente na reposição de estrogênios. Os estrogênios são empregados em doses capazes de manter os níveis plasmáticos suficientes para aliviar os sintomas vasomotores, reverter a atrofia urogenital e prevenir a osteoporose. Entretanto, a longa exposição aos estrogênios pode incrementar o risco de câncer endometrial. O presente trabalho tem por objetivo investigar a relação da terapia de reposição hormonal com o câncer de endométrio, enfatizando a estrogenerioterapia como fator neoplásico, a partir de uma revisão bibliográfica, com base em artigos rastreados nas bases de dados do Google Acadêmico, MEDLINE/ PUBMED, LILACS e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO). Para seleção das publicações, adotou-se como critério de inclusão estudos realizados no período entre 1979 e 2016. Os resultados mostraram que o uso de estrógenos na TRH em associação com progestógeno pode diminuir o risco de desenvolvimento de lesões no endométrio de maneira semelhante ou até com menores porcentagens do que o apresentado pelas mulheres em menopausa que não fazem uso de TRH. Isso pode estar relacionado aos efeitos protetores da progesterona, entre eles, a redução da quantidade de receptores para estrogênios, permitindo concluir que haja uma limitação da superestimulação endometrial, auxiliada pela seleção das doses eficazes mínimas e de tipos de tratamento que tenha menores variações entre indivíduos. Palavras-chave: Estrogenerioterapia, câncer, endométrio, progestógeno.

### **INTRODUÇÃO:**

A diminuição dos níveis hormonais no decorrer da vida é uma condição fisiológica, tanto em homens quanto em mulheres, fazendo parte



do processo natural e espontâneo de envelhecimento dos seres humanos (POLONINI et al., 2011). Nas mulheres, isto ocorre devido à progressiva diminuição da atividade ovariana, já que o ovário é o responsável pela secreção dos hormônios ditos femininos, em especial o estradiol, o estrogênio e o estriol (ZAHAR et al., 2005). O climatério corresponde ao período de vida em que a mulher passa por modificações regressivas, incluindo a falta de ovulação e o déficit na síntese de hormônios reprodutivos (menacme) e não reprodutivos (senectude). Em algumas mulheres, esse declínio é assintomático, porém a grande maioria experimenta vários sintomas e sinais que têm efeitos muitas vezes devastadores (TRINDADE; TOCCI, 2000).

Esta diminuição hormonal pode ocorrer de forma tão abrupta e intensa que tende a levar a quadros considerados patológicos (GIACOMINI; MELLA, 2006). Neste contexto, uma das opções de tratamento e prevenção dos sintomas e doenças após a menopausa é a terapia de reposição hormonal (TRH), que pode melhorar as condições de saúde e de qualidade de vida da mulher (ALVES; VISMARI, 2001; OLIVEIRA et al., 2016).

A TRH inclui uma extensa gama de produtos hormonais, com diferentes doses, empregada em diversos regimes e vias de administração, com riscos e benefícios potencialmente diferentes, que devem ser do conhecimento dos profissionais médicos em geral (ZAHAR et al., 2005). A TRH – realizada com estrógenos, progestógenos e sua associação – tem indicação no controle de manifestações vasomotoras e urogenitais decorrentes do decréscimo de produção de esteroides ovarianos, principalmente estradiol e progesterona (OPPERMAN-LISBOA; WANNMACHER, 2001; PARDINI, 2014).

Está clara a importância da TRH na melhora dos sintomas climatéricos (sintomas vasomotores e atrofia urogenital) e no tratamento e prevenção da osteoporose e de alterações cognitivas, contudo permanece incerto o impacto dessa terapia na qualidade de vida de mulheres na pós-menopausa (ZAHAR et al., 2005). A TRH consiste fundamentalmente na reposição de estrogênios (FERNANDES et al., 2008). Entretanto, a longa exposição aos estrogênios pode incrementar o risco de câncer endometrial (PARDINI, 2014). Nas últimas três décadas, a principal questão relacionada à TRH foi o risco de câncer do endométrio. O câncer endometrial é a sétima neoplasia maligna mais comum do mundo (ARAÚJO JÚNIOR e ATHANAZIO, 2007; PARDINI, 2014).

Estudos relacionados à mortalidade por câncer de corpo do útero são escassos, e no Brasil esta temática tem sido pouco explorada. Com base nesses dados, surge a necessidade de esclarecer os fatores envolvidos nesse processo. O presente trabalho tem por objetivo investigar a relação da terapia de reposição hormonal com o câncer de endométrio,

ênfatizando a estrogênioterapia como fator neoplásico.

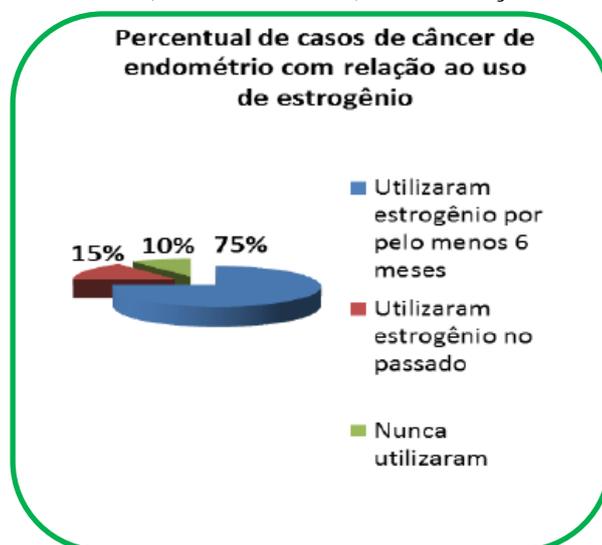
## **MATERIAIS E MÉTODOS:**

Foi realizada uma revisão bibliográfica a partir artigos rastreados nas bases de dados do Google Acadêmico, MEDLINE/ PUBMED, LILACS e Scientific Eletronic Library Online (SCIELO). Para seleção das publicações, adotou-se como critério de inclusão estudos realizados no período entre 1979 e 2016. Na estratégia de busca, foram utilizados os descritores: Terapia de Reposição Hormonal; Estrogênioterapia; Câncer de Endométrio. Entre 21 artigos encontrados, 12 foram selecionados à constituir tal revisão.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO:**

Nas décadas de 1960 e 1970, houve um aumento da utilização da terapia de reposição estrogênica (apenas estrogênio) em mulheres na pós-menopausa principalmente para reduzir os sintomas vasomotores, a vaginite e a osteoporose (GIACOMINI; MELLA, 2006). No início da década de 1980, estudos epidemiológicos indicaram que esse tratamento estava associado a um aumento significativo da incidência de carcinoma de endométrio, o que, pelo menos em parte, poderia ser atribuído à estimulação contínua da hiperplasia endometrial pelos estrogênios atuando sem oposição (CAMPIOLO; MEDEIROS, 2003). Entre esses estudos, em 1979, Jick (et al). relataram resultados de análise de um grupo de coorte no qual verificaram o número de mulheres que receberam o diagnóstico de carcinoma de endométrio nesse período, relacionando com o uso de estrogênio; os resultados obtidos são apresentados na Figura 1.

FIGURA 1. Representação gráfica do número de mulheres diagnosticadas com carcinoma de endométrio em 1979, em Seattle (Estados Unidos), com relação ao uso de estrogênio.





FONTE: Adaptado de JÚNIOR, ATHANAZIO (2007)

Calculou-se, portanto, que a incidência de câncer de endométrio entre usuárias correntes de estrogênio era de 1% a 3% por ano, enquanto a incidência entre as não usuárias era de 0,1% por ano. Esse estudo apresentou grande importância ao expor a relação entre o câncer de endométrio com a terapia de reposição hormonal, baseada principalmente em estrogênio.

Os estrogênios são esteroides sintetizados a partir do colesterol e exercem ação proliferativa sobre o endométrio, tanto no estroma quanto nos epitélios de revestimento e glandular (FERNANDES et al., 2008). Por esta razão, estes hormônios podem levar à proliferação das células endometriais e desenvolvimento gradual de hiperplasia, hiperplasia atípica e câncer endometrial, bem como aumentar o risco para câncer de mama, por estarem associados com a proliferação e promoção de tumores responsivos aos estrogênios (POLONINI et al., 2011).

O uso de estrogênios isolados pela mulher climatérica leva a um aumento no risco de desenvolver hiperplasia endometrial e carcinoma de endométrio, a depender da dose e duração da administração (TRINDADE; TOCCI, 2000). Com uma dose normal, o aumento é de 4 a 5 vezes maior quando o tratamento com estrogênios se prolonga por mais de quatro ou cinco anos (SAMSIOE, 2001). Quando o uso é superior a 10 anos, o risco é oito a dez vezes maior, representando 46 casos a mais de neoplasia de endométrio em 100.000 mulheres/ano (FERNANDES et al., 2008). Os estrogênios empregados em TRH são o estradiol, os estrogênios conjugados equinos, o estriol e o promestrino. Os dois últimos destinados apenas ao emprego por via vaginal (GIACOMINI; MELLA, 2006). A administração de estrógenos sem oposição de progesterona determina risco 2 a 3 vezes maior de câncer de endométrio em relação a não-usuárias (OPPERMAN-LISBOA; WANNMACHER, 2001).

Várias publicações demonstraram efeito protetor de progesterona sobre o endométrio, determinando risco similar entre usuárias e não usuárias da TRH (PARDINI, 2007). Muitos autores defendem a ideia de que existe a necessidade de associar um progestógeno, de forma que o risco para desenvolver essas lesões passe a ser o mesmo ou até menor do que o apresentado pelas mulheres em menopausa que não utilizam a TRH (OPPERMAN-LISBOA; WANNMACHER, 2001; PARDINI, 2014).

Embora as ações da progesterona no endométrio sejam complexas, seus efeitos na hiperplasia induzida pelo estrogênio envolvem a redução da quantidade de receptores para estrogênios; o aumento da conversão local do estradiol



em estrona menos potente via indução da 17-betahidroxisteróides desidrogenase nos tecidos; e/ou conversão do endométrio do estado proliferativo ao secretor (GIACOMINI; MELLA, 2006).

O uso simultâneo de progestógenos previne efetivamente a hiperplasia endometrial na maioria dos casos. Entretanto, deve ser lembrado que mesmo mulheres em tratamento com progestógeno podem desenvolver câncer do endométrio, principalmente se usaram estrogênios sem oposição no passado (FERNANDES et al., 2008).

Nesse contexto, a utilização da terapia de reposição hormonal, que inclui tanto o estrogênio por seus efeitos benéficos, quanto o progestogênio para limitar a hiperplasia do endométrio, tem sido a mais indicada. Entre a literatura pesquisada, 90% dos autores apontam a estrogênio terapia como um fator predisponente ao câncer de endométrio; destes, 80% apresentam a terapia combinada ao progestógeno como meio de limitar a extensão proliferativa do endométrio.

### **CONCLUSÃO:**

A terapia de reposição hormonal (TRH) embora não totalmente desprovida de riscos, surgiu com o propósito de aliviar sintomas e de agir preventivamente, e reduzir assim o aparecimento de doenças, como as cardiovasculares e a osteoporose. Seus efeitos benéficos frente aos sintomas decorrentes da menopausa são relevantes, contudo a atuação paralela ao desenvolvimento do câncer endometrial, verificado como consequente da estrogênio terapia, torna questionável sua aplicabilidade. A decisão de uso e a escolha da TRH devem ser individualizadas, através de uma avaliação criteriosa dos sinais e sintomas e de determinação dos riscos a longo prazo. Atualmente, há uma vigilância constante do endométrio empregando-se de forma associada a progesterona ou um de seus derivados, visando a limitação da superestimulação endometrial, auxiliada pela seleção das doses eficazes mínimas e de tipos de tratamento que tenha menores variações entre indivíduos.

### **REFERÊNCIAS:**

ALVES, Édison Aparecido; VISMARI, Luciana. Terapêutica de reposição hormonal em mulheres menopausadas: riscos e benefícios. Revista Científica UNIVOVE, v. 2, p. 77-81, 2001.

CAMPIOLO, Dimas José; MEDEIROS, Sebastião. Tromboembolismo venoso e terapia de reposição hormonal da menopausa: uma análise clinico-epidemiológica. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v.47, n.5, p.534-541, out. 2003.



FERNANDES, César Eduardo. et al. I Diretriz Brasileira sobre Prevenção de Doenças Cardiovasculares em Mulheres Climatéricas e a Influência da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) e da Associação Brasileira do Climatério (SOBRAC). Arquivos Brasileiros de Cardiologia, v. 91, n. 1, p. 1-23, 2008.

GIACOMINI, Danieli Ribeiro; MELLA, Eliane Aparecida Campesatto. Reposição Hormonal: Vantagens e Desvantagens. Semina: Ciências Biológicas e Saúde, v. 27, n. 1, p.71-92, jan./jun. 2006.

GRINGS, Ana Clara; KUHNE, Juliana; GOMES, Andressa Priscila; JACOBSEN, Tatiana; CASCAES, Ana Clara., LARA, Gustavo Muller. Riscos e benefícios da terapia de reposição hormonal (TRH) em mulheres na menopausa. RBAC. v. 41, n. 3, p. 229-33, 2009.

JICK, Hershel. et al. Replacement estrogens and endometrial cancer. The New England Journal of Medicine, p. 218-222, 1979.

JÚNIOR, Naidilton Lantyer Cordeiro de Araújo; ATHANAZIO, Daniel Abensur. Terapia de reposição hormonal e o câncer do endométrio. Caderno de Saúde Pública, v. 23, n. 11, 2007.

OLIVEIRA, J.; PERUCH, M. H.; GONÇALVES, S.; HASS, P. Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição. RBAC. v. 48, n. 3, p. 198-210, 2016.

OPPERMANN-LISBOA, 53K; WANNMACHER, L. Reposição hormonal na menopausa: benefícios e riscos. Reprodução e Climatério, n. 16, p. 11-19, 2001.

PARDINI, Dolores. Terapia de reposição hormonal na menopausa. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, v. 58, n. 2, p. 172-181, 2014.

POLONINI, Hudson Caetano. et al. A terapia de reposição hormonal e a saúde da mulher no climatério: riscos e benefícios. Revista APS, v. 14, n. 3, p. 354-361, 2011.

SAMSIOE, G. Menopausa e terapia de reposição hormonal. 2. ed. São Paulo: Merit Publishing International, 2001.144p.

TRINDADE, Maria das Dores Muniz; TOCCI, Heloísa Antonia. Câncer do endométrio uterino no climatério e os efeitos da hormonioterapia. Revista de Enfermagem UNISA, v. 1, p. 99-103, 2000.

ZAHAR, Sílvia. et al. Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de terapia de reposição hormonal. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 51, n. 3, p. 133-138, 2005.