

Segurança de tratamentos hormonais em mulheres com síndrome geniturinária da menopausa e histórico de câncer de mama: revisão sistemática e metanálise

Safety of hormonal treatments in women with genitourinary syndrome of menopause and a history of breast cancer: systematic review and meta-analysis

Alicia Jorgelina Goyeneche Sobreira¹  <https://orcid.org/0000-0002-1755-649X>

José Fernandes de Souza Viana¹  <https://orcid.org/0000-0002-1237-0346>

Paula Rita Leite da Silva¹  <https://orcid.org/0009-0009-2590-4755>

Artigo de revisão

Como citar

Sobreira AJG, Viana JFS, Silva PRL. Segurança de tratamentos hormonais em mulheres com síndrome geniturinária da menopausa e histórico de câncer de mama: revisão sistemática e metanálise. Rev Científica Integrada 2025, 8(1):e202515. DOI: <https://doi.org/10.59464/2359-4632.2025.3750>.

Conflito de interesses

Não há conflito de interesses.

Enviado em: 10/05/2025

Aceito em: 12/06/2025

¹Universidade do Estado do Amazonas. Manaus, Amazonas, Brasil.

Autor correspondente

Alicia Jorgelina Goyeneche Sobreira
Aliciaadv.as@gmail.com

Revista Científica Integrada (ISSN 2359-4632)

<https://revistas.unaerp.br/rci>

RESUMO

Objetivo: Analisar o uso de tratamento hormonal em mulheres com síndrome geniturinária da menopausa com histórico de câncer de mama. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática, realizada em abril de 2025, com estudos observacionais e ensaios clínicos publicados entre 2019 e 2024 nas bases PubMed, Scopus, SciELO e BVS. Incluiu-se estudos que investigaram mulheres na pós-menopausa com diagnóstico de síndrome geniturinária, com histórico de câncer de mama, em uso de terapia hormonal. A metanálise foi realizada com modelo de efeitos aleatórios, considerando hazard ratio (HR) e respectivos intervalos de confiança. **Resultados:** Dos 105 estudos identificados, 10 atenderam aos critérios de elegibilidade, somando 142.717 mulheres. As intervenções mais frequentes foram o uso de estrogênio vaginal. A metanálise revelou HR combinado de 0,95 (IC95%: 0,87–1,03), sugerindo ausência de risco significativo para recorrência ou mortalidade. Estudos também apontaram melhora dos sintomas da SGM sem elevação dos níveis séricos de estradiol. **Conclusão:** As evidências sugerem que o uso de estrogênio vaginal em mulheres com SGM e histórico de câncer de mama é seguro quando criteriosamente indicado. A decisão clínica deve considerar o perfil individual da paciente, promovendo intervenções baseadas em evidências que favoreçam a qualidade de vida.

Palavras-chave: Síndrome Geniturinária da Menopausa. Câncer de mama. Terapia com estrogênio.

ABSTRACT

Objective: To analyze the use of hormonal therapy in women with genitourinary syndrome of menopause (GSM) and a history of breast cancer. **Methods:** This is a systematic review conducted in April 2025, including observational studies and clinical trials published between 2019 and 2024 in the PubMed, Scopus, SciELO, and BVS databases. Studies investigating postmenopausal women diagnosed with GSM, with a history of breast cancer and using hormonal therapy, were included. A meta-analysis was performed using a random-effects model, considering hazard ratios (HR) and their respective confidence intervals. **Results:** Of the 105 studies identified, 10 met the eligibility criteria, totaling 142,717 women. The most frequent intervention was the use of vaginal estrogen. The meta-analysis revealed a pooled HR of 0.95 (95% CI: 0.87–1.03), suggesting no significant risk for recurrence or mortality. Studies also reported improvement in GSM symptoms without elevation in serum estradiol levels. **Conclusion:** Evidence suggests that the use of vaginal estrogen in women with GSM and a history of breast cancer is safe when carefully indicated. Clinical decisions should consider the individual profile of each patient, promoting evidence-based interventions that enhance quality of life.

Keywords: Genitourinary Syndrome of Menopause. Breast Cancer. Estrogen therapy.

Introdução

A síndrome geniturinária da menopausa (SGM) é uma condição resultante da deficiência de estrogênio no trato geniturinário feminino, prevalente entre mulheres na pós-menopausa, caracterizada por sintomas como ressecamento vaginal, dispareunia e irritação urogenital. Estudos indicam que a SGM afeta entre 36% e 90% das mulheres nessa fase da vida, sendo mais comum entre aquelas que passaram por tratamentos oncológicos, como quimioterapia e terapia hormonal, que induzem a menopausa precoce e abrupta¹.

No Brasil, a SGM é uma realidade significativa. Uma pesquisa populacional recente revelou que 51,4% das mulheres brasileiras de meia-idade apresentam sintomas da síndrome, com a dispareunia sendo relatada por 35% das participantes. Entre as sobreviventes de câncer de mama, a prevalência é ainda maior, devido aos efeitos colaterais dos tratamentos que reduzem drasticamente os níveis de estrogênio, exacerbando os sintomas da SGM².

Tradicionalmente, o uso de estrogênio vaginal era contraindicado para mulheres com histórico de câncer de mama, devido ao receio de recorrência da doença. No entanto, evidências recentes sugerem que a terapia estrogênica vaginal de baixa dose não está associada a um aumento no risco de recorrência do câncer de mama. Estudos observacionais e revisões sistemáticas indicam que o uso de estrogênio vaginal não resulta em aumentos significativos nos níveis séricos de estrogênio, sugerindo um risco sistêmico mínimo, bem como, também não potencializa o risco de mortalidade por câncer de mama ou mortalidade geral^{3,4}.

Segundo a American College of Obstetricians and Gynecologists (2021)⁵, é possível considerar o uso de estrogênio vaginal para pacientes com SGM que não respondem a tratamentos não hormonais, mesmo na presença de histórico de câncer de mama, desde que haja uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios. Além disso, outras opções terapêuticas, como o uso de deidroepiandrosterona (DHEA) vaginal e moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs), têm mostrado eficácia no tratamento da SGM sem aumentar significativamente o risco de recorrência do câncer de mama.

Apesar dessas evidências, a utilização de terapias hormonais vaginais entre sobreviventes de câncer de mama permanece baixa, possivelmente devido a preocupações persistentes sobre a segurança e a falta de diretrizes claras³. Outrossim, muitos profissionais de saúde ainda relutam em prescrever terapias hormonais vaginais para mulheres que já tiveram de câncer de mama. Uma pesquisa revelou que apenas 34% dos obstetras e ginecologistas e 17% dos clínicos gerais se sentem confortáveis em prescrever estrogênio vaginal para mulheres pós-menopáusicas com histórico de câncer de mama, devido a preocupações sobre a

exposição ao estrogênio⁶. Essa lacuna evidencia a necessidade de maiores investigações para consolidar as evidências existentes e orientar a prática clínica. Logo, levanta-se o questionamento: tratamentos hormonais em mulheres menopausadas com histórico de câncer de mama oferecem desfechos clínicos de risco?

Este estudo teve como objetivo analisar o uso de tratamento hormonal em mulheres com síndrome geniturinária da menopausa com histórico de câncer de mama, com o intuito de fornecer subsídios para a tomada de decisão clínica e o desenvolvimento de diretrizes terapêuticas.

Método

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, realizada através do checklist Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), conforme as orientações da Equator Network, e a partir da pergunta “Tratamentos hormonais em mulheres menopausadas com histórico de câncer de mama oferecem desfechos clínicos de risco?”. Para tanto, definiu-se como estratégia PICOS: P(população) = mulheres com síndrome geniturinária da menopausa com histórico de câncer de mama; I(intervenção) = tratamento hormonal com estrogênio; C(comparação) = sem tratamento, tratamento não hormonal ou outras terapias, como a desidroepiandrosterona (DHEA) ou moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs); O(desfecho) = segurança (recorrência do câncer), eficácia no alívio dos sintomas e/ou qualidade de vida; os desenhos dos estudos (S) incluíram estudos observacionais, como estudos de coorte e de caso-controle, sejam eles prospectivos ou retrospectivos, e ensaios clínicos.

A busca foi realizada em abril de 2025, nas seguintes bases: SciELO, Scopus, Pubmed/MEDLINE, e na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Como termos, provenientes dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS)/Medical Subject Headings (MeSH) ou palavras-chaves correlatas, foram utilizados: “Genitourinary Syndrome of Menopause”, “Vaginal Atrophy”, “Breast Neoplasms”, “Breast Cancer”, “Estrogens”, “Estrogen Replacement Therapy”, “Estrogen Therapy”, conectadas por operadores booleanos AND e/ou OR, a saber: (“Genitourinary Syndrome of Menopause”[MeSH] OR “Vaginal Atrophy”[MeSH] OR “Genitourinary Syndrome of Menopause” OR “Vaginal Atrophy”) AND (“Breast Neoplasms”[MeSH] OR “Breast Cancer” OR “Câncer de mama” OR “Cáncer de mama”) AND (“Estrogens”[MeSH] OR “Estrogen Replacement Therapy”[MeSH] OR “Estrogen Therapy” OR “Terapia hormonal estrogênica”) AND (“Cohort Studies”[MeSH] OR “Longitudinal Studies”[MeSH] OR “Observational Study”[Publication Type] OR “Clinical Trial”[Publication Type]). Também, definiu-se, conforme a base selecionada, os tipos de

estudo (longitudinais, observacionais, caso-controle, e ensaios clínicos) (Quadro 1).

Quadro 1. Estratégia de busca, conforme a base de dados. Manaus, Amazonas, Brasil, 2025.

Base de dados	Estratégia de Busca	n
Pubmed/MEDLINE	(((((("genitourinary syndrome of menopause"[Title/Abstract]) OR ("vaginal atrophy"[Title/Abstract]) AND ("breast neoplasms"[Title/Abstract]) OR ("breast cancer"[Title/Abstract]) AND ("estrogens"[Title/Abstract]) OR ("estrogen replacement therapy"[Title/Abstract]) OR ("estrogen therapy"[Title/Abstract])). Filters applied: Clinical Trial, Observational Study, Randomized Controlled Trial, English, Spanish, Portuguese.	66
Scopus	genitourinary AND syndrome AND of AND menopause AND breast AND neoplasms OR breast AND cancer AND estrogen. Limit to article, English/Spanish, journal, final publication stage, open access.	18
SciELO	(Genitourinary Syndrome of Menopause) AND (Breast Cancer) AND (Estrogen) (Genitourinary Syndrome) AND (Breast Cancer) AND (Estrogen) (Genitourinary Syndrome) AND (Breast Cancer) AND (Estrogen therapy)	1
BVS	(Genitourinary Syndrome of Menopause) AND (Breast Cancer) AND (Estrogen therapy). Filtros: Ensaios clínicos, estudos observacionais, estudos longitudinais, ano: 2019-2024; texto completo disponível.	20

Fonte: elaborado pelos autores (2025).

Buscou-se por estudos nos idiomas inglês, português ou espanhol, publicados entre janeiro de 2019 e dezembro de 2024, tendo seus respectivos textos completos e disponíveis de forma gratuita nas bases. Dentre os critérios de inclusão, estão os estudos que investigaram a) mulheres, independente da idade, na pós-menopausa com diagnóstico de síndrome geniturinária da menopausa; b) estudos que investigaram a intervenção com estrogênio; c) mulheres com histórico de câncer de mama (qualquer subtipo); d) avaliação de desfechos clínicos como a recorrência do câncer, mortalidade, alterações hormonais séricas e sintomas da SGM. Excluíram-se trabalhos que não eram artigos científicos, estudos duplicados ou com dados incompletos, revisões narrativas, editoriais, cartas ao editor e resumos de congresso.

A seleção dos estudos foi realizada por meio das seguintes etapas: 1) triagem dos títulos e resumos por dois revisores independentes; 2) leitura na íntegra dos artigos selecionados, avaliando a elegibilidade. Conflitos entre revisores foram resolvidos por consenso ou por um terceiro investigador (expert na área), através

do software Rayyan, com geração de fluxograma conforme o modelo PRISMA. Para a extração dos dados, foi desenvolvido um formulário padronizado, a partir dos trabalhos selecionados, que incluiu: autor(es), ano, país, tipo de estudo, tamanho da amostra, características da população, tipo de intervenção hormonal, desfechos avaliados (recorrência de câncer, mortalidade, eficácia sintomática, entre outros), e principais resultados. Os dados foram organizados de forma descritiva e, quando aplicável, agrupados por tipo de intervenção e desfecho.

A qualidade dos estudos foi avaliada por dois revisores independentes. Para ensaios clínicos, utilizou-se a ferramenta Risk of Bias 2.0 (RoB 2) da Cochrane. Para estudos observacionais, aplicou-se a Escala de Newcastle-Ottawa (NOS). Divergências foram resolvidas por consenso. Após a síntese narrativa dos resultados, os autores realizaram um agrupamento por desfecho.

Foi conduzida uma meta-análise com modelo de efeitos aleatórios (DerSimonian e Laird), com o objetivo de estimar o risco combinado de recorrência ou mortalidade por câncer de mama em mulheres tratadas com terapia hormonal vaginal. Foram incluídos estudos observacionais com dados de hazard ratio (HR) ou razão de risco (RR) e respectivos intervalos de confiança de 95%. As medidas de efeito foram transformadas em log (HR) para análise, e o erro padrão foi calculado a partir dos limites inferior e superior dos intervalos de confiança. A variância entre os estudos foi incorporada no modelo por meio do cálculo de heterogeneidade (Q) e estimativa do índice I^2 . Além disso, foi construído um gráfico de funil (funnel plot) para avaliação visual de viés de publicação. As análises foram conduzidas utilizando bibliotecas estatísticas da linguagem Python.

Resultados

Do total de 105 estudos encontrados, 10 foram selecionados para essa revisão. Destes, 30% (n= 3) foram publicados em 2022, e 50% (n= 5) nos Estados Unidos. Os tipos de estudo mais comuns foram os ensaios clínicos randomizados (n= 4), seguidos por estudos de coorte (n= 2), e estudos observacionais. A amostra total dos estudos incluiu 142.717 mulheres, sendo o estudo de McVicker et al. (2023)⁴, o de maior amostra (n= 49.237). As intervenções mais investigadas foram o uso de estrogênio vaginal, seguida de terapia hormonal combinada. Quanto aos desfechos avaliados, a recorrência de câncer de mama ou mortalidade específica por esse câncer estiveram em 50% das publicações. Também se investigou os níveis hormonais séricos, os sintomas da síndrome geniturinária da menopausa, a função sexual e a qualidade de vida, e a avaliação de risco-benefício geral da terapia hormonal (Quadro 2).

A amostra de estudos analisados contemplou diferentes delineamentos metodológicos, com predominância de ensaios clínicos randomizados (nível de evidência II) e estudos observacionais do tipo coorte ou caso-controle (nível III). No que se refere à segurança oncológica, os estudos de Cold et al. (2022), McVicker et al. (2023), Agrawal et al. (2023) e Sund et al. (2023) demonstraram que o uso de estrogênio vaginal ou terapia estrogênica concomitante ao tratamento endócrino não se associou a aumento do risco de recorrência ou mortalidade por câncer de mama, reforçando a possibilidade de utilização dessas terapias de forma cautelosa e individualizada. Vale destacar que os estudos de grande escala, com milhares de participantes, contribuíram com dados robustos para essa análise de risco (Quadro 3).

No que diz respeito à eficácia clínica e perfil hormonal, os estudos de Faltinová et al. (2024), Mitchell et al. (2022), Hirschberg et al. (2020) e Streff et al. (2021) apresentaram evidências de que o uso de estrogênios vaginais, mesmo em doses ultra-baixas, resultou em melhora significativa dos sintomas da síndrome geniturinária da menopausa (SGM), sem impacto relevante nos níveis séricos de estrogênio. Adicionalmente, Paraíso et al. (2020) demonstraram eficácia comparável entre o laser vaginal e o estrogênio vaginal, ambos promovendo alívio dos sintomas e alta satisfação entre as usuárias. Esses dados sustentam a segurança biológica e a viabilidade terapêutica de estratégias locais, especialmente em mulheres com contraindicações à terapia hormonal sistêmica (Quadro 3).

Quadro 2. Síntese de evidências dos estudos selecionados quanto ao autor, ano, país, tipo de estudo, amostra, intervenções e desfechos avaliados. Manaus, Amazonas, Brasil, 2025.

Autor (ano)	País	Tipo de estudo	n	Intervenção	Desfechos avaliados
Paraíso et al. (2020) ⁷	Estados Unidos	Ensaio Clínico Randomizado	82	Laser vaginal CO2 vs. estrogênio vaginal	Sintomas da síndrome geniturinária da menopausa, função urinária e sexual
Hirschberg et al. (2020) ⁸	Espanha	Ensaio clínico randomizado	61	Gel vaginal de estriol ultra-baixa dose (0,005%) aplicado diariamente por 12 semanas	Valor de maturação vaginal; pH vaginal; Sintomas e sinais de atrofia vulvovaginal; Função sexual (avaliada pelo questionário FSFI); Níveis séricos de estriol, estradiol, estrona, FSH e LH
Streff et al. (2021) ⁹	Estados Unidos	Estudo prospectivo com coorte retrospectiva adicional	14	Uso de anel vaginal de estrogênio por 16 semanas para tratamento de sintomas urogenitais	Níveis séricos de estradiol e sintomas de secura vaginal
Prentice et al. (2021) ¹⁰	Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado	27.347	Terapia hormonal com estrogênio e progestina	Benefícios e riscos da terapia hormonal em mulheres de 50-59 anos
Cold et al. (2022) ¹¹	Dinamarca	Coorte	8.461	Terapia hormonal sistêmica ou vaginal após câncer de mama precoce	Recorrência do câncer, mortalidade específica e geral
Mitchell et al. (2022) ¹²	Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado	174	Estradiol vaginal 10 µg	Níveis séricos de estradiol, estrona e SHBG
McVicker et al. (2023) ⁴	Reino Unido	Coorte	49.237	Terapia estrogênica vaginal	Mortalidade específica por câncer de mama
Agrawal et al. (2023) ¹³	Estados Unidos	Observacional	42.113	Estrogênio vaginal	Recorrência do câncer de mama
Sund et al. (2023) ¹⁴	Suécia	Caso-controle	15.198	Terapia estrogênica concomitante ao uso de inibidores de aromatase, tamoxifeno ou ambos	Mortalidade específica por câncer de mama
Faltinová et al. (2024) ¹⁵	Finlândia	Ensaio Clínico	30	Estrogênio vaginal durante terapia com inibidor de aromatase	Níveis séricos de estradiol, sintomas de atrofia vaginal, qualidade de vida

Fonte: elaborado pelos autores (2025).

Quadro 3. Principais resultados sobre o uso de terapia hormonal em mulheres com histórico de câncer de mama e síndrome geniturinária da menopausa, segundo nível de evidência. Manaus, Amazonas, Brasil, 2025.

Autor (ano)	Principais resultados	NE*
Paraíso et al. (2020) ⁷	Ambas as intervenções melhoraram significativamente os sintomas, com alta satisfação das participantes e sem eventos adversos graves.	II
Hirschberg et al. (2020) ⁸	Melhora significativa no valor de maturação vaginal e pH; Redução dos sintomas de secura vaginal e melhora nos escores globais de sintomas e sinais; Aumento nos escores totais do FSFI e em todos os domínios, exceto dor; Oscilações mínimas nos níveis de FSH e LH, permanecendo dentro da faixa pós-menopáusia; Níveis de estriol aumentaram inicialmente e normalizaram até a semana 12; estradiol e estrona permaneceram indetectáveis na maioria das participantes. O gel vaginal de estriol 0,005% demonstraram eficácia na melhoria dos sintomas e sinais de atrofia vulvovaginal em mulheres com câncer de mama em uso de inibidores de aromatase, com impacto hormonal sistêmico mínimo, sugerindo ser uma opção terapêutica segura para essa população.	II
Streff et al. (2021) ⁹	Não houve diferença significativa nos níveis séricos de estradiol entre o início e a semana 16 (p = 0,81). O uso do anel vaginal de estrogênio (Estring) não causou elevações persistentes nos níveis séricos de estradiol, sugerindo ser uma opção segura para mulheres com sintomas urogenitais significativos em tratamento com inibidores de aromatase.	III
Prentice et al. (2021) ¹⁰	A terapia hormonal mostrou benefícios na prevenção de fraturas e sintomas menopausais, com riscos variáveis dependendo da idade e do tempo desde a menopausa.	II
Cold et al. (2022) ¹¹	O uso de estrogênio vaginal não aumentou significativamente o risco de recorrência ou mortalidade por câncer de mama	III
Mitchell et al. (2022) ¹²	Aumento pequeno nos níveis de estradiol; sem significância clínica	II
Agrawal et al. (2023) ¹³	RR: 1,03 (IC 95%: 0,91–1,18); sem aumento no risco de recorrência	III
Sund et al. (2023) ¹⁴	Nenhuma associação estatisticamente significativa entre o uso de terapia estrogênica concomitante ao tratamento endócrino e o risco de mortalidade por câncer de mama, independentemente da duração da exposição. O uso de terapia estrogênica sem tratamento endócrino concomitante foi associado a menor risco de mortalidade por câncer de mama.	III
McVicker et al. (2023) ⁴	HR ajustado: 0,77 (IC 95%: 0,63–0,94); sem aumento no risco de mortalidade	III
Faltinová et al. (2024) ¹⁵	O uso de estrogênio vaginal não elevou significativamente os níveis séricos de estradiol e melhorou os sintomas de atrofia vaginal.	II

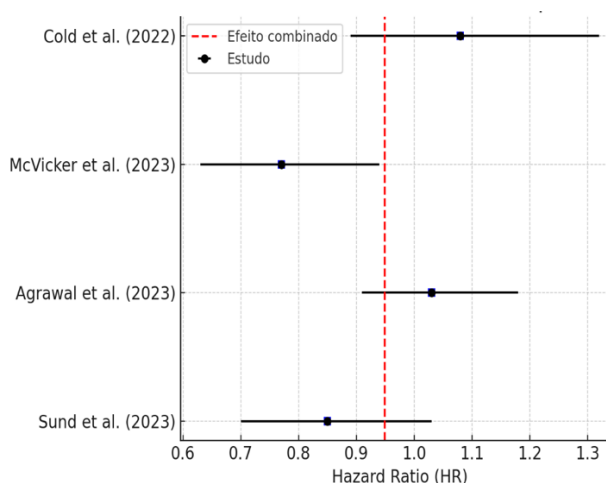
*NE = nível de evidência, conforme o RoB 2 e o NOS.

Fonte: elaborado pelos autores (2025).

Realizou-se uma meta-análise com quatro estudos observacionais que avaliaram o risco de recorrência ou mortalidade específica por câncer de mama em mulheres tratadas com terapia hormonal local (estrogênio vaginal). O modelo de efeitos aleatórios revelou um hazard ratio (HR) combinado de 0,95 (IC95%: 0,87–1,03), indicando ausência de associação estatisticamente significativa entre o uso da terapia hormonal e o aumento no risco de eventos oncológicos. O forest plot (Figura 1) demonstra a consistência dos achados entre os estudos incluídos. A heterogeneidade foi considerada moderada, com $I^2 = 65,2\%$, sugerindo variação metodológica e/ou clínica entre os estudos.

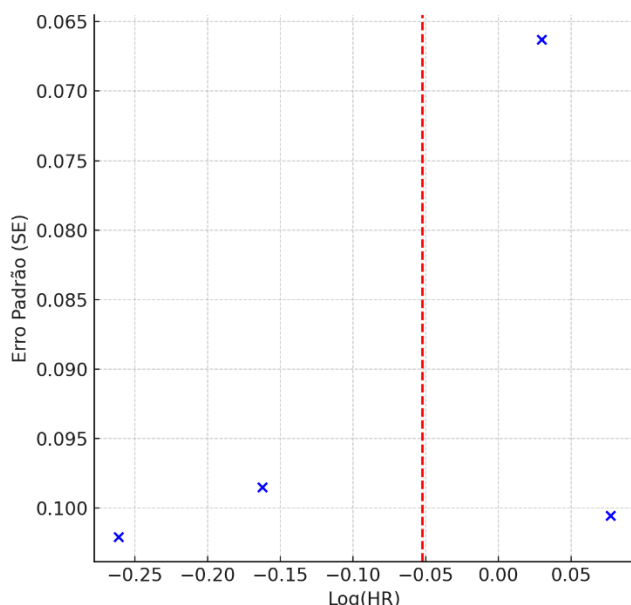
O funnel plot (Figura 2) não evidenciou assimetria marcante, o que reduz a suspeita de viés de publicação. Esses resultados reforçam a segurança do uso de estrogênio vaginal em sobreviventes de câncer de mama, especialmente em contextos em que outras opções terapêuticas não hormonais se mostram ineficazes.

Figura 1. Forest plot do risco de recorrência/mortalidade por câncer de mama da terapia hormonal em mulheres com síndrome geniturinária da menopausa. Manaus, Amazonas, Brasil, 2025.



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Figura 2. Funnel plot sobre a avaliação de viés de publicação. Manaus, Amazonas, Brasil, 2025.



Fonte: elaborado pelo autor (2025).

Discussão

Os resultados desta revisão sistemática com metanálise sugerem que a utilização de estrogênio vaginal em mulheres com histórico de câncer de mama não está associada ao aumento do risco de recorrência ou mortalidade específica pela doença. O hazard ratio combinado obtido ($HR = 0,95$; $IC95\%: 0,87-1,03$) demonstra neutralidade estatística e reforça os achados de estudos populacionais robustos, como o de McVicker et al. (2023)⁴, que analisou mais de 49 mil mulheres e evidenciou um HR ajustado de 0,77 ($IC95\%: 0,63-0,94$), sugerindo até mesmo um possível efeito protetor da terapia estrogênica vaginal sobre a mortalidade em sobreviventes de câncer de mama.

Do ponto de vista metodológico, vale destacar que grande parte dos estudos incluídos possui nível de evidência II ou III, com destaque para estudos observacionais de coorte e ensaios clínicos randomizados. Embora a metanálise tenha apresentado heterogeneidade moderada ($I^2 = 65,2\%$), a consistência dos resultados em diferentes delineamentos e contextos clínicos sustenta a robustez dos achados. Em uma coorte dinamarquesa com 8.461 mulheres¹¹, também não observaram risco aumentado de recorrência ou mortalidade associada ao uso de hormônios vaginais ou sistêmicos.

A segurança biológica das formulações locais também foi corroborada por estudos que avaliaram os níveis séricos de estrogênios após o uso de estrogênio vaginal. Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, os autores demonstraram que o uso de gel vaginal de estriol a 0,005% não resultou em elevações clinicamente

significativas de estradiol, estrona ou estriol na circulação sistêmica. Além disso, observaram melhora significativa nos sintomas da síndrome geniturinária da menopausa (SGM), incluindo dispareunia e secura vaginal, além de melhora em domínios da função sexual⁸.

Similarmente, em estudo prospectivo com mulheres em uso de inibidores de aromatase (IA)¹⁵, também relataram estabilidade nos níveis séricos de estradiol após o uso de estrogênio vaginal. Esse dado é particularmente relevante, uma vez que tais pacientes representam um subgrupo de alto risco oncológico e, mesmo assim, não apresentaram aumento hormonal significativo.

Revisão sistemática¹⁶, que comparou terapias tópicas com laser vaginal em pacientes com câncer de mama, o estrogênio vaginal mostrou-se eficaz no alívio dos sintomas de SGM, sem impacto significativo sobre o risco de recidiva. A revisão incluiu ensaios clínicos e estudos observacionais, reforçando o potencial dessa intervenção como opção segura e eficaz. Complementarmente, especialistas chamaram atenção para a escassez de padronização na avaliação da toxicidade vaginal em sobreviventes de câncer, o que pode afetar a identificação e o manejo adequado da SGM, além de dificultar a comparação entre estudos¹⁷.

Por outro lado, é preciso reconhecer a existência de barreiras clínicas importantes. Conforme apontado por Hussain e Taulikar (2023)⁶, apesar da crescente robustez das evidências, muitos profissionais ainda relutam em prescrever estrogênio vaginal a mulheres com histórico de câncer de mama, em razão do temor de recidiva. Em sua revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, os autores destacam a escassez de diretrizes claras como um dos principais entraves à prescrição segura.

Diante desse contexto, a American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) publicou um consenso clínico em 2021⁵, recomendando que o uso de estrogênios vaginais em sobreviventes de câncer de mama possa ser considerado em casos refratários às terapias não hormonais, desde que haja decisão compartilhada e avaliação individual de riscos e benefícios. Esse consenso é um marco relevante na transição de paradigmas sobre o manejo da SGM nesta população. Adicionalmente, novas formulações e abordagens estão sendo investigadas. Outros clínicos, ao avaliarem o uso de comprimidos vaginais de estradiol de 10 μg , relataram aumentos discretos e clinicamente não significativos dos níveis séricos de estrogênio, reforçando a hipótese de que a via de administração local confere segurança endócrina¹².

Importante também considerar o dado de que mulheres que utilizam terapia estrogênica vaginal tendem a apresentar maior adesão ao tratamento da SGM e melhor qualidade de vida sexual. Além dos

estudos previamente mencionados, uma meta-análise³ reforça a segurança do uso de estrogênio vaginal em sobreviventes de câncer de mama. Esta análise incluiu oito estudos observacionais, totalizando 24.060 pacientes, e não encontrou associação significativa entre o uso de estrogênio vaginal e o risco de recorrência do câncer de mama (OR 0,48; IC95%: 0,23–0,98). Além disso, não houve aumento no risco de mortalidade específica por câncer de mama (OR 0,60; IC95%: 0,18–1,95) ou mortalidade geral (OR 0,46; IC95%: 0,42–0,49). Esses resultados oferecem uma base sólida para considerar o estrogênio vaginal como uma opção terapêutica segura para mulheres com histórico da doença.

No entanto, é crucial considerar as nuances relacionadas ao uso concomitante de estrogênio vaginal e IA. Um estudo de coorte¹³, utilizando dados da rede de pesquisa TriNetX, avaliou 42.113 mulheres com diagnóstico de síndrome geniturinária da menopausa (SGM) após câncer de mama. Os resultados indicaram que, embora o uso isolado de estrogênio vaginal não esteja associado a um aumento no risco de recorrência, a combinação com IA pode elevar significativamente esse risco (RR 5,0; IC95%: 3,05–8,19). Esse achado destaca a importância de uma abordagem individualizada e cautelosa ao considerar terapias hormonais em pacientes em uso de IA.

Apesar das evidências favoráveis, a prescrição de estrogênio vaginal em sobreviventes de câncer de mama ainda enfrenta barreiras significativas. Uma análise de 2024 revelou que apenas 5% das mulheres elegíveis com SGM e histórico de câncer de mama receberam prescrição de estrogênio vaginal. Essa hesitação pode ser atribuída à falta de diretrizes claras e ao receio de recidiva, mesmo diante de dados que sugerem segurança¹³. Estudo sobre o tema identificou que mulheres com sintomas geniturinários não tratados apresentaram níveis mais altos de sofrimento emocional e menor qualidade de vida sexual, destacando a urgência de estratégias terapêuticas eficazes e seguras¹⁸.

Achados da literatura também já apontam o promestrieno enquanto um estrogênio sintético de uso tópico com absorção sistêmica mínima, indicado para o tratamento da atrofia vaginal, especialmente em mulheres sobreviventes de câncer de mama (BCSs), por não alterar os níveis hormonais nem aumentar o risco de recidiva. Estudos clínicos, inclusive em pacientes com tumores estrogênio-dependentes, confirmaram sua segurança sistêmica mesmo após 4 a 6 meses de uso, sendo considerado uma opção terapêutica de primeira linha quando se busca evitar a absorção estrogênica. Apesar de haver poucos estudos clínicos robustos, sua ampla utilização por quase quatro décadas em diversos países demonstra eficácia consistente e raros efeitos adversos. Contudo, estudos sugerem que o promestrieno pode estimular o crescimento de células

tumorais com receptores de estrogênio em contextos de privação hormonal, como em usuárias de inibidores de aromatase, exigindo cautela na prescrição para esse grupo¹⁹.

Este estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos achados. Em primeiro lugar, grande parte dos estudos incluídos na metanálise possui delineamento observacional (nível de evidência III), o que implica maior susceptibilidade a vieses de seleção, confundimento e viés de informação. Ainda que os estudos tenham aplicado ajustes multivariados, a possibilidade de fatores confundidores residuais não pode ser totalmente descartada. Adicionalmente, observou-se heterogeneidade metodológica moderada ($I^2 = 65,2\%$) entre os estudos incluídos, o que pode refletir variações nas populações estudadas, nos critérios de exposição (tipo, dose e tempo de uso do estrogênio vaginal), nos regimes de tratamento concomitantes (como o uso de inibidores da aromatase ou tamoxifeno), e nos desfechos avaliados. Essa diversidade limita a comparabilidade direta entre os estudos e impõe cautela na generalização dos resultados.

Outra limitação importante é a ausência de dados longitudinais provenientes de ensaios clínicos randomizados com seguimento prolongado, que poderiam fornecer evidências mais robustas quanto à causalidade e à segurança a longo prazo. Além disso, alguns estudos não relataram informações completas sobre subgrupos específicos, como tipo de tumor, tempo desde o diagnóstico, status menopausal preciso ou presença de comorbidades, restringindo análises mais estratificadas. Por fim, embora tenha sido realizado um gráfico de funil para avaliar viés de publicação, o número limitado de estudos com medidas comparáveis pode reduzir a sensibilidade dessa análise. Assim, a presença de publicações não indexadas ou resultados negativos não divulgados pode ter influenciado os achados consolidados da metanálise.

Diante desse cenário, é imperativo que futuras pesquisas se concentrem em ensaios clínicos randomizados para avaliar de forma mais robusta a segurança do estrogênio vaginal, especialmente em subgrupos específicos, como mulheres em uso de IA. Além disso, o desenvolvimento de diretrizes clínicas atualizadas, baseadas nas evidências mais recentes, é essencial para orientar a prática clínica e garantir que as pacientes recebam tratamentos eficazes e seguros para a SGM.

Conclusão

Os achados desta revisão sistemática com metanálise indicam que o uso de estrogênio vaginal em mulheres na pós-menopausa com histórico de câncer de mama, especialmente em formulações de baixa

dose, não está associado a aumento significativo no risco de recorrência tumoral ou mortalidade específica pela doença. A evidência atual, oriunda de estudos observacionais de grande escala, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas recentes, incluindo publicações de 2025, converge para a segurança clínica dessa intervenção quando criteriosamente indicada.

A metanálise realizada, com HR combinado de 0,95 (IC95%: 0,87–1,03), reforça a neutralidade do risco oncológico, enquanto os estudos que avaliaram parâmetros hormonais séricos demonstraram absorção sistêmica mínima, conferindo segurança endócrina mesmo entre pacientes em uso de IA. Ademais, os dados apontam melhora significativa nos sintomas da síndrome genitourinária da menopausa, com impacto positivo sobre a qualidade de vida e função sexual das pacientes.

Apesar da consistência das evidências, a prática clínica ainda se mostra tímida quanto à prescrição de terapias hormonais locais, reflexo de um cenário permeado por receios e ausência de diretrizes atualizadas. Frente a isso, torna-se urgente a elaboração de recomendações clínicas baseadas em evidência, que orientem os profissionais quanto à avaliação de risco individual e ao manejo seguro da SGM em sobreviventes de câncer de mama.

Portanto, esta revisão contribui ao debate ao reunir evidências atuais, robustas e clinicamente relevantes, promovendo o avanço do cuidado centrado na mulher e apoiando decisões terapêuticas compartilhadas, fundamentadas na ciência. Futuras pesquisas, especialmente ensaios clínicos randomizados com seguimento prolongado, serão fundamentais para consolidar as bases de uma prática segura, eficaz e livre de estigmas em torno da terapia hormonal vaginal no contexto oncológico.

Referências

1. Valadares ALR, Kulak Junior J, Paiva LHS da C, Nasser EJ, Silva CR da Nahas EAP, et al. Genitourinary Syndrome of Menopause. *Rev Bras Ginecol Obstet* [Internet]. 2022 Mar;44(3):319–24. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-0042-1748463>.
2. Bevilacqua MRR, Costa-Paiva L, Pedro AO. Prevalence and predictors of genitourinary syndrome of menopause: a population-based study in middle-aged Brazilian women. *Menopause*. 2025 Feb 1;32(2):134–141. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002467>.
3. Beste ME, Kaunitz AM, McKinney JA, Sanchez-Ramos L. Vaginal estrogen use in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of recurrence and mortality risks. *Am J Obstet Gynecol*. 2025 Mar;232(3):262–270.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2024.10.054>.
4. McVicker L, Labeit AM, Coupland CAC, et al. Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2024;10(1):103–108. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.4508>.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Treatment of urogenital symptoms in individuals with a history of estrogen-dependent breast cancer: clinical consensus. *Obstet Gynecol*. 2021 Dec;138(6):950–60. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004601>.
6. Hussain I, Talaulikar VS. A systematic review of randomised clinical trials - The safety of vaginal hormones and selective estrogen receptor modulators for the treatment of genitourinary menopausal symptoms in breast cancer survivors. *Post Reprod Health*. 2023 Dec;29(4):222–231. doi: <https://doi.org/10.1177/20533691231208473>.
7. Paraiso MFR, Ferrando CA, Sokol ER, Rardin CR, Matthews CA, Karram MM, Iglesia CB. A randomized clinical trial comparing vaginal laser therapy to vaginal estrogen therapy in women with genitourinary syndrome of menopause: The VeLVET Trial. *Menopause*. 2020 Jan;27(1):50–56. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001416>.
8. Hirschberg AL, Sánchez-Rovira P, Presa-Lorite J, Campos-Delgado M, Gil-Gil M, Lidbrink E, et al. Efficacy and safety of ultra-low dose 0.005% estriol vaginal gel for the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women with early breast cancer treated with nonsteroidal aromatase inhibitors: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2020; 27: 526– 34. doi: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001497>.
9. Streff A, Chu-Pilli M, Stopeck A, Chalasani P. Changes in serum estradiol levels with Estring in postmenopausal women with breast cancer treated with aromatase inhibitors. *Support Care Cancer*. 2021;29(1):187–191. doi: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05466-1>.
10. Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, Rossouw JE, Anderson GL, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Kuller LH, Wallace R, Johnson KC, Shadyab AH, Gass M, Manson JE. Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50-59 Years of Age. *Am J Epidemiol*. 2021 Feb 1;190(3):365–375. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa210>.
11. Cold S, Cold F, Jensen MB, Cronin-Fenton D, Christiansen P, Ejlersen B. Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danish Observational Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2022 Oct 6;114(10):1347–1354. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djac112>.
12. Mitchell CM, Larson JC, Crandall CJ, Bhasin S, LaCroix AZ, Ensrud KE, Guthrie KA, Reed SD. Association of Vaginal Estradiol Tablet With Serum Estrogen Levels in Women Who Are Postmenopausal: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Nov 1;5(11):e2241743. doi:

- <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.41743>.
13. Agrawal P, Singh SM, Able C, Dumas K, Kohn J, Kohn TP, Clifton M. Safety of Vaginal Estrogen Therapy for Genitourinary Syndrome of Menopause in Women With a History of Breast Cancer. *Obstet Gynecol*. 2023 Sep 1;142(3):660-668. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005294>.
 14. Sund M, Garmo H, Andersson A, Margolin S, Ahlgren J, Valachis A. Estrogen therapy after breast cancer diagnosis and breast cancer mortality risk. *Breast Cancer Res Treat*. 2023 Apr;198(2):361-368. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-023-06871-w>.
 15. Faltinová M, Vehmanen L, Lyytinen H, Savolainen-Peltonen H, Virtanen A, Haanpää M, Hämäläinen E, Tiitinen A, Mattson J. Effects of vaginal estrogen on serum estradiol during aromatase inhibitor therapy in breast cancer patients with vulvovaginal atrophy: a prospective trial. *Breast Cancer Res Treat*. 2025 Apr;210(2):295-305. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-024-07564-8>.
 16. Lőczy LL, Vleskó G, Éliás M, et al. Effect of Vaginal Laser and Topical Therapies on Vulvovaginal Atrophy Symptoms in Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2024;13(20):6131. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm13206131>.
 17. Claes M, Tuts L, Robijns J, et al. Cancer therapy-related vaginal toxicity: its prevalence and assessment methods—a systematic review. *J Cancer Surviv*. 2024. doi: <https://doi.org/10.1007/s11764-024-01553-y>.
 18. Benedict C, Fisher S, Kumar D, et al. Examining Associations Among Sexual Health, Unmet Care Needs, and Distress in Breast and Gynecologic Cancer Survivors. *Semin Oncol Nurs*. 2022;38(6):151316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2022.151316>.
 19. Lubián López DM. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World J Clin Oncol*. 2023 Jul 24;14(7):526-544. doi: <https://doi.org/10.5306/wjco.v14.i7.526>.

Contribuições do autor

Todos os autores foram responsáveis pela concepção, redação e aprovação da versão final do artigo.

Editor chefe

José Cláudio Garcia Lira Neto

Copyright © 2025 Revista Científica Integrada.

Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença Creative Commons CC BY. Esta licença permite que terceiros distribuam, remixem, modifiquem e desenvolvam seu trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que lhe deem crédito pela criação original. É a licença mais flexível de todas as licenças disponíveis. Recomenda-se maximizar a divulgação e utilização de materiais licenciados.