



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

GABRIEL MOREIRA LIMA DOS SANTOS

**TERAPIA VAGINAL ESTROGÊNICA NO TRATAMENTO DE SÍNDROME
GENITURINÁRIA DA MENOPAUSA EM PACIENTES COM HISTÓRICO DE
CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Porto Alegre

2024

GABRIEL MOREIRA LIMA DOS SANTOS

**TERAPIA VAGINAL ESTROGÊNICA NO TRATAMENTO DE SÍNDROME
GENITURINÁRIA DA MENOPAUSA EM PACIENTES COM HISTÓRICO DE
CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado ao Programa de Residência Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Ano Adicional em Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador(a): Maria Celeste Osório Wender
Colaboradores: Augusto Ostermann Magalhães e Pedro do Valle Teichmann

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Santos, Gabriel Moreira Lima
TERAPIA VAGINAL ESTROGÊNICA NO TRATAMENTO DE
SÍNDROME GENITURINÁRIA DA MENOPAUSA EM PACIENTES COM
HISTÓRICO DE CÂNCER DE MAMA: REVISÃO SISTEMÁTICA E
METANÁLISE / Gabriel Moreira Lima Santos. -- 2024.

32 f.

Orientador: Maria Celeste Osório Wender.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência
Médica Ano Adicional em Ginecologia e Obstetrícia.,
Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Terapia vaginal estrogênica. 2. Terapia hormonal
local. 3. Síndrome geniturinária da menopausa. 4.
Câncer de mama. I. Wender, Maria Celeste Osório,
orient. II. Título.

Dedico este trabalho aos meus pais, meus orientadores da vida, que me forneceram toda a base para chegar até aqui. Dedico também ao meu filho e à minha esposa, meus pilares, que motivam meu crescimento pessoal e profissional.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha orientadora, Maria Celeste Osório Wender, pela orientação excepcional ao longo de toda esta jornada. Seu conhecimento, dedicação e paciência foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço pela confiança e pelos ensinamentos, que não se limitaram ao âmbito acadêmico, mas também contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional.

Agradeço também aos colaboradores que, com suas valiosas contribuições, tornaram este trabalho possível. Augusto Ostermann Magalhães, Pedro do Valle Teichmann e todos os que participaram deste processo de alguma forma, sua disponibilidade, apoio e insights foram indispensáveis para a realização deste projeto.

Sem o apoio de cada um de vocês, esta tese não teria sido concluída com a qualidade e a profundidade que alcançou. Sou eternamente grato por cada palavra, por cada sugestão e pelo comprometimento em me ajudar a seguir em frente, superando desafios e aprimorando minhas ideias.

A todos, meu sincero muito obrigado!

RESUMO

O câncer de mama é o tumor mais comum entre mulheres. O aumento da sobrevivência após o tratamento dessa doença traz desafios à qualidade de vida, especialmente devido à síndrome geniturinária da menopausa (SGM), comum após a terapia, devido à insuficiência ovariana induzida por tratamentos como quimioterapia e inibidores de aromatase. Embora a terapia vaginal estrogênica seja eficaz no manejo da SGM, há receios quanto ao risco de recorrência do câncer. Estudos recentes indicam que o uso de estrogênio vaginal em doses baixas pode ser seguro, mas faltam dados de longo prazo. Esta revisão visa avaliar a segurança dessa terapia em pacientes com histórico de câncer de mama. Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a segurança do uso de terapia vaginal estrogênica em pacientes com histórico de câncer de mama com síndrome geniturinária. O protocolo seguiu as diretrizes PRISMA e foi registrado no PROSPERO. A busca incluiu bases como PubMed, EMBASE, Cochrane, Scopus e Web of Science, focando em estudos observacionais que investigaram recorrência de câncer de mama e mortalidade por todas as causas nesses casos. A seleção dos estudos foi feita por dois revisores de forma independente. A qualidade dos estudos foi avaliada pela Escala Newcastle-Ottawa, e as análises foram conduzidas com modelos de efeitos aleatórios e heterogeneidade medida pelo I^2 . Na meta-análise, incluímos 7 estudos com 118.659 pacientes com histórico de câncer de mama, das quais 6.358 realizaram terapia vaginal estrogênica (TVE). A análise geral não mostrou aumento significativo no risco de recorrência do câncer de mama (RR = 0,87, IC 95%: 0,67–1,11), exceto no subgrupo que usou inibidores de aromatase, onde houve uma tendência de aumento de risco (RR = 2,59, IC 95%: 0,74–9,09). A TVE foi associada a uma redução significativa na mortalidade por todas as causas (RR = 0,80, IC 95%: 0,75–0,86). A terapia vaginal estrogênica parece ser segura para o manejo da síndrome geniturinária da menopausa após o tratamento do câncer de mama, sem aumento significativo no risco de recorrência ou mortalidade. No entanto, pacientes que utilizam inibidores de aromatase (IAs) concomitantemente com terapia estrogênica vaginal podem necessitar de uma abordagem mais cautelosa devido a um possível aumento do risco de recorrência.

Palavras-chave: Terapia vaginal estrogênica; terapia hormonal local; síndrome geniturinária da menopausa; câncer de mama.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common tumor among women. The increase in survival following treatment of this disease brings challenges to quality of life, especially due to genitourinary menopause syndrome (GMS), which is common after therapy, due to ovarian insufficiency induced by treatments such as chemotherapy and aromatase inhibitors. Although estrogen vaginal therapy is effective in managing GMS, there are concerns about the risk of cancer recurrence. Recent studies suggest that the use of low-dose vaginal estrogen may be safe, but long-term data is lacking. This review aims to assess survival outcomes and risk of recurrence in vaginal estrogen therapy (VET) users with medical history of breast cancer. The search strategy was guided by standardized terms and keywords were identified from controlled vocabularies. Following databases were used for literature search: Pubmed, EMBASE, Cochrane, Scopus and Web of Science. Only studies published in the 21st century (2001–present) and written in English were included. A total of 988 records were reviewed by two independent authors. After full-text analysis of 38 of them, 7 articles were included in the meta-analysis. Data from eligible studies were extracted and tabulated based on predefined criteria: author, country, year, study type, sample size, type of intervention, use of aromatase inhibitors, duration of follow-up, and main outcomes. A total of 118.659 breast cancer survivors were analyzed, of whom 6.358 were treated with VET. The overall analysis showed no significant increase in the risk of recurrence (RR = 0.87, 95% CI: 0.67-1.11), except in the subgroup of aromatase inhibitors (AI) users, where there was a trend for increased risk, statistically insignificant (RR = 2,59, IC 95%: 0,74–9,09). VET users had a significant reduction in all-cause mortality (RR = 0,80, IC 95%: 0,75–0,86). Vaginal estrogen therapy appears to be safe in the management of menopausal genitourinary syndrome in breast cancer survivors and it is related to significantly lower all-cause mortality.

Key words: Estrogen replacement therapy; Hormone replacement therapy; Menopausal genitourinary syndrome; Breast cancer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma PRISMA para apresentação do processo de busca e seleção dos estudos	18
Figura 2 - <i>Forest plot</i> da meta-análise sobre a recorrência do câncer de mama em pacientes que utilizaram terapia vaginal estrogênica.	20
Figura 3 - <i>Forest plot</i> da meta-análise sobre a recorrência do câncer de mama nas pacientes que utilizaram terapia vaginal estrogênica concomitante com inibidores da aromatase (IAs).....	21
Figura 4 - <i>Forest plot</i> da meta-análise sobre a mortalidade por todas as causas em pacientes com histórico de câncer de mama que utilizaram terapia vaginal estrogênica.....	21
Figura 5 - <i>Forest plot</i> da meta-análise sobre a mortalidade em pacientes com histórico de câncer de mama que utilizaram terapia vaginal estrogênica associada a inibidores da aromatase (IAs)	22
Figura 6 - <i>Funnel plot</i> A - risco de recorrência de câncer de mama em usuárias de terapia estrogênica vaginal	23
Figura 7 - <i>Funnel plot</i> B - mortalidade por todas as causas em pacientes com histórico de câncer de mama em uso de terapia vaginal estrogênica	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos	19
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
CA	Câncer
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
ER+	Receptor de estrogênio positivo
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
IA	Inibidores da Aromatase
IC	Intervalo de confiança
MESH	Medical Subject Heading
NA	Não aplicável
NOS	<i>Newcastle-Ottawa Score</i>
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols</i>
PROSPERO	<i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i>
QV	Qualidade de vida
RR	Razão de risco
SERMs	moduladores seletivos do receptor de estrogênio
SGM	Síndrome Geniturinária da Menopausa
TH	Terapia Hormonal
TVE	Terapia vaginal estrogênica

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.1	JUSTIFICATIVA	13
1.2	OBJETIVOS	14
1.2.1	Objetivo geral	14
1.2.2	Objetivos específicos	14
2	MÉTODOS	15
2.1	Ética	15
2.2	CrITÉrios de elegibilidade	15
2.3	EstratÉgia PICOT	16
2.4	Seleção de estudos	16
2.5	Extração de dados e avaliaçÓo de qualidade	16
2.6	Análise estatística	17
3	RESULTADOS	18
3.1	Seleção e características dos estudos	18
3.2	Risco de viés e avaliaçÓo da qualidade	20
3.3	Risco de recorrência	20
3.4	Risco de mortalidade por todas as causas	21
3.5	Viés de publicaçÓo	22
4	DISCUSSÃO	24
4.1	Forças e limitaçÓes	25
5	CONSIDERAÇÓES FINAIS	27
	REFERÊNCIAS	28
	APÊNDICE A – ESTRATÉGUIA DE BUSCA DETALHADA POR CADA PLATAFORMA	30
	APÊNDICE B - AVALIAÇÓO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS DE ACORDO COM A ESCALA NEWCASTLE-OTTAWA (NOS)	31

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tumor mais comum nas mulheres, e os avanços no rastreamento e tratamento aumentaram significativamente o número de pacientes sobreviventes.¹

Entretanto, o câncer continua a ser um grande problema de saúde em termos de mortalidade e qualidade de vida (QV) de mulheres que vivem com câncer de mama ou com histórico de câncer de mama.²

Dentre os fatores que impactam diretamente a qualidade de vida dessas mulheres, está a síndrome geniturinária da menopausa (SGM). Muitas pacientes com histórico de câncer de mama apresentam início mais precoce dos sintomas de SGM devido à insuficiência ovariana induzida por quimioterapia, hormonioterapia ou ooforectomia.²

A síndrome geniturinária da menopausa (SGM) compreende sinais e sintomas vulvares, vaginais e do trato urinário baixo (uretra e bexiga) consequentes à deficiência estrogênica. Os sintomas são progressivos quando não tratados e podem incluir ressecamento, ardência, irritação, atrofia, dispareunia, diminuição da lubrificação vaginal, urgência miccional, disúria e infecções vaginais e urinárias recorrentes.³

O uso de terapia hormonal para câncer de mama hormônio-dependente, especialmente inibidores da aromatase (IAs), como a opção terapêutica adjuvante de primeira linha em pacientes na pós-menopausa, também pode induzir o aparecimento de sintomas desagradáveis e graves sintomas de SGM ou podem exacerbar ainda mais os sintomas preexistentes, o que requerem tratamento adequado. A SGM é uma complicação relativamente comum nesses casos, e que pode comprometer significativamente a qualidade de vida das pacientes. Os sintomas da SGM são causados pela queda no nível circulante de estrogênios, e ocorrem com incidência quase 20% maior em pacientes com histórico de câncer de mama do que em mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama.⁴

Conforme a *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, métodos não hormonais devem ser considerados a primeira linha de tratamento de sintomas urogenitais em indivíduos com história de câncer de mama dependente de estrogênio. Tratamentos não hormonais que foram relatados serem eficazes no tratamento de sintomas vulvovaginais incluem lubrificantes à base de silicone, policarbofila e água; hidratantes vaginais à base de

ácido hialurônico, ácido poliacrílico, e policarbofila; além de supositórios vaginais de vitamina E e D. Há dados insuficientes para indicar se uma abordagem é superior em relação às outras.⁵

Em pacientes sem histórico de câncer de mama, o tratamento local com estrogênio é a abordagem mais utilizada para o controle dos sintomas da SGM. No entanto, em pacientes com histórico de câncer de mama, a administração de estrogênio vaginal ainda gera inseguranças, devido ao risco hipotético de recorrência do câncer.⁶

A maioria das estratégias de tratamento e prevenção de recorrência do câncer de mama concentra-se em reduzir ou antagonizar as concentrações séricas de estrogênios, uma vez que níveis altos demonstraram aumentar a proliferação de células epiteliais da mama e de células de câncer de mama sob uma variedade de condições *in vitro* e *in vivo*. Esse efeito antiestrogênico é induzido por moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs), como o tamoxifeno, ou pela redução da produção endógena de estrogênio (por exemplo, ooforectomia bilateral, supressão ovariana com agonistas de GnRH, uso de IAs). Sendo assim, tanto os tratamentos sistêmicos quanto os tratamentos locais baseados em estrogênio são controversos ou desencorajados para mulheres com histórico de câncer de mama.²

Esse receio virou objetivo de estudos de ensaios clínicos publicados nos últimos anos. Em uma revisão sistemática, que reuniu os ensaios clínicos que usaram estrogênio vaginal em doses baixas na intervenção de paciente com histórico pessoal de câncer de mama, os níveis sistêmicos de estradiol foram considerados insignificantes e bem abaixo do nível característico do período da pós-menopausa (≤ 30 pg/mL).⁷

A terapia vaginal estrogênica (TVE) fornece uma dose baixa de estrogênio localmente aos tecidos geniturinários. Atualmente, o uso de TVE em pacientes com histórico de câncer de mama, incluindo aquelas que tomam tamoxifeno, é reservado aos casos em que não há melhora dos sintomas a despeito da terapia não hormonal. Para indivíduos que tomam IAs, a TVE pode ser usado após tomada de decisão compartilhada entre o paciente, o ginecologista e o oncologista.⁵

1.1 JUSTIFICATIVA

Apesar da eficácia comprovada e bem estabelecida da TVE na melhora dos sintomas de SGM, ainda há falta de dados com resultados de longo prazo para esse tratamento em pacientes com histórico de câncer de mama. Esta revisão sistemática se justifica pela necessidade de estudos que fundamentem sobre a segurança do uso de estrogênios tópicos em mulheres com histórico de câncer de mama.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar a segurança do uso de estrogênios tópicos para atrofia vaginal em pacientes com histórico de câncer de mama, com ênfase na análise da sobrevida global e livre de recorrência nesta população.

1.2.2 Objetivos específicos

Determinar se há aumento de recorrência do câncer de mama em pacientes usuária de terapia vaginal estrogênica.

Determinar se há aumento da mortalidade por todas as causas em pacientes com histórico de câncer de mama em uso de terapia vaginal estrogênica.

2 MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a segurança do uso de terapia vaginal estrogênica no tratamento de síndrome geniturinária em pacientes com histórico de câncer de mama. O protocolo foi elaborado de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA-P).

Portanto, o protocolo de revisão foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO), sob o número de registro CRD42024602047.

A estratégia de busca orientou-se pelo acrônimo e os termos padronizados e as palavras-chave da pesquisa foram identificadas nos vocabulários controlados: Descritores em Ciências da Saúde (DECS) via Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde, Medical Subject Heading (MESH) por meio do PubMed e Emtree (Embase subject headings) da base de dados EMBASE (Elsevier). Realizou-se uma busca preliminar para identificar termos adicionais nos títulos, resumos e palavras-chaves dos artigos e, em seguida, uma estratégia de busca definitiva foi aplicada em todas as bases.

A estratégia de busca foi aplicada nas seguintes bases de dados: PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cochrane, Scopus e Web of Science. Usamos a seguinte estratégia de busca: (vaginal estrogen OR estradiol OR estriol OR promestriene) AND (atrophic vaginitis OR vaginal atrophy OR vulvovaginal atrophy OR genitourinary syndrome OR urogenital atrophy) AND (breast cancer). As estratégias de busca detalhadas para cada plataforma estão incluídas no Apêndice 1.

2.1 Ética

A aprovação ética não foi necessária porque esta revisão foi recuperada da literatura científica disponível publicamente. Estratégias de divulgação tradicional foram utilizadas, incluindo publicações revisadas por pares de acesso aberto, apresentações científicas e relatórios.

2.2 Critérios de elegibilidade

Esta meta-análise incluiu os seguintes estudos: estudos observacionais que descrevem o risco de recorrência e/ou mortalidade com a terapia vaginal estrogênica na síndrome geniturinária em pacientes após o tratamento de câncer de mama. Foram incluídos apenas

estudos publicados no século XXI (2001 - atual), com texto em inglês. Relatos de casos, resumos, artigos de revisão, comentários e cartas ao editor não foram incluídos nesta revisão.

2.3 Estratégia PICOT

- População/participantes: pacientes com histórico de câncer de mama que desenvolveram atrofia vulvovaginal;
- Intervenção: terapia vaginal estrogênica;
- Comparador/controle: tratamentos não hormonais ou placebo;
- Resultados (Outcomes): sobrevida livre de doença, recorrência do câncer de mama, e mortalidade;
- Tipos de estudos: estudos observacionais.

2.4 Seleção de estudos

Após explorar as bases de dados e referências, todos os artigos selecionados foram exportados para o software Intelligent Systematic Review (Rayyan), para seleção de acordo com os critérios de inclusão. Após a remoção de duplicatas, os títulos e resumos foram lidos de forma independente por dois revisores (GMLS e PVT), que analisaram os textos selecionados para avaliar a conformidade com os critérios de inclusão. Os textos completos desses estudos possivelmente elegíveis foram recuperados de forma independente e avaliados quanto à elegibilidade por dois membros da equipe de revisão (GMLS e PVT). Somente os estudos identificados por ambos os revisores com base nos critérios de inclusão foram, finalmente, incluídos na revisão sistemática, e outro revisor (MCOW) tomou a decisão final de inclusão em caso de discrepância. Os resultados da seleção ou exclusão dos estudos foram resumidos utilizando o fluxograma PRISMA, conforme mostrado na Figura 1.

2.5 Extração de Dados e Avaliação da Qualidade

Os dados dos estudos elegíveis foram extraídos e tabulados de acordo com critérios predefinidos: autor, país, ano, tipo de estudo, tamanho da amostra, tipo de intervenção, uso de inibidores de aromatase, duração do seguimento e principais desfechos. A Escala Newcastle-Ottawa (NOS) foi utilizada para avaliar a qualidade dos estudos incluídos em três domínios: seleção, comparabilidade e desfechos. Estudos com pontuação de 6-9 pontos foram

considerados de alta qualidade, enquanto aqueles com pontuação de 3-5 foram considerados de qualidade moderada. Um gráfico de funil foi utilizado para avaliar o risco de viés de publicação, sendo aplicado o teste de Egger para avaliar a assimetria do gráfico de funil.

2.6 Análise Estatística

As meta-análises foram realizadas utilizando um modelo de efeitos aleatórios, com o método de variância inversa para calcular as razões de risco (RRs) e intervalos de confiança (ICs) de 95%, através da plataforma disponível no site <https://metaanalysisonline.com>. A heterogeneidade foi avaliada utilizando a estatística I^2 e o teste do qui-quadrado ($p < 0,05$). Um valor de I^2 entre 50-90% indicava heterogeneidade substancial. Análises de sensibilidade foram realizadas para explorar as fontes de heterogeneidade.

3 RESULTADOS

3.1 Seleção e Características dos Estudos

Foram identificados 1740 artigos com a estratégia de busca. Após a remoção de entradas duplicadas ($n = 752$) e de artigos cujos títulos/resumos não atendiam ao nosso PICOT ($n = 950$), revisamos completamente todos os estudos potencialmente relevantes ($n = 38$). Destes, 31 estudos foram excluídos por falta de desfechos de interesse (Figura 1).

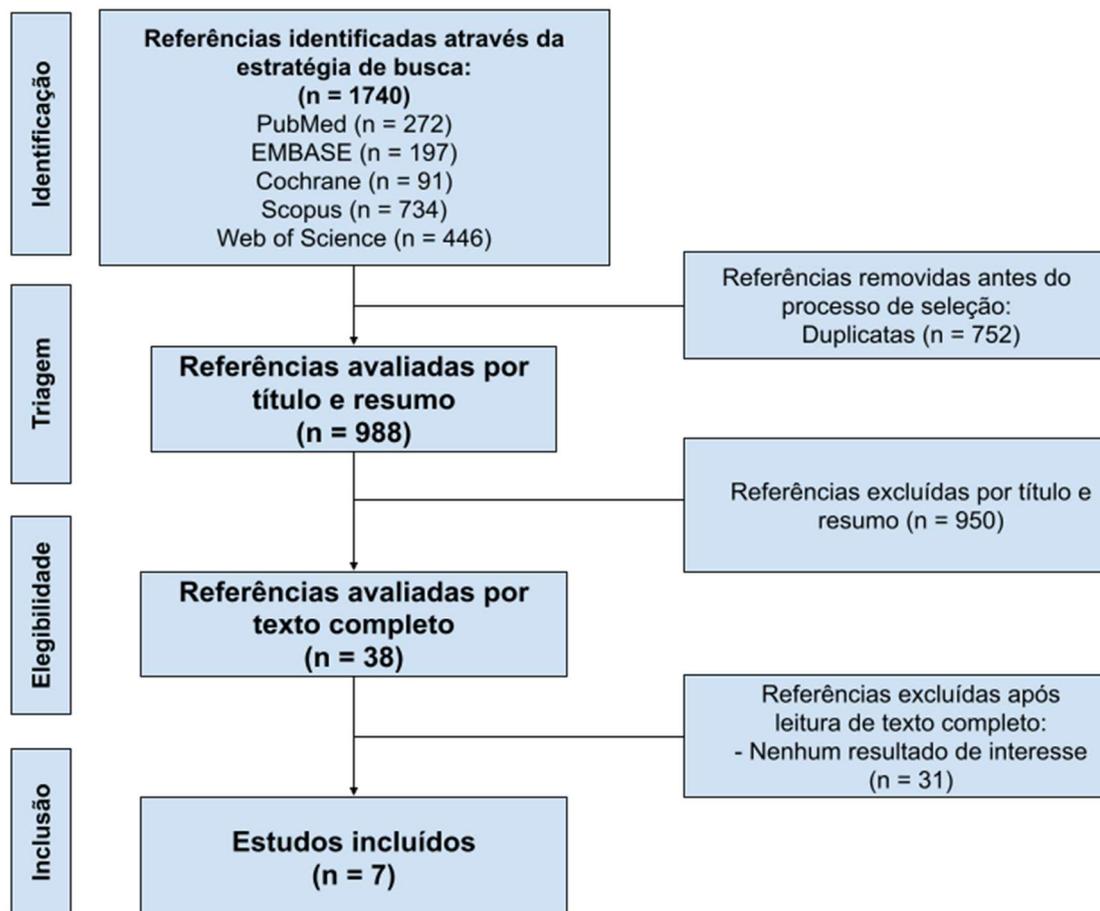


Figura 1 - Fluxograma PRISMA para apresentação do processo de busca e seleção dos estudos.

Ao todo, sete estudos foram incluídos nesta meta-análise, compreendendo 118.659 mulheres com histórico de câncer de mama, das quais 6.358 receberam terapia vaginal estrogênica para tratamento da síndrome geniturinária da menopausa (SGM). As principais características e resultados desses estudos estão resumidas na Tabela 1. É importante notar que três dos estudos incluíram pacientes que também estavam utilizando inibidores de aromatase (IA), permitindo uma análise de subgrupo específica em relação a esse tratamento concomitante.

Tabela 1. Características dos estudos incluídos

Autor, país e ano de publicação	Desenho do estudo	Tamanho da amostra (n)	Intervenção	Pacientes recebendo a intervenção (n)	Uso de IA	Tempo médio de seguimento (anos)	Avaliação do Risco de viés (NOS)	Conclusão
O'Meara E, et al. EUA, 2001 ⁸	Coorte	2775	EEC creme e Dienestrol	75	NA	4-5	8	Observou-se que a terapia vaginal estrogênica (TVE) após o câncer de mama não tem impacto adverso na recorrência e mortalidade.
Durna E, et al. Austrália, 2002 ⁹	Coorte	1122	Estriol creme vaginal 0.5g e Estradiol tablete 25mcg	32	NA	6	7	Observou-se que a terapia vaginal estrogênica (TVE) após o câncer de mama não tem impacto adverso na recorrência e mortalidade.
Dew J, et al. Austrália, 2003 ¹⁰	Coorte	1472	Estriol creme e pessário vaginal e Estradiol tablete 25mcg	69	NA	5,5	7	Observou-se que a terapia vaginal estrogênica (TVE) após o câncer de mama não tem impacto adverso na recorrência.
Le Ray I, et al. Reino Unido, 2012 ¹¹	Caso-controle	13479	Estrogênios via vaginal - creme e tablete	271	NA	2-3	4	Observou-se que a terapia vaginal estrogênica (TVE) após o câncer de mama não tem impacto adverso na recorrência.
Cold S, et al. Dinamarca, 2022 ¹²	Coorte	8461	Estriol creme 1mg/g; Estradiol tablete 25mcg e Estradiol anel vaginal 2mg	1249	Sim	9-15	8	Em mulheres pós-menopáusicas diagnosticadas com câncer de mama em estágio inicial com receptor hormonal positivo, a TVE não foi associada a um aumento no risco de recorrência ou mortalidade. Uma análise de subgrupo revelou um aumento no risco de recorrência, mas não de mortalidade, em pacientes que utilizavam IA concomitante à TVE.
Agrawal P, et al. EUA, 2023 ¹³	Coorte	42113	EEC creme e Estradiol creme vaginal	2111	Sim	5-10	8	Observou-se que a TVE após o câncer de mama não tem impacto adverso na recorrência e mortalidade. Uma análise de subgrupo revelou um aumento no risco de recorrência em pacientes que utilizavam IA concomitante à TVE.

McVicker L, et al. Escócia e País de Gales, 2023 ¹⁴	Coorte	49237	Estriol creme e Estradiol tablete vaginal 25mcg	2551	Sim	5-8	8	Observou-se que a TVE após o câncer de mama não tem impacto adverso na mortalidade, incluindo o subgrupo que utilizou IA concomitante à TVE.
--	--------	-------	---	------	-----	-----	---	--

NA: não aplicável; EEC: estrogênio equino conjugado; TH: Terapia hormonal sistêmica; TVE: Terapia vaginal estrogênica; IA: inibidor da aromatase; SGM: síndrome geniturinária da menopausa.

3.2 Risco de Viés e Avaliação da Qualidade

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada utilizando a Escala Newcastle-Ottawa (NOS). As pontuações variaram de 4 a 8, com a maioria dos estudos recebendo pontuações entre 7 e 8, indicando alta qualidade metodológica. O resumo detalhado das avaliações da NOS pode ser encontrado no material suplementar (Apêndice 2).

3.3 Risco de Recorrência

A análise agrupada geral da recorrência de câncer de mama em pacientes que utilizaram terapia vaginal estrogênica (TVE) não revelou aumento estatisticamente significativo no risco de recorrência. Conforme mostrado na Figura 2, a razão de risco (RR) agrupada foi de 0,87 (intervalo de confiança de 95% [IC]: 0,67–1,11), com heterogeneidade significativa detectada entre os estudos ($I^2 = 60\%$, $p = 0,03$). Essa heterogeneidade sugere que as variações nas populações de estudo e nos protocolos contribuíram para os resultados divergentes entre os estudos. Em geral, esses achados apoiam a segurança da TVE em pacientes com histórico de câncer de mama sem o uso concomitante de inibidores de aromatase (IA).

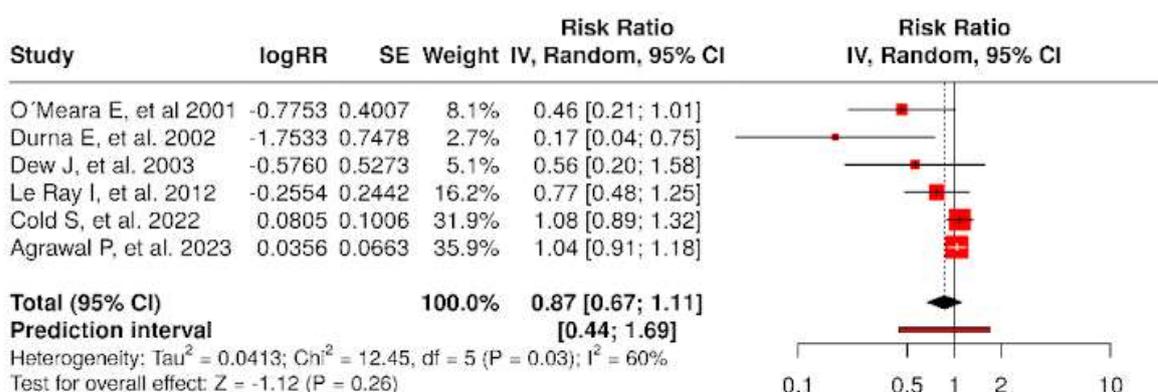


Figura 2 - *Forest plot* da meta-análise sobre a recorrência do câncer de mama em pacientes que utilizaram terapia vaginal estrogênica.

No entanto, na análise do subgrupo de pacientes que usaram inibidores de aromatase (IAs) concomitantemente com a terapia vaginal estrogênica, um padrão diferente surgiu. A Figura 3 ilustra a análise agrupada para este subgrupo, com uma razão de risco (RR) de 2,59 (IC de 95%: 0,74–9,09), com uma heterogeneidade substancial ($I^2 = 95\%$).

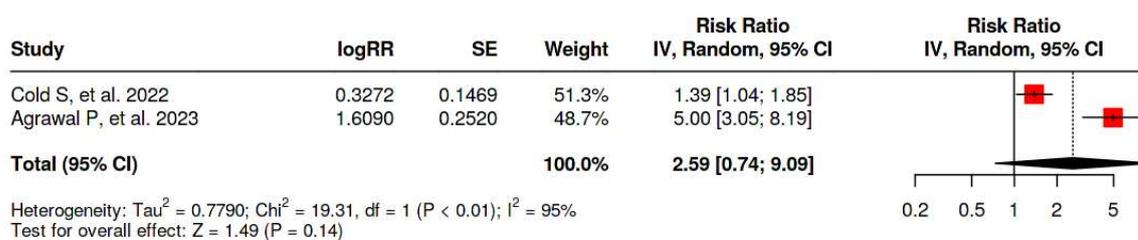


Figura 3 - *Forest plot* da meta-análise sobre a recorrência do câncer de mama nas pacientes que utilizaram terapia vaginal estrogênica concomitante com inibidores da aromatase (IAs).

3.4 Risco de Mortalidade por Todas as Causas

Para a mortalidade por todas as causas, a análise agrupada da população geral de pacientes com história de câncer de mama que utilizaram terapia vaginal estrogênica (TVE) mostrou uma redução estatisticamente significativa no risco de mortalidade. Como mostrado na Figura 4, a razão de risco (RR) global foi de 0,80 (IC de 95%: 0,75–0,86, $p < 0,05$), sem heterogeneidade significativa ($I^2 = 0\%$). Esse efeito consistente entre os estudos sugere que o uso de estrogênio vaginal tópico pode ter um efeito protetor na sobrevivência global de neste grupo de mulheres, possivelmente devido ao seu papel na melhoria da qualidade de vida e no manejo dos sintomas.

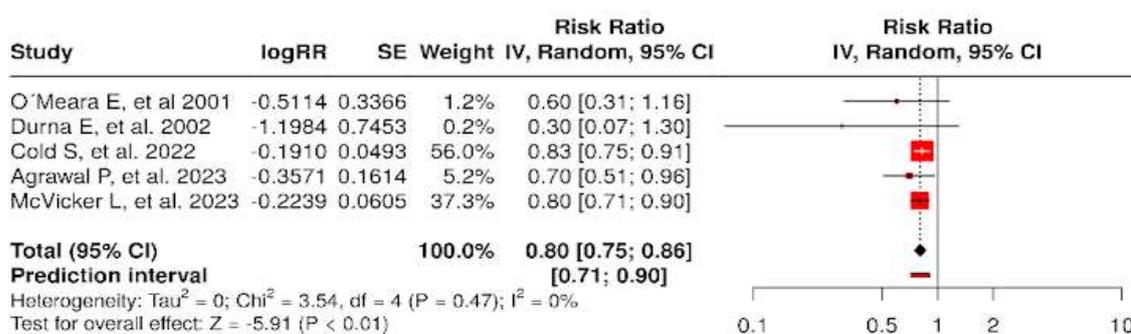


Figura 4 - *Forest plot* da meta-análise sobre a mortalidade por todas as causas em pacientes com histórico de câncer de mama que utilizaram terapia vaginal estrogênica.

Em contraste, a análise de subgrupo de pacientes que utilizaram inibidores de aromatase (IAs) juntamente com a terapia vaginal estrogênica (TVE), como mostrado na Figura 5, não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa na mortalidade por todas as causas. A razão de risco (RR) agrupada foi de 0,87 (IC de 95%: 0,69–1,10), sem heterogeneidade significativa detectada ($I^2 = 0\%$). Isso sugere que, nesse subgrupo, a terapia estrogênica vaginal não influencia significativamente as taxas de mortalidade geral, e seu uso pode ser considerado seguro do ponto de vista da mortalidade.

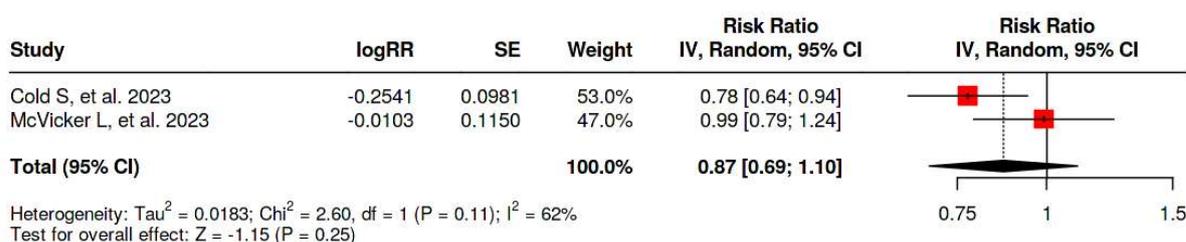


Figura 5 - *Forest plot* da meta-análise sobre a mortalidade em pacientes com histórico de câncer de mama que utilizaram terapia vaginal estrogênica associada a inibidores da aromatase (IAs).

3.5 Viés de publicação

O viés de publicação foi avaliado utilizando o *funnel plot*. O *Funnel plot* A (Figura 6) corresponde à análise de recorrência do câncer de mama. A leve assimetria observada no gráfico sugere um possível viés de publicação, pois estudos menores com resultados não significativos podem ter sido subnotificados. Esse viés foi confirmado pelo teste de Egger (intercepto: -2,04, IC 95%: -2,85 a -1,23, $t = -4,952$, $p = 0,008$).

O *Funnel plot* B (Figura 7) refere-se à análise da mortalidade por todas as causas e revela evidências de assimetria, indicando potencial viés de publicação. Isto foi ainda apoiado pelo teste de Egger, que detectou assimetria significativa (interceptação: -1,33, IC 95%: -1,6 a -1,06, $t = -9,705$, $p = 0,002$).

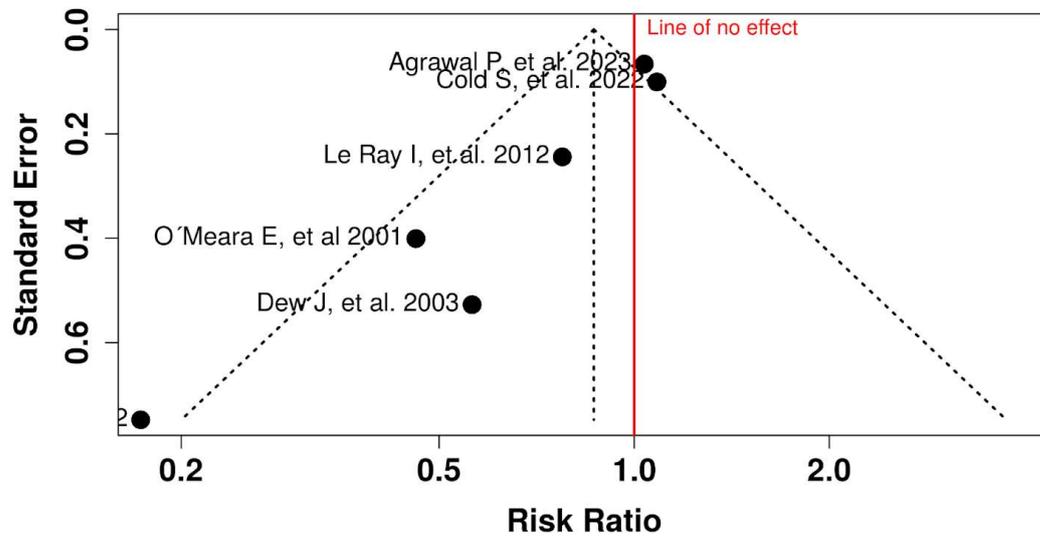


Figura 6 - Funnel plot A - risco de recorrência de câncer de mama em usuárias de terapia estrogênica vaginal.

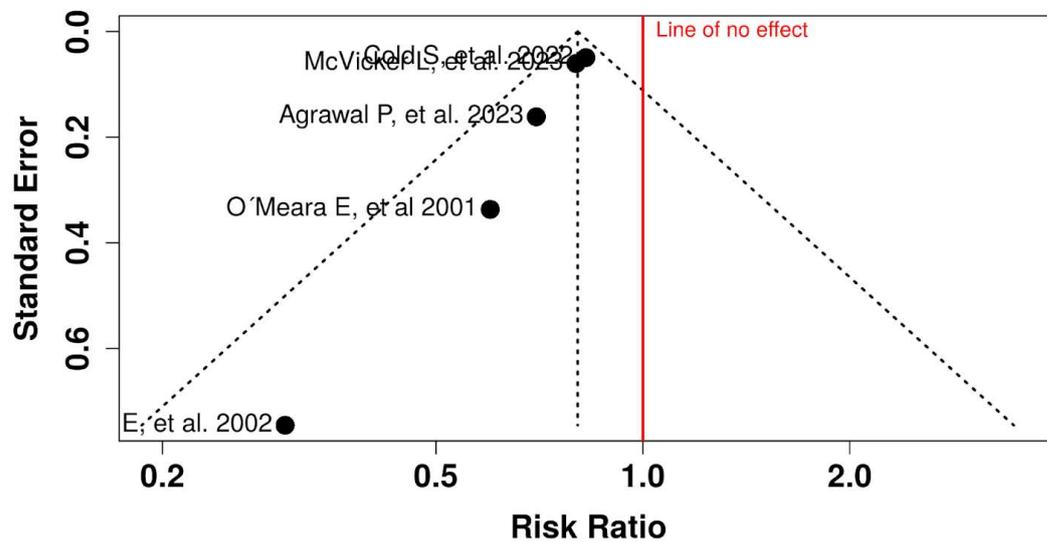


Figura 7 - Funnel plot B - mortalidade por todas as causas em pacientes com histórico de câncer de mama em uso de terapia vaginal estrogênica.

4 DISCUSSÃO

A terapia vaginal estrogênica (TVE) em pacientes com histórico de câncer de mama tem sido um tema de interesse devido às preocupações sobre o risco de recorrência do câncer.

Este estudo analisou grandes coortes de pacientes e não encontrou evidências de aumento do risco de recorrência de CA de mama em usuárias de TVE em comparação com não usuárias de terapia hormonal, além de constatar uma significativa redução da mortalidade por todas as causas nessa população.

Vários ensaios clínicos foram realizados nos últimos anos com o objetivo de avaliar possíveis alterações nos níveis séricos de estrogênios após a introdução de TVE em mulheres com histórico pessoal de câncer de mama ER+ sem uso de IAs adjuvante¹⁵, e também em uso de IAs concomitantes à TVE.^{16,17,18,19,20} Como resultado, estes estudos observaram um aumento transitório dos níveis séricos de estradiol nas primeiras semanas de uso da TVE, mas considerados insignificantes e bem abaixo do nível pós-menopausa (≤ 30 pg/mL) em uso de doses baixas e ultrabaixas de produtos vaginais à base de estrogênio.^{4,7} Esses dados corroboram o achado desta meta-análise de que não há aumento da recorrência de CA de mama em usuárias de TVE em comparação com não usuárias de terapia hormonal.

Um contraponto ao achado nestes ensaios clínicos, que não evidenciaram aumentos significativos dos níveis séricos de estrogênios quando em uso concomitante de TVE e IAs, é o aumento de recorrência de CA de mama evidenciado em duas coortes incluídas nesta revisão.^{12,13} Nesse subgrupo de pacientes, a análise agrupada desses dois estudos, evidenciaram uma razão de risco (RR) de recorrência de CA de mama de 2,59 (IC de 95%: 0,74–9,09). Embora isso indique uma tendência para um aumento do risco de recorrência, o resultado não foi estatisticamente significativo, e a análise foi marcada por uma heterogeneidade substancial ($I^2 = 95\%$). Esse alto nível de heterogeneidade sugere que as diferenças entre os estudos, como variações nos protocolos de IA ou na seleção de pacientes, podem ter contribuído para a variância observada no risco de recorrência. São necessários mais estudos bem conduzidos neste subgrupo de pacientes para determinar este risco.

É possível que vários fatores estejam associados com esse risco aumentado em usuárias de IAs, como a dose do estrogênio vaginal, a dose dos inibidores de aromatase, ou mesmo a relação temporal do início da TVE desde o diagnóstico do CA de mama.¹³

No estudo de Crandall et al.²¹ no Women's Health Initiative Observational Study não se observou aumento nos riscos de mortalidade por todas as causas entre usuárias de estrogênio vaginal, em comparação com não usuárias. Em nossa análise agrupada da população geral com histórico de câncer de mama, que utilizou terapia vaginal estrogênica (TVE), mostrou uma redução estatisticamente significativa no risco de mortalidade.

Os achados deste estudo sugerem que a TVE, que tem absorção sistêmica mínima, pode ser considerada uma opção segura para o manejo dos sintomas geniturinários da menopausa em pacientes com histórico de câncer de mama, sem aumentar a mortalidade geral. No entanto, é importante notar que a segurança a longo prazo ainda não está completamente estabelecida, especialmente em pacientes em uso de inibidores de aromatase. É sempre importante considerar o contexto clínico individual e discutir as opções de tratamento com base nas características específicas de cada paciente.

4.1 Forças e limitações

Consideramos que nosso artigo apresenta uma série de pontos fortes, como o tamanho amostral robusto e o tempo de seguimento da população em estudo. No entanto, cabe ressaltar possíveis limitações na interpretação de nossos resultados, entre elas, e possivelmente a mais importante, é a avaliação da real aderência da população em estudo ao uso da hormonioterapia vaginal, bem como, seu tempo de uso - variável esta que dificilmente é mensurada e disponível nos estudos, podendo ser, portanto, um potencial viés.

Ademais, outro ponto a ser discutido é o perfil das pacientes incluídas e a ausência de análise ajustada conforme estadiamento e grau histológico do câncer na maioria dos estudos incluídos neste artigo, bem como a falta de um grupo controle para fins de análise. É importante salientar que nas coortes incluídas, pacientes com CA de mama localmente avançado ou com metástases não foram consideradas candidatas ao uso de terapia hormonal local, sendo portanto, excluídas da análise. Isto pode ser considerado um possível viés, uma vez que as paciente

incluídas nos estudos, por terem doenças menos avançadas, já apresentavam menor risco de mortalidade e conseqüente maior sobrevida.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia vaginal estrogênica parece ser segura para o manejo da síndrome geniturinária da menopausa em pacientes com histórico de câncer de mama, sem aumento significativo no risco de recorrência ou mortalidade. No entanto, pacientes que utilizam inibidores de aromatase (IAs) concomitantemente com terapia estrogênica vaginal podem necessitar de uma abordagem mais cautelosa devido a um possível aumento do risco de recorrência. Estes achados reforçam a importância da decisão compartilhada entre médicos e pacientes, especialmente em casos de pacientes que utilizam IA. Mais estudos são necessários para validar esses achados em longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. MUNOZ, D. et al. Effects of screening and systemic adjuvant therapy on ER-specific US breast cancer mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 106, n. 11, p. dju289, 24 set. 2014. DOI: 10.1093/jnci/dju289.
2. FAUBION, S. S. et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*, v. 25, n. 6, p. 596-608, jun. 2018. DOI: 10.1097/GME.0000000000001121.
3. PORTMAN, D. J.; GASS, M. L. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*, v. 21, n. 10, p. 1063-1068, out. 2014. DOI: 10.1097/GME.0000000000000329.
4. PAVLOVIĆ, R. T. et al. The safety of local hormonal treatment for vulvovaginal atrophy in women with estrogen receptor-positive breast cancer who are on adjuvant aromatase inhibitor therapy: meta-analysis. *Clinical Breast Cancer*, v. 19, n. 6, p. e731-e740, dez. 2019. DOI: 10.1016/j.clbc.2019.07.007. Epub 2019 ago 21.
5. AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Treatment of urogenital symptoms in individuals with a history of estrogen-dependent breast cancer: clinical consensus. *Obstetrics & Gynecology*, v. 138, n. 6, p. 950-960, 1 dez. 2021. DOI: 10.1097/AOG.00000000000004601.
6. BIGLIA, N. et al. Vaginal atrophy in breast cancer survivors: attitude and approaches among oncologists. *Clinical Breast Cancer*, v. 17, n. 8, p. 611-617, dez. 2017. DOI: 10.1016/j.clbc.2017.05.008. Epub 2017 maio 19.
7. COMINI, A. C. M. et al. Safety and serum estradiol levels in hormonal treatments for vulvovaginal atrophy in breast cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Breast Cancer*, v. 23, n. 8, p. 835-846, dez. 2023. DOI: 10.1016/j.clbc.2023.08.003. Epub 2023 ago 22.
8. O'MEARA, E. S. et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 93, n. 10, p. 754-762, 16 mai. 2001. DOI: 10.1093/jnci/93.10.754.
9. DURNA, E. M. et al. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer: cancer recurrence and mortality. *Medical Journal of Australia*, v. 177, n. 7, p. 347-351, 7 out. 2002. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2002.tb04835.x.
10. DEW, J. E.; WREN, B. G.; EDEN, J. A. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric*, v. 6, n. 1, p. 45-52, mar. 2003.
11. LE RAY, I. et al. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Research and*

Treatment, v. 135, n. 2, p. 603-609, set. 2012. DOI: 10.1007/s10549-012-2198-y. Epub 2012 ago 19.

12. COLD, S. et al. Systemic or vaginal hormone therapy after early breast cancer: a Danish observational cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 114, n. 10, p. 1347-1354, 6 out. 2022. DOI: 10.1093/jnci/djac112.

13. AGRAWAL, P. et al. Safety of vaginal estrogen therapy for genitourinary syndrome of menopause in women with a history of breast cancer. *Obstetrics & Gynecology*, v. 142, n. 3, p. 660-668, 1 set. 2023. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005294. Epub 2023 ago 3.

14. MCVICKER, L. et al. Vaginal estrogen therapy use and survival in females with breast cancer. *JAMA Oncology*, v. 10, n. 1, p. 103-108, 1 jan. 2024. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4508.

15. BIGLIA, N. et al. Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecological Endocrinology*, v. 26, n. 6, p. 404-412, jun. 2010. DOI: 10.3109/09513591003632258.

16. KENDALL, A. et al. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Annals of Oncology*, v. 17, n. 4, p. 584-587, abr. 2006. DOI: 10.1093/annonc/mdj127. Epub 2006 jan 27.

17. DONDERS, G. et al. Ultra-low-dose estriol and *Lactobacillus acidophilus* vaginal tablets (Gynoflor®) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 145, n. 2, p. 371-379, jun. 2014. DOI: 10.1007/s10549-014-2930-x. Epub 2014 abr 10.

18. MELISKO, M. E. et al. Vaginal testosterone cream vs estradiol vaginal ring for vaginal dryness or decreased libido in women receiving aromatase inhibitors for early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncology*, v. 3, n. 3, p. 313-319, 1 mar. 2017. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3904. Erratum in: *JAMA Oncology*, v. 6, n. 9, p. 1473, set. 2020. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.3308.

19. STREFF, A. et al. Changes in serum estradiol levels with Estring in postmenopausal women with breast cancer treated with aromatase inhibitors. *Supportive Care in Cancer*, v. 29, n. 1, p. 187-191, jan. 2021. DOI: 10.1007/s00520-020-05466-1. Epub 2020 abr 23.

20. HIRSCHBERG, A. L. 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*, v. 27, n. 5, p. 526-534, mai. 2020. DOI: 10.1097/GME.0000000000001497.

21. CRANDALL, C. J. et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*, v. 25, n. 1, p. 11-20, jan. 2018. DOI: 10.1097/GME.0000000000000956.

APÊNDICE A – ESTRATÉGIA DE BUSCA DETALHADA POR CADA PLATAFORMA

Pubmed n=272 results	(Breast Neoplasms[mh] OR Breast Neoplasm*[tiab] OR Breast Tumor*[tiab] OR Breast Cancer*[tiab] OR Breast Carcinoma*[tiab] OR Cancer of Breast[tiab] OR Cancer of the Breast[tiab] OR Malignant Neoplasm of Breast[tiab] OR Breast Malignant Neoplasm*[tiab] OR Malignant Tumor of Breast[tiab] OR Breast Malignant Tumor*[tiab] OR Mammary Cancer*[tiab] OR Mammary Neoplasm*[tiab] OR Mammary Carcinoma*[tiab]) AND (((Atrophy[mh] OR Atroph*[tiab]) AND (Vagina[mh] OR Vagin*[tiab] OR Vulva[mh] OR Vulva*[tiab] OR Vaginal Diseases[mh] OR Vulvar Diseases[mh] OR Female Urogenital Diseases[mh] OR urogenital[tiab] OR vulvovagin*[tiab])) OR Atrophic Vaginitis[mh] OR genitourinary syndrome[tiab]) AND (Estrogens[mh] OR Estrogen*[tiab] OR oestrogen*[tiab] OR Estradiol[mh] OR Estradiol[tiab] OR Estriol[mh] OR Estriol[tiab] OR promestriene[nm] OR promestriene[tiab]) AND 2001:2024[dp] AND eng[la])
Embase n= 197 results	('breast tumor'/exp OR ('Breast Neoplasm*' OR 'Breast Tumor*' OR 'Breast Cancer*' OR 'Breast Carcinoma*' OR 'Cancer of Breast' OR 'Cancer of the Breast' OR 'Malignant Neoplasm of Breast' OR 'Breast Malignant Neoplasm*' OR 'Malignant Tumor of Breast' OR 'Breast Malignant Tumor*' OR 'Mammary Cancer*' OR 'Mammary Neoplasm*' OR 'Mammary Carcinoma*'):ti,ab,kw) AND (((('atrophy'/exp OR Atroph*:ti,ab,kw) AND (('vagina' OR 'vulva' OR 'vagina disease' OR 'vulva disease' OR 'urogenital tract disease')/exp OR (Vagin* OR Vulva* OR urogenital OR vulvovagin*):ti,ab,kw)) OR 'atrophic vaginitis'/exp OR 'genitourinary syndrome':ti,ab,kw) AND (('estrogen' OR 'estradiol' OR 'estriol' OR 'promestriene')/exp OR (Estrogen* OR oestrogen* OR Estradiol OR Estriol OR promestriene):ti,ab,kw) AND [2001-2024]/py AND [english]/lim AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
Cochrane n = 91 results	([mh "Breast Neoplasms"] OR ((Breast NEXT Neoplasm*) OR (Breast NEXT Tumor*) OR (Breast NEXT Cancer*) OR (Breast NEXT Carcinoma*) OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR ("Breast Malignant" NEXT Neoplasm*) OR "Malignant Tumor of Breast" OR ("Breast Malignant" NEXT Tumor*) OR (Mammary NEXT Cancer*) OR (Mammary NEXT Neoplasm*) OR (Mammary NEXT Carcinoma*)):ti,ab,kw) AND ((([mh Atrophy] OR Atroph*:ti,ab,kw) AND ([mh Vagina] OR [mh Vulva] OR [mh "Vaginal Diseases"] OR [mh "Vulvar Diseases"] OR [mh "Female Urogenital Diseases"]) OR (Vagin* OR Vulva* OR urogenital OR vulvovagin*):ti,ab,kw) OR [mh "Atrophic Vaginitis"] OR genitourinary syndrome:ti,ab,kw) AND ([mh Estrogens] OR [mh Estradiol] OR [mh Estriol] OR (Estrogen* OR oestrogen* OR Estradiol OR Estriol OR promestriene):ti,ab,kw)
Scopus n = 734 results	TITLE-ABS-KEY("Breast Neoplasm*" OR "Breast Tumor*" OR "Breast Cancer*" OR "Breast Carcinoma*" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm*" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor*" OR "Mammary Cancer*" OR "Mammary Neoplasm*" OR "Mammary Carcinoma*") AND TITLE-ABS-KEY((Atroph* AND (Vagin* OR Vulva* OR urogenital OR vulvovagin*)) OR "genitourinary syndrome") AND TITLE-ABS-KEY(Estrogen* OR oestrogen* OR Estradiol OR Estriol OR promestriene) AND PUBYEAR > 2000 AND PUBYEAR < 2025 AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))
Web of Science n = 446 results	TS=("Breast Neoplasm*" OR "Breast Tumor*" OR "Breast Cancer*" OR "Breast Carcinoma*" OR "Cancer of Breast" OR "Cancer of the Breast" OR "Malignant Neoplasm of Breast" OR "Breast Malignant Neoplasm*" OR "Malignant Tumor of Breast" OR "Breast Malignant Tumor*" OR "Mammary Cancer*" OR "Mammary Neoplasm*" OR "Mammary Carcinoma*") AND TS=((Atroph* AND (Vagin* OR Vulva* OR urogenital OR vulvovagin*)) OR "genitourinary syndrome") AND TS=(Estrogen* OR oestrogen* OR Estradiol OR Estriol OR promestriene) AND PY=(2001 OR 2002 OR 2003 OR 2004 OR 2005 OR 2006 OR 2007 OR 2008 OR 2009 OR 2010 OR 2011 OR 2012 OR 2013 OR 2014 OR 2015 OR 2016 OR 2017 OR 2018 OR 2019 OR 2020 OR 2021 OR 2022 OR 2023 OR 2024)

**APÊNDICE B - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS DE
ACORDO COM A ESCALA NEWCASTLE-OTTAWA (NOS)**

Autor, país e ano	Desenho do estudo	Seleção	Comparabilidade	Resultados	Total
O'Meara E, et al. EUA, 2001	Coorte	4	2	2	8
Durna E, et al. Austrália, 2002	Coorte	2	2	3	7
Dew J, et al. Austrália, 2003	Coorte	3	1	3	7
Le Ray I, et al. Reino Unido, 2012	Caso- controle	2	1	1	4
Cold S, et al. Dinamarca, 2022	Coorte	4	2	2	8
Agrawal P, et al. EUA, 2023	Coorte	4	2	2	8
McVicker L, et al. Escócia e País de Gales, 2023	Coorte	4	2	2	8