

FEBRASGO POSITION STATEMENT

Menopausa em sobreviventes de câncer ginecológico: evidências para a tomada de decisão

Número 1 – 2025

A Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

Pontos-chave

- Os avanços no tratamento do câncer ginecológico têm melhorado as chances de sobrevivência, mas, por outro lado, podem promover aumento nas repercussões da menopausa induzida, especialmente em mulheres jovens.
- Tratamentos contra o câncer, como a ooforectomia, a quimioterapia gonadotóxica e a radioterapia pélvica, podem induzir a menopausa.
- A quimioterapia gonadotóxica, especialmente regimes que contêm agentes alquilantes, frequentemente danifica a função ovariana, podendo resultar em menopausa permanente.
- A radioterapia pélvica geralmente resulta na perda permanente da função ovariana, a menos que a transposição dos ovários seja realizada.
- Diagnosticar a menopausa após o câncer é desafiador, e critérios diagnósticos comuns, como 12 meses ou mais de amenorreia e níveis elevados de hormônio folículo-estimulante (FSH), não são totalmente confiáveis, já que a função ovariana pode retornar anos após o tratamento.
- Uma abordagem multidisciplinar da menopausa após o câncer é essencial e deve incluir uma adequada linha de cuidados, já que a terapia de reposição hormonal após o tratamento da malignidade ginecológica é controversa.

Recomendações

- Um hormônio antimülleriano indetectável por 30 meses pode sugerir menopausa em pacientes avaliadas após tratamento do câncer de mama.
- Embora o primeiro objetivo seja alcançar o melhor resultado oncológico, devemos levar em consideração a qualidade de vida e os resultados de saúde em longo prazo.
- Deve-se considerar preservação ovariana ou transposição ovariana em casos selecionados de câncer ginecológico.
- Se a terapia hormonal (TH) for contraindicada, existem tratamentos não farmacológicos e não hormonais disponíveis para os sintomas vasomotores.
- O estrogênio vaginal parece ser seguro para a maioria das pacientes com câncer ginecológico.
- Câncer de endométrio: a TH está indicada para mulheres sintomáticas após o tratamento cirúrgico de câncer de endométrio nos estádios iniciais.
- Câncer de ovário: a TH está indicada para carcinomas serosos de alto grau, carcinoma de células claras, carcinoma mucinoso e tumores mucinosos *borderline*.
- Câncer de colo uterino, vulva e vagina: a TH pode ser considerada nesses casos.

Contexto clínico

Cerca de 40% das mulheres com neoplasias ginecológicas estão na pré ou na perimenopausa no momento do diagnóstico.⁽¹⁾ Dependendo do tipo e do estágio do tumor, os tratamentos podem incluir histerectomia com ou sem salpingo-ooforectomia bilateral, radioterapia e quimioterapia, resultando em perda da função ovariana. Observa-se um aumento na sobrevivência com as novas oportunidades de

diagnóstico e terapia do câncer e, conseqüentemente, mais mulheres estão enfrentando os efeitos em longo prazo de certos tipos de tratamentos, como a perda da função endócrina ovariana.⁽²⁾ Em mulheres com menos de 45 anos, isso pode levar à menopausa induzida, aumentando o risco de osteoporose, doenças cardiovasculares e declínio cognitivo. Esses efeitos negativos do hipogonadismo estão relacionados com a duração do período de hipostrogenismo.⁽³⁾

Diagnosticar a menopausa após o câncer pode ser desafiador, pois os sintomas da menopausa podem se sobrepor a outros sintomas comuns em pacientes com câncer, como fadiga e disfunção sexual.⁽²⁾ Os sintomas de menopausa induzida são mais intensos do que os da menopausa fisiológica devido à parada abrupta na produção hormonal ovariana, especialmente estrogênica, com maior impacto negativo na qualidade de vida.⁽⁴⁾ Esse fenômeno, combinado com os sintomas físicos e problemas psicológicos relacionados ao tratamento do câncer, impacta negativamente a qualidade de vida dessas mulheres.⁽³⁾ Além disso, os avanços no tratamento do câncer têm aumentado a sobrevivência das pacientes, exigindo o monitoramento dos riscos em longo prazo associados ao hipoestrogenismo, como osteoporose e maior incidência de doenças cardiovasculares.

A terapia hormonal (TH) é o tratamento mais eficaz para os sintomas de insuficiência ovariana e para a prevenção de suas consequências tardias, para mulheres sintomáticas após o tratamento do câncer ginecológico. No entanto, além dos riscos inerentes à TH, há preocupações sobre seu impacto na recorrência do câncer tratado e na sobrevivência das pacientes. O manejo dos sintomas da menopausa em sobreviventes de câncer ginecológico deve considerar a idade da mulher, o tipo e o estágio do tumor, o uso de terapias antiestrogênicas (para cânceres dependentes de hormônios) e a presença de morbidades concomitantes.⁽³⁾ Quando a TH é contraindicada ou evitada, evidências emergentes apoiam a eficácia de tratamentos não farmacológicos e farmacológicos não hormonais, embora a maioria das evidências seja baseada em mulheres com mais de 50 anos com câncer de mama.⁽²⁾

Quais as estratégias para preservar a função ovariana antes do tratamento oncológico?

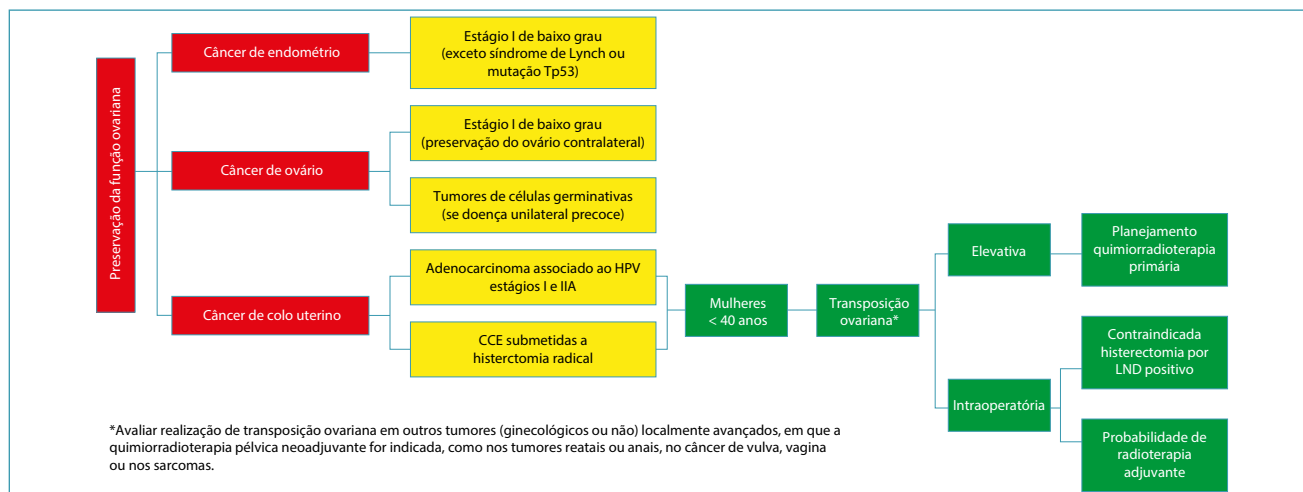
Os tratamentos contra o câncer, como a ooforectomia, a quimioterapia gonadotóxica e a radioterapia pélvica, podem induzir a menopausa. A quimioterapia gonadotóxica,

especialmente regimes que contêm agentes alquilantes, frequentemente danifica a função ovariana, podendo levar a menopausa permanente. Existem poucas opções eficazes para prevenir os danos ovarianos causados pela quimioterapia. O impacto das novas terapias-alvo e imunoterapias na função ovariana ainda é incerto, mas estudos em camundongos mostram que a imunoterapia é gonadotóxica e reduz a reserva ovariana.⁽²⁾

O efeito dos análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (aGnRH) antes da quimioterapia na idade da menopausa e na função ovariana em longo prazo ainda é desconhecido. A transposição dos ovários para fora do campo de radiação pode ser uma medida protetora e deve ser discutida como parte da tomada de decisão compartilhada.⁽²⁾ Essa estratégia, antes da radiação pélvica externa, possibilita a preservação da função ovariana em 20%-100% dos casos, com a eficácia dependendo principalmente da idade.⁽⁵⁾

Reconhecendo o valor potencial, tanto em curto quanto em longo prazo, de preservar a função ovariana, recomendam-se estratégias para preservar a fertilidade e a função ovariana após o câncer em mulheres pré-menopáusicas nas seguintes situações:⁽²⁾

- Considerar a preservação ovariana (Figura 1):
- Câncer de colo uterino: adenocarcinoma associado ao papilomavírus humano (HPV) estágios I ou IIA e carcinoma de células escamosas submetidas a histerectomia radical.
- Câncer de endométrio: estágio I de baixo grau (não associado a síndrome de Lynch ou mutação TP53); futuros subtipos moleculares do câncer de endométrio podem melhorar a estratificação do cuidado.
- Câncer de ovário: estágio IA de baixo grau (preservação do ovário contralateral; considerar o risco de 6%-13% de recorrência no ovário preservado) e em tumores de células germinativas com doença unilateral precoce.
- Considerar a transposição ovariana em mulheres com menos de 40 anos:



HPV – papilomavírus humano; LND – linfonodo

Fonte: Adaptada de Hickey et al. (2024).⁽²⁾

Figura 1. Definição da preservação ovariana de acordo com o câncer ginecológico

- Eletiva: mulheres com câncer de colo uterino localmente avançado, se a quimiorradioterapia primária estiver planejada.
- Intraoperatória: mulheres com câncer de colo uterino em que a histerectomia radical foi abortada devido à presença de linfonodo positivo ou se a radiação adjuvante for provável.

Como diagnosticar e abordar a menopausa após o tratamento do câncer?

O diagnóstico da menopausa após o câncer é desafiador e não há critérios consensuais. Critérios diagnósticos comuns, como 12 meses ou mais de amenorreia e níveis elevados de hormônio folículo-estimulante (FSH), não são totalmente confiáveis, pois a função ovariana pode retornar anos após o tratamento. A radioterapia pélvica geralmente resulta na perda permanente da função ovariana, a menos que a transposição dos ovários seja realizada. Por outro lado, a quimioterapia pode permitir a recuperação da função ovariana, especialmente em mulheres mais jovens. Embora o hormônio antimülleriano possa indicar uma reserva ovariana reduzida após a quimioterapia, ele não prediz com precisão a fertilidade ou a duração do período reprodutivo. No entanto, um hormônio antimülleriano indetectável aos 30 meses é um forte indicador de menopausa após quimioterapia para câncer de mama.⁽²⁾

Para mulheres com menos de 45 anos que apresentam amenorreia prolongada após tratamento gonadotóxico, a TH pode ser recomendada, desde que não haja contraindicações. O tratamento deve ser personalizado, levando em conta a idade da paciente, o tipo de câncer, o tempo desde o diagnóstico, a qualidade de vida (sintomas da menopausa), as comorbidades (como tromboembolismo venoso [TEV], polifarmácia e possíveis interações medicamentosas), os fatores de risco para doenças crônicas (como osteoporose e doença cardíaca isquêmica) e as preferências da paciente.

Como pacientes com câncer têm risco elevado de TEV, e evidências sugerem que a TH transdérmica não aumenta significativamente esse risco, sendo preferível à TH oral. Em relação à duração da TH, o tempo ideal de uso é incerto, mas deve ser considerada até a idade média da menopausa (≥ 45 anos), dependendo dos sintomas e de outros indicadores de saúde, como densidade óssea.⁽²⁾

Além da TH, as terapias farmacológicas não hormonais e não farmacológicas são importantes para o manejo dos sintomas da menopausa, ampliando as opções de tratamento para sintomas vasomotores e, em menor grau, sintomas geniturinários associados à menopausa. As tomadas de decisão devem ser compartilhadas, incluindo a participação da paciente e do oncologista responsável pelo tratamento.^(2,4)

Câncer de corpo uterino

O carcinoma do endométrio (CE) é o sexto tumor maligno mais frequente entre as mulheres no mundo. Nos últimos 30 anos, foi observado aumento de mais de 130% na incidência desses tumores, o que reflete o aumento na prevalência de fa-

tores de risco, especialmente a obesidade e o envelhecimento da população. Cerca de $\frac{1}{4}$ dos casos ocorrem no período pré-menopausa.⁽⁶⁾ No Brasil, ocorreram 1.944 óbitos relacionados a esse tipo de câncer em 2020.⁽⁷⁾ A grande maioria dos casos é diagnosticada em sua fase inicial, resultando em bom prognóstico após tratamento cirúrgico, com ou sem radioterapia. A maioria desses tumores expressa receptores hormonais, o que gera relutância na prescrição de TH para sobreviventes, pelo risco teórico de promover recorrência devido ao estímulo estrogênico.⁽⁸⁾ A sobrevida global em cinco anos para todos os estágios é de cerca de 86%, e, se o câncer estiver confinado ao útero, a taxa de sobrevida em cinco anos pode aumentar para 97%.⁽⁹⁾

O tipo 1 do câncer de endométrio é o subtipo mais comum, representando 90% dos casos. Geralmente apresenta histologia endometriode, com receptores positivos para estrogênio e progesterona, e sensibilidade à ação hormonal. Por outro lado, o tipo 2 normalmente não apresenta receptores hormonais nem sensibilidade à ação hormonal, e sua histologia serosa papilar possui comportamento mais agressivo e diagnóstico em estágio mais avançado.⁽¹⁰⁾ O uso de TH combinada em mulheres climatéricas sem câncer diminui o risco do câncer de endométrio e o uso de TH combinada sequencial não eleva esse risco.⁽⁴⁾ No seguimento de 13 anos de mulheres participantes do *Women's Health Initiative* (WHI), por exemplo, observou-se redução de 33% no risco no câncer de endométrio com a terapia combinada.⁽¹¹⁾ Porém, em mulheres que foram tratadas de câncer de endométrio, mesmo após remoção uterina, há o receio de que o uso do estrogênio estimule focos ocultos de células tumorais. Em metanálises de estudos retrospectivos, não foi observado aumento do risco de recorrência ou diminuição na sobrevida.⁽¹²⁾

Estudos e diretrizes sugerem que a TH pode ser uma opção para tratar os sintomas da menopausa e prevenir as consequências em longo prazo do hipogonadismo em mulheres sobreviventes de câncer de endométrio em estágios iniciais, embora essas recomendações se baseiem em evidências de baixa qualidade.

Sarcomas uterinos

Os sarcomas uterinos são um grupo heterogêneo de tumores mesenquimais e exibem expressão variável de receptores hormonais. Embora a maioria dos casos seja diagnosticada após a menopausa, esses tumores podem ocorrer em mulheres mais jovens. A pesquisa imuno-histoquímica de receptores de estrogênio e progesterona pode auxiliar nas decisões sobre a TH. Entretanto, ainda não há dados de ensaios clínicos disponíveis para orientar a prática mesmo quando a expressão de receptores hormonais é negativa.⁽³⁾ Desse modo, devido à ausência de estudos sobre o uso de TH em sarcomas uterinos, não é possível determinar a segurança da prescrição nesse grupo de tumores.⁽¹²⁾ Até o momento, outras estratégias não hormonais devem ser indicadas para a abordagem dos sintomas da menopausa e para a prevenção e tra-

tamento da osteoporose.⁽¹²⁾ Seguem as orientações para mulheres sobreviventes de câncer de endométrio e sarcoma uterino:^(1-3,12-15)

- A TH pode ser prescrita para as mulheres sintomáticas após o tratamento cirúrgico de câncer de endométrio nos estádios iniciais.
- Não há informações disponíveis sobre a segurança de TH nos estádios FIGO > II.
- Não há evidências para orientar o uso de TH em mulheres com:
 - Câncer de endométrio não estrogênio-dependente de alto grau e carcinosarcoma;
 - Sarcomas: sarcoma de estroma endometrial, leiomiomas e adenossarcomas.
- A tomada de decisão deve ser individualizada e discutida detalhadamente com as pacientes. Devem-se levar em consideração os sintomas e preferências da mulher.
- Não é possível tirar conclusões definitivas sobre o tipo de hormônio, modo de administração ou duração da terapia.
- Uma estratégia válida, discutida de forma multidisciplinar com a oncologia clínica, é a avaliação da expressão imuno-histoquímica tumoral dos receptores hormonais. Dessa forma, é possível uma conduta individualizada, considerando os riscos e benefícios associados.
- Caso seja indicado tratamento adjuvante na abordagem desses tumores, a TH deve ser iniciada 6 a 12 meses após a realização do tratamento.

Câncer de ovário

O câncer de ovário é o sétimo câncer mais comum entre as mulheres globalmente. Na população geral, 1,4% das mulheres vão apresentar câncer de ovário e 1% delas irão a óbito por essa condição.⁽¹⁶⁾ No Brasil, estimam-se 7.310 novos casos e em torno de 3.920 mortes a cada ano por câncer de ovário.⁽⁶⁾ A maioria dos tumores malignos de ovário é diagnosticada em estádios avançados devido à falta de sintomas específicos nos estádios iniciais. Apesar de muito esforço para identificar uma abordagem eficaz para o rastreamento do câncer de ovário, até o momento nenhum teste se mostrou capaz de reduzir a mortalidade por essa neoplasia.⁽¹⁵⁾

Uma das classificações histológicas mais utilizadas para neoplasias ovarianas baseia-se na origem embrionária das células. Conforme essa classificação, os tumores não metastáticos podem ser epiteliais, do estroma e cordões sexuais, ou de células germinativas. Cerca de 90% dos cânceres de ovário são de origem epitelial, sendo os mais frequentes entre as neoplasias malignas. Os tipos celulares incluem seroso (30%-70%), mucinoso (5%-20%), endometriode (10%-20%), de células claras (3%-10%) e indiferenciado (1%). Carcinomas serosos, os mais comuns, representam 80%-85% dos casos, sendo bilaterais em até 25% dos casos. Existem dois tipos de carcinomas serosos: de baixo e alto grau. O carcinoma seroso de baixo grau tem

progressão lenta e bom prognóstico, enquanto o de alto grau apresenta evolução desfavorável e é diagnosticado em estádios avançados. Tumores *borderline*, que podem ser serosos ou mucinosos, constituem 10% dos tumores epiteliais de ovário e têm, na maioria dos casos, melhor prognóstico. Carcinomas mucinosos representam menos de 5% dos casos, geralmente bem diferenciados e diagnosticados em estádios iniciais, assim como os carcinomas endometrioides e de células claras.⁽¹⁵⁾

A etiologia dos tumores ovarianos permanece desconhecida, apesar de diversas teorias e de muitos trabalhos tentarem elucidar as relações entre causa e efeito. Acredita-se que a origem das neoplasias ovarianas esteja relacionada a um conjunto de fatores, como os ambientais, reprodutivos, alimentares e infecciosos, à exposição a agentes teratogênicos e a questões genéticas e endócrinas. Os dados são escassos e não forneceram evidências convincentes sobre o papel do estrogênio na carcinogênese ovariana. O uso atual e recente de terapêutica hormonal está associado a risco pequeno, mas estatisticamente significativo, de câncer de ovário em estudos observacionais, principalmente para o tipo seroso.⁽⁴⁾

As evidências sugerem melhor sobrevida global em mulheres com câncer epitelial de ovário operadas que recebem TH, em comparação àquelas que não usam TH, embora a certeza das evidências seja baixa. Em geral, os resultados dos estudos não mostram nenhum efeito negativo da TH no risco de recorrência. No entanto, os dados não avaliaram os resultados definitivos em relação aos vários subgrupos histológicos ou à caracterização do câncer de ovário.^(14,17,18) Mulheres tratadas para câncer de ovário que apresentam sintomas e piora da qualidade de vida devem receber acompanhamento especializado para avaliar a indicação da TH. Seguem algumas orientações sobre TH nessa situação:^(1,12,14,15,18)

- A TH pode ser iniciada após o término do tratamento e não deve ser prescrita concomitantemente com tratamentos biológicos ou experimentais para câncer de ovário.
- Carcinomas serosos de alto grau não são predominantemente dependentes de estrogênio, portanto a TH pode ser utilizada.
- Carcinomas serosos de baixo grau podem expressar receptores de estrogênio e progesterona, sendo dependentes de hormônios. Portanto, a TH não é recomendada, e alternativas não hormonais devem ser consideradas.
- Em carcinomas endometrioides, especialmente com expressão hormonal positiva, é necessário ter muita cautela ao considerar a TH.
- Em carcinomas mucinosos, a TH pode ser prescrita.
- Em carcinomas de células claras, devido ao risco aumentado de TEV, a administração transdérmica da TH é recomendada.
- Tumores serosos *borderline* requerem cautela ao administrar TH, pois podem progredir para tumores serosos de baixo grau, que são responsivos a hormônios.

- Em tumores mucinosos *borderline* sem fatores de risco, a TH pode ser administrada.
- Tumores estromais são de natureza hormônio-dependente e podem ser tratados com terapia antiendócrina. Dessa forma, a TH não é recomendada devido ao risco de estimular o crescimento tumoral.
- Tumores germinativos geralmente afetam pacientes jovens e podem ser tratados com cirurgias que preservam a fertilidade. A TH pode ser utilizada para aliviar os sintomas da menopausa e melhorar a qualidade de vida das pacientes.
- Avaliações de rotina do *status* de receptores hormonais podem ajudar a estratificar pacientes em grupos de baixo e alto risco para a TH.
- Essas considerações podem se referir a um curso curto de TH (2-5 anos). Em casos de menopausa iatrogênica precoce, uma abordagem multidisciplinar deve ser implementada para decidir se a TH deve ser continuada por um período mais longo.

Câncer de colo uterino

O câncer de colo uterino é o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres em escala global; no Brasil, a incidência anual esperada é de 17.010 novos casos entre 2023 e 2025, tornando-o o terceiro câncer mais comum entre as mulheres brasileiras.⁽⁶⁾

Não há dados que demonstrem o efeito da TH na taxa de recorrência ou nos resultados do câncer em pacientes com carcinoma de células escamosas ou adenocarcinoma do colo do útero. A TH varia conforme o tratamento do colo uterino. Em pacientes tratadas cirurgicamente com histerectomia radical, é recomendada a terapia apenas com estrogênio. Para pacientes submetidas à quimiorradiação, é proposta a terapia combinada contínua. Seguem as considerações sobre a TH em mulheres com câncer de colo uterino:^(2,14,19)

- Para a menopausa relacionada ao tratamento, a TH deve ser considerada.
- O regime de terapia (estrogênio sem oposição ou estrogênio com progestagênio) depende da presença ou ausência do útero.
- A terapia pode ser prescrita tanto para pacientes em estágio inicial submetidas à cirurgia quanto para pacientes com estágios localmente avançados que estão recebendo quimiorradiação exclusiva.
- O uso de hidratantes ou estrogênio vaginal após a radiação é recomendado. Pode ser necessário o uso de dilatadores vaginais.

Câncer de vulva e vagina

Os cânceres de vulva e vagina são raros e, quando combinados, representam menos de 10% de todos os cânceres ginecológicos.⁽⁶⁾ No momento do diagnóstico, a maioria das mulheres acometidas já está na pós-menopausa. O carcinoma de células escamosas é o tipo mais comum em ambos os casos e frequentemente está relacionado à infecção pelo

HPV. Semelhante ao câncer de colo uterino, os carcinomas de células escamosas da vulva e da vagina não são dependentes de hormônios. Não há evidências de que o uso de TH após o tratamento desses cânceres esteja associado a maior taxa de recorrência ou a menor sobrevida.⁽²⁰⁾ Em mulheres abaixo de 40 anos, na pré-menopausa e com indicação de quimiorradiação pélvica, a transposição ovariana deve ser considerada.^(1,21)

Mulheres com mutações BRCA1 e BRCA2 submetidas a salpingo-ooforectomia redutora de risco

Portadoras de variantes patogênicas germinativas em BRCA1 e BRCA2 têm risco aproximado de 44% de desenvolver câncer de ovário e de 72% a 69% de desenvolver câncer de mama ao longo da vida. A salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) pode reduzir significativamente esses riscos. Mulheres e médicos que consideram a SORR devem estar cientes desses riscos, e o cuidado clínico deve focar nas opções seguras disponíveis para o manejo dos sintomas e na otimização da saúde em longo prazo.^(4,21) Nessas pacientes, a TH pode tanto melhorar a qualidade quanto aumentar a expectativa de vida, sem anular os efeitos protetores da SORR e sem aumentar o risco subsequente de câncer de mama.^(1,12) Recomendações de TH para mulheres, sem história de câncer de mama, submetidas a SORR:^(12,21)

- TH após a SORR para mulheres com até 45 anos: indicada para alívio de sintomas vasomotores e/ou prevenção de doenças.
- TH após os 45 anos: deve ser individualizada, considerando a necessidade de progestagênio, a mastectomia redutora de risco prévia, a gravidade dos sintomas e os fatores de risco para osteoporose.
- TH transdérmica é recomendada para as mulheres com risco elevado de TEV.

Mulheres com síndrome de Lynch submetidas a histerectomia com salpingo-ooforectomia redutora de risco^(3,22)

- Em pacientes com histórico de síndrome de Lynch que carregam mutações germinativas nos genes de reparo do DNA – *MSH2*, *MLH1* e *MSH6* –, a histerectomia com salpingo-ooforectomia redutora de risco está indicada entre 35 e 40 anos. Nessas mulheres, a TH isolada com estrogênio pode ser considerada para alívio dos sintomas climatéricos.
- Nesse grupo específico, há ainda o benefício da redução da incidência do câncer colorretal, e a TH pode ser recomendada.
- Em pacientes com história de câncer colorretal prévio, há dados na literatura que evidenciam melhora dos desfechos relacionados.
- Pela ausência de aumento significativo de câncer de ovário, é possível que as portadoras de mutações no gene *PMS2* evitem a salpingo-ooforectomia bilateral.

Quais são as terapias não hormonais para o tratamento dos sintomas climatéricos nas sobreviventes de câncer ginecológico?

Para pacientes nas quais a TH é contraindicada ou deve ser evitada após o câncer, há um número crescente de terapias não hormonais disponíveis para tratar os sintomas vasomotores. Essas abordagens não farmacológicas parecem ter alguma eficácia no controle dos sintomas vasomotores. Mudanças no estilo de vida, treinamento de relaxamento e redução do estresse baseada em *mindfulness* são opções viáveis que também melhoram o sono, os sintomas depressivos e o estresse autorrelatado. A terapia cognitivo-comportamental e outras práticas terapêuticas como hipnose, bloqueio do gânglio estrelado, acupuntura e ioga também mostram benefícios, incluindo as pacientes após tratamento do câncer.^(2,3)

No entanto, ao contrário da TH, outras terapias medicamentosas não hormonais não melhoram os sintomas geniturinários nem previnem fraturas. Anticonvulsivantes como gabapentina têm eficácia semelhante, enquanto o anti-hipertensivo clonidina é menos eficaz e atualmente não recomendado. A terapia direcionada com o antagonista do receptor da neurocinina B, fezolinetanto, é uma nova opção farmacológica e já se encontra disponível em alguns países, entretanto ainda não foi avaliada em pacientes oncológicas. Sua utilização para o tratamento dos sintomas vasomotores mostrou redução significativa na frequência e gravidade dos fogachos, com impacto na qualidade de vida.⁽²⁾ A seleção de tratamentos não hormonais deve seguir uma abordagem de tomada de decisão compartilhada. Uma abordagem sugerida para iniciar esses tratamentos inclui o uso de paroxetina 7,5 a 20 mg, venlafaxina 37,5 a 150 mg, desvenlafaxina 100 a 150 mg, escitalopram ou citalopram 10-20 mg. Recomenda-se iniciar com doses mais baixas e aumentar gradualmente conforme a resposta clínica. A oxibutinina 2,5 a 5 mg também tem sido utilizada, mas apresenta mais efeitos adversos, como declínio cognitivo com o uso prolongado. A gabapentina (300-2.400 mg) reduz os suores noturnos e causa sonolência, o que pode melhorar o sono.^(2,3) A dose de 900 mg fracionada em três tomadas de 300 mg/dia é a mais utilizada. Dados com a pregabalina são mais limitados e, pelo potencial de uso abusivo, ela não é recomendada.

As questões sexuais devem ser abordadas e discutidas pelos profissionais de saúde com todas as pacientes com câncer. Essa abordagem deve ser realizada desde o início do tratamento. Devem ser oferecidos aconselhamento psicossocial ou psicosssexual para melhorar a resposta sexual, a imagem corporal, a intimidade e questões de relacionamento, bem como o funcionamento e a satisfação sexual geral.

Quais os tratamentos possíveis para a síndrome geniturinária da menopausa nas sobreviventes de câncer ginecológico?

O tratamento da síndrome geniturinária (SGU) e da disfunção sexual recomenda agentes não hormonais como te-

rapia de primeira linha, reservando os estrogênios vaginais para sintomas persistentes. Contudo, os estrogênios vaginais ainda são os melhores tratamentos para essa condição. Eles favorecem o restabelecimento do trofismo vulvovaginal, promovendo a melhora do ressecamento vaginal, sem diferenças significativas entre os produtos. Entre as opções disponíveis no Brasil de uso vaginal, encontram-se 17- β -estradiol, o promestrieno e o estriol. A recomendação para uso de qualquer dessas formulações é de uma aplicação intravaginal, à noite, durante 14 dias, e, em seguida, uma aplicação de manutenção duas a três vezes por semana, enquanto persistirem os sintomas. A melhora da SGU geralmente ocorre a partir da terceira semana do início da terapia local (nível de evidência: A), contudo algumas mulheres necessitam de aproximadamente 12 semanas ou mais de tratamento para obter resultado ótimo. Sabe-se que, com o aumento da idade, a responsividade ao tratamento é menor, por isso a administração deve ser iniciada assim que iniciarem os sintomas consequentes à atrofia. Não há limite de idade para iniciar o tratamento.

Há poucas evidências provenientes de ensaios clínicos que suportem a eficácia de lubrificantes e hidratantes. Por isso, a maioria dos *guidelines* considera que o uso do estrogênio tópico é superior ao dos hidratantes vaginais, sendo o tratamento-padrão para a SGU.^(2,22,23)

Há ainda a possibilidade de utilização de terapias baseadas em energia no tratamento dos sintomas geniturinárias dessas pacientes. O *laser* pode ser considerado uma opção terapêutica que possibilita à mulher evitar intervenções hormonais no tratamento da SGU. Pode ser utilizado o *laser* de CO₂ fracionado microablativo ou o *laser* YAG Erbium vaginal não ablativo (LEV). O tratamento com o *laser* de CO₂ ou LEV geralmente consiste em uma série de três a quatro aplicações, com intervalo de quatro a seis semanas, ambulatorialmente. Apesar de já existirem trabalhos que sugerem melhora da saúde vaginal após a utilização das terapias baseadas em energia, a maioria deles não foi controlada por simulação ou placebo e incluiu um número pequeno de pacientes sem câncer, com curto tempo de seguimento.⁽²²⁾ Assim, o *laser* deve ser indicado e utilizado com cautela ou como potencial alternativa no tratamento da SGU. A falha de resposta satisfatória com o uso de estrogênios vaginais, a existência da contraindicação relativa ao uso de TH ou a recusa na utilização de estrogênios vaginais podem ser possíveis indicações. Em pacientes tratadas de câncer de colo uterino, não há estudos sobre segurança com o uso de terapias baseadas em energias, assim elas não são recomendadas.

Os efeitos vaginais da radioterapia externa ou braquiterapia, especialmente a secra vaginal, fibrose e encurtamento, que podem causar desconforto ou dor durante a atividade sexual e prejudicar a função sexual, podem ser mais graves do que os da quimioterapia. Dilatadores vaginais são recomendados para manter a capacidade vaginal após a radiação pélvica. Entretanto, a adesão é baixa, com menos de 25% das pacientes utilizando-os, e a base de evidências é li-

Tipo histológico	Recomendação TH	Nível de evidência
Seroso de alto grau	Se indicado, pode ser reutilizada	Metanálise
Seroso de baixo grau	Não recomendada (há expressão de RH)	Estudos observacionais
Endometrióide	Se indicado, pode ser considerada (cautela se expressão de RH)	Coorte retrospectiva
Células claras	Evitar TH sistêmica pelo risco de TEV	Ensaio clínico randomizado, mas não especificamente nos sobreviventes de câncer
Mucinoso	Se indicado, pode ser utilizada	Metanálise
Células germinativas	Se indicado, pode ser utilizada	Nenhuma evidência clínica de risco
Estroma do cordão sexual	Não recomendada (dependente de hormônio, curso indolente, recorrência tardia)	Sem evidência clínica direcionada
Borderline	Por ser utilizada se doença completamente ressecada (sem implantes invasivos) Tumores serosos: cautela pela progressão para tumores de baixo grau com expressão de RH	Sem evidência clínica direcionada

TH - terapia hormonal; RH - receptores hormonais; TEV - tromboembolismo venoso

Fonte: Adaptada de Brennan et al. (2021).⁽²²⁾

Figura 2. Recomendações de terapia de reposição hormonal no câncer de ovário por tipo histológico

	Corpo uterino	Ovário	Colo de útero	Vulva e vagina
INDICAR*	Mulheres sintomáticas após o TTO cirúrgico em mulheres com câncer endometrial nos estádios iniciais	Carcinomas serosos de alto grau Carcinoma de células claras Carcinoma mucinoso Tumores mucinosos borderline	Indicada em mulheres sintomáticas	Indicada em mulheres sintomáticas
CAUTELA	Nos estádios FIGO > II	Tumores serosos borderline Tumores endometrióides		
NÃO INDICAR	Câncer de endométrio não estrogênio-dependente (alto grau e carcinosarcoma) e nos sarcomas uterinos (sarcoma de estroma endometrial, leiomiossarcomas e adenossarcomas)	Carcinomas serosos de baixo grau Tumor de granulosa		

TTO - tratamento

Nota: A terapia hormonal pode ser prescrita para as mulheres sintomáticas sem melhora com terapias não hormonais, de forma individualizada, levando em consideração os sintomas e preferências da mulher.

Fonte: Adaptada de The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society⁽¹²⁾ Advisory Panel.

Figura 3. Proposta para decisão clínica na indicação de terapia hormonal para mulheres sobreviventes de câncer ginecológico

mitada. Estrogênio vaginal é comumente oferecido, embora haja poucas evidências que sustentem sua eficácia.^(2,22) A avaliação e o seguimento multidisciplinar dessas pacientes, com a atuação de fisioterapeutas treinados na avaliação do assoalho pélvico após o tratamento do câncer ginecológico, são de extrema importância e devem ser indicados quando disponível (Figuras 2 e 3).

Considerações finais

Os avanços na detecção precoce e no tratamento das malignidades ginecológicas têm melhorado a sobrevida das pacientes. No entanto, esses ganhos são frequentemente acompanhados de toxicidades associadas ao tratamento, que afetam negativamente a qualidade de vida. O manejo dos sintomas climatéricos deve seguir uma abordagem de decisão compartilhada, levando em conta a idade da paciente, o tipo de câncer, o tempo desde o diagnóstico, a qualidade de vida, as comorbidades e as preferências pessoais. A TH é eficaz para tratar sintomas vasomotores e parece ser segura para muitas pacientes sobreviventes ao câncer gine-

cológico. Apesar de a maioria das evidências mostrar um benefício da TH em sobreviventes de câncer ginecológico, tanto na qualidade de vida quanto, em alguns casos, na melhora da sobrevida geral, a TH ainda é pouco prescrita de forma geral. O subuso da TH é provavelmente multifatorial, com preocupações entre pacientes e médicos sobre os desfechos oncológicos adversos, incluindo o risco de recorrência. Tratamentos não farmacológicos emergem como alternativas eficazes, ampliando as opções de tratamento para sintomas vasomotores e sintomas geniturinários associados à menopausa induzida.

Referências

1. Sinno AK, Pinkerton J, Febraro T, Jones N, Khanna N, Temkin S, et al. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: This practice statement has been endorsed by The North American Menopause Society. *Gynecol Oncol.* 2020;157(2):303-6. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.01.035
2. Hickey M, Basu P, Sassarini J, Stegmann ME, Weiderpass E, Chilowa KN, et al. Managing menopause after cancer. *Lancet.* 2024;403(10430):984-96. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02802-7

3. Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, et al. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas*. 2020;134:56-61. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.01.005
4. Machado RB, Pompei LM. Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal do Climatério. 3a ed. São Paulo: Alef Editora; 2024.
5. Hoekman EJ, Broeders EA, Louwe LA, Nout RA, Jansen FW, de Kroon CD. Ovarian function after ovarian transposition and additional pelvic radiotherapy: a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(8):1328-40. doi: 10.1016/j.ejso.2019.02.017
6. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2022.
7. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022;399(10333):1412-28. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3
8. Tempfer CB, Hilal Z, Kern P, Juhasz-Boess I, Rezniczek GA. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2195. doi: 10.3390/cancers12082195
9. Londero AP, Parisi N, Tassi A, Bertozzi S, Cagnacci A. Hormone replacement therapy in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10(14):3165. doi: 10.3390/jcm10143165
10. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-7. doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7
11. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68. doi: 10.1001/jama.2013.278040
12. "The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767-94. doi: 10.1097/GME.0000000000002028
13. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5(5):CD008830. doi: 10.1002/14651858.CD008830.pub3
14. Villa P, Bounous VE, Amar ID, Bernardini F, Giorgi M, Attianese D, et al. Hormone replacement therapy in post-menopause hormone-dependent gynecological cancer patients: a narrative review. *J Clin Med*. 2024;13(5):1443. doi: 10.3390/jcm13051443
15. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/Primary Peritoneal Cancer. 2024 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1453>
16. Daum H, Peretz T, Laufer N. BRCA mutations and reproduction. *Fertil Steril*. 2018;109(1):33-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.12.004
17. Achimaş-Cadariu PA, Păun DL, Paşca A. Impact of hormone replacement therapy on the overall survival and progression free survival of ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancers*. 2023;15(2):356. doi: 10.3390/cancers15020356
18. Saeai B, Peeyananjarasri K, Liabsuetrakul T, Buhachat R, Myriokefalitaki E. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;1(1):CD012559. doi: 10.1002/14651858.CD012559.pub2
19. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cervical Cancer. 2024 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1426>
20. Kuhle CL, Kapoor E, Sood R, Thielen JM, Jatoi A, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: a narrative review of the literature. *Maturitas*. 2016;92:86-96. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.07.018
21. Nebgen DR, Domchek SM, Kotsopoulos J, de Hullu JA, Crosbie EJ, Paramanandam VS, et al. Care after premenopausal risk-reducing salpingo-oophorectomy in high-risk women: scoping review and international consensus recommendations. *BJOG*. 2023;130(12):1437-50. doi: 10.1111/1471-0528.17511
22. Brennan A, Brennan D, Rees M, Hickey M. Management of menopausal symptoms and ovarian function preservation in women with gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(3):352-9. doi: 10.1136/ijgc-2020-002032
23. The NAMS 2020 GSM Position Statement Editorial Panel. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2020;27(9):976-92. doi: 10.1097/GME.0000000000001609

Agnaldo Lopes da Silva Filho 

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Mariana Seabra Leite Praça 

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Rívia Mara Lamaita 

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Eduardo Batista Cândido 

Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil

Lucia Helena Simões da Costa Paiva 

Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil

José Maria Soares Júnior 

Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Renato Moretti Marques 

Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Maria Celeste Osório Wender 

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil

Conflitos de interesse: nada a declarar.

Comissão Nacional Especializada em Ginecologia Oncológica da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO)

Presidente:

Eduardo Batista Candido

Vice-presidente:

Renato Moretti Marques

Secretária:

Sophie Françoise Mauricette Derchain

Membros:

José Carlos de Jesus Conceição

Walquiria Quida Salles Pereira Primo

Suzana Arenhart Pessini

Jesus Paula Carvalho

Caetano da Silva Cardial

Delzio Salgado Bicalho

Etelvino de Souza Trindade

Geórgia Fontes Cintra

Marcia Luiza Appel Binda

Ricardo dos Reis

Filomena Marino Carvalho

Leandro Santos de Araújo Resende

Mariana Seabra Leite Praça