



Relação da Terapia de Reposição Hormonal com a incidência e mortalidade no Câncer de Mama: uma revisão integrativa

Relationship of Hormone Replacement Therapy with incidence and mortality in Breast Cancer: an integrative review

Relación de la Terapia de Reemplazo Hormonal con la incidencia y la mortalidad en el Cáncer de Mama: una revisión integradora

Julia Balthazar Weber¹, Clarice Alves Pimentel de Paula², Evelyne Alves Pimentel de Paula², Gabriela Diana Vieira², Joseane Elizabete Nunes², Letícia Carvalho Dornelas Terra², Mariana Gouveia Lins dos Santos², Rebeca de Andrade Temer Murta², Adrissa Alana Carneiro Alves³, Victor Talles de Melo Fontenelle⁴.

RESUMO

Objetivo: Relatar sobre estudos da terapia hormonal em relação a incidência de mortalidade ao câncer de mama. **Métodos:** Trata-se de uma revisão integrativa, onde foi realizada uma busca na base de dados PubMed. Diante da pesquisa foram encontrados 97 artigos e selecionados 14 artigos completos. Foram inseridos artigos que abordavam a relação entre câncer de mama e Terapia de Reposição Hormonal. **Resultados:** Estudos com o uso da terapia de reposição hormonal buscaram encontrar associação e o desenvolvimento do câncer de mama. Apresentaram que a terapia hormonal pode ser usada em longo prazo na prevenção de câncer de mama sensível a progesterona e estrogênio, podendo reduzir o risco da doença. **Considerações finais:** Pode se evidenciar fatores como: tempo de uso, tipo de terapia utilizada e a densidade mamográfica são variáveis que precisam ser consideradas. Deste modo, se faz necessário novos estudos que aprimorem para melhor compreender a relação da terapia hormonal com a incidência e mortalidade do câncer de mama.

Palavras-chave: Neoplasia da mama, Terapia hormonal, Menopausa.

¹ Universidade de Vassouras, Vassouras – RJ.

² Universidade Estácio de Sá - Presidente Vargas (UNESA), Rio de Janeiro – RJ.

³ Faculdade Atenas, Sete Lagoas – MG.

⁴ Universidade Potiguar (UNP), Natal – RN.

ABSTRACT

Objective: Report on studies of hormone therapy in relation to the incidence of breast cancer mortality. **Methods:** This is an integrative review, where a search was performed in the PUBMED database. In front of the research, 97 articles were found and 14 complete articles were selected. Articles addressing the relationship between breast cancer and Hormone Replacement Therapy were inserted. **Results:** Studies using hormone replacement therapy sought to find association and development of breast cancer. They presented that hormone therapy can be used in the long term in the prevention of progesterone and estrogen-sensitive breast cancer, able to reduce the risk of the disease. **Final considerations:** Factors such as time of use, type of therapy used and mammographic density are variables that need to be considered. Thus, further studies are needed to improve to better understand the relationship of hormone therapy with the incidence and mortality of breast cancer.

Key words: Breast cancer, Hormone therapy, Menopause.

RESUMEN

Objetivo: Informar sobre estudios de terapia hormonal en relación con la incidencia de mortalidad por cáncer de mama. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora, donde se realizó una búsqueda en la base de datos PUBMED. Frente a la investigación, se encontraron 97 artículos y se seleccionaron 14 artículos completos. Se insertaron artículos que abordaban la relación entre el cáncer de mama y la terapia de reemplazo hormonal. **Resultados:** Los estudios con el uso de la terapia de reemplazo hormonal buscaron encontrar la asociación y el desarrollo del cáncer de mama. Presentaron que la terapia hormonal se puede utilizar a largo plazo en la prevención de la progesterona y el cáncer de mama sensible a los estrógenos, capaz de reducir el riesgo de la enfermedad. **Consideraciones finales:** Factores como el tiempo de uso, el tipo de terapia utilizada y la densidad mamográfica son variables que deben ser consideradas. Por lo tanto, se necesitan más estudios para mejorar y comprender mejor la relación de la terapia hormonal con la incidencia y la mortalidad del cáncer de mama.

Palabras clave: Cáncer de mama, Terapia hormonal, Menopausia.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres em todo mundo, afetando mais de dois milhões de pacientes anualmente e impactando em mais de 600.000 mortes em 2018. Vários fatores podem influenciar no desenvolvimento dessa doença. Eles podem ser divididos em características não modificáveis e modificáveis (POOROLAJAL J, et al., 2021). Um importante fator modificável que amplia as chances de desenvolver o câncer de mama é a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) (SALAGAME U, et al., 2018).

Ao realizar um estudo do perfil das pessoas que tiveram câncer de mama confirmado foi observado estilos de vida semelhantes. Os estudos evidenciaram que o tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, prática de exercícios físicos, Índice de Massa Corporal (IMC), paridade, gravidez tardia, aleitamento materno, uso de anticoncepcional oral, uso de estrogênio e/ou progesterona, uso TRH, consumo de carne vermelha, consumo de frutas e vegetais, e história de radioterapia são características comuns desses indivíduos (POOROLAJAL J, et al., 2021).

Podemos classificar o câncer de mama de acordo com o local onde o tumor surgiu e da forma como ele se desenvolve, sendo o carcinoma ductal *in situ* a forma mais comum de câncer de mama não invasivo (25% de todos os tipos). Uma outra forma de apresentação pode ser o carcinoma lobular invasivo, sendo o segundo mais incidente. Esse tipo possui receptores de estrogênio e progesterona em suas células, mas não expressa a proteína Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2 (HER2) (LUO J, et al., 2013).

Existem diversos subtipos de receptores tumorais de câncer de mama, mas o Receptor Hormonal positivo (RH-positivo) com HER2-negativo é a forma mais comum de câncer de mama, afetando cerca de 70% dos pacientes, sendo a maioria diagnosticada precocemente. Além disso, ele tem um curso localizado e sem necessidade de intervir agressivamente. Em torno de 20% desses pacientes terão doença de alto risco, desenvolvendo uma recorrência no local afetado ou em outras partes do corpo (PRINTZ C, 2021).

O câncer de mama, assim como os outros cânceres, é desenvolvido pela proliferação celular. A proliferação de células mamárias juntamente com a Densidade Mamográfica (DM) são marcadores de risco para câncer de mama (HIRSCHBERG AL, et al., 2019).

A DM é a quantidade de mama radiologicamente densa (tecido epitelial ou estroma) vista em uma mamografia. Quanto maior a densidade, maior o risco de câncer de mama, visto que a proliferação celular ou edema estromal aumenta essa densidade. As revisões bibliográficas revelam que mulheres em uso de TRH tendem a ter uma maior DM em comparação com as que nunca fizeram uso dessa terapia (AZAM S, et al., 2020).

A TRH é uma terapia que é utilizada como tratamento eficiente para alívio de sintomas do climatério. Esses sintomas são dificuldade para dormir, ondas de calor, humor depressivo, dores nos músculos e articulações, entre outros. As mulheres normalmente iniciam a terapia na época da menopausa e podem continuar por vários anos. Quando o tratamento é instituído de forma prolongada nota-se uma grande associação com o aumento do risco de câncer de mama (AZAM S, et al., 2020; HIRSCHBERG AL, et al., 2019).

Os dados epidemiológicos mostram que aproximadamente 600 milhões-ano de mulheres faziam uso da TRH na década de 70, com um aumento súbito em 1990 e decaindo mais da metade nos últimos 15 anos devido ao conhecimento das mulheres sobre o risco elevado de câncer de mama (BERAL V, et al., 2019). Mesmo com todas as evidências e estudos, sabe-se que muitas mulheres ainda solicitam TRH para alívio dos sintomas do climatério (HIRSCHBERG AL, et al., 2019).

Existem dois tipos de TRH, sendo uma delas o uso isolado de estrogênio e a outra o uso de estrogênio conjugado com progesterona. É notória a disparidade entre a Terapia Isolada de Estrogênio (TE) e a Terapia de Estrogênio mais Progesterona (TEP) na incidência do câncer de mama, sendo evidente que o uso da TRH conjugada tem maior incidência de evolução para CA de mama (FABIAN JC, 2019; WANG K, et al., 2017).

As instruções internacionais mais atuais sobre a TRH preconizam que nas mulheres que tenham o útero intacto seja combinado um progestagênio ao usar terapia de estrogênio durante a peri e pós-menopausa para proteção do endométrio. Quando essa terapia associada (estrogênio-progestagênio) é aplicada durante um período prolongado encontra-se uma associação com um aumento do risco de câncer de mama. Porém, evidenciam também que quando essa associação é utilizada por cinco anos ou menos, não aumenta esse risco (STUTE P, et al., 2018).

Como relatado, diferentes tratamentos hormonais geram efeitos diferentes na mama na pós-menopausa, assim como os efeitos de vários progestagênios podem cursar de forma distinta de acordo com o tipo, sua dosagem, duração da exposição e o ambiente receptor do mesmo. Contudo, ainda é necessário definir o melhor método de utilização dessa terapia nas mulheres na menopausa/pós-menopausa, buscando o mínimo de sequela na mama, mas mantendo sua eficácia no tratamento dos sintomas do climatério (HIRSCHBERG AL, et al., 2019).

Sugere-se que o aumento da densidade mamária é um efeito colateral indesejado e adverso da TRH. A alteração na densidade repercute na remodelação do tecido mamário, gerando o aumento da proliferação das células mamárias e aumentando o risco do desenvolvimento de CA de mama (HIRSCHBERG AL, et al., 2019; MANSON JE, et al., 2017).

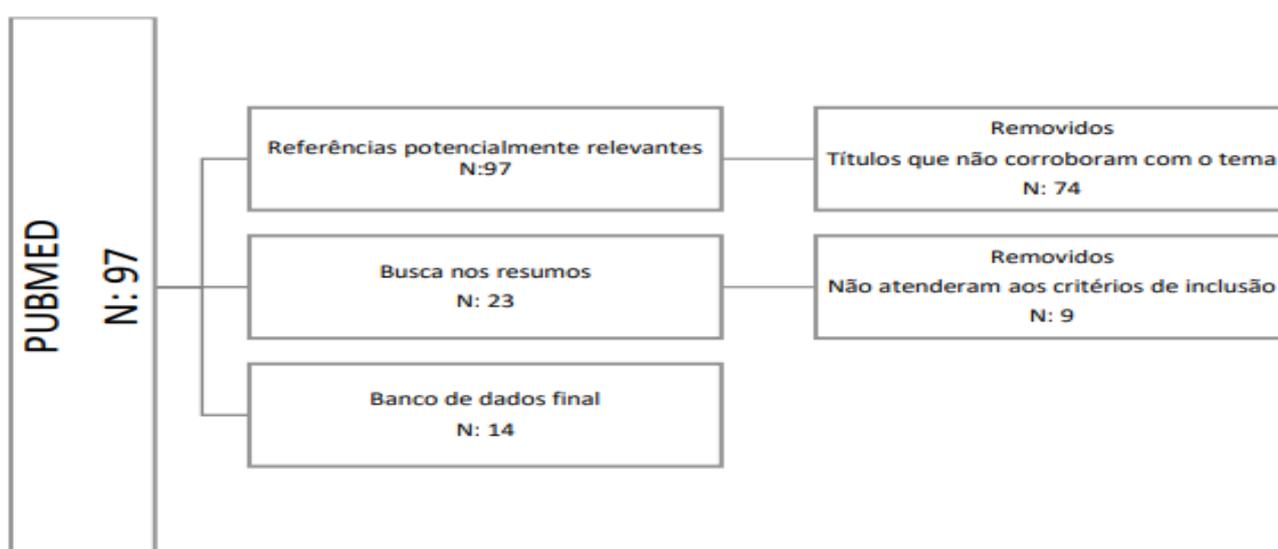
Com base no exposto, o estudo objetivou descrever a relação da TRH como fator de risco para a incidência e mortalidade no Câncer de Mama, evidenciando como os diferentes tipos de TRH repercutem de forma distinta no curso e no desenvolvimento ou não deste câncer.

MÉTODOS

O trabalho consiste em uma Revisão Integrativa e, para a sua elaboração, realizou-se uma busca na base de dados PubMed. Foram utilizados, de acordo com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), “*Breast Cancer*”, “*Breast Neoplasms*”, “*Hormone Replacement Therapy*”, “*Estrogen Replacement therapy*”, em associação com os operadores booleanos “AND” e “OR”, para fazer a busca dos artigos. A partir dessa pesquisa, foram encontrados 97 artigos e selecionados 14 artigos completos (**Figura 1**).

Além dos 14 artigos selecionados na busca da base de dados, ainda foram considerados a bibliografia desses artigos para compor o referencial teórico deste trabalho, totalizando 16 artigos.

Figura 1 - Resultado da busca bibliográfica.



Fonte: Weber JB, et al., 2022.

Como filtros, foram usados artigos com resultados compreendidos no período de 2017 a 2022, nos idiomas inglês e português, além do formato *free full text*. Excluíram-se os artigos que não corroboram com o tema, não tinham veracidade ou não apresentavam dados relevantes para este estudo. Os critérios de inclusão compreendiam artigos que abordavam a relação entre câncer de mama e TRH.

RESULTADOS

Após a busca de dados a respeito da temática Terapia de Reposição Hormonal e sua relação com o Câncer de Mama, foram encontrados 97 artigos e selecionados 14, além de mais duas bibliografias desses trabalhos selecionados. Assim, totalizam 16 artigos utilizados para compor esta revisão. Os artigos que foram selecionados estão representados no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados a respeito da relação entre a Terapia de Reposição Hormonal e o Câncer de Mama.

N	Autores (Ano)	Principais Achados
1	Azam S, et al. (2020)	Revisão sistemática da literatura que investiga a associação entre uso da terapia de reposição hormonal (TRH) e densidade mamográfica (DM), avaliando o efeito de diferentes regimes de TRH sobre DM. Estudos revisaram o uso de TRH mostrando aumento no risco do câncer (CA) de mama, pois a TRH causa aumento da DM. Regimes diferentes de TRH influenciam na DM de forma diferente, sendo observado que não uso da TRH e o uso de estrogênio isolado não aumentam a DM ou tem ligeiro aumento, já a TRH combinada (estrogênio + progesterona) geram aumento relevante da DM. A partir desses estudos sugere-se o uso minimizado e em menor tempo possível de TRH, gerando redução na incidência do CA de mama.
2	Beral V, et al. (2019)	Metanálise. O estudo busca encontrar a associação entre a terapia de reposição hormonal e o desenvolvimento de câncer de mama. O Estudo colaborativo começou em 1992, desde então estudos epidemiológicos elegíveis foram procurados regularmente por pesquisas de literatura auxiliadas por computador, buscas de artigos de revisão, comunicações escritas, e discussões em reuniões científicas. O trabalho concluiu que a terapia de reposição hormonal aumenta os riscos de câncer de mama.
3	Byrne C, et al. (2017)	Estudo de Caso controle. O estudo mostra a alteração sofrida nas mamas após a terapia de reposição hormonal e o desenvolvimento de câncer.
4	Chlebowski RT, et al. (2020)	Estudo controlado randomizado. Teve como principal objetivo avaliar a associação do uso randomizado de estrogênio e progesterona ou somente do estrogênio com incidência e mortalidade por câncer de mama. O resultado principal foi a incidência de câncer de mama e os secundários foram os óbitos por câncer de mama e pós câncer de mama.
5	Fabian JC, et al. (2019)	Esse estudo epidemiológico descritivo teve como principal objetivo analisar o efeito do complexo seletivo tecidual de estrogênio bazedoxifeno e estrogênio conjugado (Duavee) para avaliar quais efeitos teria os biomarcadores de risco para o câncer de mama na pós-menopausa em uma amostra determinada. O resultado teve, em vários biomarcadores de risco, uma mudança benéfica, com o uso do medicamento durante os 6 meses.
6	Hirschberg AL, et al. (2019)	Estudo Epidemiológico Descritivo. Prospectivo, randomizado e aberto com dois grupos paralelos de mulheres na pós-menopausa tratadas por seis meses em uma randomização. Investigaram o efeito do MHT contendo DRSP na densidade mamográfica da mama e na proliferação de células mamárias.
7	Hodis HN e Sarrel PM (2018)	Estudo controle randomizado. Analisou o desenvolvimento de hiperintensidades da substância branca (WMH) associado a trombogenicidade sanguínea em mulheres na menopausa e a influência dos tratamentos hormonais na menopausa. O WMH aumentou em todos os grupos durante 48 meses, em mulheres recém-menopausa, o tipo de MHT não influenciou significativamente a associação de marcadores de trombogenicidade sanguínea com o desenvolvimento de WMH no cérebro.
8	Luo J, et al. (2013)	Estudo epidemiológico descritivo. O estudo analisou o efeito da terapia hormonal da menopausa no carcinoma <i>in situ</i> de mama e este artigo mostrou que a terapia hormonal pós menopausa de estrogênio e progesterona associados sugere um risco aumentado de câncer de mama invasivo, mas não achou uma relação significativa da terapia hormonal de estrogênio e progestina com o carcinoma ductal <i>in situ</i> de mama.
9	Manson JE, et al. (2017)	Este ensaio clínico randomizado busca descrever a associação entre o uso de terapia hormonal na menopausa e o efeito placebo por 5 a 7 anos e mortalidade em 18 anos de acompanhamento de mulheres com idade entre 50 e 79 anos. O resultado mostra que a terapia hormonal com estrogênio associado a progesterona ou apenas estrogênio não foi associada ao risco de mortalidade por todas as causas, cardiovasculares ou por câncer durante um seguimento cumulativo.

N	Autores (Ano)	Principais Achados
10	Poorolajal J, et al. (2021)	Metanálise. Foram analisados estudos prospectivos de coorte que abordam as associações entre o câncer de mama e 15 fatores (tabagismo, consumo de álcool, obesidade). Os resultados deste estudo são importantes para classificar e priorizar os fatores de risco evitáveis e para implementar programas de prevenção.
11	Prentice RL, et al. (2021)	Estudo randomizado controlado por placebo da <i>Women's Health Initiative</i> a longo prazo usando estudo parcimonioso que usa dados de pacientes mais velhos para se ter mais precisão e assim avaliar os riscos e benefícios da terapia hormonal em pacientes pós menopausa, incluindo também participantes pós histerectomia em um estudo de estrogênio equino conjugados e pacientes com útero em uso de estrogênio mais acetato de medroxiprogesterona. Os resultados obtidos foram que houve uma redução significativa para risco de doenças cardiovasculares, neoplasias, e todas as causas de mortalidade, e essa redução não foi obtida com o uso de estrogênio mais progesterina, mas foi observado aumento do risco para câncer de mama.
12	Printz C (2021)	Revisão Sistemática. Resultados de estudos mostraram que o acréscimo de um medicamento (Abemaciclib) à terapia hormonal reduziram riscos de recidiva em pacientes com câncer de mama metastático HR- positivo e HER2-negativo, melhorando assim a sobrevida dos pacientes.
13	Salagame U, et al. (2018)	Estudo de caso-controle, baseado nos dados de NSW CLEAR <i>study</i> , objetivando investigar a relação de TRH com o CA de mama para subtipos de receptores tumorais. ER (receptores de estrogênio), PR (receptores de progesterona) e HER2 - (receptor de E+P e negativo para os fatores de crescimento epidérmico humano 2) são biomarcadores moleculares importantes do CA de mama. Preparações hormonais exercem potencialmente efeitos neoplásicos por meio de sinalização intracelular mediada pelos receptores, com isso conclui-se que a TRH está diretamente relacionada com o câncer de mama, principalmente se expressar receptores para ER + PR.
14	Siyam T, et al. (2017)	Uma revisão sistemática que avaliou o efeito da Terapia hormonal (TH) em mulheres com mutações BRCA que foram submetidas a salpingo-ooforectomia e o impacto no risco de câncer de mama, na qualidade de vida (QV) além de sintomas vasomotores, função sexual, atrofia vulvovaginal (VVA), prevenção de perda óssea. O resultado mostra que a TH causa melhoria na QV e em outros sintomas comuns da menopausa, porém, faltam evidências e estudos a longo prazo para confirmar o benefício do câncer de mama.
15	Stute P, et al. (2018)	Revisão Sistemática. Avaliou o impacto da hormonioterapia na menopausa (MHT) com progesterona micronizada na glândula mamária com 3 recomendações de um painel internacional de especialistas. Teve como resultado principal mulheres pós-menopausa com útero intacto que usam terapia de estrogênio devem receber progesterona para proteção endometrial, estrogênios combinados com progesterona micronizada oral (aprovada) ou vaginal (uso fora do rótulo) micronização não aumentam o risco de câncer de mama por até 5 anos de duração do tratamento; há evidências limitadas de que os estrogênios combinados com progesterona micronizada oral aplicada há mais de 5 anos estão associados a um aumento do risco de câncer de mama; e aconselhamento sobre MHT combinado deve cobrir o risco de câncer de mama.
16	Wang K, et al. (2017)	O artigo em questão é uma Revisão sistemática que abordou estudos sobre terapia de reposição hormonal e sua relação com a incidência de câncer de mama, ele revelou que o uso de TRH está associado ao risco elevado de câncer de mama independentemente do tipo, seja TE (terapia com estrogênio), TPE (terapia com progesterona e estrogênio) e terapia com tibolona. Outro fator observado é que um IMC mais alto contribui para atenuar o risco de câncer de mama.

Fonte: Weber JB, et al., 2022.

DISCUSSÃO

Entre as mulheres, o câncer de mama é o câncer mais comum, sendo ele, o segundo câncer mais frequente no mundo e a quinta causa mais comum de morte relacionada ao câncer (SALAGAME S, 2018; POOROLAJAL J et al., 2021). A menopausa é um importante fator de risco de câncer de mama e as mulheres tendem a iniciar a Terapia de Reposição Hormonal (TRH) nessa mesma época. Assim, para associar o risco de câncer de mama com o uso da TRH foi preciso reunir um número grande de estudos. Mostrou-se, por exemplo, que o risco relativo de quem usa estrogênio mais progesterona é maior do que quem usa somente estrogênio, principalmente quando o uso é diário e não intermitente (BERAL V, et al., 2019).

Para o câncer de mama, existem fatores de risco não modificáveis como; idade, sexo, características genéticas, biomarcadores imunológicos, características raciais ou étnicas, história de família e menopausa tardia, já os fatores modificáveis incluem o consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo, sedentarismo, IMC elevado, alta ingestão de gordura e fibra alimentar na dieta (POOROLAJAL J, et al., 2021; SIYAM T, et al., 2017).

Houve um estudo baseado em mulheres que possuem um dos 15 fatores modificáveis versus mulheres sem nenhum dos 15 fatores evitáveis. Diante da pesquisa, dentre os fatores analisados foi possível observar que tabagismo, alcoolismo, sobrepeso/obesidade, anticoncepcional estrogênio-progesterona, gravidez tardia e consumo de carne vermelha tiveram uma associação direta com o aumento da incidência do câncer de mama. Já o fato da mulher já ter amamentado, fazer atividade física e ingestão de frutas e vegetais reduziu significativamente o câncer de mama. Concomitante a isso, a gravidez em mulheres mais jovens é um fator benéfico, porém após 35 anos as células do tecido mamário são mais propensas a sofrer mutações. (POOROLAJAL J, et al., 2021).

Os biomarcadores moleculares para câncer de mama são: Receptor de Estrogênio (RE), Receptor de Progesterona (RP) e Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano (HER2). Dependendo deles, a resposta da TRH nos diferentes tipos de câncer de mama é determinada. Foi identificado um risco aumentado desta neoplasia em pessoas que usaram TRH versus quem nunca usou, sendo o tipo RE positivo com risco maior em comparação ao RE negativo (SALAGAME S, 2018).

A favor dos dados já apresentados, uma revisão bibliográfica evidenciou que o uso do TE, TEP e uso de Tibolona aumentou o risco de câncer de mama. Outros fatores relevantes no risco de câncer de mama identificados foram: a duração do uso de Terapia de Reposição Hormonal, o tempo desde o último uso, o intervalo de tempo e o IMC. Esses resultados foram semelhantes para os participantes que fizeram uso de TE ou TEP. Contudo, foi observado um maior risco de Câncer de Mama Lobular do que Câncer de Mama Ductal e mais casos de Tumores Receptores Hormonais Positivos do que Negativos (WANG K, et al., 2017).

Em um estudo randomizado com placebo com uma amostra de 27.347 mulheres saudáveis na pós-menopausa entre 50 e 79 anos foram usados Estrogênios Equinos Conjugados (CEE) em pessoas com pós-histerectomia (10.739 pessoas) e CEE associado com Estrogênio Acetato de Medroxiprogesterona (MPA) em pessoas com útero (16.608 pessoas). Em 18 anos de acompanhamento, foi observado diminuição de riscos com uma razão de 0,82 em usuários de CEE. No final da pesquisa os resultados foram ao encontro com os estudos observacionais da literatura, tendo em vista que houve redução do risco de câncer de mama e doença coronariana em mulheres pós-histerectomia que usaram CEE (PRENTICE RL, et al., 2020).

Na mesma linha de raciocínio do artigo anterior, outro estudo que avaliou 27.347 mulheres na pós-menopausa, analisou uma amostra de mulheres pós-histerectomizadas que utilizaram CEE. Observou-se que essas pacientes tiveram um resultado benéfico em relação à mortalidade por câncer de mama em comparação às que usaram placebo. Os dados obtidos foram que, das mulheres que receberam tratamento houve 30 mortes em relação com 46 que morreram usando placebo. Em contrapartida, mulheres com útero que associavam CEE com MPA tiveram aumento na incidência de câncer de mama mas não houve alteração na mortalidade por câncer de mama (CHLEBOWSKI RT, et al., 2020).

Durante um período de 18 anos de acompanhamento cumulativo observacional com amostra de mulheres com média de 63,3 anos em um estudo, identificou um benefício significativo com uso de CEE em relação a

incidência de câncer de mama. Já as mulheres em uso de terapia de CEE + MPA em comparação ao placebo não apresentou uma resposta significativa, ou seja, o uso dessa terapia nessa amostra de participantes teve efeito nulo, o que diferenciou os outros estudos anteriores que mostraram risco à saúde quando usado CEE + MPA (HODIS HN e SARREL PM, 2018).

Comparando mulheres com alta Densidade Mamográfica (DM) e mulheres com baixa DM, após uma média de 5-6 anos de intervenção, teve como resultado um risco aumentado de quatro a seis vezes de câncer de mama em mulheres com alta DM. Obteve-se também que o risco de CA de mama aumentou com o aumento da DM após ter feito o uso de estrogênio mais progestina. Para cada aumento de 1% na densidade mamográfica entre os atribuídos estrogênios mais progestina, o risco de CA de mama teve um aumento de 3,4%. No entanto, o risco de CA de mama já elevado em mulheres com alta densidade mamográfica não teve aumento significativo com o uso de estrogênio mais progestina (BYRNE C, et al., 2017).

Durante 18 anos, 27.347 mulheres pós-menopausa em terapia hormonal de *Women's Health Initiative* (WHI), CEE e MPA foram acompanhadas, essas não foram associadas ao aumento ou diminuição do risco de mortalidade (cardiovascular ou câncer). Houve 7.489 mortes nesse período e 6.401 após intervenção, quando examinado por faixa etária de 10 anos. Comparando mulheres de 50 a 59 anos com aquelas de 70 a 79 anos, as razões de Risco Relativo (RR) nominais para mortalidade por todas as causas na coorte agrupada foram de 0,61 (IC 95%, 0,43-0,87) durante a fase de intervenção e 0,87 (IC 95%, 0,76-1,00) durante o seguimento cumulativo de 18 anos, sem heterogeneidade significativa entre os ensaios (PRENTICE RL, et al., 2021).

Em vista do complexo equilíbrio de benefícios e riscos da terapia hormonal, o desfecho mortalidade por todas as causas fornece uma importante medida resumida, representando o efeito líquido do uso da TRH por cinco a sete anos em desfechos com risco de vida. Relatórios anteriores do WHI se concentraram em diagnósticos de incidentes, como doença cardíaca coronária, acidente vascular cerebral, câncer de mama e outros resultados importantes, todos graves, mas predominantemente não fatais, e levaram a menos da metade das mortes na coorte (PRENTICE RL, et al., 2021).

Várias limitações deste estudo merecem consideração. Podemos citar que a análise foi feita para apenas um valor de dosagem, bem como um tipo de formulação e uma via de administração. Por isso, não se pode generalizar os resultados encontrados para todas as outras preparações hormonais. Assim, as análises de mortalidade por causa específica devem ser consideradas exploratórias (PRENTICE RL, et al., 2021).

Em uma revisão sistemática, mulheres com mutações BRCA que tiveram Salpingo-Ooforectomia Redutora de Risco (RRSO) apresentaram uma melhora da qualidade de vida global específica da menopausa com o uso da TRH, além da redução nos sintomas vasomotores e Atrofia Vulvovaginal (VVA). Assim, a associação da TRH com o risco de câncer de mama ainda não é clara, devido à falta de estudos de qualidade a longo prazo (SIYAM T, et al., 2017).

Os benefícios da TRH sobre os sintomas vasomotores já estão bem estabelecidos. A VVA também mostrou melhorar com TRH sistêmica. Apesar das limitações, essa revisão sistemática possui vários pontos fortes que a diferenciam de revisões anteriores menos estruturadas sobre esse tema, ela foi executada em conformidade com as diretrizes do MOOSE e com base em um protocolo pré-especificado (SIYAM T, et al., 2017).

A revisão sistemática pioneira a investigar a associação entre a terapia de reposição hormonal (TRH) e densidade mamográfica (DM), comparando diferentes *status* de exposição, observou que a DM aumentou em usuários de TRH atuais em comparação aos que nunca usaram. Os usuários atuais de TRH tinham 2x mais chance de ter maior DM do que os que nunca usaram. Todos os estudos selecionados que compararam o efeito do estrogênio sozinho mostraram que os usuários de estrogênio e progestina tiveram uma DM maior em comparação com os usuários de estrogênio sozinho (AZAM S, et al., 2020).

Entre os estudos que forneceram dados para essa revisão sistemática sobre os subtipos de esquemas de TRH, quatro relataram que mulheres que usaram estrogênio mais progestina (CEP) onde tanto ambos são tomados diariamente, tiveram maior densidade mamográfica do que mulheres que usaram estrogênio

sequencial mais progestina (SEP), onde o estrogênio é usado diariamente, mas a progesterona é tomada apenas durante uma certa época do mês e as usuárias de estrogênio sozinho (AZAM S, et al., 2020).

Existem algumas limitações em relação aos estudos incluídos nesta revisão. De longe, as limitações mais comuns foram: erro de classificação na avaliação de DM, tamanho de amostra pequeno, composição de TRH desconhecida e falta de heterogeneidade racial (AZAM S, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fica evidente, portanto, que ao se comparar a literatura selecionada que há ainda muitas contradições sobre a TRH e o risco de desenvolvimento de Câncer de Mama. Analisando os trabalhos que compõem essa revisão, vários fatores devem ser levados em consideração para verificar uma associação entre a TRH e o câncer de mama. Dentre eles, o tempo de uso da TRH, bem como o tipo de TRH sistêmica (estrogênio isolado ou estrogênio conjugado) e a densidade mamográfica. Assim, este trabalho verificou que mais estudos são necessários para compreender melhor esse íntimo processo, eliminando todos os possíveis vieses que possam comprometer o entendimento dessa associação.

REFERÊNCIAS

1. AZAM S, et al. Hormone replacement therapy and mammographic density: a systematic literature review. *Rev Springer Link*, 2020; 182(3): 555–579.
2. BERAL V, et al. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet.*, 2019; 394(10204): 1159–1168.
3. BYRNE C, et al. Mammographic Density Change with Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. *REV Journal of the National Cancer Institute.*, 2017; 109(9).
4. CHLEBOWSKI RT, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy with Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*, 2020; 324(4): 369–380.
5. FABIAN JC, et al. Effect of Bazedoxifene and Conjugated Estrogen (Duavee) on Breast Cancer Risk Biomarkers in High-Risk Women: A Pilot Study, 2019; 12(10): 711–720
6. HIRSCHBERG AL, et al. Effects of drospirenone and norethisterone acetate combined with estradiol on mammographic density and proliferation of breast epithelial cells-A prospective randomized trial. *Journal Maturitas*, 2019, 126: 18–24.
7. HODIS HN, SARREL PM. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials. *Climacteric*, 2018; 21(6): 521–528.
8. LUO J, et al. Effects of menopausal hormone therapy on ductal carcinoma in situ of the breast. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2013; 137: 915 - 925.
9. MANSON JE, et al. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*, 2017; 318(10): 927–938.
10. POOROLAJAL J, et al. Factors for the Primary Prevention of Breast Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Journal of Research in Health Sciences*, 2021; 21(3).
11. PRENTICE RL, et al. Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50–59 Years of Age. *American Journal of Epidemiology*, 2021; 190(3): 365–375.
12. PRINTZ C. Drug shows significant early promise in early, high-risk, HR–positive, HER2–negative breast cancer. *American Cancer Society*, 2021; 127(2): 169 - 170.
13. SALAGAME U, et al. Menopausal Hormone Therapy use and breast cancer risk by receptor subtypes: Results from the New South Wales Cancer Lifestyle and Evaluation of Risk (CLEAR) study. *Rev Plos One*, 2018; 13(11): e0205034.
14. SIYAM T, et al. The effect of hormone therapy on quality of life and breast cancer risk after risk-reducing salpingo-oophorectomy: a systematic review. *Rev BMC Women's Health*, 2017; 17: 22.
15. STUTE P, et al. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Rev Climacteric*, 2018; 21(2): 111–122
16. WANG K, et al. Change in risk of breast cancer after receiving hormone replacement therapy by considering effect-modifiers: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Rev Oncotarget*, 2017; 8(46): 81109–81124.