



Uso da terapia de reposição hormonal no climatério e a associação com o câncer de mama

Use of hormonal replacement therapy in climacterium and association with breast cancer

Uso de terapia de reemplazo hormonal en el climaterio y asociación con el cáncer de mama

Gabrielle Nunes Oliveira Santos¹, Isadora Eloy Candido¹, Renan Remaeh Rocca¹.

RESUMO

Objetivo: Determinar quais são os fatores de risco associados ao aparecimento de câncer de mama (CM) em mulheres que realizam terapia hormonal no climatério (TRH). **Métodos:** Revisão integrativa da literatura científica realizada através de busca sistemática nas bases de evidências da Literatura LILACS e PUBMED entre os anos 2018 e 2023. Foram encontrados 15 artigos para pesquisa. **Resultados:** O uso da TRH está associado ao aumento na incidência de CM, sendo estes riscos agravados por fatores associados à administração dos hormônios e riscos individuais. A incidência aumenta quanto maior a duração da reposição e proporcionalmente com a idade de início. A utilização de estrogênios vaginais tem o menor risco entre as opções, já o uso de estrogênio isolado via transdérmica ou oral apresentam menor incidência de CM do que o uso por mesma via das formulações combinadas de estrogênio e progesterona, principalmente progestágenos sintéticos. Assim como, o ganho de peso na pós-menopausa está mais associado ao risco de CM. **Considerações finais:** Todos os tipos de TH, exceto estrogênios vaginais, estão associados a mais incidência de câncer de mama, principalmente a combinação de estrogênio e progestagênio, especialmente em mulheres magras. Avaliação individual de risco-benefício é essencial antes da TRH para sintomas climatéricos.

Palavras-chave: Terapia de reposição hormonal, Menopausa, Câncer de mama e climatério.

ABSTRACT

Objective: To determine the risk factors associated with the occurrence of breast cancer (BC) in women undergoing hormone therapy during climacteric (HT). **Methods:** Integrative review of scientific literature conducted through systematic search in LILACS and PUBMED databases between 2018 and 2023. Fifteen articles were selected for the research. **Results:** The use of HT is associated with an increased incidence of BC, with these risks exacerbated by factors related to hormone administration and individual risks. The incidence increases with the duration of the replacement and proportionally with the age at the beginning of treatment. The use of vaginal estrogens presents the lowest risk among the options, while the use of isolated estrogen through transdermal or oral routes shows a lower incidence of BC than the use through the same routes of combined formulations of estrogen and progesterone, particularly synthetic progestogens. Likewise, weight gain in post-menopause is more associated with the risk of BC. **Final considerations:** All types of HT, except for vaginal estrogens, are associated with a higher incidence of breast cancer, especially the combination of estrogen and progestin, particularly in slender women. Individual risk-benefit assessment is essential before prescribing HT for climacteric symptoms.

Keywords: Hormone replacement therapy, Menopause, Breast neoplasms and climacteric.

¹ Universidade de Maceió (UNIMA) Maceió – AL.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los factores de riesgo asociados con la aparición de cáncer de mama (CM) en mujeres que realizan terapia hormonal en el climaterio (TRH). **Métodos:** Revisión integrativa de la literatura científica realizada mediante búsqueda sistemática en las bases de datos LILACS y PUBMED entre los años 2018 y 2023. Se encontraron 15 artículos para la investigación. **Resultados:** El uso de TRH está asociado con un aumento en la incidencia de CM, siendo estos riesgos agravados por factores relacionados con la administración de hormonas y riesgos individuales. La incidencia aumenta cuanto mayor es la duración del reemplazo y proporcionalmente con la edad de inicio. El uso de estrógenos vaginales tiene el menor riesgo entre las opciones, mientras que el uso de estrógeno aislado por vía transdérmica o oral presenta una menor incidencia de CM que el uso por la misma vía de las formulaciones combinadas de estrógeno y progesterona, principalmente progestágenos sintéticos. Asimismo, el aumento de peso en la posmenopausia está más asociado con el riesgo de CM. **Consideraciones finales:** Todos los tipos de TRH, excepto los estrógenos vaginales, están asociados con una mayor incidencia de cáncer de mama, especialmente la combinación de estrógeno y progestágeno, particularmente en mujeres delgadas. La evaluación individual de riesgo-beneficio es esencial antes de prescribir TRH para síntomas climatéricos.

Palabras clave: Terapia hormonal substitutiva, Menopausia, Neoplasias mamárias y climatérico.

INTRODUÇÃO

Segundo a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), o climatério caracteriza-se como a fase de transição entre o estágio reprodutivo e o não reprodutivo, sendo, portanto, um momento de mudanças corporais, socioculturais, psicológicas e endócrinas características do processo de envelhecimento feminino. A duração destes eventos acontece de forma variável, iniciando até 3 anos antes da menopausa e podendo durar de 5-10 anos, sendo responsável pela redução significativa na qualidade de vida das mulheres durante uma grande etapa da vida (FEBRASGO, 2022).

Conceitualmente, a menopausa é marcada pela data do último sangramento menstrual da mulher, identificada retrospectivamente após 12 meses de ausência do sangramento sem quaisquer outras explicações. Fisiologicamente, indica a perda da capacidade reprodutiva feminina, ocorrendo geralmente até os 60 anos, a maioria das mulheres (90%) entra na menopausa entre 45 e 55 anos, já menopausa precoce ocorre antes dos 40 anos em cerca de 1% das mulheres, no entanto, a idade média geralmente é de 51 ano (MINKIN MJ, 2019). A menopausa induzida acontece devido à remoção dos ovários ou ablação da função ovariana, como por quimioterapia ou radiação (SHIFREN JL e GASS MLS, 2014).

O climatério e a menopausa correspondem ao estágio final da fisiologia ovariana e reflete a diminuição do conjunto de folículos ovarianos, resultando em flutuações nos hormônios reprodutivos e o declínio natural da produção de estrogênio folicular ovariano (hipogonadismo hipergonadotrófico). As mudanças nos padrões hormonais findam em alterações no ciclo menstrual, com episódios crescentes de amenorreia. À medida que a produção ovariana de estradiol diminui ainda mais, ocorre ausência completa de sangramento menstrual. As alterações endócrino-metabólicas do climatério, principalmente a restrição estrogênica, pode precipitar sintomas geniturinários e vasomotores, perturbações de humor, distúrbios cognitivos, insônia e outras queixas responsáveis por uma queda significativa na qualidade de vida das mulheres afetadas (SANTORO N, et al., 2020).

Considerando que a expectativa de vida aumentou consideravelmente e, portanto, que as mulheres provavelmente irão passar mais da metade da vida após a menopausa, significa que o processo de envelhecimento deve estar cada vez mais relacionado ao bem estar e longe de sintomas que possam gerar queda na qualidade de vida. Nesse sentido, a terapia de reposição hormonal (TRH) tem sido proposta como uma estratégia para amenizar os sintomas e que, convencionalmente, visa fornecer taxas de estrogênio e progesterona (LAMBRINOUDAKI I, et al., 2022).

Os estudos sobre TRH e condições crônicas na pós-menopausa começaram nos EUA no final dos anos 1990. Os primeiros resultados da Women's Health Initiative (WHI) em 2002, sem especificar o tipo ou a via de administração, mostraram mais efeitos adversos do que benéficos para as mulheres. No entanto, reanálises subsequentes revelaram que a TRH pode ser benéfica para mulheres mais jovens (50-59 anos)

ou na pós-menopausa precoce, reduzindo doenças cardiovasculares, sintomas vasomotores e osteoporose, além de diminuir a mortalidade por todas as causas. Apesar disso, a opinião pública sobre a TRH permaneceu negativa, impactando negativamente a saúde e qualidade de vida das mulheres (CAGNACCI A e VENIE M, 2019).

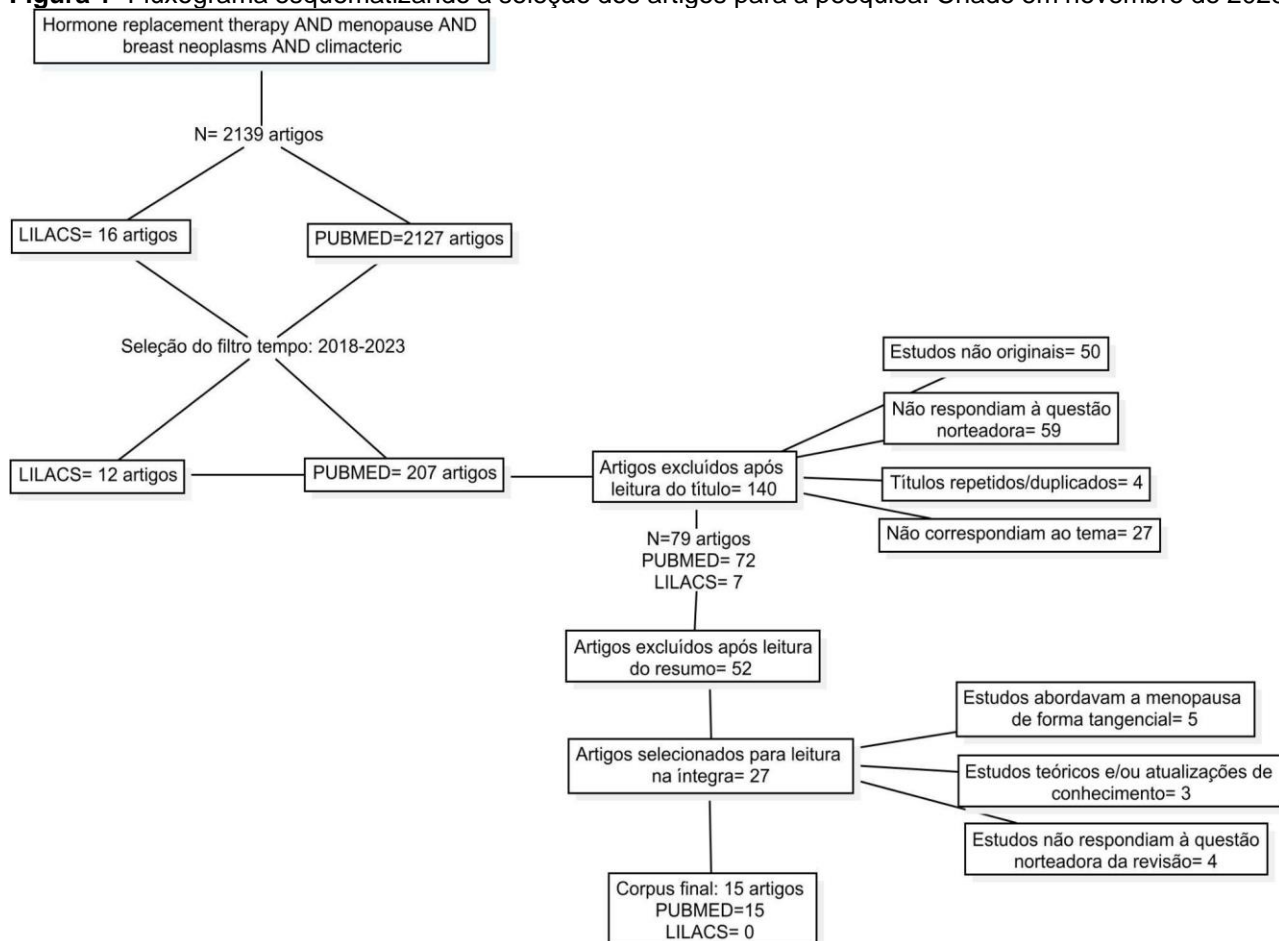
O presente trabalho concentra-se nas evidências atuais, principalmente de grandes estudos de base populacional. A questão norteadora desta pesquisa foi: A terapia de reposição hormonal na menopausa aumenta as chances de desenvolvimento de câncer de mama em mulheres sem fatores de risco? Se sim, existem agravantes?

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura científica. Para construção da presente revisão realizou-se uma busca sistemática nas bases de evidências da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e da National Library of Medicine (PUBMED) a fim de garantir a abrangência da revisão.

Foram utilizados descritores e palavras-chave em português e seus correspondentes em inglês: Terapia de reposição hormonal (Hormone replacement therapy), menopausa (menopause), câncer de mama (breast neoplasms) e climatério (climacteric). Os descritores foram combinados pelo operador booleano AND da seguinte forma: Hormone replacement therapy AND menopause AND breast neoplasms AND Climacteric. A pesquisa, segundo a combinação citada, foi realizada, no mês de outubro de 2023, nas bases de dados PUBMED e LILACS.

Figura 1- Fluxograma esquematizando a seleção dos artigos para a pesquisa. Criado em novembro de 2023.



Fonte: Santos GNO, et al., 2024.

A seleção dos artigos foi sistematizada segundo o fluxograma representado na figura 01. Por fim, foram selecionados 15 artigos como corpo final desta revisão, sendo estes, selecionados de forma criteriosa e sistemática, de modo que as informações contidas fossem dispostas para compor uma tabela de resultados.

RESULTADOS e DISCUSSÃO

Análise qualitativa

Quadro 1 - Síntese dos dados obtidos na revisão de literatura.

Autor e ano	Método	Principais achados
Chlebowski RT, et al. (2020)	Estudo randomizado Clinical Trial.	Neste estudo de acompanhamento de longo prazo de 2 ensaios randomizados, o uso prévio randomizado de estrogênio equino conjugado (CEE) sozinho, em comparação com placebo, entre mulheres que tiveram uma histerectomia anterior, foi significativamente associado a menor incidência de câncer de mama e menor mortalidade por câncer de mama, enquanto o uso prévio randomizado de CEE mais acetato de medroxiprogesterona, em comparação com placebo, entre mulheres que tinham útero intacto, foi significativamente associado a uma maior incidência de câncer de mama, mas não houve diferença significativa na mortalidade por câncer de mama.
TK Y, et al., (2020)	Coorte nacional de base populacional	Este estudo de base populacional de âmbito nacional confirma a associação entre o uso de TRH e o risco de câncer de mama. O risco aumenta proporcionalmente com a duração da TRH e diferiu de acordo com o peso corporal e a densidade mamária.
Sandvei MS, et al. (2019)	Estudo prospectivo	Mulheres que permanecem com peso normal ou ganham peso na idade adulta podem ser mais suscetíveis ao efeito de aumento do risco da terapia hormonal (TH) sobre o câncer de mama em comparação com mulheres que apresentavam excesso de peso quando jovens.
Fornili M, et al. (2021)	Estudo de coorte E3N	Os resultados sugerem que, sob um modelo causal, quase metade do efeito da TH no risco de câncer de mama positivo para receptores hormonais é mediado pela densidade mamográfica, que parece ser modificada pela TH por até 8 anos após o término da TH.
Jiang Y, et al. (2022)	Estudo de coorte prospectivo	Este estudo apoia que tanto o uso atual de estrogênio isolado quanto a combinação estrogênio-progesterona aumenta o risco de câncer de mama, mas nenhuma associação do uso apenas de progesterona ou TRH em creme com risco de câncer de mama. Perfil de IMC modifica potencialmente a relação entre o uso de TRH e o risco de câncer de mama, o que tende a ser atenuada em mulheres obesas na pós-menopausa. Esses resultados ampliam nossa visão no uso mais preciso da TRH e na vigilância do risco potencial de câncer de mama.
Deng Y, et al. (2022)	Estudo de coorte retrospectivo	O presente estudo mostrou que genes diferencialmente expressos relacionados ao ciclo celular (CCNE2, CDCA5, RAD51, TCF19, KNTC1, MCM10 e NEIL3) podem contribuir para a tumorigênese relacionada ao tratamento com estrogênio mais progestágenos (EPT) no câncer de mama, com CCNE2 pode ser um indicador de risco sensível de câncer de mama em mulheres que usam terapia hormonal na menopausa (THM).
Abenheim HA, et al. (2022)	Estudo caso-controlado	Embora o uso de TH na menopausa pareça estar associado a um risco global aumentado de câncer de mama, esse risco parece predominantemente mediado por formulações contendo progestágenos sintéticos. Ao prescrever TH na menopausa, a progesterona micronizada pode ser o progestágeno mais seguro a ser usado.
Beral V, et al. (2019)	Estudo de coorte	Todos os tipos de TRH examinados, exceto estrogênios vaginais, foram associados a um excesso significativo de incidência de câncer de mama. Ambos entre usuários atuais e entre usuários anteriores, os riscos aumentaram com a duração do uso de THM. Os riscos eram maiores para estrogênio-progestágeno do que para preparações apenas com estrogênio. Para alguns, o aumento de risco persistiu por mais de uma década após a cessação do uso.
Wang X, et al. (2022)	Estudo de caso-controlado de base populacional, coorte prospectivo,	Neste grande estudo de interação SNP-THM do genoma do câncer de mama, não encontramos nenhum forte apoio para variantes genéticas comuns que modificam o efeito do THM no risco de câncer de mama. Estes

	estudos com desenho misto do Breast Cancer Association Consortium	resultados sugerem que a variação genética comum tem impacto limitado na associação observada de risco de câncer de mama entre THM.
Salagame U, et al. (2018)	Estudo de caso-controle	O risco de câncer de mama aumenta com o uso atual da terapia hormonal da menopausa (TRH), com riscos mais elevados relatados para cânceres de mama ER+ (receptor de estrogênio positivo) e ER+/PR+ (receptor de estrogênio e progesterona positivo) do que aqueles de ER- e ER-/PR -status, respectivamente.
Wang SM, et al. (2020)	Estudo de coorte prospectivo	O uso de terapia isolada com estrogênio (TE) não foi associado ao risco de CM nesta coorte, embora o risco excessivo tenha sido sugerido em mulheres que continuaram o uso até 2004. O uso de EPT foi associado ao risco elevado de CM in situ e invasivo, e ao risco elevado através do receptor histológico e hormonal de CM invasivo subtipos definidos, com o risco mais elevado para as mulheres que continuaram a utilizar durante o inquérito de acompanhamento de 2004.
Cao Y, et al. (2023)	Estudo de coorte prospectivo	Mulheres na pós-menopausa apresentaram mais gordura em diferentes segmentos corporais, o que está associado ao aumento do risco de câncer de mama, em comparação com mulheres na pré-menopausa. O controle da massa gorda em todo o corpo pode ser benéfico na mitigação do risco de câncer de mama e não se limitou apenas à gordura abdominal entre mulheres na pós-menopausa.
Van Den Brandt PA, et al. (2021)	Estudo de coorte prospectivo	O ganho de peso em adultos desde os 18-20 anos foi positivamente associado ao risco de câncer de mama na pós-menopausa, mais forte para os subtipos positivos para receptores e entre as mulheres que eram mais magras no início da idade adulta. Mulheres mais pesadas no início da idade adulta geralmente tiveram risco reduzido de CM na pré-menopausa, independentemente do ganho de peso posterior
Ellingjord-Dale M, et al. (2022)	Estudo de coorte prospectivo	O ganho de peso a longo prazo foi positivamente associado ao câncer de mama pós-menopausa em mulheres que eram magras aos 20 anos, tanto em usuárias quanto em não usuárias de TRH, e câncer de mama com receptor hormonal positivo.
Gram MA, et al. (2023)	Estudo de coorte prospectivo	Entre as mulheres na pós-menopausa que nunca utilizaram TRH, o IMC foi associado ao câncer de mama em mulheres com 65 anos ou mais. Descobriu-se que o índice de massa livre de gordura está mais fortemente associado à incidência de câncer de mama na pós-menopausa do que o IMC, independentemente da idade, em mulheres que nunca usaram TRH.

Fonte: Santos GNO, et al., 2024.

Nesta revisão, os resultados sugerem que o uso da TRH está associado ao aumento na incidência de CM, sendo estes riscos agravados por fatores associados à administração dos hormônios e riscos individuais. A incidência aumenta quanto maior for a duração do tratamento de reposição e proporcionalmente com a idade de início do tratamento.

A utilização de estrogênios vaginais tem o menor risco entre as opções, já o uso de estrogênio isolado via transdérmica ou oral apresentam menor incidência de CM do que o uso por mesma via das formulações combinadas de estrogênio e progesterona, principalmente progestágenos sintéticos. De modo complementar, os resultados sugerem que o ganho de peso ao decorrer da vida adulta em mulheres que eram magras está mais associado ao risco de CM.

No estudo de coorte prospectivo, realizado nos EUA, entre as 44.828 mulheres pós-menopausa elegíveis para a pesquisa, durante um acompanhamento médio de 8,3 anos, encontrou-se um total de 689 casos de câncer de mama, com 372.210 pessoas-ano, a taxa de incidência geral foi de 18,5 casos por 10.000 pessoas-ano. Após ajuste para fatores de confusão, o uso de TRH atual foi significativamente associado a um aumento de 67% no risco de câncer de mama [Taxa de risco (HR) para o atual vs. nunca fez uso de TRH: 1,67; Intervalo de confiança (IC) 95%: 1,33, 2,11], mas não foi associado com risco de morte por câncer de mama (HR para uso atual vs. nunca uso de TRH: 0,85; IC 95%: 0,40, 1,78) (JIANG Y, et al., 2021).

Entre 1995 e 2014, nos EUA, foram identificados 43.183 casos de CM e pareados com 431.830 mulheres em um grupo controle. Em análises ajustadas, em comparação com mulheres que nunca usaram TRH na

menopausa, seu uso foi associado a um risco aumentado de câncer de mama ([OR] 1,12, IC 95% 1,09-1,15). Em comparação com usuárias que nunca usaram, os estrogênios não foram associados ao câncer de mama (estrogênios bioidênticos: OR 1,04, IC 95% 1,00-1,09; estrogênios de origem animal: OR 1,01, IC 95% 0,96-1,06; ambos: OR 0,96, IC 95% 0,89 -1,03).

Os progestágenos pareciam estar diferencialmente associados ao câncer de mama (progesterona micronizada: OR 0,99, IC 95% 0,55-1,79; progestina sintética: OR 1,28, IC 95% 1,22-1,35; ambos OR 1,31, 0,30-5,73) (ABENHAIM HA, et al., 2022). De acordo com estudos de coorte populacional, realizados a partir de banco de dados do Serviço Nacional de Seguro de Saúde da Coreia do Sul, cujo total de 696.084 (15,3%) mulheres que relataram uso atual ou anterior de TRH, o CM foi diagnosticado recentemente em 26.797 (0,6%) mulheres durante um acompanhamento médio de 5,35 anos.

O HR do risco de câncer de mama em usuárias de TRH foi de 1,25 [IC de 95%, 1,22–1,29] em comparação com a TRH não usuárias. O risco de câncer de mama aumentou de acordo com a duração da TRH [HR ajustado 1/4 1,08; IC 95%, 1,04–1,12, por <2 anos; HR ajustado = 1,33; IC 95%, 1,25–1,40, por 2 a <5 anos; e HR ajustado = 1,72; IC 95%, 1,63–1,82, por 5 anos). Assim como, de acordo com um estudo de coorte de base populacional de mulheres norueguesas, o uso de TRH aumenta tanto os riscos de neoplasias in situ, como cânceres invasivos (TK Y, et al., 2020).

Nesse sentido, portanto, dentre os artigos analisados, 3 estudos buscavam associar os riscos da TRH com o tempo de uso, observa-se que os estudos analisados concordam entre si que a incidência cumulativa de câncer de mama foi linearmente relacionada com a duração da TRH, assim como, a incidência de câncer de mama aumentou significativamente com o aumento da duração da TRH (ABENHAIM HA, et al., 2022; SALAGAME U, et al., 2018; TK Y, et al., 2020).

Fato que contribui com a hipótese que a TRH é um dos principais fatores de risco modificáveis para câncer de mama e que o efeito da TH parece diminuir com a cessação do uso, na medida em que não foi observado risco elevado para usuárias anteriores. Outros fatores de risco foram analisados: mulheres com mais de 65 anos de idade tiveram maior risco de mama relacionado à TRH em comparação com mulheres mais jovens (TK Y, et al., 2020).

Dentre os estudos originais analisados nesta revisão, 7 deles discutiam a relação entre o risco de câncer de mama em mulheres que fazem TRH e a associação com a composição corporal das mesmas. De modo semelhante, Sandvei MS, et al. (2019), Van Den Brandt PA, et al. (2021) e Ellingjord-Dale M, et al. (2022) citam que a associação entre TRH e o risco de câncer de mama foi mais forte em mulheres com peso normal do que em mulheres que já possuíam Índice de massa corpórea mais elevado.

Segundo o estudo de coorte populacional a partir de banco de dados da Coreia do Sul, mulheres com baixo peso apresentavam riscos maiores (HR = 1,29; IC 95%, 1,24–1,34) em comparação com mulheres com excesso de peso (HR = 1,19; IC 95%, 1,13–1,25; P interação = 0,0035). A associação também variou pela densidade mamográfica, como mulheres com mamas densas (densidade 1/4 51%–75%; HR 1/4 1,28; IC 95%, 1,22–1,35; densidade 1/4 76%–100%; HR = 1,29; IC 95%, 1,18–1,41) teve um risco maior de CM em comparação com mulheres com mamas de densidade dispersa (densidade 1/4 25%–50%; HR 1/4 1,18; IC 95%, 1,12–1,24; P interação 1/4 0,0243) (TK Y, et al., 2020).

Outrossim, o ganho de peso a longo prazo também foi associado a maiores riscos, tanto em usuárias da terapia como em não usuárias. Segundo Van Den Brandt PA, et al. (2021), o ganho de peso em adultos desde os 18-20 anos foi positivamente associado ao risco de CM na pós-menopausa, mais forte para os subtipos positivos para receptores e entre as mulheres que eram mais magras no início da idade adulta.

Do mesmo modo, utilizando dados sobre o peso recolhidos em três momentos diferentes de mulheres que participaram no estudo European Prospective Investigation on Cancer and Nutrition (EPIC), o ganho de peso a longo prazo foi positivamente associado ao câncer de mama pós-menopausa em mulheres que eram magras aos 20 anos, tanto em usuárias quanto em não usuárias de TRH, e câncer de mama com receptor hormonal positivo (ELLINGJORD-DALE M, et al., 2021).

A maioria dos estudos de coorte randomizados, controlados e observacionais sobre a relação entre TRH e CM foram realizados em países ocidentais. No entanto, a incidência de CM difere entre os países, assim como, a distribuição dos subtipos de CM também difere entre regiões e países (TK Y, et al., 2020). Esse fato é extremamente relevante para a conclusão das análises estatísticas, uma vez que a relação entre os subtipos de câncer de mama apresenta diferentes relações entre seus receptores e os efeitos subsequentes a exposição hormonal, principalmente em relação ao estrogênio, conseqüentemente apresentarão efeitos divergentes diante da aplicação da TRH (SALAGAME U, et al., 2018).

DISCUSSÃO

A relação entre TRH e CM é complexa e tem sido discutida por anos. O uso da TRH aumentou consideravelmente após sua aprovação em 1988 pelo FDA para prevenção da osteoporose, mas diminuiu após os resultados do estudo do WHI em 2002. O estudo WHI, iniciado em 1998, foi um ensaio clínico randomizado com 27.500 mulheres na pós-menopausa, cujos resultados foram fundamentais na avaliação dos riscos e benefícios da TRH, incluindo modificações dietéticas, para a prevenção de eventos como câncer, doenças cardiovasculares e fraturas osteoporóticas (THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STUDY GROUP, 1998).

O objetivo principal do componente hormonal do WHI, era testar se, como desfecho primário, as mulheres pós-histerectomia submetidas a terapia de reposição de CEE e as mulheres com útero em uso de estrogênio mais medroxiprogesterona teriam taxas menores de doenças coronariana. Atrelado ao desfecho primário, buscavam avaliar o comportamento das taxas de fraturas relacionadas à osteoporose e monitorar a incidência de CM e de câncer de endométrio durante a aplicação da terapêutica hormonal.

Como a relação entre o uso da TRH e o CM correspondia ao efeito adverso de maior preocupação, o WHI buscou relacionar estas duas vertentes, principalmente para mulheres com uso prolongado de estrogênio e em idades mais avançadas (THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STUDY GROUP, 1998). Em 2002, após uma média de 5,2 anos de acompanhamento, o estudo foi interrompido devido ao aumento de 26% no risco de câncer de mama em mulheres usando estrogênio/progestogênio em comparação com aquelas que receberam placebo.

Para cada 10.000 mulheres, 38 desenvolveram câncer de mama entre os usuários de terapia hormonal, enquanto entre as não usuárias foram encontrados 30 casos. Os resultados indicaram que os riscos superavam os benefícios, tornando a TRH uma intervenção não viável para prevenção primária de doenças crônicas, já que, aumentou o risco relativo de CM, embora não tenha afetado a mortalidade por todas as causas cardiovasculares durante o estudo (WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS, 2002).

Tendo em vista que a grande maioria dos estudos concordam com associação entre a terapia hormonal e o câncer de mama, diante das muitas evidências que já existem, uma significativa quantidade de artigos selecionados para esta revisão discute a respeito dos agravantes ao risco de neoplasia mamária, como os tipos de TRH, IMC, via de administração da droga e a interação genômica.

Associação entre CM e o tipo e a via de administração da TRH:

Foram analisadas as seguintes formulações de TH para a menopausa: estrogênios bioidênticos, estrogênios de origem animal, progesterona micronizada e progestina sintética. Embora o uso de TH na menopausa pareça estar associado a um risco global aumentado de câncer de mama, esse risco parece predominantemente mediado por formulações contendo progestágenos sintéticos, como a drospirenona, levonorgestrel e medroxiprogesterona. Ao prescrever TH na menopausa, a progesterona micronizada pode ser o progestágeno mais seguro a ser usado (ABENHAIM HA, et al., 2022).

No acompanhamento de longo prazo de 2 ensaios clínicos paralelos randomizados e controlados por placebo, o uso prévio randomizado de CEE sozinho, em comparação com placebo, entre mulheres com histerectomia prévia foi associado a uma incidência estatisticamente significativamente menor de câncer de

mama que persistiu por mais de uma década após a interrupção do uso e foi associado a uma mortalidade por CM estatisticamente significativamente menor. Em contraste, o uso prévio randomizado de CEE mais acetato de medroxiprogesterona, em comparação com placebo, entre mulheres com útero intacto, foi associado a uma incidência estatisticamente significativamente maior de CM que persistiu por mais de uma década após a descontinuação do uso, mas não houve uma diferença significativa na mortalidade por CM (CHLEBOWSKI RT, et al., 2020).

Em relação a forma de uso, todas as formulações de TH, exceto cremes vaginais, estavam associadas a risco excessivo, com efeitos mais fortes para formulações de EPT do que para terapia isolada de estrogênio (ET) (WANG SM, et al., 2020). Entre usuários atuais e entre usuários anteriores, os riscos aumentaram com a duração do uso de THM. Os riscos eram maiores para EPT do que para ET. Esse risco persistiu por mais de uma década após a cessação do uso (BERAL V, et al., 2019).

Associação entre câncer de mama e a duração da TRH:

Durante o climatério, as terapias recomendadas com CEE, estradiol ou estriol – parecem revelar risco mínimo ou nenhum sobre o diagnóstico de CM, quando utilizadas por até 5 anos. Quando o uso persiste por mais de 10 anos, o risco pode ser maior (MARTINS SC, et al., 2021). O aumento no risco de câncer de mama foi de 7,9% entre mulheres que usaram TRH por menos de 2 anos, e 72,2% em mulheres que usaram TRH por mais de 5 anos (TK Y, et al., 2020).

Foi realizada a comparação entre as mulheres que nunca usaram TRH e as usuárias atuais tinham uma probabilidade significativamente maior de CM, enquanto, para usuários anteriores, as chances não foram significativamente diferentes daquelas para nunca usuários (SALAGAME U, et al., 2018). Outrossim, usuárias atuais de TRH apresentaram maior excesso de riscos em comparação com usuários anteriores, e alguns desses riscos persistiram por mais de uma década após a interrupção do tratamento.

O risco aumentou com a duração do uso da TRH, sendo mais pronunciado em preparações contendo estrogênio-progestagênio do que em preparações apenas com estrogênio, especialmente se o progestagênio fosse usado diariamente e não de forma intermitente. (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER, 2019)

Considerando o impacto da duração da TRH na incidência do câncer de mama, é crucial respeitar a janela de oportunidade para iniciar o tratamento de forma adequada. Estudos indicam que para mulheres sintomáticas na pós-menopausa com menos de 60 anos e sem contraindicações, o início precoce da TRH é seguro e pode oferecer benefícios de mortalidade a longo prazo. Iniciar a TRH próximo à menopausa, com a menor dose eficaz, pode proporcionar benefícios máximos com riscos reduzidos (PAN M, et al., 2022).

Associação entre a TRH e os subtipos específicos do CM ER+/PR+:

A neoplasia de mama é uma doença heterogênea que apresenta uma série de pormenoridades inter e intratumorais, permitindo que a patologia seja categorizada em subtipos, sendo a estratificação histológica baseada, principalmente, na expressão do receptor de estrogênio (ER), receptor de progesterona (PR) e receptor ERBB2 (HER2). Essa categorização dos tumores é fundamental para definir o tratamento e alcançar melhores resultados clínicos, orientando a administração de terapêuticas direcionadas, como a terapia hormonal (por exemplo, Tamoxifeno) e a terapia direcionada ao HER2 (por exemplo, Trastuzumab) (YEO SK e GUAN JL, 2017).

Nas mulheres pós menopausa nos países ocidentais, o câncer de mama ER+ é responsável por cerca de três quartos de todos os casos e mortes, e a atividade estrogênica pós-menopausa é um forte determinante da incidência de câncer de mama ER+. Essa incidência se correlaciona com a idade na menopausa e com os níveis de estrogênio no sangue, sendo essa incidência grandemente reduzida por medicamentos antiestrogênicos, como um inibidor da aromatase, ou tamoxifeno. Logo, o uso de terapia hormonal estrogênica isolada ou combinada merecem atenção e cuidado, pois exercem sinalização intracelular para efeitos neoplásicos mediados por esses receptores (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER, 2019).

O conhecimento dessa fisiopatologia é importante, tendo em vista que possibilita o tratamento à base de antiestrogênicos para o CM, além de auxiliar na prescrição da TH, pois essas terapias atuam na inibição da produção de estrogênio, inibição da função ovariana e modulação seletiva dos receptores de estrogênio. Anteriormente, era prescrita a medicalização com estrogênio sintético de alta dose, recurso que atualmente é tido como contraditório, visto que pode potencializar o CM (MARTINS SC, et al., 2021).

Associação entre CM, TRH e o índice de massa corpórea (IMC):

Além da genética, o CM também pode sofrer influência de outros fatores de risco, como o IMC e os padrões de massa corporal ao longo da vida. O uso de álcool e o índice de massa corpórea também podem modificar o efeito da TRH, visto que, supõe-se que eles atuem por meio de vias comuns. A conversão do tecido adiposo para produção de estrogênio, devido à atividade local da aromatase, é primordial em mulheres na pós-menopausa já que há a queda significativa da produção de estrógenos pelas gônadas.

Mulheres na pós-menopausa com excesso de peso têm níveis mais elevados de estrogênio endógeno a partir da aromatização local, sendo assim, foi proposto que esta produção local pode superar o efeito do uso de TH através da circulação, portanto, qualquer risco associado ao uso de TH pode ser confinado a mulheres magras (GERTIG DM, et al., 2006). Considerando os padrões de massa corporal como uma exposição única, foram utilizadas como referência mulheres que “permaneceram com peso normal” ao longo da vida e foi visto que ter “excesso de peso quando jovens” estavam associadas a menor risco, enquanto as mulheres que “ganharam peso” na vida adulta tiveram maior risco.

Em comparação com aquelas que nunca usaram TH e que tinham “excesso de peso quando jovens”, os usuários de TH que “permaneceram com peso normal” ou “ganharam peso” na idade adulta estavam em maior risco do que o esperado ao adicionar os riscos separados, sugerindo modificação do efeito. Assim, as mulheres que permanecem com peso normal ou ganham peso na idade adulta podem ser mais suscetíveis ao efeito de aumento de risco da TH em comparação com mulheres que apresentavam excesso de peso quando jovens (SANDVEI MS, et al., 2018). Além disso, a densidade mamária, que é geralmente maior em mulheres magras, está fortemente associada ao risco de CM. Mulheres com seios extremamente densos têm um risco quatro vezes maior de desenvolver CM do que aquelas com baixa densidade mamária (TK Y, et al., 2020).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste estudo, conclui-se que a TRH é um fator de risco modificável significativo para o CM, contribuindo para o aumento da incidência dessa doença, que é a quinta causa mais comum de morte por câncer no mundo. Todos os tipos de TRH, exceto os estrogênios vaginais, mostraram aumentar significativamente a incidência de CM, especialmente na EPT. Esse risco se eleva com o tempo de uso da TRH e varia de acordo com o peso corporal e a densidade mamária, sendo mais pronunciado em mulheres mais magras. É recomendado que, antes de iniciar a TRH, se faça uma avaliação individualizada dos riscos e benefícios, especialmente para tratamento de sintomas da menopausa. Além disso, enfatiza-se a importância de uma abordagem multidisciplinar na avaliação dos riscos pessoais, visando uma estratégia de tratamento mais personalizada e incluindo opções não farmacológicas.

REFERÊNCIAS

1. ABENHAIM HA, et al. Menopausal Hormone Therapy Formulation and Breast Cancer Risk. *Obstetrics & Gynecology*, 2022; 139(6): 1103–1110.
2. BERAL V, et al. Menopausal hormone therapy and 20-year breast cancer mortality. *The Lancet*, 2019; 394(10204): 1139.
3. CAGNACCI A e VENIER M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina*, 2019; 55: 9.
4. CAO Y, et al. Association of body fat distribution and risk of breast cancer in pre- and postmenopausal women. *Obesity Facts*, 2023.

5. 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.
6. COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. 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.
7. COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM CLIMATÉRIO DA FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). FEBRASGO POSITION STATEMENT, 2022; 5. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/images/pec/posicionamentos-febrasgo/FPS-N5-Maio2022portugues.pdf>. Acesso em 22 de set. de 2023.
8. DENG Y, et al. Identification of Candidate Genes in Breast Cancer Induced by Estrogen Plus Progestogens Using Bioinformatic Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022; 23(19): 11892.
9. ELLINGJORD-DALE M, et al. Long-term weight change and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *International Journal of Epidemiology*, 2021; 32.
10. FORNILI M, et al. Association between menopausal hormone therapy, mammographic density and breast cancer risk: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Research*, 2021; 23(1).
11. GARG N, et al. Hormone Replacement Therapy Prescription after Premature Surgical Menopause. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2020; 27(7): 1618–1623.
12. GERTIG DM, et al. Hormone therapy and breast cancer: what factors modify the association?. *Menopause*, 2006; 13(2): 178–184.
13. GRACIA CR e FREEMAN EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2018; 45(4): 585–597.
14. GRAM MA, et al. Associations of body fat mass and fat-free mass with breast cancer incidence in postmenopausal women: A Danish prospective cohort study. *Annals of Epidemiology*, 2023.
15. HARPER-HARRISON G e SHANAHAN MM. Hormone Replacement Therapy. StatPearls Publishing, 2023.
16. JIANG Y, et al. Breast cancer incidence and mortality in relation to hormone replacement therapy use among postmenopausal women: results from a prospective cohort study. *Clinical Breast Cancer*, 2021.
17. LAMBRINOUDAKI I, et al. Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas*, 2022; 163: 1–14.
18. MARTINS SC, et al. Hormone Therapy and Breast Cancer: a literature review about the influence of hormonal treatment on neoplastic development. *REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS*, 2021; 31.
19. MEHTA J, et al. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Frontiers in Endocrinology*, 2021; 12.
20. MINKIN MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 2019; 46(3): 501–514.
21. PALACIOS S, et al. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. *Women's Health*, 2019; 15.
22. PAN M, et al. Update on hormone therapy for the management of postmenopausal women. *BioScience Trends*, 2022; 16(1): 46–57.
23. 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.
24. RANGER TA, et al. Hormone replacement therapy and cancer survival: a longitudinal cohort study: protocol paper. *BMJ Open*, 2021; 11(8): 046701.
25. 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. *PLOS ONE*, 2018; 13(11): 02050347.
26. SANDVEI MS, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: effect modification by body mass through life. *European Journal of Epidemiology*, 2018; 34(3): 267–278.
27. SANTORO N, et al. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020; 106(1): 1–15.
28. SCIOMER S e MOSCUCCI F. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: the cardiological point of view. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 2020; 21(8): 538–539.
29. SHIFREN JL e GASS MLS. The North American Menopause Society Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause*, 2014; 21(10): 1038–1062.
30. TAVARES DSM, et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, 2010; 8(1): 102–108.

31. THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STUDY GROUP. Design of the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Controlled Clinical Trials*, 1988; 19(1): 61–109.
32. TK Y, et al. Hormone Replacement Therapy, Breast Cancer Risk Factors, and Breast Cancer Risk: A Nationwide Population-Based Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020; 29(7): 1341-1347.
33. VAN DEN BRANDT PA, et al. Body size and weight change over adulthood and risk of breast cancer by menopausal and hormone receptor status: a pooled analysis of 20 prospective cohort studies. *European Journal of Epidemiology*, 2022; 36(1): 37–55.
34. WANG SM, et al. Use of postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined breast cancer: results from a 15-year prospective analysis of NIH-AARP cohort. *Breast Cancer Research*, 2020; 22(1).
35. WANG X, et al. Genome-wide interaction analysis of menopausal hormone therapy use and breast cancer risk among 62,370 women. *Scientific Reports*, 2022; 12(1).
36. WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women: Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2002; 288(3): 321–333.
37. YEO SK e GUAN JL. Breast Cancer: Multiple Subtypes within a Tumor? *Trends in Cancer*, 2017; 3(11): 753–760.