



Relação da terapia de reposição hormonal da menopausa e câncer de mama

Relationship between menopausal hormone replacement therapy and breast cancer

Relación de la terapia de reemplazo hormonal menopáusica y el cáncer de mama

Isabelle Maria de Oliveira Gomes¹, Alana Abrantes Nogueira de Pontes¹, Lígia Cristina Lopes de Farias¹, Jamilly Veríssimo Meira Teixeira¹, Cátia Sueli de Souza Eufrazino Gondim¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar a relação entre câncer de mama (CM) e terapia hormonal da menopausa (THM), para melhor elucidação e manejo do tema, que, muitas vezes, é cercado por vieses. **Métodos:** Trata-se de uma Revisão Integrativa (RI) da literatura sobre a relação entre terapia de reposição hormonal da menopausa e câncer de mama. Realizou-se o levantamento bibliográfico nas bases de dados e bibliotecas virtuais: PubMed, SciELO, LILACS e BVS/Medline. Após cuidadosa análise e aplicação de critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 12 artigos científicos, que estão listados na presente revisão. **Resultados:** Consolida-se a informação de que, quanto maior o tempo de exposição à terapia hormonal da menopausa (THM), maior o risco de câncer de mama (CM). Inúmeras evidências apontam que estrogênio isolado não foi associado ao aumento do risco de CM. O estrogênio vaginal não se associa ao aumento de CM, e se usado em pacientes com CM, não aumenta mortalidade. Dados sobre incidência, mortalidade e sobrevida são conflitantes. **Considerações finais:** Destaca-se a importância da individualização de conduta e discussão informada com a paciente. Entretanto, estudos a longo prazo devem ser estimulados devido à grande relevância deste tema, que ainda é globalmente discutido.

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

ABSTRACT

Objective: To analyze the relationship between breast cancer (BC) and menopausal hormone therapy (MHT) to better elucidate and manage the topic, which is often surrounded by biases. **Methods:** This is an Integrative Review (IR) of the literature on the relationship between menopausal hormone replacement therapy and breast cancer. A bibliographic survey was carried out in the following databases and virtual libraries: PubMed, SciELO, LILACS and BVS/Medline. After careful analysis and application of inclusion and exclusion criteria, 12 scientific articles were selected and listed in this review. **Results:** The information that the longer the exposure to menopausal hormone therapy (MHT), the greater the risk of breast cancer (BC) was consolidated. Numerous pieces of evidence indicate that estrogen alone was not associated with an increased risk of BC. Vaginal estrogen is not associated with an increase in BC, and when used in patients with BC, it does not increase mortality. Data on incidence, mortality and survival are conflicting. **Final considerations:** The importance of individualized management and informed discussion with the patient is highlighted. However, long-term studies should be encouraged due to the great relevance of this topic, which is still being discussed globally.

Keywords: Breast cancer, Menopause, Hormone replacement therapy.

¹ Universidade Federal de Campina Grande, Campina Grande – PB.

RESUMEN

Objetivo: Analizar la relación entre el cáncer de mama (CM) y la terapia hormonal menopáusica (THM), para dilucidar y manejar mejor el tema, a menudo rodeado de sesgos. **Métodos:** Se trata de una revisión integrativa (RI) de la literatura sobre la relación entre la terapia de reemplazo hormonal menopáusica y el cáncer de mama. Se realizó un levantamiento bibliográfico en las siguientes bases de datos y bibliotecas virtuales: PubMed, SciELO, LILACS y BVS/Medline. Luego de un cuidadoso análisis y aplicación de criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 12 artículos científicos, los cuales se listan en esta revisión. **Resultados:** Se consolida la información de que a mayor tiempo de exposición a la terapia hormonal menopáusica (THM), mayor es el riesgo de cáncer de mama (CM). Numerosas evidencias indican que el estrógeno por sí solo no se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama. El estrógeno vaginal no está asociado con un aumento del cáncer de mama y, si se utiliza en pacientes con cáncer de mama, no aumenta la mortalidad. Los datos sobre incidencia, mortalidad y supervivencia son contradictorios. **Consideraciones finales:** Se destaca la importancia de la individualización de la conducta y la discusión informada con el paciente. Sin embargo, se deben fomentar los estudios a largo plazo debido a la gran relevancia de este tema, que aún se discute a nivel global.

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

INTRODUÇÃO

Menopausa é a suspensão permanente dos ciclos menstruais secundária à falência da atividade folicular ovariana. Considera-se uma mulher na menopausa após, pelo menos, 12 meses de amenorreia. A menopausa natural ocorre geralmente entre 45 e 55 anos de idade, sendo a maioria dos casos em torno dos 50 anos de idade. Estima-se que, nos próximos 25 anos, mais de 1 bilhão de mulheres ao redor do mundo atingirão a idade de 50 anos e aproximadamente 2 milhões delas atingirão a menopausa anualmente (BUSUND M, et al., 2024; HOSIO M, et al., 2024).

A menopausa está associada a uma diminuição acentuada na produção de estrogênio, levando à diminuição das concentrações séricas de estradiol e, o que pode gerar uma ampla gama de sintomas, como: fogachos (sintomas vasomotores), alterações geniturinárias, indisposição, déficit de memória, indisposição, pele ressecada, entre outros. A terapia hormonal da menopausa diminui substancialmente a frequência e a gravidade das ondas de calor, sendo o tratamento mais efetivo para estes sintomas (BUSUND M, et al., 2024; HOSIO M, et al., 2024).

A terapia de reposição hormonal da menopausa (THM) tem sido muito discutida, principalmente nos últimos anos, desde a publicação de estudo internacionalmente notáveis, como o HERS 1 e 2 e o *Women's Health Initiative* (WHI), em 2002. Nas décadas de 1980 e 1990, a THM era mais difundida, com alto percentual de prescrições. Porém, tais estudos foram considerados marcos divisores no que se refere à prescrição médica de THM, uma vez que o HERS 1 e 2 não mostrou diminuição do risco cardiovascular através da reposição, e o WHI mostrou aumento de risco de doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico, trombose venosa profunda e câncer de mama (PARDINI D, 2014).

Porém, sabe-se que a metodologia do WHI foi constituída por ensaios clínicos com perfil de pacientes já com IMC (índice de massa corporal) elevado, idade avançada, e com comorbidades associadas, como diabetes, tabagismo e história familiar positiva para doença cardiovascular (SILVA AL, et al., 2020). A partir daí, estudos subsequentes demonstraram que o risco absoluto de qualquer evento adverso (câncer de mama, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral ou tromboembolismo venoso) foi baixo, 19 eventos adicionais por ano por 10 mil mulheres em uso de THM *versus* placebo (OLIVEIRA GMM, et al., 2024).

Sabe-se que a indicação de TRH na menopausa tem como base a presença de sintomas climatéricos incapacitantes, sendo a principal esfera, o sintoma vasomotor. Além disso, idealmente, ela deve ser iniciada em mulheres com menos de 60 anos de idade, além de menos de 10 anos desde o início da menopausa. Somado a isso, não deve haver presença de contraindicações, que são: câncer estrogênio-dependente, doença hepática ativa, porfiria, migrânea com áurea, tromboembolismo, doença arterial coronariana, acidente vascular encefálico, muito alto risco cardiovascular e sangramento vaginal inexplicado (PARDINI D, 2014; CHLEBOWSKI RT, et al., 2020).

Este estudo avalia a relação entre câncer de mama e TRH, abrangendo as implicações da terapia na incidência do câncer de mama, na mortalidade e nos sintomas da menopausa. Além disso, busca-se comparar os tipos de terapias, tempo de uso, vias de administração e auxiliar na tomada de decisão quanto ao início da TRH (BUSUND M, et al., 2024; HOSIO M, et al., 2024).

Observa-se que, nos últimos anos, as diretrizes renomadas e estudos atualizados tem focado sempre na individualização e na avaliação do risco x benefício para cada paciente. Nesse sentido, o presente estudo tem como objetivo analisar a relação entre câncer de mama (CM) e terapia hormonal da menopausa (THM), para melhor elucidação e manejo do tema, que, muitas vezes, é cercado por vieses. (ANTOINE C, et al., 2016; OLIVEIRA GMM, et al., 2024).

MÉTODOS

Trata-se de uma Revisão Integrativa (RI) da literatura sobre a relação entre terapia de reposição hormonal da menopausa e câncer de mama. A RI representa um relevante método de Pesquisa Baseada em Evidências, cuja finalidade é a análise e sumarização das informações científicas já publicadas. Sendo assim, se torna possível identificar os pontos de fragilidade do conhecimento que precisam ser ajustados através da elaboração e publicação de novos estudos (MENDES KDS, et al., 2008; ZIMMERMMANN GS, et al., 2020).

Esta RI foi desenvolvida em seis etapas, sendo elas: definição da questão norteadora, delimitação dos critérios de inclusão e exclusão, coleta de dados dos artigos selecionados anteriormente, avaliação crítica dos artigos selecionados, discussão e interpretação dos resultados e apresentação da síntese elaborada (SOUZA MT, et al., 2010).

A questão norteadora definida para o presente estudo foi: "Qual a relação entre câncer de mama e terapia de reposição hormonal da menopausa?". Realizou-se o levantamento bibliográfico nas bases de dados e bibliotecas virtuais: PubMed, SciELO, LILACS e BVS/Medline.

Para compor a etapa de busca, foram utilizados Descritores em Ciências da Saúde (DeCs), utilizando os booleanos AND e OR. Sendo elas: hormone replacement therapy AND breast câncer; or menopause AND breast câncer; or menopause OR hormone replacement therapy AND breast câncer.

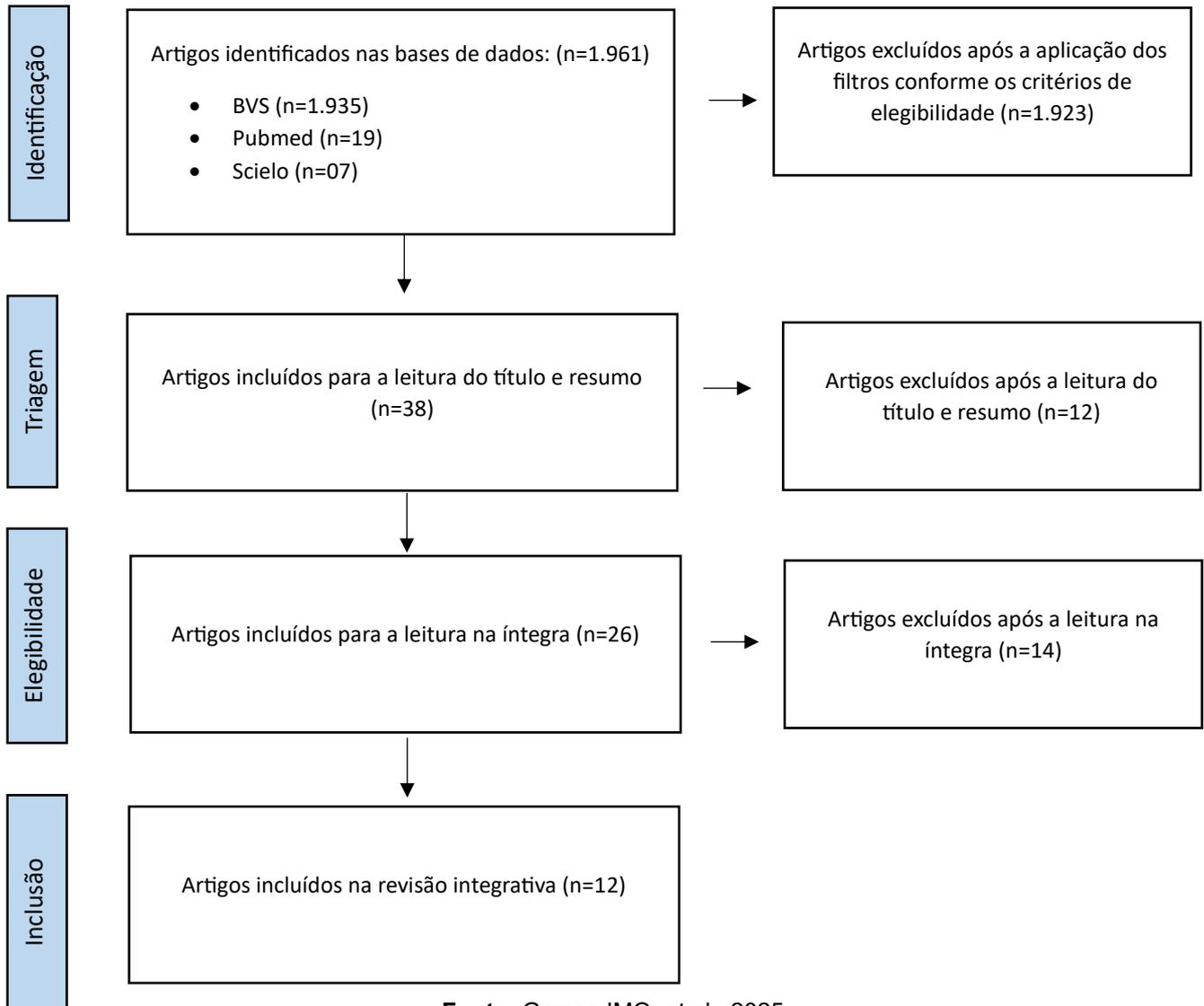
Como critérios de inclusão, foram incluídos estudos publicados nos últimos 09 anos, nos idiomas inglês, português e espanhol, excluindo-se teses, monografias, dissertações, artigos duplicados, artigos de revisão narrativa e integrativa, materiais não disponíveis na íntegra ou com fuga ao tema, além de recursos não científicos. Posteriormente à busca, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos, sendo que alguns estudos já foram excluídos nesse momento por não atenderem aos critérios estabelecidos previamente. Todos os estudos enquadrados nos critérios de inclusão foram lidos na íntegra para seleção daqueles de maior relevância para a temática em questão e estão classificados de acordo com fluxograma do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis: The PRISMA Statement.

RESULTADOS

Do total de 1.961 artigos identificados com a busca dos descritores, 1.935 foram encontrados na BVS, 19 no Pubmed e 07 no SciELO. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade mediante a ferramenta de filtros próprios das bases de dados, foram excluídas automaticamente 1.923 artigos.

A seguir, foi realizada a leitura do título e resumo das 38 pesquisas remanescentes, descartando-se 12 pelo fato de não se enquadrarem nos objetivos desta pesquisa. Após a leitura completa dos 26 trabalhos que permaneceram, excluíram-se mais 15 por terem sido julgados como desinteressantes pelos autores para a construção deste estudo. Por diversos fatores, os de maior preponderância foram a falta de significância estatística e relevância científica. Sendo assim, a presente revisão foi composta de 11 artigos.

Figura 1 – Critérios de inclusão e exclusão classificados de acordo com o fluxograma PRISMA.



Fonte: Gomes IMO, et al., 2025.

Quadro 1 – Representação dos artigos incluídos no estudo.

Base de Dados/ Ano de publicação	Autoria	Desenho	Título	Conclusão/Desfecho
BVS/ 2024	Busund et al.	Coorte prospectivo	Terapia hormonal da menopausa e incidência, mortalidade e sobrevivência de subtipos de câncer de mama: um estudo de coorte prospectivo.	O uso de TH aumenta o risco de câncer de mama incidente e fatal, mas não diminui a sobrevida global entre pacientes com câncer de mama. Mais pesquisas são necessárias.
BVS/ 2024	Hosio et al.	Coorte	Associação entre sobrevivência de pacientes com câncer de mama e terapia hormonal prévia na menopausa em mulheres com diabetes tipo 2	A mortalidade por câncer de mama pareceu ser menor entre usuárias de Terapia hormonal da menopausa (THM) sistêmica em comparação com não usuárias de THM. A mortalidade por doenças cardiovasculares e por outras causas de morte foi menor entre usuárias de THM sistêmica, respectivamente. Em conclusão, o uso sistêmico de THM pré-diagnóstico está associado à redução de câncer de mama, morte cardiovascular e outras causas de mortalidade em mulheres com diabetes tipo 2.
BVS/ 2024	Chlebowski et al.	Metanálise	Ensaio clínico randomizados sobre incidência de câncer de mama e estrogênio isolado: uma metanálise	A totalidade das evidências de ensaios clínicos randomizados apoia a conclusão de que o uso isolado de estrogênio reduz significativamente a incidência de câncer de mama.
BVS/ 2024	Yuk JS.	Coorte	Relação entre terapia hormonal na menopausa e câncer de mama: um estudo de coorte populacional nacional	A terapia de hormonal da menopausa (THM) foi associada ao aumento do risco de câncer de mama, mas não todas as THMs. Terapias combinadas específicas foram associadas a maior risco, enquanto estrogênio sozinho e tibolona não foram.
BVS/ 2023	McVicker L et al.	Coorte	Uso de terapia com estrogênio vaginal e sobrevivência em mulheres com câncer de mama	Os resultados deste estudo não mostraram evidências de aumento da mortalidade precoce específica para câncer de mama em pacientes que usaram terapia de estrogênio vaginal em comparação com pacientes que não usaram TRH. Esta descoberta apoia as diretrizes que sugerem que a terapia de estrogênio vaginal pode ser considerada em pacientes com câncer de mama e sintomas geniturinários.
Medline / 2016	Antoine et al.	Ensaio clínico randomizado	Uso de terapia hormonal na menopausa em relação à incidência de câncer de mama em 11 países europeus	Relação com a incidência de CM evidenciada apenas para a tibolona. O papel dos fatores de confusão precisa ser esclarecido.
Medline/ The Lancet / 2019	Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer et al.	Metanálise	Tipo e momento da terapia hormonal da menopausa e risco de câncer de mama: meta-análise de participantes individuais da evidência epidemiológica mundial.	5 anos de TH, começando aos 50 anos, pode aumentar a incidência de CM para 1/50 usuárias de TH combinada contínua, 1/70 usuárias de TH cíclica e 1/200 usuárias de estrogênio sozinho.

Pubmed / 2017	Yu et al.	Metanálise e revisão sistemática de estudos observacionais	Terapia de reposição hormonal e sobrevivência ao câncer de mama: uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais	O efeito médio do uso de TH não é prejudicial para a sobrevida ao câncer de mama com base nos resultados de estudos observacionais.
Medline/2018	Azam et al.	Estudo de Coorte	Terapia de reposição hormonal, densidade mamográfica e risco de câncer de mama: um estudo de Coorte.	Associação positiva entre TH combinada e CM, com 10% de mediação por densidade mamográfica.
Medline/JAMA/ 2020	Chlebowski et al.	Acompanhamento de longo prazo de estudos clínicos randomizados	Associação da terapia hormonal da menopausa com a incidência e mortalidade do câncer de mama durante o acompanhamento de longo prazo dos ensaios clínicos randomizados da Women's Health Initiative.	O estrogênio sozinho foi associado à menor incidência e mortalidade por Câncer de mama, enquanto estrogênio+ medroxiprogesterona foi associado ao maior risco de câncer de mama sem diferença significativa na mortalidade.
BVS/2023	Fernandes et al.	Ensaio clínico randomizado	Laser de CO ₂ , radiofrequência e promestrieno no tratamento da síndrome geniturinária da menopausa em sobreviventes de câncer de mama: avaliação histomorfométrica do vestíbulo vulvar	Laser, radiofrequência e promestrieno proporcionaram melhoras comparáveis e significativas dos sintomas entre mulheres com câncer de mama recebendo terapia adjuvante. Esses tratamentos não causaram danos estruturais ao tecido ou outras complicações clínicas.
BVS/ Medline/ 2024	Stoer et al.	Estudo de coorte	Terapia de reposição hormonal na menopausa e risco de câncer de mama: um estudo de coorte populacional de 1,3 milhões de mulheres na Noruega.	O estrogênio oral combinado com progesterona foi associado ao maior risco de câncer de mama (CM), assim como a TH transdérmica. O estradiol vaginal não foi associado ao risco de CM. O uso de TH foi mais fortemente associado ao câncer luminal do que a outros subtipos moleculares. As associações variaram de acordo com o tipo de TH, medicamentos individuais, subtipo molecular, modo de detecção e IMC.

Fonte: Gomes IMO, et al., 2025.

DISCUSSÃO

Tempo de exposição da TRH

A análise dos estudos desta revisão indica que a THM deve ser administrada precocemente, em um grupo alvo entre 50 e 59 anos de idade. Nessa população a THM pode conferir proteção cardiovascular. Já se iniciada em idade avançada, após 10 anos sem estrógeno endógeno, pode ser prejudicial. (HILL DA, et al., 2016).

A duração da THM é um dos temas mais controversos e os dados atuais são inconsistentes para definir quando interromper a hormonioterapia. De forma geral, um maior tempo de exposição à THM leva a um maior risco de câncer de mama. Porém, para a reposição com estrógeno isolado, existe maior flexibilidade quanto ao tempo de uso (PARDINI D, 2014).

A decisão de manter a reposição deve ser individualizada, e deve ser tomada em discussão informada com a paciente sobre riscos x benefícios, além de ser baseada na intensidade dos sintomas e monitorizada. Ela deve, portanto, ser mantida enquanto os benefícios forem superiores aos riscos, e sempre sob supervisão médica (HILL DA, et al., 2016; PARDINI D, 2014).

Estrogênio isolado

Em levantamento feito nesta RI, sabe-se que a terapia combinada de estrogênio + progesterona aumenta o risco de câncer de mama quando usada por mais de 3 a 5 anos (SILVA AL, et al., 2020; HILL DA, et al., 2016). Sabe-se que a progesterona deve ser prescrita em conjunto com o estrogênio em casos de pacientes com útero para proteção endometrial. Porém, a relação da associação da progesterona com o câncer de mama vem sendo cada vez mais elucidada (PARDINI D, 2014; GROUP C, 2019).

Observou-se que a partir de 5 anos de terapia hormonal (TH), iniciando aos 50 anos de idade, pode aumentar a incidência de câncer de mama para 1/50 usuárias de TH combinada contínua, 1/70 usuárias de TH cíclica e 1/200 usuárias de estrogênio sozinho. Assim, a adição de um progestagênio diário aumenta o risco de câncer de mama de uma em 200 usuárias para uma em 50 usuárias (GROUP C, 2019).

Existem divergências sobre o regime a longo prazo, em que pesquisas também abordam a diminuição do risco após a interrupção. Atualmente, a progesterona micronizada e seu isômero, diidrogesterona, são focos de atenção, pois parecem não aumentar significativamente a tendência neoplásica em uso de curto prazo, quando equiparado aos outros regimes combinados, sendo, portanto, opções mais seguras (GROUP C, 2019; PARDINI D, 2014; ANTOINE C, et al., 2016).

Em outro estudo de extrema relevância, presente nesta revisão integrativa, observou-se que, no acompanhamento de 2 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo envolvendo 27.347 mulheres na pós-menopausa, o uso randomizado prévio de estrogênio, comparado ao placebo, entre mulheres com histerectomia prévia, foi associado a menor risco de câncer de mama. Já o grupo que usou estrogênio mais progesterona apresentou maior risco de câncer de mama, sem diferença significativa para mortalidade por câncer de mama (CHLEBOWSKI R, et al., 2020).

Outra coorte de destaque incluiu mulheres na pós-menopausa com mais de 40 anos, do Banco de Dados Nacional de Seguros de Saúde da Coreia do Sul (2011-2014), que usaram terapia hormonal (TH) por mais de 6 meses (grupo TH) ou nunca usaram TH (grupo sem TH). Ambos os grupos foram acompanhados até 2020. Os grupos sem TH e TH foram compostos por 153.736 mulheres cada. A conclusão do estudo foi que terapias combinadas específicas (estradiol + drospironona, estradiol + didrogesterona, estradiol + noretisterona, valerato de estradiol + ciproterona) foram associadas a um risco aumentado de câncer de mama. Porém, o estrogênio isolado e a tibolona não foram associados a aumento deste risco (YUK JS, 2024).

Além disso, destaca-se a importância de um estudo, que corresponde a uma metanálise publicada em 2024, e avalia ensaios clínicos randomizados sobre a incidência de câncer de mama e o uso de estrógeno isolado. Foram analisados 10 ensaios clínicos randomizados, com 14.282 participantes, sendo 591 casos de câncer de mama. Nesse estudo, a totalidade das evidências apoia a conclusão de que o uso isolado de estrogênio reduz significativamente a incidência de câncer de mama (CHLEBOWSKI RT, et al., 2024).

Estrogênio vaginal

Muitas mulheres na menopausa apresentam sintomas da síndrome geniturinária, como coceira vaginal, atrofia do epitélio vaginal, redução da lubrificação, ardência, dor durante a atividade sexual, urgência e incontinência urinária. A terapia com estrogênio vaginal é um tratamento eficaz para a síndrome geniturinária. Nesse contexto, essa revisão levanta dados sobre o risco de desenvolver câncer de mama após uso de estrogênio vaginal, e sobre as consequências desse uso até mesmo em mulheres já com o diagnóstico de câncer de mama (MCVICKER L, et al., 2023).

Em levantamento dos estudos aqui relacionados, observou-se que, em mulheres sobreviventes do câncer de mama, com síndrome geniturinária da menopausa e em terapia adjuvante, algumas estratégias proporcionam melhora dos sintomas, de formas comparáveis entre si, sendo elas: laser, radiofrequência e promestrieno (estrógeno vaginal). Esses tratamentos não causaram danos estruturais ao tecido ou outras complicações clínicas. Esse dado ressalta a eficácia e baixo perfil de complicações do estrógeno vaginal, mesmo em mulheres com passado de câncer de mama (FERNANDES MF, et al., 2023; CHLEBOWSKI R, et al., 2020).

Outro estudo relevante, realizado na Noruega, mostrou que o risco de câncer de mama foi maior entre as usuárias de estradiol oral, com aumentos de risco variando de 23% com menos de 1 ano de uso a um aumento de aproximadamente 250% com ≥ 5 anos de uso. Mulheres que usam tibolona, ou estradiol oral ou transdérmico, também apresentaram maior risco de câncer de mama, enquanto nenhuma associação foi observada entre as usuárias de estrogênio vaginal. Esta informação ressalta mais uma vez o perfil de segurança da medicação, provavelmente relacionado à baixa absorção sistêmica (STOER NC, et al., 2024; AZAM S, et al., 2018).

Um outro estudo de coorte de grande relevância incluiu 49.237 mulheres com câncer de mama (entre 40 e 79 anos de idade) e 5.795 mortes específicas por câncer de mama. Cinco por cento das pacientes com câncer de mama utilizaram terapia vaginal com estrogênio após o diagnóstico de câncer de mama. Em usuárias de terapia vaginal com estrogênio, em comparação com não usuárias de terapia de reposição hormonal (TRH), não houve evidência de maior risco de mortalidade específica por câncer de mama no modelo combinado totalmente ajustado. Portanto, os resultados deste estudo não mostraram evidências de aumento da mortalidade precoce específica para câncer de mama em pacientes que utilizaram terapia com estrogênio vaginal em comparação com pacientes que não utilizaram TRH. Este achado é tranquilizador para os médicos que prescrevem TRH em pacientes com câncer de mama e sintomas geniturinários, e corroborar as diretrizes que sugerem que este uso é seguro. Este estudo é de grande importância para a comunidade médica internacional, e tem inúmeros pontos fortes, como as grandes coortes populacionais com até 20 anos de acompanhamento, com registros de prescrição ou dispensação vinculados, que eliminaram o viés de memória e capturaram todas as prescrições de TRH (MCVICKER L, et al., 2023).

Incidência, mortalidade e sobrevida

Ao contrário da relação entre incidência de câncer de mama e THM, as evidências sobre o impacto da THM na mortalidade e sobrevida no câncer de mama são conflitantes. A sobrevida mede a letalidade entre mulheres diagnosticadas com câncer de mama. Já a mortalidade, mede a incidência de mortes por câncer de mama em mulheres inicialmente saudáveis. Portanto, a sobrevida mede especificamente a letalidade e avalia com mais precisão o impacto da THM pré-diagnóstica nas vias de desenvolvimento da carcinogênese que podem influenciar a agressividade do tumor (BUSUND M, et al., 2024; HOSIO M, et al., 2024).

Neste sentido, os dados mais robustos desta revisão se encontram em um estudo coorte prospectivo, que analisou 160.881 mulheres. Apesar das associações positivas entre o uso de THM e a incidência e mortalidade por câncer de mama, a sobrevida global não foi diminuída entre pacientes com câncer de mama que eram usuárias de TH pré-diagnóstico (BUSUND M, et al., 2024; HOSIO M, et al., 2024).

Sabe-se que THM está associada a pequeno aumento do risco de câncer de mama incidente e fatal. No entanto, a relação entre THM e sobrevivência com este câncer é mais complexa. Embora o uso de THM pré-diagnóstico não tenha sido associado ao aumento da sobrevivência geral ao câncer de mama, foi associado

ao aumento da sobrevivência entre pacientes com câncer de mama no subtipo triplo negativo (TNBC). Isso mostra o quanto esta relação é complexa, e que pode, inclusive, estar ligada a presença de vieses como a condição socioeconômica, que possibilita uma detecção mais precoce da doença, com melhores oportunidades de tratamento (BUSUND M, et al.,2024; HOSIO M, et al.,2024).

Outra coorte relevante, avaliou, através de banco de dados finlandês, a associação entre a sobrevivência de pacientes com câncer de mama e THM prévia em mulheres com diabetes tipo 2 (DM2). O trabalho apresentou n=3.189 mulheres com DM2 diagnosticadas com câncer de mama entre 2000 e 2011. O resultado deste estudo apontou que a mortalidade por câncer de mama pareceu ser menor entre as usuárias de THM sistêmica em comparação com as não usuárias (BUSUND M, et al.,2024; HOSIO M, et al.,2024).

Porém, esse trabalho apresentou alguns vieses: os dados estavam disponíveis apenas nos registros de bancos de dados, que careciam de informações sobre fatores prognósticos tradicionais do câncer de mama, como status do receptor hormonal e tamanho do tumor. Além disso, dados sobre o status socioeconômico não estavam disponíveis. Outro viés importante foi o fato de que a terapia de reposição hormonal (TRH) tópica pode ser comprada sem receita médica e, portanto, pode não ser anotada no Registro de Prescrição, o que possibilita a obtenção de resultados afetados (BUSUND M, et al.,2024; HOSIO M, et al.,2024).

Além disso, sabe-se que o viés do usuário saudável está presente em todos os estudos observacionais sobre TRH. Usuários de TRH tender a ser mais saudáveis que não usuários, fazendo com que a TRH pareça mais benéfica e eficaz. É bem conhecido que mulheres com níveis educacionais e socioeconômicos mais altos tem maior probabilidade de diagnóstico precoce de câncer de mama. Dessa forma, o diagnóstico precoce do câncer de mama pode ter um significado mais impactante para a sobrevivência do que um efeito biológico da TRH. Contata-se então, que mais pesquisas sobre este tópico são necessárias (BUSUND M, et al.,2024; HOSIO M, et al.,2024).

Individualização

Um ponto de grande destaque levantado após análise destes artigos se refere à individualização da terapia hormonal. Sabe-se que existem indicações e contraindicações formais dentro da literatura médica, porém deve-se lembrar que diretrizes são elaboradas com intuito de guiar a decisão médica, e não de engessar condutas, uma vez que tratar uma paciente envolve lidar com um grande conjunto de variáveis, contextos e aspectos, muitas vezes, subjetivos (BELARDO MA, et al., 2023; YU X et al.,2017).

É imprescindível explicar a cada mulher, em particular, os riscos e benefícios com base nas evidências bibliográficas e nos interesses e expectativas individuais. Por fim, com a informação adequada, a decisão será sempre individualizada e feita em consenso com a paciente (BELARDO MA, et al., 2023; PARDINI D, 2014).

Além disso, fatores endócrinos, ambientais, pessoais e contraindicações também devem ser considerados na decisão clínica. Portanto, informar e analisar, junto a paciente e com individualização de conduta, as desvantagens e os benefícios que a TRH oferecerá à mulher é essencial para indicar a propedêutica mais segura e evitar desfechos negativos (OLIVEIRA GNM, et al., 2024).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta revisão pode se considerar que um maior tempo de exposição à TRH está relacionado a um maior risco de câncer de mama. Além disso, fica evidente que estrógeno isolado não foi associado a aumento do risco de câncer de mama, com algumas evidências apontando que seu uso pode, inclusive, reduzir a incidência deste câncer. O estrogênio vaginal não foi associado ao aumento do risco de câncer de mama, e quando utilizado em mulheres já com câncer de mama e síndrome geniturinária, não mostrou aumento de mortalidade precoce específica por este câncer. Já no que se refere a incidência, mortalidade e sobrevivência de pacientes com câncer de mama e TRH prévia, as evidências existentes são conflitantes, os estudos apresentam vieses relevantes e é um tema que carece de mais estudos. Ainda, ressalta-se a importância da individualização de condutas, que devem ser tomadas em decisão compartilhada com a paciente, sempre pesando risco x benefício. Por fim, a TRH é um tema globalmente discutido e em constante atualização, por isso incentiva-se mais pesquisas, estudos e publicações nesta área.

REFERÊNCIAS

1. ANTOINE C, et al. Menopausal hormone therapy use in relation to breast câncer incidence in 11 European countries. *Maturitas* [Internet]. 2016;84:81–8.
2. AZAM S, et al. Hormone replacement therapy, mammographic density, and breast cancer risk: a cohort study. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2018;29(6):495–505.
3. BELARDO MA, GALARZA ML. Menopausia quirúrgica en pacientes con mutación BRCA, el papel de la terapia hormonal. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires.* 2023;43(3):128-133
4. BYRNE C, et al. Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst.*2017;109(9):1–7.
5. BUSUND M, et al. Terapia hormonal na menopausa e incidência, mortalidade e sobrevivência de subtipos de câncer de mama: um estudo de coorte prospectivo. *Breast Cancer Res* 26, 151 (2024).
6. 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 - J Am Med Assoc.* 2020;324(4):369–80.
7. CHLEBOWSKI RT, et al. Ensaios clínicos randomizados de incidência de câncer de mama e estrogênio isolado: uma meta-análise. *Breast Cancer Res Treat* 206 , 177–184 (2024).
8. FERNANDES MF, et al. Laser de CO 2 , radiofrequência e promestrieno no tratamento da síndrome geniturinária da menopausa em sobreviventes de câncer de mama: avaliação histomorfométrica do vestibulo vulvar. *Menopausa* 30(12):p 1213-1220, dezembro de 2023.
9. GROUP C, Cancer B. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant metaanalysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* [Internet]. 2019;394(10204):1159–68.
10. HILL A, CRIDER M. Hormone Therapy and Other Treatments for Symptoms of Menopause. University of Central Florida College of Medicine, Orlando, Florida SUSAN R. HILL, MD, Orlando, Florida,2016
11. HOSIO M, et al. A associação da sobrevivência de pacientes com câncer de mama e terapia hormonal menopausal prévia em mulheres com diabetes tipo 2. *Sci Rep* 14 , 16478 (2024).
12. JONES ME, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer: What is the true size of the increased risk? *Br J Cancer.* 2016;115(5):607–15.
13. LASSERRE A, FOURNIER A. Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers. *Gynecol Obstet Fertil.* 2016;44(7–8):424–7.
14. LIU JY, et al. The risk of breast cancer in women using menopausal hormone replacement therapy in Taiwan. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(5).
15. MANICA J, et al. Efeitos das terapias na menopausa: uma revisão narrativa da literatura, São Paulo, Brasil. *J Health Biol Sci.* 2018 Jan-Mar; 7(1):82-88.
16. MCVICKER L, et al. Vaginal Estrogen Therapy Use and Survival in Females With Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2024 Jan 1;10(1):103-108.PMID: 37917089; PMCID: PMC10623297.
17. MENDES KDS, et al. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto contexto – enfermagem*, 2008; 17(4): 758-64
18. OLIVEIRA GMM, et al. Diretriz Brasileira sobre a Saúde Cardiovascular no Climatério e na Menopausa – 2024. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2024;121(7):e20240478.
19. PARDINI D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2014Mar;58(2):172–81.
20. ROZENBERG S, et al. Postmenopausal hormone therapy: risks and benefits. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9,216-27.
21. SILVA AL, et al. Terapia hormonal após cirurgia redutora de risco em pacientes com mutação BRCA1/BRCA2: avaliação de potenciais benefícios e segurança. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2020Ago;66(8):1134–8.
22. SOUZA MT, et al. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einsten Journal*, 2010; 8(1): 102-6.
23. STOER NC, et al. Terapia hormonal da menopausa e risco de câncer de mama: um estudo de coorte de base populacional de 1,3 milhões de mulheres na Noruega. *Br J Cancer* 131 , 126–137 (2024).
24. STUENKEL CA, et al. Treatment of symptoms of the menopause: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):3975–4011.
25. YU X, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer.* 2017;24(5):643–57.
26. YUK JS. Relação entre terapia hormonal na menopausa e câncer de mama: um estudo de coorte populacional nacional. *International Journey of Gynecology and Obstetrics.* Vol 166.2024.
27. ZIMMERMANN GS, et al. Aplicação da metodologia Lean Seis Sigma nos cenários de assistência à saúde: revisão integrativa. *Revista Brasileira de Enfermagem*, 2020; 73(Suppl 5): e20190861.