
Hormone Replacement Therapy and the incidence and prevalence of breast cancer: an integrative review

Terapia de Reposição Hormonal e a incidência e prevalência de câncer de mama: uma revisão integrativa

Received: 23-03-2024 | Accepted: 25-04-2024 | Published: 01-05-2024

Amanda Paiva Feitosa

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6933-8910>
Universidade de Marília (Unimar), São Paulo, Brasil
E-mail: amanda.feitosaa11@gmail.com

Lívia Travessa Chambó

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-8450-4387>
Universidade de Marília (Unimar), São Paulo, Brasil
E-mail: livia.chambo@gmail.com

Marcela Pinheiro da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1540-0584>
Universidade de Marília (Unimar), São Paulo, Brasil
E-mail: marcelapinheirodasilva70@gmail.com

Mariana Maldonado Tasso

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8629-2393>
Universidade de Marília (Unimar), São Paulo, Brasil
E-mail: marianamaldonadotasso@gmail.com

Maria Fernanda Silveira Bueno Abib

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1546-8454>
Universidade de Marília (Unimar), São Paulo, Brasil
E-mail: fefeabib@gmail.com

Paula Farinasso Biagi Masi

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5660-7645>
Universidade de Marília (Unimar), São Paulo, Brasil
E-mail: paula.farinasso@outlook.com

Sofia Vessoni Teruel

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-2525-0167>
Universidade de Marília (Unimar), São Paulo, Brasil
E-mail: sofia vessoni@gmail.com

Vitoria Brantes Lopes Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1323-102X>
Universidade de Marília (Unimar), São Paulo, Brasil
E-mail: vitoriablo777@gmail.com

Eduardo Federighi Baisi Chagas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6901-9082>
Universidade de Marília (Unimar), São Paulo, Brasil
E-mail: efbchagas@unimar.br

Heloísa Helou Doca

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1067-7846>
Universidade de Marília (Unimar), São Paulo, Brasil
E-mail: heloisahelou@hotmail.com

ABSTRACT

The objective of this study was to carry out an integrative review an integrative review to analyze the incidence and prevalence of breast cancer after hormone replacement therapy. This integrative review followed several steps, including identifying the topic, structuring the research question using the PICO strategy, defining inclusion criteria, selecting articles, evaluating and analyzing selected studies, interpreting the results and presenting the review. The use of hormone replacement therapy (HRT) is linked to a significantly increased risk of breast cancer, especially with combination therapy. The risk increases with time of use and persists after discontinuation. Although some studies have found a significant risk, estrogen-only therapy carries a lower risk, particularly for long-term use. Hormone replacement therapy, especially the combined formulation of estrogen and progestogen, is associated with a significant increase in the risk of breast cancer, persisting after discontinuation. The estrogen-only formulation has a lower risk. The duration of HRT and body mass index (BMI) also influence the risk.

Keywords: Breast neoplasms; Menopause; Hormone replacement therapy.

RESUMO

O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão integrativa para analisar a incidência e prevalência do câncer de mama após a terapia de reposição hormonal. Esta revisão integrativa seguiu várias etapas, incluindo identificação do tema, estruturação da pergunta de pesquisa usando a estratégia PICO, definição de critérios de inclusão, seleção de artigos, avaliação e análise dos estudos selecionados, interpretação dos resultados e apresentação da revisão. O uso da terapia de reposição hormonal (TRH) está relacionado a um aumento significativo do risco de câncer de mama, especialmente com a terapia combinada. O risco aumenta com o tempo de uso e persiste após a interrupção. Embora alguns estudos tenham encontrado um risco significativo, a terapia apenas com estrogênio apresenta um risco menor, principalmente para uso prolongado. A terapia de reposição hormonal, sobretudo a formulação combinada de estrogênio e progestagênio, está associada a um aumento significativo do risco de câncer de mama, persistindo após a interrupção. A formulação apenas de estrogênio tem um risco menor. A duração da TRH e o índice de massa corporal (IMC) também influenciam o risco.

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

INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), define-se climatério como a transição entre o período reprodutivo e o não reprodutivo da vida da mulher. A menopausa, por sua vez, corresponde ao último ciclo menstrual, ocorrendo entre os 45 e 55 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). No período transitório ocorre o esgotamento dos folículos ovarianos e deficiência estrogênica progressiva, ao passo que, na menopausa, estabelece-se a falência ovariana e novas condições fisiológicas são manifestadas (GALE GROUP. et al., 2018). Trata-se de fenômenos naturais da vida reprodutiva feminina e não de um processo patológico, por isso, os sintomas relacionados são expressos em intensidades variadas, não necessitando, em muitos casos, de intervenção farmacológica (BRASIL, 2008).

Anualmente, cerca de 25 milhões de mulheres passam pelo período da menopausa. Para mais, estima-se que, em 2030, a população mundial de mulheres na menopausa e pós-menopausa aumente para 1,2 bilhão, com 47 milhões de novos casos por ano (MANICA; BELLAVER; ZANCANARO, 2018). Assim, com o aumento progressivo da expectativa de vida, um terço da vida feminina passou a se desenvolver em período de menopausa, o que implica na necessidade de atenção ao bem-estar dessa grande parcela da população (CENTRO PROVINCIAL DE INFORMACIÓN DE CIENCIAS MÉDICAS (CUBA); NÁPOLES MÉNDEZ, 2014). Ou seja, a importância da saúde da mulher e da qualidade de vida após a menopausa é cada vez maior (LEE et al., 2020).

Nesse sentido, o climatério e a menopausa geram impactos na vida feminina, uma vez que envolvem alterações emocionais, físicas, biológicas e psicossociais, repercutindo na qualidade de vida da mulher (UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. FACULTAD DE MEDICINA. et al., 2012). Tais alterações podem manifestar-se clinicamente através de sintomas como dores de cabeça, dificuldades para dormir, alterações de humor, perturbações vasomotoras, como ondas de calor e suores noturnos, alterações genitais, como secura vaginal e dispareunia, e distúrbios psicológicos, como ansiedade, dificuldades de concentração, irritação e esquecimentos (ABEDZADEH KALARHOUDI et al., 2011). É válido ressaltar que os sintomas vasomotores são frequentemente considerados os mais incômodos da menopausa e a razão mais comum pela qual as mulheres procuram atendimento médico nesse período (KAUNITZ; MANSON, 2015).

Para alívio desses sintomas, constatou-se uma tendência de recomendação médica de Terapia de Reposição Hormonal (TRH) (PEDRO et al., 2002). Alguns métodos combinam os hormônios estrogênio e progesterona, enquanto outros usam somente estrogênio (PFIZER, 2019). Contudo, apesar de seus benefícios, a segurança a respeito do uso de TRH passou a ser questionada a partir dos resultados dos ensaios clínicos randomizados publicados pelo Women's Health Initiative (WHI), entre os anos de 2002 e 2005, os quais demonstraram riscos do uso de TRH, especialmente a terapia combinada de estrogênio e progestagênios, no aumento da incidência do câncer de mama (MARTINS et al., 2021). Por esse motivo, a utilização de TRH apresentou forte oscilação, diminuindo drasticamente na década de 2000, após a publicação do WHI (TAYLOR; MANSON, 2011).

Dessa forma, os resultados do WHI fomentaram uma necessidade de revisão da assistência à mulher no climatério, que passou a ter como eixo norteador a qualidade de

vida (DE LORENZI, 2008). Tornou-se consenso, portanto, a importância da avaliação dos possíveis riscos e benefícios da Terapia de Reposição Hormonal baseada no quadro clínico apresentado individualmente por cada mulher (FREITAS; BARBOSA, 2015). Por isso, os profissionais de saúde que cuidam de mulheres na menopausa devem compreender os conceitos básicos de risco relativo e risco absoluto para comunicar à paciente os benefícios e riscos potenciais da hormonioterapia (FAUBION et al., 2022). Ainda não está completamente elucidado se o aumento do risco de câncer de mama com o uso de TRH é observado em todas as mulheres, visto que, em algumas, benefícios consideráveis são testemunhados (HOU et al., 2013).

Assim, o presente estudo tem o objetivo de realizar uma revisão integrativa a respeito da relação entre o uso de Terapia de Reposição Hormonal e a incidência e prevalência do câncer de mama.

MATERIAL E MÉTODO

Desenho do Estudo e Pergunta de Pesquisa

Trata-se de uma revisão integrativa, que seguiu as seguintes etapas: identificação do tema e estruturação da pergunta de pesquisa; definição dos critérios de inclusão; seleção dos artigos nas bases de dados científicos; avaliação e análise dos estudos selecionados; interpretação dos resultados e apresentação da revisão integrativa.

Para estruturação da pergunta de pesquisa foi utilizada a estratégia PICO (acrônimo para population, intervention, comparison e outcomes) apresentada no quadro 1, que levou a construção da seguinte pergunta norteadora: “Qual a relação entre o uso de terapia de reposição hormonal e a incidência e prevalência do câncer de mama?”

Quadro 1: Definição dos termos para estruturação da pergunta de pesquisa pelo acrônimo PICO.

P - População	Mulheres em fase de climatério, menopausa e pós-menopausa
I - Intervenção/ exposição	Uso de terapia de reposição hormonal
C- Comparador	Mulheres que não fazem uso de terapia de reposição hormonal
O – Outcome (desfecho)	Incidência e prevalência de câncer de mama

Estratégia de Busca

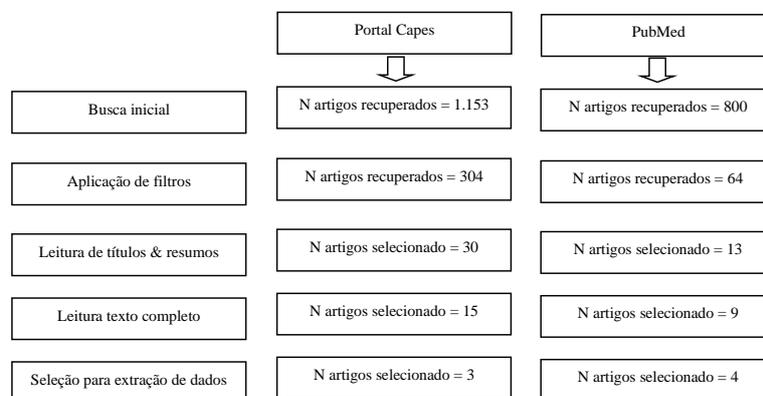
Inicialmente, foi realizada consulta aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH), para conhecimento dos descritores universais, como também a identificação dos sinônimos e ou termos alternativos relevantes, sendo selecionados os seguintes descritores: “câncer de mama” / “breast neoplasms”; “menopausa” / “menopause”; “terapia de reposição hormonal” / “hormone replacement therapy”.

Após a seleção dos termos de busca, foi construída a seguinte estratégia de busca utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR”: (“breast neoplasms”) “AND” (“menopause”) “AND” (“hormone replacement therapy”).

Para busca, foram consideradas as bases de dados do PubMed e Portal Capes. Na base de dados do PubMed foram aplicados os seguintes filtros: “2010-2023”; “Idade 45+”; “full text”; “inglês e português”. Na base de dados do Portal Capes foram aplicados os seguintes filtros: “periódicos revisados por pares”; “anos 2010-2023”; “inglês e português”; “NO post menopause”; “NO post menopause women”.

O fluxograma do processo de aplicação da estratégia de busca e seleção dos artigos está apresentado na figura 1.

Figura 1: Fluxograma da aplicação da estratégia de busca e processo de seleção.



Crítérios de Seleção

Dentre os artigos encontrados, foram utilizados como critérios de inclusão desenhos de estudo do tipo observacionais e intervencionais e foram excluídos estudos que correspondessem a revisões de literatura, relatos de caso, duplicatas presentes entre as bases de dados, artigos que não apresentassem sua versão completa disponível gratuitamente e artigos que não se relacionassem com o tema.

Em relação à população dos estudos, foram consideradas mulheres em período de climatério, menopausa e pós-menopausa. Foram consideradas as seguintes definições estabelecidas pelo Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2008):

- Climatério: transição fisiológica entre o período reprodutivo para o não reprodutivo da vida da mulher;
- Menopausa: último ciclo menstrual, ocorrendo geralmente entre 48 e 50 anos;
- Pós-menopausa: período que sucede a menopausa, confirmada após 12 meses sem menstruação.

Após o levantamento dos artigos pela estratégia de busca inicial, o processo de seleção foi realizado por 5 avaliadores independentes, em duas fases. Na primeira fase foi realizada a seleção dos artigos pela leitura dos títulos e resumos. Na segunda fase foi realizada a seleção dos artigos após a leitura dos textos completos para extração dos dados.

Extração de Dados e Apresentação dos Resultados

Para extração dos dados foram consideradas informações sobre: autor (es); características da amostra; desenho do estudo; característica da intervenção ou fator de exposição; característica do comparador ou controle; e; dados estatísticos para o desfecho de interesse para cada grupo intervenção/ exposição e comparador/controle.

Para as características da amostra foram considerados dados de idade e classificação entre climatério, menopausa ou pós-menopausa. Para estudos observacionais (exposição) e intervencionais (intervenção), foram obtidos dados de tempo de uso de terapia de reposição hormonal e tipo de terapia utilizada (terapia combinada entre estrogênio e progestagênio ou terapia isolada de estrogênio).

Foram extraídos resultados sobre a incidência e a prevalência do câncer de mama. Os resultados de incidência e prevalência do câncer de mama foram apresentados por meio de estatísticas inferenciais, como risco relativo e intervalo de confiança (IC) para estudos prospectivos e Odds Ratio (razão de chances) e intervalo de confiança (IC) para estudos retrospectivos. O intervalo de confiança (IC) considerado foi de 95%.

RESULTADOS

Os resultados do quadro 2 demonstraram uma relação de aumento do risco de câncer de mama relacionado à exposição geral à terapia de reposição hormonal, em especial para o uso de terapia combinada.

Para a terapia combinada com estrogênios e progestagênios, todos os resultados indicaram aumento estatisticamente significativo do risco de câncer de mama. A elevação do risco se acentuou com o decorrer dos anos de uso da terapia e se mostrou ainda elevado mesmo após sua interrupção, sobretudo no ensaio clínico randomizado realizado em 2013 (MANSON et al., 2013).

Para a terapia apenas com estrogênio, não foi observado risco significativo de câncer de mama na maioria dos estudos analisados. Contudo, dois estudos caso-controle e um estudo de coorte relataram risco estatisticamente significativo (SIMIN et al., 2017a; VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020). A coorte de 2017 (SIMIN et al., 2017a) e o estudo caso-controle de 2020 (VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020) demonstraram um pequeno aumento do risco para a maioria das formulações de estrogênio, sendo que a primeira evidenciou risco reduzido apenas para o estriol.

Apesar de também demonstrar aumento do risco para a terapia apenas com estrogênio, um estudo caso controle de 2014 (LI et al., 2014a) indicou que o resultado só atingiu significância estatística após 9 ou mais anos de uso, enquanto para terapia combinada, o risco já se mostrou significativamente elevado após 3 anos.

Embora esses três estudos (LI et al., 2014a; SIMIN et al., 2017a; VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020) indiquem aumento do risco associado às terapias apenas com estrogênio, os resultados obtidos para essas formulações foram consideravelmente inferiores aos referentes às terapias combinadas com estrogênios e progestagênios.

Quadro 2: Resultados da extração de dados dos artigos selecionados após a leitura do texto completo.

Autor	Amostra	Desenho do estudo	Intervenção ou exposição	Comparador	Resultados
(CORDINA-DUVERGER et al., 2013b)	1555 mulheres na menopausa, com 50 anos ou mais	Estudo de caso-controle	Uso de terapia de reposição hormonal apenas com estrogênio ou terapia EP (combinada com progesterona micronizada natural, derivado de progesterona e derivado de testosterona). Tempo de uso: menos que 4 anos ou mais de 4 anos	Mulheres sem histórico prévio de câncer de mama	OR + IC E-MHT Qualquer duração: 1,19 (0,69-2,04) < 4 anos: 1,58 (0,67-3,75) ≥ 4 anos: 1,01 (0,51-2,02) EP-MHT: Qualquer duração: 1,33 (0,92-1,92) < 4 anos: 0,86 (0,43-1,73) ≥ 4 anos: 1,55 (1,02-2,36)
(SIMIN et al., 2017b)	290.186 mulheres na menopausa com idade ≥ 40 anos	Estudo de coorte	Uso constante de TRH sistêmico (oral ou transdérmico): E-MHT (estradiol, estriol ou tibolona) EP-MHT (progestina, contínua ou sequencial, derivadas de progesterona ou testosterona)	Todas as mulheres de origem sueca.	Risco relativo + IC Todas MHT: 1,24 (1,21–1,27) E-MHT: 1,05 (1,01–1,10) EP-MHT: 1,40 (1,36–1,45)
(LI et al., 2014b)	Mulheres na pós-menopausa de 55 a 74 anos de idade	Estudo caso-controle	Uso da terapia hormonal na menopausa: E-MHT e EP-MHT	Mulheres que não usaram TRH	OR + IC E-MHT: 1,6 (1,1–2,2) EP-MHT: 2,3 (1,7–3,2)
(MANSON et al., 2013)	27.347 mulheres na pós-menopausa com idades entre 50-79 anos	Ensaio clínico randomizado	Mulheres com útero intacto receberam CEE+MPA. Mulheres com histerectomia previa receberam apenas CEE	Uso de placebo	Risco Relativo + IC Fase de intervenção: CEE+MPA: 1,24 (1,01–1,53) CEE: 0,79 (0,61–1,02) Fase pós-intervenção: CEE+MPA: 1,28 (1,11–1,48) CEE: 0,79 (0,65–0,97)
(LIU; CHEN; HWANG, 2016a)	22.929 mulheres na menopausa com mais de 45 anos	Estudo de coorte	Uso de terapia de reposição hormonal E-MHT e EP-MHT	Mulheres sem o uso de TRH	Risco Relativo + IC MHT: 1,95 (1,32-2,87) E-MHT: 1,37 (0,64–2,95) EP-MHT: 2,17 (1,41–3,32)
(VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPLISLEY-COX, 2020)	Mulheres com idades entre 50 e 79 anos	Estudo de caso-controle	Uso de terapia de reposição hormonal E-MHT e EP-MHT	Mulheres sem o uso de TRH	OR + IC MHT: 1,21 (1,19-1,23) E-MHT: 1,06 (1,03-1,10) EP-MHT: 1,26 (1,24-1,29)
(SUHRKE; ZAHL, 2015b)	449.717 mulheres entre os 50 e 65 anos	Estudo de coorte	Uso de terapia de reposição hormonal EP-MHT e E-MHT	Sem comparador	Risco relativo EP-MHT: 2,06 (1,90–2,24) E-MHT: 1,03 (0,85–1,25)

Nota: estrogênio equinos conjugados (CEE); acetato de medroxiprogesterona (MPA); terapia hormonal na menopausa somente com estrogênio (E-MHT); terapia hormonal na menopausa com estrogênio mais progestagênio (EP-MHT); terapia de reposição hormonal (TRH); odds ratios (OR); intervalo de confiança (IC); terapia hormonal na menopausa (MHT).

DISCUSSÃO

Os artigos analisados nesta revisão integrativa demonstraram um aumento significativo no risco geral de câncer de mama associado ao uso de Terapia de Reposição Hormonal (TRH), com a formulação combinada de estrogênio e progestagênio sendo mais fortemente relacionada à neoplasia mamária. Em contraste, a maioria dos resultados revisados não evidenciou uma relação significativa para a formulação apenas de estrogênio.

Entre os estudos analisados, um ensaio clínico randomizado de 2013 (MANSON et al., 2013) utilizou mulheres na pós-menopausa com idades entre 50 e 79 anos. As participantes foram divididas entre as que receberam acetato de medroxiprogesterona (MPA) combinada com estrogênios equinos conjugados (CEE) e as que receberam apenas CEE. O período de intervenção para a terapia MPA+CEE foi interrompido em 2002, dois anos antes que a randomização para CEE, devido ao aumento do risco de câncer de mama observado para o grupo. Além disso, foi constatado que o risco elevado persistiu mesmo após a interrupção da terapia com CEE+MPA e os cânceres incidentes tiveram diagnóstico em estágio mais tardio.

Foram incluídos na análise três estudos caso-controle. O estudo conduzido em 2013 (CORDINA-DUVERGER et al., 2013a) incluiu mulheres na menopausa diagnosticadas com câncer de mama entre os anos de 2005 e 2007 para o grupo de casos e mulheres sem histórico prévio de câncer de mama para o grupo controle. Outro estudo realizado no ano seguinte (LI et al., 2014a) envolveu mulheres na pós-menopausa com idades de 55 a 74 anos com diagnóstico de câncer de mama invasivo entre 2000 e 2008. Por fim, um estudo de 2020 (VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020) englobou mulheres de 50 a 79 anos diagnosticadas com câncer de mama entre 1998 e 2018.

Um estudo de coorte realizado em 2015 (SUHRKE; ZAHL, 2015b) envolvendo mulheres de 50 a 65 anos demonstrou que o risco aumentado para terapia combinada já se iniciava a partir de 6 meses de uso, resultado inédito ao ser comparado com estudos de caso-controle, como os de CORDINA-DUVERGER et al., 2013a e LI et al., 2014a, que observaram elevação do risco, em média, apenas após 3 anos de uso dessa formulação. Como a prática clínica recomenda a utilização pelo menor período possível (LI et al., 2014a), o início precoce da relação de risco evidenciado pela coorte de 2015 (SUHRKE; ZAHL, 2015b) levanta questionamentos acerca da existência de um tempo ideal de uso

de TRH, visto as discrepâncias apontadas em relação aos estudos anteriores (CORDINA-DUVERGER et al., 2013a; LI et al., 2014a).

Coortes subsequentes à de SUHRKE; ZAHL, 2015a, realizadas em 2016 e 2017, tiveram achados importantes quanto à idade e o risco de câncer de mama associado a terapia de reposição hormonal. Enquanto o estudo de 2016 (LIU; CHEN; HWANG, 2016b) foi realizado a partir da inclusão de mulheres por grupo de nascimento, antes de 1933 e no período de 1933 a 1952, e evidenciou elevação do risco para terapia combinada apenas no segundo grupo; o estudo sueco de 2017 (SIMIN et al., 2017a) comparou mulheres com 40 anos na primeira administração com toda a população feminina do país e demonstrou riscos mais elevados para as mulheres mais velhas. A maior associação do risco para mulheres com idades mais avançadas também foi consistente com os resultados obtidos pelo caso-controle de VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020.

Assim, apesar dos resultados de riscos significativamente elevados para a terapia combinada de estrogênios e progestagênios serem coincidentes em todos os estudos, as discrepâncias quanto às idades ressaltam a necessidade de maior esclarecimento acerca da interferência etária nos desfechos de câncer de mama em mulheres usuárias de terapia de reposição hormonal. A presença dessa influência deve ser analisada em estudos como o ensaio clínico de MANSON et al., 2013, que agrupou mulheres de 50 a 79 anos e não identificou diferenças apreciáveis por idade, e a coorte de SIMIN et al., 2017a, haja vista a utilização de mulheres mais velhas para a amostra utilizadora de terapia isolada de estrogênio.

Em relação à terapia apenas com estrogênio, o caso-controle de SIMIN et al., 2017a; VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020 diferiram dos demais resultados apresentados ao indicarem presença de risco significativo, ao passo que os outros estudos não identificaram qualquer associação de risco. Nesse sentido, tais divergências podem ser atribuídas à aspectos amostrais importantes visualizados nesses estudos, uma vez que a população de casos do estudo de VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020 já apresentava maior probabilidade que os controles de terem histórico de doença benigna da mama e histórico familiar de câncer de mama, implicando em uma possível imprecisão na interpretação da responsabilidade exercida pela terapia hormonal de estrogênio no desenvolvimento da doença. Quanto ao estudo de (SIMIN et al., 2017a), destaca-se a presença de idade mais avançada entre as

usuárias de estrogênios quando comparadas as da terapia combinada, como já discutido anteriormente.

Novamente, o fator tempo de uso e associação de risco mostrou-se uma condição conflitante para determinação da responsabilidade da terapêutica hormonal. Enquanto o caso-controle de LI et al., 2014a demonstrou aumento para a terapia isolada de estrogênio apenas após 9 ou mais anos de uso, o de CORDINA-DUVERGER et al., 2013a e a coorte de SUHRKE; ZAHL, 2015b evidenciaram, respectivamente, diminuição da razão de chances para essa formulação a partir de 4 anos de uso e ausência de risco significativo independente da duração do período de administração de estrogênio.

Ademais, a presença de obesidade (IMC > 30) foi associada a riscos menos perceptíveis no estudo de VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020, o que se assemelha ao caso-controle de LI et al., 2014a, cujos casos de câncer de mama foram identificados em sua maioria em mulheres com IMC mais baixo. No entanto, no estudo de CORDINA-DUVERGER et al., 2013a, apesar da obesidade não ser considerada um fator de risco, não foi apontada como agente atenuante.

A presente revisão integrativa apresenta limitações a serem consideradas e criticamente examinadas em função do pequeno número de artigos incluídos para análise final, uma vez que apenas estudos disponíveis gratuitamente foram abrangidos.

Dessa forma, a prática clínica deve atentar-se aos resultados insatisfatórios relacionados a terapia de reposição hormonal na incidência do câncer de mama, sobretudo para a terapia combinada de estrogênios e progestagênios. No entanto, o risco para terapia apenas de estrogênio não deve ser totalmente descartado e uma conduta cautelosa e individualizada deve ser assumida no gerenciamento das diferenças relativas à duração da administração, à idade da paciente e ao seu IMC. Para maior elucidação desses pontos, mais estudos devem ser desenvolvidos com esse objetivo.

CONCLUSÃO

Com base na revisão integrativa realizada, pode-se concluir que o uso da Terapia de Reposição Hormonal (TRH) está associado a um aumento estatisticamente significativo do risco de câncer de mama, especialmente para a formulação combinada de estrogênio e progestagênio. Essa elevação de risco foi observada em diversos estudos de coorte e caso-controle, assim como em um ensaio clínico randomizado, o qual demonstrou persistência do risco mesmo após a interrupção da terapia.

Por outro lado, a formulação apenas de estrogênio parece estar associada a um risco menor em comparação com a formulação combinada, visto que alguns estudos encontraram um pequeno risco significativo, enquanto outros não observaram relação de risco. É importante considerar que a interpretação desses resultados pode ser influenciada por aspectos amostrais importantes, como a seleção da faixa-etária e de mulheres com maior probabilidade de desenvolver câncer de mama devido a históricos pessoais ou familiares da doença. Tais características populacionais presentes nos estudos podem interferir na compreensão do nível de responsabilidade da terapia hormonal no desenvolvimento ou não do desfecho analisado.

Além disso, o tempo de uso da terapia de reposição hormonal também parece influenciar o risco de câncer de mama. Essa associação se mostrou mais desfavorável para a terapia combinada de estrogênio e progestagênio, uma vez que alguns estudos indicaram um aumento gradual do risco ao longo do tempo com destaque para o uso superior a três anos, enquanto um deles indicou a presença de um risco precoce, que já se inicia em menos de um ano de uso da formulação.

Quanto ao índice de massa corporal (IMC), os resultados são divergentes, com alguns estudos sugerindo que a obesidade pode estar associada a um risco menor de câncer de mama em mulheres que fazem uso de terapia hormonal, ao passo que outros não encontraram essa correlação.

Em suma, os resultados analisados nesta revisão integrativa demonstram que a terapia de reposição hormonal, especialmente a formulação combinada de estrogênio e progestagênio, está associada ao aumento da incidência e prevalência do câncer de mama, haja vista a elevação significativa do risco de desenvolver a doença. Para mais, tal risco parece variar de acordo com o tempo de uso da terapia e, possivelmente, com o IMC e a idade da usuária. Estes resultados ressaltam a importância de uma avaliação cuidadosa e individualizada da relação risco-benefício da terapia hormonal, considerando-se o histórico clínico e possíveis fatores agravantes da paciente.

REFERÊNCIAS

ABEDZADEH KALARHOUDI, M. et al. Assessment of quality of life in menopausal periods: a population study in kashan, iran. **Iranian Red Crescent medical journal**, v. 13, n. 11, p. 811–7, nov. 2011.

BRASIL. **Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa**. [s.l.: s.n.].

CENTRO PROVINCIAL DE INFORMACIÓN DE CIENCIAS MÉDICAS (CUBA), D.; NÁPOLES MÉNDEZ, D. **Medisan**. [s.l.] Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas, 2014. v. 18

CORDINA-DUVERGER, E. et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: A case-control study among post-menopausal women in France. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, 2013a.

DE LORENZI, D. R. S. **Avaliação da qualidade de vida no climatério**. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria**, 2008.

FAUBION, S. S. et al. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. **Menopause**, v. 29, n. 7, p. 767–794, 1 jul. 2022.

FREITAS, E. R.; BARBOSA, A. J. G. **Arquivos brasileiros de psicologia**. [s.l.] Univ, 2015. v. 67

GALE GROUP., M. T. et al. **Revista aletheia**. [s.l.] Universidade Luterana do Brasil, 2018. v. 51

HOU, N. et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: Heterogeneous risks by race, weight, and breast density. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 105, n. 18, 2013.

KAUNITZ, A. M.; MANSON, J. E. Management of menopausal symptoms. **Obstetrics and Gynecology**, v. 126, n. 4, 2015.

LEE, S. R. et al. The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines. **Journal of Menopausal Medicine**, v. 26, n. 2, p. 69, 2020.

LI, C. I. et al. Use of menopausal hormone therapy and risk of ductal and lobular breast cancer among women 55-74 years of age. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 145, n. 2, 2014a.

LIU, J. Y.; CHEN, T. J.; HWANG, S. J. The risk of breast cancer in women using menopausal hormone replacement therapy in Taiwan. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 13, n. 5, 11 maio 2016a.

MANICA, J.; BELLAVER, E. H.; ZANCANARO, V. Efeitos das terapias na menopausa: uma revisão narrativa da literatura. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 7, n. 1(Jan-Mar), 2018.

MANSON, J. A. E. et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the women's health initiative randomized trials. **JAMA**, v. 310, n. 13, 2013.

MARTINS, S. C. et al. Hormone Therapy and Breast Cancer: a literature review about the influence of hormonal treatment on neoplastic development. **REVISTA MÉDICA DE MINAS GERAIS**, v. 31, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Menopausa e Climatério**. Disponível em: <<https://bvsmis.saude.gov.br/menopausa-e-climaterio/#:~:text=A%20menopausa%20corresponde%20ao%20%C3%BAltimo,de%20menopausa%20prematura%20ou%20precoce.>>. Acesso em: 27 out. 2023.

PEDRO, A. O. et al. Procura de serviço médico por mulheres climatéricas brasileiras. **Revista de Saúde Pública**, v. 36, n. 4, 2002.

PFIZER. **Terapia de Reposição Hormonal**. Disponível em: <pfizer.com.br/sua-saude/terapia-de-reposicao-hormonal>. Acesso em: 7 fev. 2024.

SIMIN, J. et al. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? **European Journal of Cancer**, v. 84, 2017a.

SUHRKE, P.; ZAHL, P. H. Breast cancer incidence and menopausal hormone therapy in Norway from 2004 to 2009: A register-based cohort study. **Cancer Medicine**, v. 4, n. 8, 2015a.

TAYLOR, H. S.; MANSON, J. A. E. **Update in hormone therapy use in menopause**. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, 2011.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO. FACULTAD DE MEDICINA., E. A. et al. **Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México**. [s.l.] Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina, 2012. v. 55

VINOGRADOVA, Y.; COUPLAND, C.; HIPPISEY-COX, J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. **The BMJ**, v. 371, 2020.