

Ocorrência dos cânceres de mama e endometrial em mulheres em terapia de reposição hormonal na menopausa: uma revisão de literatura

Occurrence of breast and endometrial cancers in women on hormone replacement therapy in menopause: a literature review

DOI:10.34117/bjdv7n7-114

Recebimento dos originais: 07/06/2021

Aceitação para publicação: 02/07/2021

Gustavo Mariano Rodrigues Santos

Médico formado, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

Endereço: Rua do Rosário, 1081, Bairro Angola - Betim, Minas Gerais, CEP: 32604-115

E-mail: mariano.gustavo000@gmail.com

Igor Antônio Galvão Vieira

Discente de medicina, pela Universidade Federal de São João del-Rei

Instituição: Universidade Federal de São João del-Rei

Endereço: Rua Sebastião Gonçalves Coelho, 51, Bairro Chanadour - Divinópolis, Minas Gerais, CEP: 35501-296

E-mail: igor99galvao@gmail.com

Beatriz Costa

Discente de medicina, pela Universidade Federal de Minas Gerais

Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço: Av. Professor Alfredo Balena, 190, Bairro Santa Efigênia- Belo Horizonte, Minas Gerais

CEP: 30130100

E-mail: beatrizhaiashi@gmail.com

Maria Eduarda Boni Kist

Discente de medicina, pela Universidade José do Rosário Vellano - Unifenas BH

Instituição: Universidade José do Rosário Vellano - Unifenas BH

Endereço: Rua Erasmo Figueiredo Silva, 209, Bairro Jaraguá - Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 31260-030

E-mail: mariabonikist@gmail.com

Fernanda Alves Luz

Discente de medicina, pelo Centro Universitário UNIFACIG

Instituição: Centro Universitário UNIFACIG

Endereço: Rua Philadelpho Coutinho Araújo, 33, Bairro Alfa Sul - Manhuaçu, MG, CEP: 36904-165

E-mail: nandaalvesluz@gmail.com

Lara Telles Moura

Discente de medicina, pela Universidade José do Rosário Vellano - Unifenas BH
Instituição: Universidade José do Rosário Vellano - Unifenas BH
Endereço: Rua João Afonso Moreira, 455, Bairro Ouro Preto - Belo Horizonte, Minas Gerais, CEP: 31310-130
E-mail: laramourat@gmail.com

Matheus Jannuzzi Moreira de Mendonça

Discente de medicina, pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua Antônio de Albuquerque, 894, Bairro Funcionários - Belo Horizonte, MG, CEP: 30112-011
E-mail: matheusjannuzzi95@hotmail.com

RESUMO

INTRODUÇÃO: O uso da Terapia de Reposição Hormonal (THR) é prescrito para tratamento de alguns sintomas decorrentes da menopausa. O uso indiscriminado dessa terapêutica parece elevar os riscos de determinadas neoplasias. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, com busca na base de dados Pubmed. Utilizou-se os descritores "Estrogen Replacement Therapy", "Hormone Replacement Therapy", "Menopause", "Breast Neoplasms", "Breast Cancer", "Endometrial Neoplasms", "Endometrial Cancer", associados aos operadores booleanos AND e OR. Incluíram-se publicações entre 2016 e 2021 nos idiomas português, inglês e espanhol. **RESULTADOS:** Foram selecionados 20 artigos publicados em periódicos internacionais, sendo 17 estudos de Coorte, dois de Caso-Controle e um Ensaio Clínico Randomizado duplo-cego. **DISCUSSÃO:** Os estudos analisados sugerem boa resposta no controle dos sintomas pós menopausa pela TRH. Porém, apresenta associação com risco de desenvolvimento de neoplasias de mama e endométrio, ao passo que o uso de estrogênio isolado demonstrou pouca associação. Quando comparados em relação a raça, mulheres brancas apresentam maior risco em relação a negras e asiáticas. **CONCLUSÃO:** Houve associação do uso de TRH com desenvolvimento das neoplasias estudadas. A duração da terapia, o tipo de hormônio, o momento de início, a via de administração e a população submetida ao tratamento, parecem impactar neste desfecho.

Palavras-chave: Terapia de Reposição Hormonal, Câncer de mama, Fatores de risco, Câncer de endométrio.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The use of Hormone Replacement Therapy (HRT) is prescribed for the treatment of some symptoms resulting from menopause. The indiscriminate use of this therapy seems to increase the risk of certain cancers. **METHODOLOGY:** This is an integrative literature review, searching the Pubmed database. The descriptors "Estrogen Replacement Therapy", "Hormone Replacement Therapy", "Menopause", "Breast Neoplasms", "Breast Cancer", "Endometrial Neoplasms", "Endometrial Cancer" were used, associated with the Booleans AND and OR. Publications between 2016 and 2021 in Portuguese, English and Spanish were included. **RESULTS:** 20 articles published in international journals were selected, being 17 Cohort, 2 Case-Control and 1 Double-Blind Randomized Clinical Trial. **DISCUSSION:** Studies promoted good response in postmenopausal symptom control by HRT. However, it is associated with the risk of developing breast and endometrial cancer, isolated estrogen showed little association.

When comparing races, caucasian women are at higher risk in comparison to blacks and asians women. **CONCLUSION:** The analysis presented an association between the use of HRT and the development of the studied neoplasms. The duration of therapy, the type of hormone, the time of initiation, the route of administration and the population undergoing treatment seem to have an impact on this outcome.

Keywords: Hormone Replacement Therapy, Breast cancer, Risk factors, Endometrial neoplasm.

1 INTRODUÇÃO

As células reprodutoras femininas são formadas durante a embriogênese e todas as mulheres já nascem com totalidade dos seus gametas, que sofrem maturação durante a vida reprodutiva e consequente esgotamento gradual. Este esgotamento, quanto total, culmina na suspensão da produção de hormônios, sobretudo do estrógeno e da progesterona, causando a interrupção da menstruação¹. O período no qual ocorre a última menstruação é definido como menopausa, ocorrendo aos 51 anos em média, na ausência de outros distúrbios, embora essa idade possa sofrer alterações de acordo com a individualidade de cada mulher. Para fins diagnósticos, utiliza-se o conceito de pós-menopausa, período 1 ano após a ocorrência da última menstruação, o que facilita o diagnóstico retrospectivo da menopausa².

A sintomatologia decorrente da redução da produção hormonal na menopausa acomete aproximadamente 80% das mulheres nesse período, sendo cerca de 20% acometimentos mais intensos³. São relatados, principalmente, sintomas vasomotores (como ondas de calor, sudorese noturna, sintomas psicológicos, etc), ansiedade, depressão, perda da função cognitiva, ressecamento e atrofia vaginal, dispareunia, queixas urinárias e musculoesqueléticas, além de levar, cronicamente, a um aumento do risco de osteoporose e eventos ateroscleróticos^{1,3}.

Como terapêutica para a sintomatologia da menopausa e os efeitos provocados nesse período, destaca-se a terapia de reposição hormonal (TRH), principalmente com o uso de estrógeno, associados ou não à progesterona e outras medicações⁴. A TRH iniciou-se no século 20, atingindo maior popularidade na década de 1960, devido ao crescimento do movimento feminista. Até o início do século 21, era recomendada para controle sintomático e de doenças crônicas^{4,5}. Entretanto, em 1998, iniciou-se um grande estudo randomizado denominado *Women's Health Initiative* (WHI), que tinha como objetivo avaliar os prejuízos e vantagens dessa terapêutica em relação a desfechos cardiovasculares, neoplásicos e musculoesqueléticos. Os primeiros resultados publicados

em 2002 apontaram riscos de ocorrência de eventos tromboembólicos, coronarianos, neoplásicos, entre outros. Isso trouxe uma contraposição aos possíveis benefícios da TRH, o que reduziu drasticamente sua prescrição^{1,5,6}. Entretanto, o aumento epidemiológico da incidência de câncer após os resultados divulgados pelo WHI, associado ao fato de neoplasias terem aspecto multifatorial, também podem sugerir discordâncias quanto aos malefícios da reposição hormonal feminina⁵.

Baseando-se em estudos mais recentes, a *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) e a *American College of Endocrinology* (ACE) propõe atualizar as diretrizes de recomendação da TRH, considerando o hormônio a ser utilizado, a via de administração, todos os riscos para doenças cardiovasculares, idade da mulher e tempo de início da menopausa⁷. Sendo assim, considerando a relevância destes estudos para a saúde feminina, visto que as neoplasias afetam a qualidade de vida das mulheres e as condutas adequadas dos profissionais da saúde em relação a TRH têm grande importância para evitar a morbimortalidade, a presente revisão integrativa busca analisar a correlação do uso da reposição hormonal em mulheres após a menopausa, com o aumento ou redução da incidência de neoplasias nessa população, elucidando os possíveis riscos e benefícios dessa prática clínica.

2 METODOLOGIA

Este artigo trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizada a partir de uma busca na base de dados Pubmed, em abril de 2021. A busca deu-se através da utilização dos descritores inseridos no MESH (Medical Subject Heading): "Estrogen Replacement Therapy", "Hormone Replacement Therapy", "Menopause", "Breast Neoplasms", "Breast Cancer", "Endometrial Neoplasms", "Endometrial Cancer", associados aos operadores booleanos AND e OR. Definiu-se como critérios de inclusão os artigos científicos publicados entre 2016 e 2021, nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis em texto completo. Foram excluídos os estudos laboratoriais, os estudos com outras populações, os estudos que não contemplam o tema em questão e estudos secundários. A busca resultou em um total de 355 artigos, dos quais 80 foram avaliados e selecionados para leitura de título e resumo. Desses, 20 artigos foram selecionados para leitura integral e utilização.

3 RESULTADOS

Os 20 artigos selecionados para a elaboração da discussão foram publicados em periódicos internacionais, entre 2016 e 2020, sendo destes, 17 coortes, dois casos-controle e um ensaio clínico randomizado duplo-cego. Os resultados foram organizados conforme o título, autores, ano de publicação e método utilizado no estudo em questão.

Quadro 1: Estudos sobre a relação entre terapia hormonal e ocorrência dos cânceres mamário e cervical em mulheres na menopausa

Título	Autores	Ano da publicação	Metodologia
Reduced risk of breast cancer mortality in women using postmenopausal hormone therapy: a Finnish nationwide comparative study	Mikolla TS., et al.	2016	Coorte
Pattern of mortality after menopausal hormone therapy: long-term follow up in a population-based cohort	Holm M, et al.	2019	Coorte
No increased death toll for long-term menopausal hormone therapy	Pines A	2017	Coorte
Estrogen alone and health outcomes in black women by African ancestry: a secondary analyses of a randomized controlled trial	Chlebowski RT, et al.	2017	Ensaio Clínico Randomizado
Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study	Kotsopoulos J, et al.	2016	Caso-controle
Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk	Byrne C, et al.	2017	Coorte

Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer	Brusselaers N, et al.	2018	Coorte
Hormone replacement therapy, breast cancer risk factors and breast cancer risk: a nationwide population-based cohort	Yoo TK, et al.	2020	Coorte
Breast Cancer, Endometrial Cancer, and Cardiovascular Events in Participants who used Vaginal Estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study	Crandall CJ, et al.	2018	Coorte
Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the true size of the increased risk?	Jones ME, et al.	2016	Coorte
Race, Menopausal Hormone Therapy, and Invasive Breast Cancer in the Carolina Breast Cancer Study.	Debono NL, et al.	2018	Coorte
Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk?	Simin J et al.	2017	Coorte
The Risk of Breast Cancer in Women Using Menopausal Hormone Replacement Therapy in Taiwan.	Liu JY, et al.	2016	Coorte
Postmenopausal Hormone Therapy and Breast Cancer Prognostic Characteristics: A Linkage between Nationwide	Román M, et al.	2016	Coorte

Registries			
Proportion of premenopausal and postmenopausal breast cancers attributable to known risk factors: Estimates from the E3N-EPIC cohort	Dartois L, et al.	2016	Coorte
May progesterone receptor membrane component 1 (PGRMC1) predict the risk of breast cancer?	Zhang Y, et al.	2016	Coorte
Use of exogenous hormones and the risk of breast cancer: results from self-reported survey data with validity assessment	Heikkinen S, et al.	2016	Caso controle
1. Long-term postmenopausal estrogen therapy may be associated with increased risk of breast cancer	Ettinger B, et al.	2018	Coorte
Interactions between breast cancer susceptibility loci and menopausal hormone therapy in relationship to breast cancer in the Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium	Gaudet M, et al.	2016	Coorte
Estrogen metabolism in menopausal hormone users in the women's health initiative observational study: Does it differ between estrogen plus	Falk R, et al.	2018	Coorte

progestin and estrogen alone?			
-------------------------------	--	--	--

Fonte: Aatoria própria, 2021.

4 DISCUSSÃO

Sintomas vasomotores são as principais manifestações da menopausa e afetam mais de 70% das mulheres nesse período. A hormonioterapia é o tratamento mais eficaz para esses sintomas. Contudo, o grande estudo WHI apontou uma incidência considerável de eventos adversos nas mulheres submetidas a esse tratamento⁸. Os resultados obtidos neste estudo base demonstraram um aumento do risco de câncer de mama invasivo ao uso de estrógeno associado à progesterona (HR 1,55; IC 95% 1,41-1,70) e, paradoxalmente, uma redução desse risco ao uso de estrógeno isolado (HR 0,77; IC 95% 0,62-0,95)⁹.

Algumas limitações sobre o WHI são constantemente abordadas, como uso de medicação pouco seletiva, interrupção precoce, perfil demográfico dos participantes de idade avançada, presença de comorbidades e fatores de risco pré-existentes. Essas variáveis estorvam a avaliação adequada do impacto dos hormônios usados na menopausa, bem como sua influência na mortalidade a longo prazo⁸.

Resultados de estudos mais atuais convergem em alguns pontos e divergem em outros, comparados aos achados desse estudo base. Em uma meta-análise publicada em 2019, identificou-se, no geral, aumento do risco da ocorrência de câncer de mama após 1 a 4 anos de terapia hormonal com estrógeno e progesterona (RR 1,60; IC 95% 1,52-1,69) e com apenas estrógeno (RR 1,17; IC 95% 1,10-1,26). Em terapias entre 5 a 14 anos de uso hormonal, o risco foi significativamente maior ao uso dos dois hormônios combinados (RR 2,08; IC 95% 2,02-2,15) e relativamente menor ao uso único de estrógeno (RR 1,33; IC 95% 1,28-1,37)¹⁰. Por sua vez, *Yang, Z., et al* (2016), em sua meta-análise e revisão sistemática, não demonstrou correlação significativa entre a terapia estrogênica e a ocorrência de neoplasias mamárias (OR 1,11; IC 95% 0,98-1,27), porém, ao observar o uso associado de progesterona, observou aumento no risco desses tumores (OR 1,48; IC 95% 1,30-1,68), apesar de heterogeneidade entre os subtipos de progestágenos utilizados¹¹.

Paralelamente a essas meta-análises e em discordância com os achados do WHI, uma grande amostra observacional envolvendo 28926 mulheres na pós-menopausa indicou 13.304 casos de câncer invasivo. Nessa população, 19% das mulheres faziam uso

de reposição hormonal combinada e 16% faziam uso de reposição hormonal única, com apenas estrogênio. A proporção para casos de câncer invasivo foi semelhante, independente da reposição utilizada e, em ambas as terapias, observou-se risco aumentado comparado às não usuárias de hormônio. Esses achados reforçam a hipótese de que a reposição hormonal, tanto isolada, quanto combinada, estão envolvidas com maior risco tumoral¹².

Simultaneamente à reposição hormonal, fatores de risco comportamentais e não comportamentais estão, aparentemente, envolvidos no desenvolvimento tumoral, na pós-menopausa. Enquanto a terapia hormonal mostra associação com cerca de 14,5% das ocorrências de câncer, outros fatores apresentam grandes associações, como história de doenças benignas da mama, com aproximadamente 14,9%, idade precoce da menarca, 9,7%, padrões alimentares específicos, 10,1%, e consumo de álcool crônico, 5,6%¹³.

Apesar de diversos achados de maiores incidências de câncer mamário, em segmentos longos não são observadas, no geral, diferenças nas causas totais de mortalidade entre usuárias de hormonioterapia de reposição em comparação à população que não faz esse uso¹⁴. Algumas amostras demonstram, inclusive, características histológicas mais benignas em tumores de mama nas usuárias de hormônios^{15,16}, como classificação histológica de grau I, sem envolvimento linfonodal adjacente e tamanhos menores que 2 cm¹⁶.

Ao analisar uma coorte envolvendo uma população de 489.105 mulheres finlandesas em reposição hormonal, constatou-se uma redução do risco de mortalidade por câncer de mama de 44% a 51% ao uso do estrogênio isolado, e de 32% a 50% com o uso dos hormônios combinados, comparados à mortalidade pela mesma causa na população de base. Diferenças na redução da mortalidade entre o uso do estrógeno e o uso dos hormônios combinados, por sua vez, foram significativas apenas em faixas etárias mais elevadas, acima dos 70 anos¹⁵. Em concordância, acompanhamentos prospectivos de 17,6 anos, em 29875 mulheres dinamarquesas, entre 50 e 64 anos, sem história neoplásica prévia, apontam que as detentoras da maior ocorrência de mortalidade em usuárias de hormonioterapia foram as neoplasias pulmonares, totalizando cerca de 26,7% das mortes, enquanto a mortalidade por câncer de mama foi de aproximadamente 14,3%⁸.

O aumento da sobrevida para o câncer depende não só de influência hormonal como também de uma triagem organizada, uma realização de rastreamentos de alta eficiência, uma detecção precoce e uma ocorrência de tipos histopatológicos neoplásicos

mais tratáveis. Os possíveis benefícios da hormonioterapia devem levar em consideração, também, o estresse psicológico envolvido na descoberta dessa patologia¹⁵.

4.1 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E O CÂNCER DE MAMA

4.1.1 Uso de Estrógeno isolado

O risco para incidência de qualquer câncer, comumente, é pouco significativo, com o uso de terapia hormonal (RR 1,09; IC 95% 1,07-1,11), porém, as estimativas são menores ao realizar o uso de apenas estrógeno (RR 1,04; IC 95% 1,01-1,06)¹⁷.

O metabolismo farmacológico do estrogênio exógeno isolado utiliza uma via diferente da via do estrogênio associado à progesterona. Estima-se que, nessa condição, haja maior probabilidade do estrogênio passar por um metabolismo mais extenso, reduzindo o potencial carcinogênico de seus metabólitos. Esse padrão metabólico pode influenciar na fisiopatologia da neoplasia de mama, acarretando em um risco reduzido para sua formação⁵.

De acordo com a literatura, dados implicam que a utilização por um curto espaço de tempo de terapia com apenas estrogênio não levou ao aumento do risco de câncer de mama. Em contrapartida, o uso prolongado repercutiu em um aumento desse risco, porém, menos expressivo, comparado às taxas observadas com o uso de terapia combinada (Estrogênio e Progesterona)¹⁸. Em segmentos longos, após uma média de 17,2 anos de uso estrogênico, pôde-se perceber uma relação de uma mulher com tumor maligno mamário para cada nove em reposição hormonal. Esses efeitos tornaram-se mais aparentes a partir dos 5 a 10 anos de uso, com aumento progressivo¹⁹.

Evidências apontam, também, que o uso de contraceptivos hormonais antes dos 25 anos de idade, por exemplo, está correlacionado com um risco aumentado para tumor mamário, indicando que o tempo de exposição à hormonioterapia exógena pode estar relacionado com o desenvolvimento dos cânceres⁹. A recomendação atual é que a duração da terapia hormonal não ultrapasse a média de 3 a 5 anos¹⁸.

Ao analisar um estudo de coorte envolvendo dados obtidos sobre mulheres sob uso de terapia hormonal, segundo o Registro Sueco de Medicamentos Prescritos, identificou-se que as pacientes que utilizaram apenas terapia isolada com estrogênio apresentaram risco geral diminuído para câncer de mama em comparação com as que não usaram nenhuma reposição (OR 0,83; IC 95% 0,80-0,87). O uso de hormônios

combinados levou a um risco aumentado de 33% (OR 1,33; IC 95% 1,00-1,77)¹⁸. Trabalhos semelhantes chegaram à essa mesma conclusão observando um risco de câncer de mama no período pós-menopausa maior ao uso de terapia hormonal combinada, em relação as reposições com formulações utilizando apenas de estrogênio²⁰.

4.1.2 Uso de Estrógeno e Progestágeno

Estudos apontam uma relação da progesterona com um maior risco neoplásico mamário (CHLEBOWSKI, R. T., ET AL, 2017). Estudos *in vivo* têm demonstrado que esse hormônio apresenta um papel crítico na proliferação de células-tronco mamárias e, conseqüentemente, na carcinogênese⁹.

O papel da progesterona na tumorigênese ainda não é completamente elucidado. Um estudo de coorte envolvendo 109 pacientes com câncer de mama, observou o impacto da expressão do componente 1 da membrana do receptor de progesterona (PGRMC1) no risco dessa neoplasia, principalmente em mulheres em reposição hormonal. No estudo estimava-se, também, se o gene poderia ser utilizado para detecção precoce dessa patologia. O PGRMC1, por sua vez, está presente em cerca de 50% dos tumores de mama, no geral. Como resultado, identificou-se que a expressão desse receptor está correlacionada com a expressão de outro grande marcador tumoral, o receptor de estrogênio alfa (ER α), em tecidos mamários cancerosos (OR 1,42; IC 95% 1,06-1,91). Concomitantemente, a utilização de progestágeno exógeno mostrou grande associação com a superexpressão do PGRMC1, corroborando com os achados das grandes meta-análises e do estudo WHI, a respeito do tema e com a hipótese de aumento de risco cancerígeno à reposição hormonal de progesterona e estrogênio associados²¹. Durante a análise dos resultados sobre os efeitos da terapia de reposição hormonal combinada, observou-se aumento da densidade mamográfica e de risco de câncer de mama nas mulheres na menopausa, em uso hormonal, através de uma amostra contendo 97 casos de câncer em 378 controles, associando um risco de câncer de até 3,6x maior em mulheres com a densidade mamária aumentada em até 19,3%²². Outra amostra sueca comparando 290.000 usuárias de terapia hormonal combinada e 870.165 não usuárias demonstrou o aumento do risco de câncer de mama com o uso dessa terapia, associando-o também com a idade de início do tratamento e o uso contínuo atual, que apresentou OR de 4,47 (IC 95% 2,67-7,48), contra menor risco em uso anterior¹⁸. Além disso, o câncer de mama foi diagnosticado em 0,6% de uma amostra coreana com 696.084 mulheres na pós-

menopausa que fizeram uso dessa terapia combinada, apresentado risco de 1,25x maior em comparação com não usuárias, que também foi associado à duração da reposição²³. Este risco de câncer de mama também foi significativo em um estudo com amostras do Reino Unido baseado em 52 participantes na terapia combinada que tiveram câncer de mama, entre 39183 que estavam na menopausa, que indicou RR 2,74 (IC 95% 2,05 - 3,65), comparado a mulheres que não faziam uso de hormônios²⁰. Esse risco de 2,74x foi relacionado à duração média do tratamento de 5,4 anos e aumentou para 3,27x (IC 95% 1,53-6,99) na terapia com duração a partir de 15 anos²⁰.

Comparando-se a terapia de reposição hormonal combinada com estrogênio e progesterona e a terapia única, com uso apenas de estradiol, uma amostra sueca com 290.186 participantes acima de 40 anos, também apresentou risco de desenvolver câncer de mama de 1,4 (IC 95% 1,4-1,5) na terapia combinada, em vista da terapia única com estrogênio (RR 1,05; IC 95% 1,01-1,10), que foi associado à idade avançada das pacientes que tiveram sua primeira prescrição após os 70 anos (RR 2,2; IC 95% 2,0-2,4)¹⁷. Outra amostra de 3.397 mulheres com idade entre 45-64 anos, que realizaram a terapia combinada por 3,4 anos, tiveram risco de câncer de mama de 2,17 (I.C 95% 1,41-3,32), assim como terapia combinada sequencial (RR 2,4; IC 95% 1,25-4,61) e a contínua (RR 1,98; IC 95% 1,18 3,32). Em contrapartida, no mesmo estudo, mulheres dessa idade que faziam a terapia apenas com estrogênio não apresentaram aumento significativo do risco de câncer (RR 1,37; IC 95% 0,64-2,95)²⁴. Com relação ao grupo de 550 mulheres com idade maior que 65 anos que utilizaram a reposição combinada por 2,6 anos, foi apresentado risco de 1,85 (IC 95% 0,43-7,90) para câncer de mama²⁴

Foi observada uma discordância desses dados em uma amostra com 489.105 mulheres na Finlândia que demonstrou que o uso de estradiol oral ou transdérmico reduziu o risco de câncer de mama em reduziu em 44-51%, com uso apenas de estrogênio, e em 32-50%, com uso de terapia hormonal combinada, sendo que a maior redução de risco ocorreu em mulheres com idade entre 50-59 anos (67%) e a diferença entre os riscos da reposição combinada e o estrogênio isolado foi significativo apenas em idades entre 70-79 anos¹⁵.

4.1.3 Vias e Hormônios Específicos de Utilização

O uso de reposição hormonal não demonstra impacto significativo na mortalidade geral da população, independente do tipo hormonal ou da via de administração, porém há

correlação desse uso com a mortalidade específica. Há um aumento de mortalidade por câncer de mama nas usuárias, principalmente ao uso contínuo hormonal, atingindo um aumento de razão de risco de até 56%, evidenciado a partir dos 10 anos de início da terapêutica e se tornando mais relevante após 15 anos do uso⁸.

Os resultados do estudo de amostra sueca, de 2017, citado anteriormente, permitiram inferir que diversos subtipos diferentes de hormônios apresentam risco significativo de câncer mamário, sendo o OR deles 1,12 (IC 95% 1,04-1,20) para estradiol, 0,76 (IC 95% 0,69-0,84) para estriol, 4,47 (IC 95% 2,67-7,48) para estrogênios conjugados e 1,68 (IC 95% 1,51-1,87) para tibolona¹⁸. Estudos prévios reforçam a hipótese de um risco maior de neoplasia de mama para usuárias de tibolone em comparação com a terapia somente com estrogênios de componentes naturais, como estradiol¹⁶.

A análise de 178.383 mulheres recebendo hormonioterapia, permitiu constatar que a reposição oral de estradiol, tibolone, e outras formulações de hormônios combinados foram fortemente associadas com o desenvolvimento de tumores, apesar de melhores prognósticos, entre outras patologias. O uso de oral de estradiol foi associado com aumento apenas modesto do risco para tumores de ducto invasivos e também para cânceres lobulares. Nas usuárias de tibolone, houve o dobro de risco, em comparação, para ambos os tumores. O uso de preparações combinadas, por sua vez, foi associado a um risco expressivo para desenvolvimento de câncer invasivo, 3 vezes maior para neoplasia de ductos e 4 vezes maior para lobulares¹⁶.

A formulação de estrogênio na forma de adesivo cutâneo, por sua vez, apresenta relativa vantagem em comparação à reposição oral, devido ao fato de evitar os efeitos de primeira passagem hepática. Dessa forma, evidências apontam que há um possível benefício dessa via na prevenção de efeitos adversos¹⁸.

Em relação ao uso tópico de estrogênio para tratamento dos sintomas relacionados a síndrome geniturinária pós-menopausa, que possui como sintomas a atrofia vaginal, diminuição da lubrificação, queimação, prurido, irritação, dispareunia, disúria e infecções recorrentes de trato urinário, diversos estudos e autores defendem a terapia local com estrogênio em detrimento da terapia sistêmica, uma vez que esta, principalmente a combinada, eleva o risco de eventos trombóticos e câncer invasivo de mama. Os estrogênios vaginais levam a um aumento agudo da taxa sérica de estrogênio, mas mantém níveis basais normais de manutenção. Essa forma de utilização estrogênica não

apresenta elevação de risco para câncer de mama, endométrio, colorretal, eventos tromboembólicos e AVC²⁵.

4.2 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E O CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

A progesterona, componente de grande parte dos esquemas terapêuticos de reposição hormonal, é, por vezes, associada à proteção endometrial²⁶. Porém, em uma amostra sueca mencionada anteriormente, observou-se um aumento na ocorrência de câncer de endométrio (RR 1,12; IC 95% 1,06-1,19). Em contrapartida, assim como os achados para câncer de mama, esse risco foi direcionado à mulheres com 70 anos ou mais (RR 1,8; IC 95% 1,6-1,9)^{17,20}. Em terapias com estrógenos isolados, os resultados divergiram entre si de acordo com o subtipo do estrógeno utilizado. A terapia com uso do derivado oestradiol reduziu o risco deste câncer para (RR 0,2; IC 95% 0,2-0,3), enquanto o uso dos derivados oestriol e tibolona aumentaram a ocorrência desse malefício²⁰. No acompanhamento dinamarquês, previamente citado, de 29.875 mulheres com idade média de 56 anos, submetidas à hormonioterapia, tanto isolada, como combinada, analisou-se o impacto dessa terapia na mortalidade da população. Após 17,6 anos de seguimento, dentre 2155 mortes por câncer, no geral, apenas 36 (1,67%) foram por neoplasia endometrial. O uso de hormônios não teve impacto direto na mortalidade por todas as causas⁸.

Em outro estudo observacional envolvendo 648.022 mulheres, acompanhadas por 12 meses, as participantes não utilizaram estrogênio sistêmico na terapia de reposição hormonal, preferindo o uso do estrogênio vaginal. Em mulheres na pós-menopausa com útero intacto, assim como em histerectomizadas, não foi observado aumento no risco de desenvolvimento de câncer endometrial, ao uso tópico do estrogênio. Esses resultados apresentam uma possível alternativa terapêutica mais segura para a reposição estrogênica, comparada à sistêmica. Evidências apontam que o uso de estrogênio sistêmico está associado não somente a um maior risco de neoplasias como também a potenciais eventos tromboembólicos²⁵.

4.3 REPOSIÇÃO HORMONAL EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS

4.3.1 Mulheres Negras

Mulheres negras apresentam sintomas de climatério mais presentes e intensos durante a menopausa, comparadas às de etnia branca. Entretanto, há uma maior escassez

de estudos sobre reposição hormonal nessa população específica. Entre os 7 maiores estudos randomizados sobre o tema, cerca de 2,4% das mulheres observadas eram negras²⁶.

Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, foram estudadas mulheres em pós-menopausa, entre 50 e 79 anos, com histerectomia prévia, divididas, através de análise gênica, em grupos de negras com alta ancestralidade africana, negras com baixa ancestralidade africana e brancas. As mulheres desses grupos foram submetidas à terapia de reposição de estrogênio isolado e ao placebo. Com 7 anos de início da terapia, não houve diferença na mortalidade do câncer de mama e houve discreta redução na incidência neoplásica em todos os grupos. Todavia, após 13 anos de terapia, observou-se uma significativa redução de 53% do risco de tumor mamário em negras, diretamente proporcional à maior ancestralidade africana. Nas negras com alta descendência africana, constatou-se, também, expressiva melhora de sintomas vasomotores, comparadas aos outros grupos²⁶.

Outro estudo realizado na Carolina do Norte, Estados Unidos da América, aplicou questionários em mulheres que foram diagnosticadas com câncer de mama e em outras mulheres como base de controle, da mesma região, a fim de analisar diferenças entre mulheres negras e brancas, com relação ao uso de hormônios e os riscos de desenvolvimento de câncer de mama. No questionário, a raça era autodeclarada, e foi utilizada para comparação dos eventos analisados. Observou-se que o uso recorrente e de longo termo, superior a 5 anos, da terapia de reposição hormonal sugeriu uma associação positiva para o surgimento de câncer de mama em mulheres brancas. Em negras, no entanto, realizando a terapia por 10 ou mais anos, constatou-se uma relação inversa, com razão de risco de 0,67 (IC 95% 0,38-1,17). Todavia, é importante salientar que, devido a reduzida população do estudo, há uma estimativa imprecisa. Isso demonstra a necessidade de mais estudos com especificações em relação a raça das participantes²⁷.

4.3.2 Mulheres asiáticas

A incidência de casos de câncer de mama, em geral, é maior em mulheres brancas em comparação com as de raça amarela. Um estudo sediado no Taiwan pesquisou os efeitos da terapia de reposição hormonal em relação ao risco de desenvolvimento de câncer de mama em mulheres asiáticas. Foram usados dados do The National Health Insurance Research Database (NHIRD), que contém uma representação randomizada da população, com 200.000 indivíduos selecionados para estudo de coorte. Levaram-se em

consideração fatores influenciadores na incidência desse câncer, como ocorrência de obesidade, menarca precoce, maior idade de maternidade, maior incidência de nuliparidade e menor amamentação materna. Na faixa etária entre 45 e 64 anos, a razão de risco entre as participantes que usaram terapia de reposição hormonal para a chance de desenvolvimento de neoplasia mamária foi de 1,95 (IC 95% 1,32-2,87). As mulheres em reposição combinada tiveram a razão de risco significativamente maior, comparadas às não usuárias (RR 2,17; IC 95% 1,41-3,32). Em mulheres com idade superior a 64 anos constataram-se resultados similares (RR 1,85; IC 95% 0,43-7,90)²⁴. Outra coorte coreana, que submeteu 4.558.376 mulheres em pós-menopausa a rastreamento do câncer de mama através de exames regulares, entre 2009 e 2014, buscou observar a ocorrência desse câncer em usuárias de hormonioterapia. O tumor de mama foi diagnosticado em 26.797 (0,6%) mulheres durante um acompanhamento médio de 5,35 anos. A razão de risco para esse desfecho em usuárias de hormônios foi de 1,25, comparadas às não usuárias, variando de acordo com a duração da terapia. O incremento no risco foi de 7,9% entre as mulheres submetidas à terapia por um período menor que 2 anos, porém, em usuárias por mais de 5 anos o aumento foi de 72,2%. Com relação aos fatores de risco envolvidos para desenvolvimento neoplásico, mulheres com peso eutrófico e mulheres com seios densos tiveram um maior risco ao uso hormonal. Em decorrência dos dados obtidos, sugeriu-se que a presença de estrogênio exógeno pode estimular a hiperplasia de células epiteliais, cujo número é maior nas mamas de alta densidade, promovendo a tumorigênese e aumentando o risco de câncer mamário²³.

O risco de tumores mamários após uso de hormonioterapia parece estar atrelado, proporcionalmente, à maior duração desse uso^{23,24}. O estrogênio, quando combinado com progesterona, tem potencial de aumentar significativamente o risco de câncer mamário. Em contrapartida, essa associação é menos observada em seu uso isolado. O papel da progesterona, nas populações asiáticas, parece estar mais relacionado à incidência desse câncer, reafirmando a necessidade de um aprofundamento dos estudos com esse hormônio²⁴.

4.3.3 Mulheres com Mutação BRCA1/BRCA2

Mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 geralmente estão associadas a um maior risco de desenvolvimento de câncer de ovário. Cerca de 57% a 71% das norte-americanas com mutações nesses genes são submetidas a salpingooforectomia profilática. Após o procedimento cirúrgico é comum a ocorrência de sintomas vasomotores, entre outros,

observados na menopausa. Destaca-se, nesse cenário, a terapia de reposição hormonal para controle sintomatológico, porém, há pouca informação sobre o efeito da combinação de todos esses elementos contextuais, na ocorrência de câncer de mama⁹.

Um estudo observacional retrospectivo comparou e analisou 493 pares compostos por mulheres com ocorrência de câncer de mama e mulheres sem diagnóstico neoplásico, ambos os grupos com mutação em genes BRCA1/BRCA2 e submetidos ao uso de reposição hormonal por um período médio de 4,3 anos. Nas portadoras dessas mutações, a hormonioterapia não aumentou o risco de incidência de câncer mamário, independente da faixa etária, ocorrência de menopausa cirúrgica ou natural, e formulação dos hormônios utilizados⁹.

5 CONCLUSÃO

Atualmente, há evidências robustas para consolidar o benefício da reposição hormonal no controle da sintomatologia causada pela menopausa. Todavia, não está completamente elucidado o seu efeito no desenvolvimento de câncer. A literatura analisada indica que a reposição hormonal combinada apresenta risco aumentado para desenvolvimento de neoplasias mamárias e do órgão reprodutor feminino, como a de endométrio, enquanto o uso isolado do estrogênio demonstra pouca associação carcinogênica. A duração da reposição hormonal, bem como, o tipo de hormônio utilizado, o momento de início da terapia, a via de administração e a população específica a qual será submetida o tratamento, parecem impactar, significativamente, esse desfecho. A fim de confirmar os potenciais malefícios da reposição hormonal nos diversos cenários, mais estudos devem ser realizados. Ademais, a terapia deve ser individualizada, como forma de reduzir seus riscos e indicada de forma criteriosa.

REFERÊNCIAS

1. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am.* 2015;99(3):521-34.
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C., Stefanick ML, et al. 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.* 2002;288:321–333.
3. Palacios S, Stevenson JC, Schaudig K, Lukasiewicz M, Graziottin A. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. *Womens Health (Lond).* 2019;15:1745506519864009.
4. Pickar JH, Archer DF, Kagan R, Pinkerton JV, Taylor HS. Safety and benefit considerations for menopausal hormone therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16(8):941-954.
5. Falk RT, Manson JE, Barnabei VM, Anderson GL, Brinton LA, Rohan TE, Cauley JA, Chen C, Coburn SB, Pfeiffer RM, Reding KW, Sarto GE, Wentzensen N, Chlebowski RT, Xu X, Trabert B. Estrogen metabolism in menopausal hormone users in the women's health initiative observational study: Does it differ between estrogen plus progestin and estrogen alone? *Int J Cancer.* 2019 Feb 15;144(4):730-740.
6. Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas)* 2019; 55(9): 602.
7. Cobin RH, Goodman NF; AACE. Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause - 2017 update. *Endocr Pract.* 2017;23(7):869-880.
8. Holm M, Olsen A, Au Yeung SL, Overvad K, Lidegaard Ø, Kroman N, et al. Pattern of mortality after menopausal hormone therapy: long-term follow up in a population-based cohort. *BJOG.* 2019;126(1):55-63.
9. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(2):365-73.
10. 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. *Lancet.* 2019;394:1159–68.
11. Yang Z, Hu Y, Zhang J, Xu L, Zeng R, Kang D. Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(2):87-92.
12. Gaudet MM, Barrdahl M, Lindström S, Travis RC, Auer PL, Buring JE, et al. Interactions between breast cancer susceptibility loci and menopausal hormone therapy in relationship to breast cancer in the Breast and Prostate Cancer Cohort Consortium. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(3):531-40.

13. Dartois L, Fagherazzi G, Baglietto L, Boutron-Ruault MC, Delalogue S, Mesrine S, et al. Proportion of premenopausal and postmenopausal breast cancers attributable to known risk factors: Estimates from the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2016;138(10):2415-27.
14. Pines A. No increased death toll for long-term menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2017;20(6):531-532.
15. Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, et al. Reduced risk of breast cancer mortality in women using postmenopausal hormone therapy: a Finnish nationwide comparative study. *Menopause*. 2016;23(11):1199-1203.
16. Román M, Graff-Iversen S, Weiderpass E, Vangen S, Sakshaug S, Hofvind S, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Breast Cancer Prognostic Characteristics: A Linkage between Nationwide Registries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(11):1464-1473;
17. Simin J, Tamimi R, Lagergren J, Adami HO, Brusselaers N. Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk? *Eur J Cancer*. 2017;84:60-68.
18. Brusselaers N, Tamimi RM, Konings P, Rosner B, Adami HO, Lagergren J. Different menopausal hormone regimens and risk of breast cancer. *Ann Oncol*. 2018;29(8):1771-1776.
19. Ettinger B, Quesenberry C, Schroeder DA, Friedman G. Long-term postmenopausal estrogen therapy may be associated with increased risk of breast cancer: a cohort study. *Menopause*. 2018;25(11):1191-1194.
20. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright L, McFadden E, Griffin J, Thomas D, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the true size of the increased risk?. *Br J Cancer*. 2016;115(5):607-615.
21. Zhang Y, Ruan X, Willibald M, Seeger H, Fehm T, Neubauer H, et al. May progesterone receptor membrane component 1 (PGRMC1) predict the risk of breast cancer? *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(1):58-60.
22. Byrne C, Ursin G, Martin CF, Peck JD, Cole EB, Zeng D, et al. Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9):dix001.
23. Yoo TK, Han KD, Kim D, Ahn J, Park WC, Chae BJ. 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.
24. Liu L, Zhang J, Wu AH, Pike MC, Deapen D. Invasive breast cancer incidence trends by detailed race/ethnicity and age. *Int J Cancer*. 2012 Jan 15;130(2):395-404.
25. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018;25(1):11-20.
26. Chlebowski RT, Barrington W, Aragaki AK, Manson JE, Sarto G, O'Sullivan MJ, et al. Estrogen alone and health outcomes in black women by African ancestry: a secondary analyses of a randomized controlled trial. *Menopause*. 2017;24(2):133-141.
27. DeBono NL, Robinson WR, Lund JL, Tse CK, Moorman PG, Olshan AF, et al. Race, Menopausal Hormone Therapy, and Invasive Breast Cancer in the Carolina Breast Cancer Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018;27(3):377-386.
28. Heikkinen S, Koskenvuo M, Malila N, Sarkeala T, Pukkala E, Pitkaniemi J. Use of exogenous hormones and the risk of breast cancer: results from self-reported survey data with validity assessment. *Cancer Causes Control*. 2016;27(2):249-58.