

Terapia de reposição hormonal como possível agente intensificador da incidência de câncer de mama em mulheres no climatério

Hormone replacement therapy: a possible agent to enhance the incidence of breast cancer in women in climacteric

DOI:10.34119/bjhrv4n3-063

Recebimento dos originais: 05/04/2021

Aceitação para publicação: 03/05/2021

Thiago Dante Lustosa da Rocha Avelino

Discente do curso de Medicina, pelo Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido do Santos (UNICEPLAC)

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido do Santos
(UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama,
Brasília - Distrito Federal, 72445-020

E-mail: thiagodante20@gmail.com

Antonio Carlos Pereira de Oliveira

Discente do curso de Ciências biológicas, pela Universidade Federal do Delta do
Parnaíba - UFDPAr

Instituição: Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAr

Endereço: Av. São Sebastião, nº 2819 - Nossa Sra. de Fátima, Parnaíba - PI, 64202-020
E-mail: antoniocarlosbio@outlook.com

Ana Laura Passos de Magalhães

Discente do curso de Medicina, pelo Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido do Santos (UNICEPLAC)

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido do Santos
(UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama,
Brasília - Distrito Federal, 72445-020

E-mail: aninha12127@hotmail.com

Ana Laura Euqueres Ribeiro

Discente do curso de Medicina, pelo Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido do Santos (UNICEPLAC)

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido do Santos
(UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Scc St. Leste Industrial - Gama,
Brasília - Distrito Federal, 72445-020

E-mail: anaeuqueresr@gmail.com

Carla Andressa Aguiar de Oliveira

Discente do curso de Medicina, pelo Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido do Santos (UNICEPLAC)

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Apparecido do Santos
(UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Sce St. Leste Industrial - Gama,
Brasília - Distrito Federal, 72445-020
E-mail: carla.andressa1@hotmail.com

Geovanna Moraes Pires

Discente do curso de Medicina, pelo Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido do Santos (UNICEPLAC)

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido do Santos
(UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Sce St. Leste Industrial - Gama,
Brasília - Distrito Federal, 72445-020
E-mail: geomoraes11@gmail.com

Giovanna de Carvalho Meneses Costa

Discente do curso de Medicina, pelo Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido do Santos (UNICEPLAC)

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido do Santos
(UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Sce St. Leste Industrial - Gama,
Brasília - Distrito Federal, 72445-020
E-mail: giovannacosta10@hotmail.com

Luana Mendanha Neto

Discente do curso de Medicina, pelo Centro Universitário do Planalto Central
Apparecido do Santos (UNICEPLAC)

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido do Santos
(UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria Lote 2/3, Sce St. Leste Industrial - Gama,
Brasília - Distrito Federal, 72445-020
E-mail: luanamendanha@icloud.com

RESUMO

Introdução: A menopausa é compreendida como um evento que ocorre no ciclo folicular ovariano, caracterizado pelo cessamento permanente da descamação do endométrio e, conseqüentemente, da menstruação. O período de transição desse fenômeno é conhecido como climatério e pode ser acompanhado por alterações fisiológicas e comportamentais. Os tratamentos disponíveis se agrupam em hormonais e não hormonais. Dentre os não hormonais, destacam-se, por exemplo, o uso de antidepressivos e, em relação aos métodos hormonais, os regimes de reposição hormonal constituem o padrão ouro na ginecologia. Contudo, alguns estudos enfatizam que a intervenção terapêutica hormonal pode ocasionar efeitos adversos, ressaltando-se as neoplasias mamárias. Metodologia: A coleta dos artigos foi realizada no banco de dados PubMed, utilizando-se as palavras-chave "Hormone Replacement Therapy" AND "Breast Neoplasms" AND "Menopause". O levantamento dos artigos foi realizado no mês de julho de 2020. Para obter resultados mais próximos ao objetivo do trabalho, adotou-se critérios de inclusão para contagem final, selecionando-se artigos na língua inglesa, publicados nos últimos cinco anos e que abordassem apenas ensaios clínicos controlados ou randomizados. Resultados: Os estudos relatam, consistentemente, que a duração do uso da terapia hormonal na pós menopausa relaciona-se com a magnitude do risco de carcinoma de mama. Em relação

ao modo de terapia, observa-se a maior influência adversa no regime combinado de estrogênio-progestágeno quando comparado ao regime exclusivo de estrogênio. Ademais, em outro estudo analisado nessa revisão, após uso da terapia de reposição hormonal, com estrogênio e progesterona, encontrou resultados de que um aumento de 1% na densidade mamográfica aumenta o risco de desenvolvimento do câncer em 3,4%. Conclusão: O consenso das evidências mais atualizadas sobre terapia de reposição hormonal na menopausa estabelece o seu potencial risco no desenvolvimento de neoplasia mamária. Portanto, justificam-se que as recomendações devem ser direcionadas para pacientes com sintomatologia climatérica intensa e que tenham idade menor que 60 anos ou inicie o tratamento até 10 anos pós-menopausa

Palavras-chave: Reposição hormonal; Pós-menopausa; Neoplasias de mama; Mamografia.

1 INTRODUÇÃO

Entende-se a menopausa como um fenômeno ocorrido no ciclo folicular dos ovários, onde a descamação do endométrio é interrompida de maneira definitiva e, como resultado, a menstruação cessa. Nesse contexto, o corpo feminino experimenta alterações graduais, precedentes da menopausa, salientando-se não somente a redução das funções ovarianas, como também as alterações endócrinas (ZAHAR et al., 2005).

O climatério engloba, desde o período reprodutivo, até a fase pós menopausa e pode manifestar várias alterações fisio-comportamentais. As alterações fisiológicas evidenciam sintomas como sensação de calor transitório, transpiração, tonturas, aumento da gordura presente no sangue e aumento da porosidade óssea, tornando os ossos mais suscetíveis a fraturas. As mudanças no comportamento incluem mudanças repentinas de humor, depressão e insônia (SOUZA et al., 2019).

Os tratamentos disponíveis *subdividem-se* em hormonal e não hormonal. Em relação a terapias não hormonais, *sobressaem-se* o uso de antidepressivos, que bloqueiam os canais de cálcio promovendo efeito vasodilatador e conseqüente redução da pressão sanguínea. Alguns estudos sugerem o uso de fitoterápicos e homeopáticos como atenuadores dos sintomas no período climatérico, no entanto, necessitam de mais estudos investigativos (*in vitro*, *in sílico* e *in vivo*) para comprovação de suas eficácias (BAGNOLI, 2014).

Em razão das mudanças endócrinas no climatério, uma das alternativas de ampla prescrição médica é a terapia de reposição hormonal (TRH). O tratamento, como o nome sugere, consiste na restauração de hormônios essenciais durante a vida da mulher e que nesse período estão atravessando por um declínio na sua produção, como o estrogênio e

progesterona. O uso da TRH preveni o surgimento abrupto da osteoporose, evitando, dessa forma, fraturas ósseas, bem como amenizam os sintomas vasomotores, calor transitório, transpiração e tonturas (BELÉM et al., 2019).

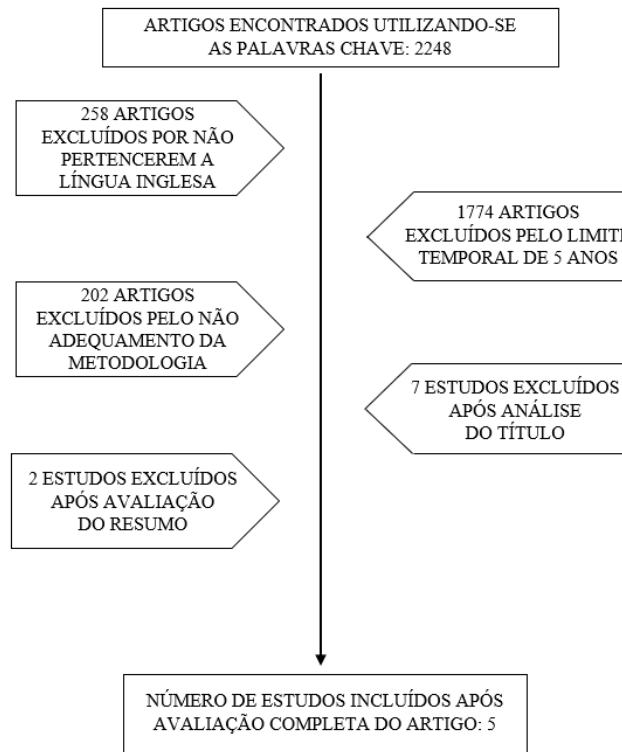
A reposição de hormônios surge como um tratamento padrão ouro na ginecologia. Todavia, alguns estudos mencionam que a TRH pode resultar em efeitos adversos, como o surgimento de tumores malignos de mama. Um fator agravante para a ocorrência da neoplasia mamária é o tempo de permanência do tratamento, associado ao tipo de hormônio utilizado na terapia. Pacientes que recebem regime contendo estrogênio e progesterona estão mais suscetíveis ao aparecimento de sintomas adversos quando comparado a pacientes que recebem apenas estrogênio (VIEIRA; OLIVEIRA; SÁ, 2007; SOUZA et al., 2019).

Portanto, o objetivo central do presente estudo constitui realizar uma revisão de literatura sobre as evidências científicas atuais das implicações da relação da terapia de reposição hormonal e o aumento no risco de câncer de mama.

2 METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão de literatura quantitativa e descritiva acerca do tratamento de terapia de reposição hormonal como possível responsável por aumentar a incidência de câncer de mama em mulheres no período de climatério. A coleta dos artigos foi realizada no banco de dados PubMed, utilizando-se palavras-chave previamente selecionadas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs). O método de busca realizado consistiu em "Hormone Replacement Therapy" AND "Breast Neoplasms" AND "Menopause". A escolha por esses bancos de dados justifica-se por se tratar de plataformas com muitos artigos pertencentes a área médica. O levantamento dos artigos foi realizado no mês de julho de 2020. Para obter resultados mais próximos ao objetivo do trabalho, adotou-se critérios de inclusão para contagem final, entrando artigos na língua inglesa, publicados nos últimos cinco anos e que abordassem apenas ensaios clínicos controlados ou randomizados. Os dados foram organizados e tabulados em planilhas do Excel. A figura abaixo resume o processo metodológico de coleta de artigos (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma metodológico, evidenciando a exclusão e inclusão de artigos para análises



Fonte: Elaborado pelos autores (2021)

3 RESULTADOS

Foram encontrados 2.248 artigos e, com a aplicação dos critérios de inclusão previamente estabelecidos, foram selecionados 14 artigos para avaliação. Posteriormente, com base na leitura dos títulos dos artigos, foram selecionados apenas 7 artigos para análise do resumo. Ao final desse processo, foram selecionados 5 artigos para leitura na íntegra e composição da presente revisão de literatura. A Tabela 1 sintetiza as principais características dos artigos examinados na amostra final. No tocante às informações da Tabela 2, foram ressaltados os tipos de terapias e desfechos mais relevantes de cada estudo incluído nessa revisão.

Tabela 1: Organização dos artigos inclusos segundo título, autores, periódico, país de origem, delineamento da pesquisa e ano da publicação.

Nº	TÍTULO	AUTORES	PERIÓDICO	PAÍS	DELINEAMENTO DA PESQUISA	Ano
01	Menopausal Hormone Therapy use and breast cancer risk by receptor subtypes: Results from the New South Wales Cancer Lifestyle and Evaluation of Risk (CLEAR) study	SALAGAME, U. et al.	PloS one	Austrália	Ensaio clínico controlado	2018
02	Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk	BYRNE, C. et al.	Journal of the National Cancer Institute	Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado	2017
03	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	CHLEBOWSKI, R. T. et al.	Jama	Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado	2020
04	Estrogen alone and health outcomes in black women by African ancestry: a secondary analyses of a randomized controlled trial	CHLEBOWSKI, R. T. et al.	Menopause: The Journal of The North American Menopause Society	Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado	2017
05	Menopausal Estrogen-Alone Therapy and Health Outcomes in Women With and Without Bilateral Oophorectomy: A Randomized Trial	MANSON, J.E. et al.	Annals of Internal Medicine	Estados Unidos	Ensaio clínico randomizado	2019

Fonte: Elaborado pelos autores (2021)

Tabela 2: Distribuição dos artigos segundo seus principais desfechos

Nº	MEDICAMENTO E DOSE	RESULTADOS
01	EEC (0,625 mg/dia) + AMP (2,5 mg/dia) ou placebo	A terapia de reposição hormonal, com estrogênio e progesterona, encontrou resultados de que um aumento de 1% na densidade mamográfica aumenta o risco de desenvolvimento do câncer de mama em 3,4%. Compreendendo-se então que a alteração da densidade mamográfica pode ser um importante fator preditor para interrupção da terapia hormonal
02	Apenas EST; EST + PRO; Tibolona; outros	A terapêutica atual com reposição hormonal apresentou um risco duplicado para desenvolvimento do câncer mamário quando comparado ao não uso, expressado por uma média de ODDS RATIO de 2.09
03	EEC (0,625mg/dia); EEC (0,625 mg/dia) + AMP(2,5mg/dia); placebo	Nesse acompanhamento de longo prazo, o uso de apenas estrogênio foi associado significativamente com menor incidência e mortalidade por câncer de mama.
04	Apenas EEC (0,625mg/dia) ou placebo	Independente da etnia, o resultado se repete para o maior benefício do uso de apenas estrogênio para menor incidência e mortalidade por câncer de mama.
05	Apenas EEC (0,625mg/dia) ou placebo	Os resultados da terapia com apenas estrogênio não variavam com a salpingo-ooforectomia bilateral. Além disso, mulheres antes dos 60 anos apresentavam benefícios com essa intervenção terapêutica em comparação com as pacientes com mais de 70 anos.

4 DISCUSSÃO

4.1 REGIMES TERAPÊUTICOS

A preponderância das evidências científicas atuais aponta que os esquemas terapêuticos precisam ser individualizados para cada paciente, levando-se em consideração os riscos e benefícios ao longo da terapia de reposição hormonal. No entanto, em relação aos potenciais riscos de câncer de mama, a terapia isolada de estrogênio oferece menos riscos em comparação com o regime combinado de estrogênio mais progestogênio, particularmente com determinados progestágenos. (HODIS; SARREL, 2018)

O estudo de Chlebowski et al. (2017) acompanhou em longo prazo os efeitos da intervenção terapêutica no climatério e destacou a menor incidência de neoplasia mamária no grupo randomizado para uso isolado de estrogênio equino conjugado (EEC), que envolvia mulheres com histerectomia anterior. Em consonância, Gompel e Plu-Bureau (2018) afirmam que não é claro o mecanismo que justifica o maior benefício do EEC, porém existem algumas hipóteses, como a diminuição do processo de resistência à insulina, considerado um dos fatores de risco para câncer mamário, além da composição do EEC possuir mais de 200 componentes, alguns estrogênicos e outros antiestrogênicos.

Em relação as terapias combinadas de reposição hormonal, Asi et al. (2016) destacam o aumento do risco de câncer de mama, em mulheres com útero, com regimes envolvendo EEC mais progestágenos sintéticos, como acetato de medroxiprogesterona (AMP). Em contrapartida, a progesterona natural não apresentou associação com o câncer mamário, visto que o receptor de progesterona atua como modulador da ligação e transcrição do receptor de estrogênio α (ER α) e, dessa forma, bloqueia as proliferações de células cancerígenas mediadas pelo estrogênio. Lieberman e Curtis (2017), citando o estudo in vitro de Formby et al, também reforçam o efeito antiproliferativo da progesterona contra células cancerosas de mama, por meio da indução da apoptose nas células promotoras de câncer que expressam o receptor de progesterona.

Outro ponto relevante, indicado no estudo do *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (2019), refere-se aos riscos para o câncer de mama não se alterarem significativamente entre os diferentes constituintes estrogênicos ou se a via de administração fosse oral ou transdérmica, contudo, estrogênio vaginal tópico demonstrou menos malefícios em razão da limitação da exposição sistêmica. Kohn et al. (2019) preconizam a prescrição de estrogênio oral para tratamento de sintomas vasomotores, enquanto o estrogênio tópico é indicado para atrofia vaginal.

4.2 HIPÓTESE DO TEMPO

Lobo et al. (2016) delineou a hipótese do tempo como uma janela de oportunidade para mulheres mais jovens, entre 50 e 59 anos ou dentro de 10 anos após a menopausa, iniciarem a terapia de reposição hormonal com mais benefícios no tratamento da sintomatologia climatérica e, principalmente, maior papel de proteção contra o risco de câncer de mama. Isso é consistente com os dados do Estudo Comparativo Nacional da Finlândia, com cerca de 489.105 mulheres em uso de terapia hormonal, que comprovou uma redução de risco significativa na faixa etária de 50-59 anos em comparação com grupos etários maiores. (MIKKOLA et al., 2016).

A interpretação dos dados esboçados no estudo New South Wales Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk study (NSW CLEAR) destaca o risco duplicado de desenvolvimento de câncer de mama receptor de estrogênio (ER+) em usuárias atuais de terapia de reposição hormonal, comparado a nunca utilização (SALAGAME et al., 2018). Isso é explicado pelo mecanismo de estimulação estrogênica em tumores ocultos de mama, que encurtam o tempo de duplicação e, desse modo, favorecem a multiplicação de

células cancerígenas. Portanto, a hipótese do tempo de início da abordagem terapêutica no climatério oferece mais segurança para as mulheres na menopausa. (LOBO, 2016).

4.3 DIRETRIZES ATUAIS PARA USO DE TERAPIA HORMONAL

Os órgãos responsáveis pelas diretrizes de tratamento hormonal para mulheres na menopausa estabelecem critérios que limitam seu uso ao menor tempo possível, com indicação exclusiva para sintomas moderados ou graves (SALAGAME et al., 2015). Zahl e Maehlen (2015) também enfatizaram, por meio de um modelo de estudo observacional, o risco excessivo de desenvolver tumores de mama associado ao uso prolongado de terapias de reposição hormonal, por conseguinte, as mulheres que usaram regimes terapêuticos em 0-1 ano apresentavam taxas de risco menores comparados com o uso entre 1-5 anos.

O consenso de vários estudos aconselha somente 5-10 anos de terapia, desde o início da menopausa, como benéfico para as mulheres no climatério. A *North American Menopause Society* e a *Endocrine Society* propõem o uso da ferramenta de avaliação de neoplasia mamária, do *National Cancer Institute*, para estabelecer o perfil ideal de usuárias de reposição hormonal. Por conseguinte, o uso deve ser feito com prudência em mulheres com risco intermediário de câncer de mama (1,67-5% de risco em 5 anos) e suspenso em mulheres com alto risco (> 5% de risco de em 5 anos). (LOBO, 2016)

Byrne et al. (2017) encontraram resultados de que um aumento de 1% na densidade mamográfica aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de mama em 3,4%. Desse modo, durante a terapia hormonal, a análise da alteração da densidade mamográfica pode ser um importante preditor para sua interrupção. Chlebowski et al. (2015) também reforçam uma revisão em intervalos regulares do tratamento hormonal no climatério com o objetivo de individualizar a abordagem terapêutica de acordo com os benefícios gerais para cada paciente.

5 CONCLUSÃO

O consenso das evidências mais atualizadas sobre terapia de reposição hormonal na menopausa estabelece o seu potencial risco no desenvolvimento de neoplasia mamária. Portanto, justifica-se que as recomendações devem ser direcionadas para pacientes com sintomatologia climatérica intensa e que tenham idade menor que 60 anos ou inicie o tratamento até 10 anos pós-menopausa. Além disso, preconiza-se que a intervenção terapêutica aconteça pela menor duração eficaz, com supervisão da densidade

mamográfica e individualização do regime terapêutico utilizado. Desse modo, os riscos de câncer de mama associado ao tratamento hormonal no climatério são significativamente atenuados.

REFERÊNCIAS

- ASI, N. *et al.* Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Systematic reviews**, v. 5, n. 1, p. 1-8, 2016.
- BAGNOLI, Vicente Renato *et al.* Alternativas para o tratamento não hormonal de mulheres no climatério. **RBM rev. bras. Med.** v. 71, n. 9, 2014.
- BELÉM, G. L. S. *et al.* Riscos e benefícios da terapia hormonal no climatério. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 4, p. e244-e244, 2019.
- BYRNE, C. *et al.* Mammographic density change with estrogen and progestin therapy and breast cancer risk. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 109, n. 9, 2017.
- CHLEBOWSKI, R. T. *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**, v. 324, n. 4, p. 369-380, 2020.
- CHLEBOWSKI, R. T.; ARAGAKI, A. K.; ANDERSON, G. L. Menopausal hormone therapy influence on breast cancer outcomes in the Women's Health Initiative. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 13, n. 7, p. 917-924, 2015.
- COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER *et al.* Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. **The Lancet**, v. 394, n. 10204, p. 1159-1168, 2019.
- GOMPEL, A.; PLU-BUREAU, G. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment. **Climacteric**, v. 21, n. 4, p. 326-332, 2018.
- HODIS, H. N.; SARREL, P. M. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the evidence from randomized trials?. **Climacteric**, v. 21, n. 6, p. 521-528, 2018.
- LIEBERMAN, A.; CURTIS, L. In defense of progesterone: a review of the literature. **Alternative Therapies in Health & Medicine**, v. 23, n. 7, 2017.
- LOBO, R. A. *et al.* Back to the future: hormone replacement therapy as part of a prevention strategy for women at the onset of menopause. **Atherosclerosis**, v. 254, p. 282-290, 2016.
- LOBO, R. A. Hormone-replacement therapy: current thinking. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 4, p. 220-231, 2017.
- MIKKOLA, T. S. *et al.* Reduced risk of breast cancer mortality in women using postmenopausal hormone therapy: a Finnish nationwide comparative study. **Menopause**, v. 23, n. 11, p. 1199-1203, 2016.
- SALAGAME, U. *et al.* Menopausal Hormone Therapy use and breast cancer risk by receptor subtypes: Results from the New South Wales Cancer Lifestyle and Evaluation of Risk (CLEAR) study. **PloS one**, v. 13, n. 11, p. e0205034, 2018.

SALAGAME, U. *et al.* Menopausal hormone therapy use and breast cancer risk in Australia: Findings from the New South Wales Cancer, Lifestyle and Evaluation of Risk study. **International journal of cancer**, v. 138, n. 8, p. 1905-1914, 2016.

SOUZA, N. R. R. *et al.* Relação entre terapia de reposição hormonal no climatério e o desenvolvimento de neoplasias. **Brazilian Journal Surgery and Clinical Research**. v. 25, n. 2, p. 135-143, 2019.

VIEIRA, C. S.; OLIVEIRA, L. C. O.; SÁ, M. F. S. Hormônios femininos e hemostasia. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 29, n. 10, p. 538-547, 2007.

ZAHAR, S. E. V. *et al.* Qualidade de vida em usuárias e não usuárias de terapia de reposição hormonal. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 51, n. 3, p. 133-138, 2005.

ZIAEI, S.; MOGHASEMI, M.; FAGHIHZADEH, S. Comparative effects of conventional hormone replacement therapy and tibolone on climacteric symptoms and sexual dysfunction in postmenopausal women. **Climacteric**, v. 13, n. 2, p. 147-156, 2010.