

Relação entre terapia de reposição hormonal no climatério e o desenvolvimento de Neoplasias

Relationship between hormone replacement therapy in the climacteric period and the development of Neoplasms

DOI:10.34119/bjhrv6n4-324

Recebimento dos originais: 18/07/2023

Aceitação para publicação: 18/08/2023

Mariana Fernandes Santos

Graduanda em Medicina

Instituição: IMEPAC Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: mariana.fernandes@aluno.imepac.edu.br

Mariana Dias de Resende

Graduanda em Medicina

Instituição: IMEPAC Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: mariana.resende@aluno.imepac.edu.br

Ana Paula Marques Oliveira

Graduanda em Medicina

Instituição: IMEPAC Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: ana.marques@aluno.imepac.edu.br

Ana Laura Cassiano Lima

Graduanda em Medicina

Instituição: IMEPAC Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: ana.cassiano@aluno.imepac.edu.br

Larissa Assis Lima Leão

Graduanda em Medicina

Instituição: IMEPAC Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: larissa.limamed@gmail.com

Angelinna Fraga Guimarães

Graduanda em Medicina

Instituição: IMEPAC Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: angelinna.guimaraes@aluno.imepac.edu.br

Laura Stephany Ferreira Carnevali

Graduanda em Medicina

Instituição: IMEPAC Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: laurastecarnevali@gmail.com

Ana Laura Vilarinho do Nascimento

Graduanda em Medicina

Instituição: IMEPAC Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: aanalauravn@gmail.com

Geovanna Lourenço Rivelini

Graduanda em Medicina

Instituição: IMEPAC Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: geovanarivelini@gmail.com

Anna Vitória Ferreira Gonçalves Juliano

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde - Campus Goianésia

Endereço: GO-438, km 01, Dona Fíica, Goianésia - GO, CEP: 76380-000

E-mail: annavitoriagon12@gmail.com

Sanny Rabello Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal Fluminense (UFF)

Endereço: Av. Marquês do Paraná, 303, Centro, Niterói - RJ, CEP: 24220-000

E-mail: sannyrabello@id.uff.br

Murilo Arantes Pompeu de Campos

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida

Endereço: Avenida T-13 Qd. S-06, Setor Bela Vista, Goiânia - GO, CEP: 74823-440

E-mail: muriloarantes7@gmail.com

Izabela Christina Reis Zanellati

Graduada em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida

Endereço: Avenida T-13 Qd. S-06, Setor Bela Vista, Goiânia - GO, CEP: 74823-440

E-mail: izanellati98@gmail.com

Nadielle Bueno Felício

Graduanda em Medicina

Instituição: IMEPAC Centro Universitário

Endereço: Av. Minas Gerais, 1889, Centro, Araguari - MG

E-mail: nadielle.felicio@aluno.imepac.edu.br

Andreani Souza Santana

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (UFMS) - Campus de Três Lagoas

Endereço: Av. Cap. Olinto Mancini, 1662, Jardim Primavera, Três Lagoas - MS,

CEP: 79600-080

E-mail: andreani.souza@ufms.br

Bárbara Rezende Teixeira

Graduada em Medicina

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Av. Três, Setor Mundinho, Centro, Mineiros - GO, CEP: 75830-000

E-mail: barbara_rteixeira@hotmail.com

Flávia Peixoto da Silva Guimarães

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida

Endereço: Avenida T-13 Qd. S-06, Setor Bela Vista, Goiânia - GO, CEP: 74823-440

E-mail: flanutrined@gmail.com

Isadora Pereira Brito

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde - Campus Goiania

Endereço: GO Av. T-13, Q. S-06, Setor Bela Vista, Goiânia - GO, CEP: 74824440

E-mail: isabrito1046@gmail.com

Maria Paula Cardoso Avelino de Menezes Vidal

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Rio Verde (UNIRV) - Campus Aparecida

Endereço: Avenida T-13 Qd. S-06, Setor Bela Vista, Goiânia - GO, CEP: 74823-440

E-mail: mariapaula2710@gmail.com

Melquiades Gonçalves Barros Junior

Graduado em Medicina

Instituição: Centro Universitário Atenas

Endereço: R. Romualda Lemos do Prado, 60, Lavrado, Paracatu - MG, CEP: 38602-018

E-mail: drmelquiades@hotmail.com

RESUMO

O climatério é o período de transição entre a fase reprodutiva e não reprodutiva das mulheres, caracterizado por alterações hormonais que afetam o ciclo menstrual. A menopausa, definida como o último ciclo menstrual, marca o fim dessa fase. Durante o climatério, ocorrem diversos sintomas e a terapia de reposição hormonal (TRH) é uma opção de tratamento que consiste na reposição dos hormônios através de diferentes vias de administração. Estudos divergem quanto aos benefícios e riscos da TRH, especialmente em relação ao câncer de mama, mas enfatizam a importância do acompanhamento médico e reavaliação periódica dos benefícios e malefícios do tratamento. O presente artigo trata-se de uma revisão de literatura integrativa e tem como objetivo estabelecer uma relação entre a reposição de terapia hormonal no climatério e o desenvolvimento ou não de neoplasias. Utilizou-se para a pesquisa as bases de dados PubMed, SCIELO e LILACS, considerando artigos publicados nos últimos cinco anos (2018-2023). Os descritores "Climacteric", "Neoplasms" e "Hormone replacement therapy" foram combinados

através do operador booleano "AND". Foram selecionados 27 artigos e após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, bem como a análise dos objetivos, 18 artigos foram selecionados. Com base na literatura pesquisada, verifica-se que o risco de câncer no ovário ou endométrio não está relacionado aos níveis metabólicos de estrogênio em mulheres que receberam terapia combinada de estrogênio/progesterona, mas o uso isolado de estrogênio pode aumentar os desfechos negativos, especialmente em mulheres obesas. Tratando-se o câncer de mama, estudos apontam a relação entre a TRH com o surgimento do mesmo.

Palavras-chave: climatério, terapia de reposição hormonal, Neoplasias.

ABSTRACT

The climacteric is the transition period between the reproductive and non-reproductive phase of women, characterized by hormonal changes that affect the menstrual cycle. Menopause, defined as the last menstrual cycle, marks the end of this phase. During the climacteric, several symptoms occur and hormone replacement therapy (HRT) is a treatment option that consists of replacing hormones through different routes of administration. Studies differ as to the benefits and risks of HRT, especially in relation to breast cancer, but emphasize the importance of medical follow-up and periodic reassessment of the benefits and harms of treatment. This article is an integrative literature review and aims to establish a relationship between hormone replacement therapy in the climacteric and the development or not of neoplasms. The PubMed, SCIELO and LILACS databases were used for the research, considering articles published in the last five years (2018-2023). The descriptors "Climacteric", "Neoplasms" and "Hormone replacement therapy" were combined using the Boolean operator "AND". 27 articles were selected and after applying the inclusion and exclusion criteria, as well as the analysis of the objectives, 18 articles were selected. Based on the researched literature, it appears that the risk of ovarian or endometrial cancer is not related to the metabolic levels of estrogen in women who received combined estrogen/progesterone therapy, but the use of estrogen alone may increase negative outcomes, especially in obese women. When it comes to breast cancer, studies point to the relationship between HRT and its appearance.

Keywords: climacteric, hormone replacement therapy, Neoplasms.

1 INTRODUÇÃO

As mulheres passam por alterações hormonais durante toda a sua vida de diferentes formas. O climatério é o nome dado para o período entre a fase reprodutiva e não reprodutiva das mulheres, nele há uma depleção progressiva das concentrações hormonais do sexo feminino causando assim alterações do ciclo menstrual, dessa maneira os tornando cada vez mais irregulares até cessarem totalmente (DIAS, et al., 2019). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a menopausa é o marco dessa fase e corresponde ao último ciclo menstrual e somente é reconhecida depois de passado 1 ano do episódio (BRASIL, 2016).

O climatério é acompanhado por diversos sintomas como ondas de calor (fogachos), alterações do sono, alteração emocional, mudança dos desejos sexuais, ressecamento vaginal,

distúrbios urogenitais dentre outros. Esses sintomas são devido a alteração na produção endógena dos hormônios sexuais femininos, como por exemplo o estradiol (DIAS, et al., 2019).

De acordo com -SOUZA, 2019- a terapia de reposição hormonal (TRH) foi colocada como uma opção para o tratamento dos sintomas climatéricos, essa técnica consiste em repor aos organismos as concentrações hormonais de estrogênio, progestágeno e andrógeno que foram reduzidos devido a cessação da produção endógena. Ela pode ocorrer por diversas vias de administração, como por exemplo, via oral, transdérmica, percutânea e por uso tópico de cremes vaginais (SOUZA, et al., 2019).

Como citado em estudos anteriores de TEMKIN, et al., 2019 para mulheres candidatas à terapia hormonal da menopausa (THM), o estrogênio pode proporcionar alívio da menopausa sintomática, diminuir as taxas de doenças crônicas e melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde. No entanto, LANGER, et al., 2021, revela que a confusão envolve as evidências sobre o impacto do estrogênio e progesterona exógenos na mama e no ovário e que a terapia de reposição hormonal (TRH) foi o padrão de tratamento para o tratamento da menopausa até 2002, quando as percepções mudaram após a divulgação dos resultados iniciais do estudo Women's Health Initiative (WHI).

Conforme LANGER, et al., 2021, os temores de câncer de mama e ataques cardíacos gerados por esse relatório não foram apoiados pelos dados, especialmente para mulheres na menopausa recente. Clinicamente, a TRH geralmente é iniciada perto da menopausa e pode fornecer alívio eficaz para uma ampla gama de condições de saúde, evitando potencialmente a necessidade de vários tratamentos para problemas separados, mas, infelizmente, entre muitas mulheres e médicos, a percepção do benefício/risco da TRH é distorcida e seu uso evitado, levando a sofrimento desnecessário (LANGER, et al., 2021).

Segundo DELI, 2020, no contexto de risco de mama, mulheres com insuficiência ovariana prematura (IOP) e menopausa em idade normal, ou seja, entre 45 e 55 anos, se não forem tratadas com THM, possuem menor risco de câncer de mama se comparadas a mulheres saudáveis e da mesma idade.

Além disso, de acordo com CHLEBOWSKI, 2020, estudos randomizados da WHI dos efeitos do uso da terapia hormonal no risco e desfecho do câncer de mama apresentam padrões complexos, existe um aumento atenuado modesto do risco de CA de mama em uma média de 5 a 6 anos de intervenção, ou seja, de TRH. Porém, outras descobertas sobre a TH e o CA de mama apontam descobertas que vão contra os ensaios clínicos citados anteriormente, principalmente quando um dos componentes, o estrogênio, é usado sozinho.

2 OBJETIVO

Estabelecer uma relação entre a reposição de terapia hormonal no climatério e o desenvolvimento ou não de neoplasias.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura integrativa realizada no período de 2018 a 2023, últimos 5 anos, nas bases de dados PubMed, SCIELO e LILACS. Os descritores utilizados foram “Climacteric”, “Neoplasms” e “Hormone replacement therapy”, através do operador booleano “AND”. Desta busca, totalizaram-se 27 artigos selecionados, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios para inclusão no estudo foram “textos completos gratuitos” e “textos completos”, publicados nos idiomas português e inglês, que respondiam à pergunta norteadora deste trabalho. Os tipos de desenho de estudo incluídos são: artigo clássico, estudo clínico, ensaio clínico randomizado e controlado, meta-análise, estudo observacional e revisão sistemática. Foram excluídos os trabalhos duplicados.

A partir dos 27 artigos selecionados foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não atendiam ao objetivo geral deste estudo e que não correspondiam aos demais critérios de inclusão.

Em seguida, após a aplicação dos critérios de seleção, com base na leitura dos títulos e objetivos dos 27 artigos, foram selecionados 18 artigos em que os objetivos respondiam à pergunta norteadora deste trabalho, e submetidos à leitura minuciosa para coleta de dados.

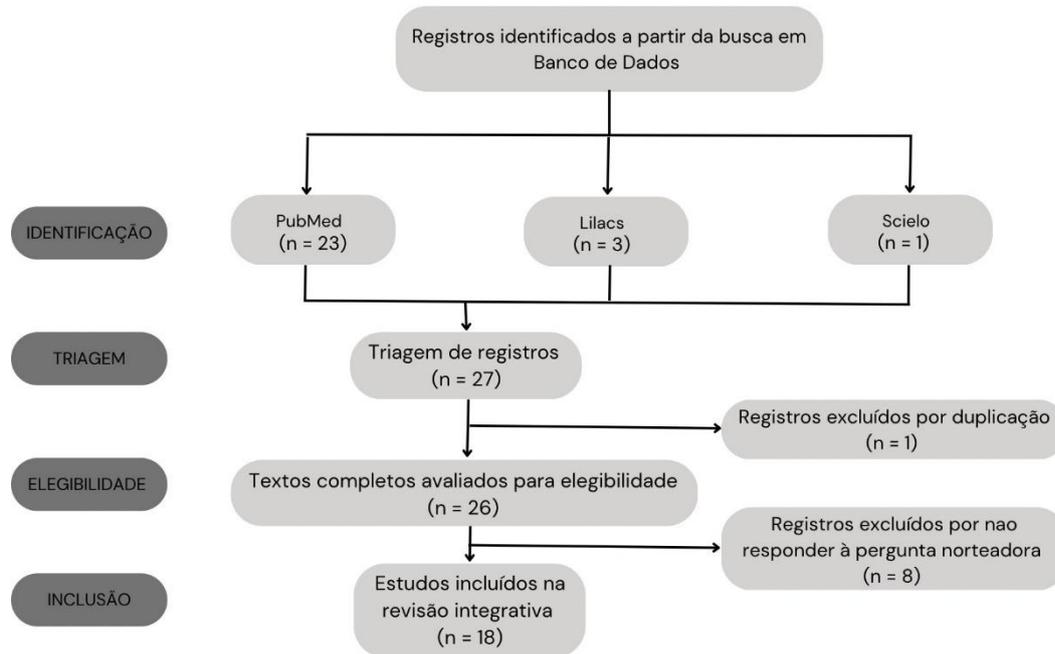
4 RESULTADOS

Tabela 1: Representação quantitativa dos artigos encontrados

Base de dados	Total de artigos encontrados	Exclusão por duplicidade	Exclusão por não responder a pergunta norteadora
Pubmed	23	-	7
Scielo	1	-	-
Lilacs	3	1	1
Total final	27	1	8

Fonte: autoral

Fluxograma 1 - fluxo para seleção dos artigos



Fonte: autoral

Tabela 2: Apresentação dos artigos dos artigos excluídos (identificados pelo título)

Artigos excluídos por não responderem a pergunta norteadora nas bases de dados: PubMed e LILACS.	Artigo excluído por duplicidade na base de dados LILACS.
Capacidade de medida da espessura endometrial para diagnosticar carcinoma endometrial em mulheres assintomáticas na pós-menopausa: uma revisão sistemática e metanálise	Hormone therapy after risk-reducing surgery in patients with BRCA1/BRCA2 mutation: evaluation of potential benefits and safety
Terapia Linguada com Estrogênio na Menopausa e Resultados de Saúde em Mulheres com e Sem Ooforectomia Bilateral: Um Estudo Randomizado	
Associação de Salpingectomia com Ooforectomia Tardia Versus Salpingo-ooforectomia Com Qualidade de Vida em Portadores de Variantes Patogênicas BRCA1/2: Um Estudo Controlado Não Randomizado	
Mindfulness, terapia cognitivo-comportamental e comportamental para sintomas naturais e induzidos pelo tratamento da menopausa: uma revisão sistemática e meta-análise	
Tomada de decisão cirúrgica em portadores de BRCA na pré menopausa considerando salpingectomia precoce ou salpingo-ooforectomia com redução de risco: um estudo qualitativo.	
Manejo da neutropenia com palbociclib em pacientes japonesas com câncer de mama avançado	
Redução do estresse baseada em mindfulness para sintomas da menopausa após salpingo-ooforectomia com redução de risco (estudo PERSEGUISTE): um ensaio clínico randomizado e controlado	
Propedêutica mínima no climatério / Minimum propeaedeutics in the climacteric	

Fonte: autoral

Tabela 3: Segue a exemplificação dos artigos analisados com a abordagem quantitativa, divididos em autor, título, ano, base de dados, tipo do estudo, resultados e link do periódico.

TÍTULO	ANO	BASE DE DADOS	TIPO DE ESTUDO	RESULTADOS
CHLEBOWSKI, R. T. et al.	2020	Pubmed	Ensaio clínico Randomizado	Entre 27.347 mulheres pós-menopáusicas que foram randomizadas em ambos os estudos (média basal [DP] idade, 63,4 anos [7,2 anos]), após mais de 20 anos de acompanhamento cumulativo mediano, as informações de mortalidade estavam disponíveis para mais de 98%. CEE sozinho em comparação com placebo entre 10.739 mulheres com histerectomia anterior foi associado com incidência de câncer de mama estatisticamente significativamente e menor com 238 casos (taxa anualizada, 0,30%) vs 296 casos (taxa anualizada, 0,37%; taxa de risco [HR], 0,78; 95% CI, 0,65-0,93).
NOBBUYUKI HAMAJIMA et al.	2019	Pubmed	Revisão com metátese	Durante o acompanhamento prospectivo, 108.647 mulheres na pós-menopausa desenvolveram câncer de mama com idade média de 65 anos 55.575 (51%) usaram MHT. Entre as mulheres com informações completas, a duração média da MHT foi de 10 anos nas usuárias atuais e 7 anos nas usuárias anteriores, e a idade média foi de 50 anos na menopausa e 50 anos na iniciando MHT. Todos os tipos de MHT, exceto os estrogênios vaginais, foram associados a riscos excessivos de câncer de mama, que aumentaram constantemente com a duração do uso e foram maiores para as preparações de estrogênio-progestagênio do que apenas de estrogênio.
EDEY, K. A.; RUNDLE, S.; HICKEY, M.	2018	Pubmed	Revisão sistemática utilizando ensaios clínicos randomizados	Foram identificados 2.190 registros únicos, um estudo com 1.236 participantes. Este estudo relatou recorrência do tumor em 2,3% das mulheres no braço de estrogênio versus 1,9% das mulheres que receberam placebo (razão de risco (RR) 1,17, intervalo de confiança (IC) de 95% 0,54 a 2,50; evidência de qualidade muito baixa).
PRENTICE, R. L. et al.	2021	Pubmed	Revisão sistemática de estudos randomizados	As estimativas da taxa de risco do índice global correspondente de 1,06 (intervalo de confiança de 95%: 0,95, 1,19) não foram significativas para estrogênios mais progesterona combinados, mas foram observados risco aumentado de câncer de mama e risco reduzido de câncer endometrial. Esses resultados, entre mulheres de 50 a 59 anos de idade, concordam substancialmente com a literatura observacional mundial, com exceção do câncer de mama apenas para estrogênios. e com reduções nominalmente significativas para doença coronariana, câncer de mama, fratura de quadril e mortalidade por todas as causas.
AZAM, S. et al.	2020	Pubmed	Revisão sistemática	Vinte e dois estudos preencheram os critérios de inclusão. Seis estudos mostraram que o uso de estrogênio mais progesterona (E + P) HRT foi associado com maior DM do que o estrogênio sozinho. Quatro estudos relataram que as usuárias contínuas de estrogênio mais progestágeno (CEP) apresentaram maior MD do que as usuárias de estrogênio sequencial mais progestágeno (SEP) e estrogênio sozinho. No entanto, dois estudos mostraram que as usuárias de SEP tinham DM ligeiramente mais alta do que as usuárias de CEP e as usuárias de estrogênio isolado.
NUNGRUTAI SAEAIIB et al.	2017	Pubmed	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados	A metanálise desses estudos mostrou que a TRH pode melhorar a sobrevida geral (taxa de risco (HR) 0,71, intervalo de confiança (IC) de 95% 0,54 a 0,93; 350 participantes, 3 estudos; evidência de baixa qualidade). A

				avaliação da qualidade de vida por meio do questionário EORTC-C30 foi realizada em apenas um estudo. Não temos certeza se a TRH melhora ou reduz a qualidade de vida, pois a certeza da evidência foi avaliada como muito baixa (diferença média (MD) 13,67 pontos maior, IC 95% 9,26 maior para 18,08 maior;
MASUDA, N. et al.	2021	Pubmed	Ensaio clínico	Pacientes japoneses foram inscritos em PALOMA-2 (n = 46) e PALOMA-3 (n = 35). Em ambos os estudos, a primeira terapia subsequente mais comum foi TE (PALOMA-2, 77% no grupo palbociclibe e 75% no grupo placebo; PALOMA-3, 55% e 43%, respectivamente), seguida de quimioterapia (PALOMA- 2, 18% e 8%; PALOMA-3, 32% e 57%). A duração mediana (IC 95%) da primeira terapia subsequente foi de 6,4 (2,3–13,9) meses com palbociclibe mais letrozol e 6,7 (2,8–13,0) meses com placebo mais letrozol em PALOMA-2 e 3,8 (2,4–5,7) meses com palbociclibe mais fulvestrant e 9,7 (1,0–não estimável) meses com placebo mais fulvestrant em PALOMA-3.
SALAGAME, U. et al.	2018	Pubmed	Dados secundários do Estudo NSW CLEAR, que fez estudos de caso	Dados de patologia com status de receptor de ER e PR estavam disponíveis para 650 dos 676 casos de câncer de mama CLEAR auto-identificados e verificados pelo registro, com 419 (64%) deles categorizados como pós-menopausa (Fig. 1) . O status ER, PR e HER2 estava disponível para 551 mulheres, com 348 (63%) classificadas como pós-menopáusicas . Um total de 340 controles classificados como pós-menopausa foram verificados como livres de câncer por meio da confirmação da ausência de registro de diagnóstico de câncer no registro de câncer.
WANG, S. et al.	2020	Pubmed	Estudo de Coorte prospectivo	Os participantes incluíram 118.760 mulheres na pós-menopausa (50-71 anos), das quais 63,5% (n = 75.398) forneceram informações sobre o uso de MHT no 8.333 casos incidentes de BC foram acumulados, 2.479 (29%) em mulheres com dados de acompanhamento. O risco de BC não foi elevado em usuárias atuais de ET no início do estudo (HR = 1,05, intervalo de confiança de 95% [IC] CI = 0,95-1,16), mas foi maior em mulheres que continuaram usando até 2004(HR = 1,35, 95% CI = 1,04-1,75). O uso de EPT no início do estudo foi associado a risco global elevado de BC (HR = 1,54 (1,44-1,64), com risco dobrado para mulheres com 10 ou mais anos de uso, para doença in situ e entre subtipos definidos por histologia e ER /PR status (todos p < 0,004)
TRABERT , B. et al.	2019	Pubmed	Estudo de caso controle	Os níveis de estrogênio/metabólitos de estrogênio não foram associados ao risco de câncer de ovário geral ou seroso, examinados separadamente. O risco de câncer de endométrio não estava relacionado aos níveis de metabólitos de estrogênio/estrogênio entre as mulheres que receberam terapia combinada de estrogênio/progestona (EPT).
SHUFELT, C. et al.	2018	Pubmed	Estudo Observacional, do tipo coorte prospectivo e multicêntrico	O seguimento médio foi de 8,2 anos. Para usuárias de estrogênio equino conjugado (CEE), nenhuma diferença foi observada entre CEE de dose baixa (confiança de 95% [IC] 0,65, 1,48)]. Em comparação com a dose convencional de CEE, o estrogênio transdérmico foi associado a um risco menor não significativo de câncer de mama invasivo (HR 0,75, IC 95% 0,47, 1,19). A baixa prevalência de uso transdérmico provavelmente limitou o poder para esta comparação e para uma comparação de

				estradiol oral com dose convencional de CEE (HR 1,20, IC 95% 0,84, 1,39)
FABIAN, C. J. et al.	2019	Pubmed	Estudo piloto por 6 mese	Vinte e oito mulheres na perimenopausa e pós-menopausa com risco aumentado de câncer de mama. Mudanças significativas nos biomarcadores, não corrigidas para comparações múltiplas, foram uma diminuição no volume fibroglandular mamográfico; diminuição na progesterona sérica, testosterona biodisponível e um aumento no estradiol biodisponível no soro
SAKTHIVIG NESH PONANDAI-SRI NIVASAN et al.	2023	Pubmed	Ensaio clínico randomizado	A análise de microarranjo mostrou 3272 genes regulados com uma mudança de dobra de $\geq \pm 1,4$. IPA mostrou 225 genes pertencentes à função de desenvolvimento do tumor mamário: 198 para CEE/MPA e 34 genes para E 2/P. 16 genes envolvidos na inclinação do tumor mamário foram submetidos a Q-PCR, inclinando o grupo CEE/MPA para um risco aumentado de carcinoma de mama em comparação com o grupo E 2 /P em um nível de significância muito alto ($p = 3,1 \times 10^{-8}$, z -escore 1,94).
SILVA FILHO, A. L. DA et al	2020	Scielo	Revisão sistemática	Mulheres com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 têm um risco aumentado de desenvolver câncer de ovário e de mama ao longo da vida em comparação com a população em geral. A TRH é a única medida capaz de compensar significativamente e a privação hormonal e neutralizar os sintomas da menopausa
MARTINS, S. C. et al.	2021	BVSALUD	Revisão sistemática	A influência da TH em neoplasias mamárias, avaliada através da densidade mamográfica e pelo mecanismo de expressão de receptores estrogênicos e progestagênicos, revelou que a terapia combinada, em uso prolongado, pode ser favorável ao aumento de diagnóstico para carcinomas mamários. Essa associação ocorreu em menor proporção para o estrogênio isolado.
COLD, S. et al.	2022	Pubmed	Estudo Coorte	Entre 8.461 mulheres que não receberam VET ou MHT antes do diagnóstico de BC, 1.957 (23%) e 133 (1,5%) usaram VET e MHT , respectivamente, após o diagnóstico. O seguimento médio foi de 9,8 anos para recorrência e 15,2 anos para mortalidade.
LIM, S. et al.	2018	Pubmed	Estudo Retrospectivo de caso controle	As idades medianas foram 47,7 anos e 53,6 anos para os grupos de estudo e controle, respectivamente ($p < 0,001$). O grupo de estudo apresentou paridade semelhante ($p = 0,71$), menor índice de massa corporal ($p = 0,03$) e mais mulheres na pré-menopausa ($p < 0,001$) do que o grupo controle
CERVENKA, I. et al.	2018	Pubmed	Coorte prospectivo	Durante 1992-2015, 1.696 casos de melanoma foram identificados entre 334.483 mulheres, dos quais 770 (45%) casos entre 134.758 mulheres na pós-menopausa. Houve um positivo, homogeneidade = 0,42). Este risco aumentou linearmente com a duração do uso (p tendência = 0,01). Entre as mulheres na pós-menopausa, o uso de MHT foi associado a um aumento não significativo no risco geral de melanoma.
Total selecionados para a confecção deste artigo:				18

Fonte: autoral

5 DISCUSSÃO

Consoante os dados levantados a partir da pesquisa realizada, é factual que a terapia de reposição hormonal (TRH) é utilizada a fim de minimizar os sintomas causados pelo processo

de climatério feminino, contudo, o temor diante do aparecimento de possíveis tumores após a exposição a esse tratamento colocam em xeque o tema pautado, dividindo opiniões médicas quanto a veracidade de tal evento.

Segundo LANGER, et al., 2021, o aparecimento de possíveis tumores se dá devido ao impacto da concentração estrogênio e progesterona exógenos no local das mamas e dos ovários. Todavia, em contrapartida, ressalta-se a pesquisa realizada por SIMIN, em 2017, o qual demonstra que a TRH permanece sendo o tratamento mais viável contra o processo de climatério e a melhora da qualidade de vida da mulher, visto que, consoante ao estudo, o risco da contração de tumores pode alterar mediante ao tipo de medicamento, dose, administração e duração da terapia, sendo esse processo devidamente acompanhado por um médico.

Destaca-se, na revisão com metá-análise de NOBBUYUKI HAMAJIMA et al; 2019, que 51% das mulheres expostas ao TRH, durante a pesquisa, desenvolveram o câncer de mama após a menopausa, por volta, em média, dos 65 anos de idade. A pesquisa também enfatiza que as variedades de MTH, exceto os estrogênios vaginais, estão relacionadas ao aumento do risco de câncer de mama, sendo tal situação atenuada pela duração do tratamento e, principalmente, pela preparação de estrogênio-progestagênio combinadas em comparação a preparação de estrogênio de maneira isolada.

Perante o exposto, sob o postulado proposto pela revisão sistemática de MARTINS, S. C. et al, 2021, o uso da terapia combinada, ao ser exposta aos pacientes por tempo prolongado, pode influenciar no aumento de carcinomas mamários em comparação ao uso exclusivo de estrogênio, ratificando, assim, o estudo apresentado anteriormente.

Ademais, de acordo com SILVA FILHO, A. L. DA et al, 2020, a TRH, mesmo sendo desvalorizada por alguns profissionais e pacientes, é a única medida eficaz a fim de equilibrar os sintomas do climatério e suprir a privação hormonal em mulheres com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, que, mediante a patologia, possui maior probabilidade de desenvolver câncer nas mamas e nos ovários.

De maneira análoga, segundo DELI, 2020, diante da perspectiva sobre o risco de mama, mulheres em idade climatérica dentro da normalidade (45 a 55 anos) e com insuficiência ovariana prematura (IOP), após a utilização de medicamentos THM possui um menor risco de contrair CA de mama em comparação com mulheres saudáveis não expostas a medicação. Infere-se, portanto, que, a partir da pesquisa, os casos clínicos envolvendo o risco de câncer no ovário ou endométrio não estão correlacionados aos níveis metabólicos de estrogênio em mulheres que receberam a terapia combinada de EPT (estrogênio/progesterona).

Entretanto, se analisarmos índices relacionados à terapia isolada com estrogênio, teríamos aumento de desfechos negativos, principalmente se associado a fatores de risco como a obesidade. É importante salientar que, embora os artigos que embasaram este estudo possuem confiabilidade adequada, não podemos descartar a possibilidade de vieses causados pelo aumento de sobrevida feminina e aumento de valor preditivo positivo em diagnósticos pelo desenvolvimento de novas técnicas.

6 CONCLUSÃO

A terapia de reposição hormonal mostrou-se associada ao aumento do risco de câncer de mama. De acordo com os estudos avaliados, é evidente que embora a terapia hormonal seja considerada o tratamento mais eficaz para alívio dos sintomas do climatério e melhora da qualidade de vida das mulheres, ela apresenta impacto direto sobre a incidência de carcinomas mamários quando administrada por tempo prolongado e na forma de terapia combinada em comparação ao uso de estrogênio isolado.

Durante o climatério, é comum a manifestação de sintomas como fogachos, distúrbios do sono, alterações emocionais, desejos sexuais reduzidos e ressecamento vaginal, entre outros. A terapia de reposição hormonal é amplamente reconhecida como o tratamento mais eficaz para aliviar esses sintomas. Entretanto, é importante ressaltar que os riscos e benefícios associados à essa abordagem terapêutica devem ser cuidadosamente avaliados pelo médico e pelo paciente. Estudos selecionados indicaram que cerca de 51% das pacientes pós-menopausa que desenvolveram câncer de mama havia recebido anteriormente esse tratamento.

O estudo em questão possui alta relevância, pois, como dito anteriormente, refere-se a um tratamento moderno que altera diretamente na qualidade de vida da mulher, mas que pode ocasionar problemáticas, entre elas, neoplasias, o que tem se tornado frequente nos últimos anos. Sendo assim, é perceptível a importância, discussão e pesquisa sobre a temática na sociedade e principalmente na saúde feminina.

REFERÊNCIAS

DIAS, P. A. R., *et al.* Terapia hormonal no climatério como fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama e seus impactos na qualidade de vida. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, vol. 13(4) (2021), e7015. <https://doi.org/10.25248/reas.e7015.2021> LANGER, R. D., *et al.* **Hormone replacement therapy - where are we now?** *Climacteric*. 2021 Feb;24(1):3-10. doi: 10.1080/13697137.2020.1851183. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33403881.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Manual de Atenção à Mulher no Climatério/Menopausa / Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas Estratégicas.** – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008. 192 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos – Caderno, n.9)

TEMKIN, S. M., *et al.* O papel da terapia hormonal da menopausa em mulheres com ou em risco de câncer de ovário e mama: equívocos e direções atuais. **Câncer**, v. 125, n. 4, pág. 499-514, 2019.

SOUZA, N. R. R. *et al.* Relação entre terapia de reposição hormonal no climatério e o desenvolvimento de neoplasias. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 25, n. 2, p. 135-143, fev. 2019. Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20190103_213618.pdf>.

LANGER, R. D.; HODIS, H. N.; LOBO, R. A.; *et al.* Hormone replacement therapy – where are we now? **Climacteric**, v. 24, n. 1, p. 3–10, 2021. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13697137.2020.1851183>>. Acesso em: 28 jun. 2023.

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** vol. 324,4 (2020): 369-380. doi:10.1001/jama.2020.9482.

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. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361931709X>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

EDEY, Katharine A; RUNDLE, Stuart; HICKEY, Martha. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2018, n. 5, 2018. Disponível em <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008830.pub3>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

PRENTICE, Ross L; ARAGAKI, Aaron K; CHLEBOWSKI, Rowan T; *et al.* Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50–59 Years of Age. **American Journal of Epidemiology**, v. 190, n. 3, p. 365–375, 2021. Disponível em: <<https://academic.oup.com/aje/article/190/3/365/5918691>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

AZAM, Shadi; JACOBSEN, Katja Kemp; ARO, Arja R.; *et al.* Hormone replacement therapy and mammographic density: a systematic literature review. **Breast Cancer Research and**

Treatment, v. 182, n. 3, p. 555–579, 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s10549-020-05744-w>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

SAEAIB, Nungrutai; PEEYANANJARASSRI, Krantarat; LIABSUETRAKUL, Tippawan; et al. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2020, n. 1, 2020. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012559.pub2>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

MASUDA, Norikazu; MUKAI, Hirofumi; INOUE, Kenichi; et al. Analysis of subsequent therapy in Japanese patients with hormone receptor–positive/human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer who received palbociclib plus endocrine therapy in PALOMA-2 and -3. **Breast Cancer**, v. 28, n. 2, p. 335–345, 2021. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/s12282-020-01162-4>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

SALAGAME, Usha; BANKS, Emily; O’CONNELL, Dianne L.; 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. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0205034>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

WANG, Shao-Ming; PFEIFFER, Ruth M.; GIERACH, Gretchen L.; et al. Use of postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined breast cancer: results from a 15-year prospective analysis of NIH-AARP cohort. **Breast Cancer Research**, v. 22, n. 1, p. 129, 2020. Disponível em: <<https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-01365-9>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

TRABERT, Britton; COBURN, Sally B.; FALK, Roni T.; et al. Circulating estrogens and postmenopausal ovarian and endometrial cancer risk among current hormone users in the Women’s Health Initiative Observational Study. **Cancer Causes & Control**, v. 30, n. 11, p. 1201–1211, 2019. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10552-019-01233-8>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

SHUFELT, Chrisandra; BAIREY MERZ, C. Noel; PETTINGER, Mary B.; et al. Estrogen-alone therapy and invasive breast cancer incidence by dose, formulation, and route of delivery: findings from the WHI observational study. **Menopause**, v. 25, n. 9, p. 985–991, 2018. Disponível em: <<https://journals.lww.com/00042192-201809000-00006>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

FABIAN, Carol J.; NYE, Lauren; POWERS, Kandy R.; et al. Effect of Bazedoxifene and Conjugated Estrogen (Duavee) on Breast Cancer Risk Biomarkers in High-Risk Women: A Pilot Study. **Cancer Prevention Research**, v. 12, n. 10, p. 711–720, 2019. Disponível em: <<https://aacrjournals.org/cancerpreventionresearch/article/12/10/711/47192/Effect-of-Bazedoxifene-and-Conjugated-Estrogen>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

LALITKUMAR, Parameswaran Grace Luther; LUNDSTRÖM, Eva; BYSTRÖM, Birgitta; et al. Effects of Estradiol/Micronized Progesterone vs. Conjugated Equine Estrogens/Medroxyprogesterone Acetate on Breast Cancer Gene Expression in Healthy Postmenopausal Women. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 4123, 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/4123>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

SILVA FILHO, Agnaldo Lopes Da; CARVALHO, Gabriella Martins; SENA, Larissa Cristelli De; et al. Hormone therapy after risk-reducing surgery in patients with BRCA1/BRCA2 mutation: evaluation of potential benefits and safety. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 8, p. 1134–1138, 2020. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302020000801134&tlng=en>. Acesso em: 21 jun. 2023.

MARTINS, Sara Custódio; ARAÚJO, Maísa Aparecida Marques; MOURA, Joana Paula Mendes De; 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. Disponível em: <<http://www.rmmg.org/exportar-pdf/3829/e31206.pdf>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

COLD, Søren; COLD, Frederik; JENSEN, Maj-Britt; et al. Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danish Observational Cohort Study. **JNCI: Journal of the National Cancer Institute**, v. 114, n. 10, p. 1347–1354, 2022. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jnci/article/114/10/1347/6645744>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

LIM, Soyi; KIM, Yun Hwan; LEE, Kwang-Beom; et al. The influence of hormone therapy with drospirenone-estradiol on endometrioid type endometrial cancer patients. **Journal of Gynecologic Oncology**, v. 29, n. 5, p. e72, 2018. Disponível em: <<https://ejgo.org/DOIx.php?id=10.3802/jgo.2018.29.e72>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

CERVENKA, Iris; AL RAHMOUN, Marie; MAHAMAT-SALEH, Yahya; et al. Exogenous hormone use and cutaneous melanoma risk in women: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **International Journal of Cancer**, v. 146, n. 12, p. 3267–3280, 2020. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.32674>>. Acesso em: 21 jun. 2023.

DELI, Tamás; OROSZ, Mónika; JAKAB, Attila. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. **Pathology & Oncology Research**, v. 26, n. 1, p. 63–78, 2020. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s12253-018-00569-x>>. Acesso em: 21 jun. 2023.