

**FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA – FAMENE
RESIDÊNCIA MÉDICA DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

Karine Jardim Feitosa

**RELAÇÃO ENTRE TERAPIA HORMONAL DURANTE CLIMATÉRIO E
MENOPAUSA E SEU IMPACTO NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE
MAMA**

JOÃO PESSOA

2023

Karine Jardim Feitosa

**RELAÇÃO ENTRE TERAPIA HORMONAL DURANTE CLIMATÉRIO E
MENOPAUSA E SEU IMPACTO NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE
MAMA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Programa de
Residência Médica da Faculdade de
Medicina Nova Esperança - FAMENE
como requisito parcial para a
Residência de Ginecologia e
Obstetrícia.

JOÃO PESSOA

2023

Karine Jardim Feitosa

**RELAÇÃO ENTRE TERAPIA HORMONAL DURANTE CLIMATÉRIO E
MENOPAUSA E SEU IMPACTO NO DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE
MAMA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Programa de Residência Médica da Faculdade de Medicina Nova Esperança - FAMENE como requisito parcial para a Residência de Ginecologia e Obstetrícia.

BANCA EXAMINADORA

Gilka Paiva Oliveira Costa

Francisco Marcelo Braga de Carvalho

Yara Maia Villar de Carvalho

RESUMO

Introdução: O climatério é compreendido como um processo natural que acompanha a senescência da população feminina, marcado por alterações fisiológicas impactadas pela diminuição dos níveis hormonais de estrogênio e progesterona. Esse período de transição desencadeia modificações abruptas no organismo e, pode impactar de forma direta e indireta na qualidade de vida e morbimortalidade feminina. É neste cenário que, surge a Terapia Hormonal (TH), com o intuito de promover a melhora da qualidade de vida por meio do controle dos sintomas da menopausa. **Objetivo:** Investigar a literatura acerca das evidências que norteiam as diretrizes da terapia hormonal no climatério, menopausa e sua influência no câncer de mama. **Métodos:** Pesquisa Bibliográfica Documental, norteada pelas recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRIMA Checklist*. O levantamento eletrônico dos dados ocorreu nas bases de dados Pubmed. Os descritores utilizados como estratégia de busca foram selecionados a partir dos *Medical Subject Headings Section (MeSH)* da seguinte forma: *Hormone Therapy*, (OR) *Hormone Replacement Therapy*, (AND) *climacteric* (OR) *menopause* (AND) *guidelines* (OR) *protocol*. Foram incluídas todas as publicações correspondentes a consensos de sociedades científicas, guidelines e protocolos de terapia hormonal no climatério/menopausa, publicados a partir de 2018. **Resultados:** Foram incluídos na discussão deste estudo o Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa, *O Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillissement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines* e o consenso Coreano *The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines*. **Discussão:** O risco de câncer de mama associado ao uso da TH hormonal com estrogênio e progesterona é considerado pequeno, com baixa incidência e ainda, com início somente após 5,6 anos. As mulheres que utilizaram TH pela primeira vez não apresentaram risco algum até o sétimo ano. Os autores concordam que, a TH estrogênica, de forma combinada ou ainda de forma isolada, não deve ser recomendada para pacientes com antecedentes pessoais de câncer de mama. Não há consenso acerca do risco para o desenvolvimento de câncer de mama e das diferenças entre as doses e as vias de administração. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** risco para o desenvolvimento de câncer de mama é maior para combinações de estrogênio com progestágeno e, menor para tratamento com estrogênio isolado. há um risco, mesmo que considerado pouco, para o risco de desenvolvimento de câncer de mama da TH com estrogênio associado a progesterona natural ou didrogesterona. A associação de outros progestágenos está associado a maiores riscos. o risco do câncer de mama aumenta com o uso prolongado ao longo do tempo, especialmente acima de 5 anos e não deve ser utilizada em pacientes com histórico pessoal de câncer de mama.

Palavras-chave: terapia hormonal; terapia de reposição hormonal; climatério; protocolo de menopausa.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	6
2	OBJETIVOS	7
3	METODOLOGIA	9
4	RESULTADOS	12
5	DISCUSSÃO	24
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

O climatério é compreendido como um processo natural que acompanha a senescência da população feminina, marcado por alterações fisiológicas impactadas pela diminuição dos níveis hormonais de estrogênio e progesterona. A atresia folicular, fenômeno que culmina o climatério, inicia-se na menarca e tem o seu ápice por volta dos 50 anos de idade, podendo ainda, ter a sua ocorrência de forma tardia ou precoce influenciado por diversos fatores (BOTELHO et al., 2022).

Esse período de transição desencadeia modificações abruptas no organismo e, pode impactar de forma direta e indireta na qualidade de vida e morbimortalidade feminina. Entre as principais alterações, a cefaléia, insônia, irritabilidade, fogachos, secura vaginal, ansiedade são as principais relatadas. Além disso, podem ocorrer ainda alterações no sistema osteomuscular e cardiovascular (BOTELHO et al., 2022).

Nessa perspectiva, o acentuado hipoestrogenismo e o advento dos sintomas urogenitais, vasomotores e psíquicos desencadeados pelo período de menopausa, destaca a importância de intervenções qualificadas, holísticas e baseadas em evidência científica necessárias para a promoção da saúde das mulheres. É neste cenário que, surge a Terapia Hormonal (TH), com o intuito de promover a melhora da qualidade de vida por meio do controle dos sintomas da menopausa (VIEIRA et al., 2018).

Apesar de amplamente fornecida, uma série de estudos randomizados de terapia hormonal publicados pela *Women's Health Initiative* (WHI) trouxe à tona a discussão acerca de padrões associados a TH no desfecho do câncer de mama, o que desencadeou o questionamento acerca da segurança da terapia hormonal no período de menopausa. Em ensaio clínico os autores avaliaram o Estrogênio Equino Conjugado (CEE) associado ao Acetato de Medroxiprogesterona (MPA) e observaram um aumento sustentado de risco de câncer de mama em 13 anos de acompanhamento. Entretanto, as pacientes analisadas em estudo possuíam idade média em torno de 63 anos o que indica uma restrição populacional associada a possíveis fatores de risco e doenças pré-existentes (CHLEBOWSKI et al., 2020).

Após o estudo WHI, várias diretrizes têm sido estabelecidas no propósito de orientar a decisão acerca da terapia climatérica e pós menopausa em situações de risco para câncer de mama. Neste sentido, este estudo tem por objetivo avaliar o que as diretrizes atuais recomendam acerca da relação entre a terapia hormonal e o câncer de mama e qual a fundamentação teórica dessas recomendações.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a literatura acerca das evidências que norteiam as diretrizes da terapia hormonal no climatério, menopausa e sua influência no câncer de mama.

2.2 Objetivos Específicos

Conhecer as diretrizes estabelecidas no mundo que norteiam a terapia hormonal no climatério e menopausa a partir da sua relação com o câncer de mama;

Verificar o suporte teórico científico que fundamentam as diretrizes;

Avaliar as particularidades das recomendações no que se refere a formulação hormonal;

Analisar as diretrizes nos seus consensos e divergências quanto às recomendações e fundamentações.

3 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma Pesquisa Bibliográfica Documental, norteada pelas recomendações *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses PRIMAS Checklist*. A coleta dos dados iniciou-se a partir da pergunta norteadora da revisão, elaborada conforme a estratégia PICO (população, intervenção, comparação e desfecho): “Quais as evidências que norteiam as diretrizes de recomendação de Terapia Hormonal no climatério, menopausa e câncer de mama?” (PAGE et al., 2021).

O levantamento eletrônico dos dados ocorreu nas bases de dados Pubmed (*National Library of Medicine; National Institutes of Health*). Os descritores utilizados como estratégia de busca foram selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde nomeados pela plataforma Pubmed como *Medical Subject Headings Section (MeSH)*. Utilizou-se os seguintes termos de busca: *Hormone Therapy*, (OR) *Hormone Replacement Therapy*, (AND) *climacteric* (OR) *menopause* (AND) *guidelines* (OR) *protocol*.

Foram incluídas todas as publicações correspondentes a consensos de sociedades científicas, guidelines e protocolos de terapia hormonal no climatério/menopausa, publicados a partir de 2018. Foram excluídas as publicações que não estiveram disponíveis na íntegra para domínio público e aquelas cuja fonte foi de uma mesma entidade apresentadas em períodos diferentes, sendo excluídas as mais antigas.

Sendo assim, a amostra correspondeu a guidelines e protocolos que orientam acerca da terapia hormonal, publicados por uma sociedade ou associação representativa da especialidade de ginecologia ou de climatério e menopausa de um país ou consenso de sociedades de um grupo de países.

Como a nossa referência nacional para TH não foi apresentada pelo Pubmed, através da estratégia de busca desta revisão, optou-se por fazer a inclusão do Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa, publicado no ano de 2018 pela Sociedade Brasileira de Climatério (SOBRAC), uma vez que este documento é a referência nacional para as estratégias de TH no Brasil.

4 RESULTADOS

Na busca realizada na plataforma do Pubmed, foram selecionados dois guidelines internacionais referentes aos protocolos associados ao manejo com a terapia hormonal. *O Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillissement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines* publicado no ano de 2022 na França. Foi selecionado ainda, o consenso Coreano publicado no ano de 2020, intitulado por *The 2020 Menopausal Hormone Therapy Guidelines*.

Na plataforma PubMed foram encontradas cinco publicações, conforme apresentado no quadro 1.

Tabela 1: Listagem de publicações apresentadas na plataforma pubmed a partir dos descritores utilizados na pesquisa e a seleção realizada para o estudo.

Título	Referência	Seleção
An Update on Menopause Management.	Ward K, Deneris A. J Midwifery Womens Health. 2018 Mar;63(2):168-177. doi: 10.1111/jmwh.12737. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29522279 Review.	Excluído por não ser um consenso
Managing Menopause by Combining Evidence With Clinical Judgment.	Shufelt C, Manson J. Clin Obstet Gynecol. 2018 Sep;61(3):470-479. doi: 10.1097/GRF.00000000000003 78. PMID: 29762147 Free PMC article. Review.	Excluído por não ser um consenso
Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillissement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines.	Trémollières FA, Chabbert- Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, Pouilles JM, Gosset A, Boutet G, Hocke C, Maris E, Hugon-Rodin J, Maitrot- Mantelet L, Robin G, André G, Hamdaoui N, Mathelin C, Lopes P, Graesslin O, Fritel X. Maturitas. 2022 Sep;163:62-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.05.008 . Epub 2022 Jun 9. PMID: 35717745 Review.	Incluído como consenso francês

Factors Associated with Utilization of 17-Hydroxyprogesterone Caproate for the Prevention of Recurrent Preterm Birth.	DeNoble AE, Wynn CE, Weaver KE, Wheeler SM, Swamy GK. Am J Perinatol. 2020 Feb;37(3):264-270. doi: 10.1055/s-0039-1678532. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30708392	Excluído por não corresponder a terapia hormonal do climatério/menopausa
Patterns of prescription and discontinuation of contraceptives for Swedish women with obesity and normal-weight women.	Sundell M, Ginstman C, Månsson A, Forslund I, Brynhildsen J. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2019 Jun;24(3):192-197. doi: 10.1080/13625187.2019.1610873. Epub 2019 May 21. PMID: 31112059	Excluído por não corresponder a terapia hormonal do climatério/menopausa

4.1 Análise do Consenso SOBRAC

O risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias relacionado a TH é considerado pequeno, com apresentação de uma taxa de incidência de menos de um caso afetado a cada 1000 mulheres. Beral V et al. (2003) em estudo multicêntrico investigaram acerca dos efeitos de tipos específicos de TH em câncer de mama de forma incidente e fatal. Os autores avaliaram um total de 1.084.110 mulheres com idade entre 50 e 64 anos, sendo que cerca de metade havia utilizado métodos de TH. Foram registrados 9.364 casos de câncer de mama do tipo invasivo e 637 óbitos associados a neoplasias mamárias em um período de 2,6 a 4,1 anos de acompanhamento (BERAL et al., 2003).

Os autores afirmaram ainda que, as pacientes que faziam uso de TH durante o recrutamento apresentaram predisposição ao desenvolvimento do câncer e de esta ser a causa do óbito. Além disso, afirmaram que, as usuárias anteriores de TH não apresentaram risco superior de desenvolvimento da doença e, a incidência foi significativamente maior entre as pacientes que utilizaram reposição a base isolada de estrogênio, estrogênio-progestágeno e tibolona. Foi concluído que, a TH está intimamente associada a um risco aumentado de câncer de mama incidente e fatal, especialmente para combinações de estrogênio e progestagênio (19 cânceres a 1000 mulheres em 10 anos de utilização de TH). Apesar disso, são necessários novos estudos que possam validar a associação da TH e câncer de mama (BERAL et al., 2003).

As pesquisas recentes são inconclusivas em relação as diferenças quanto ao risco conforme o tipo, dose e via de administração de TH. Apesar disso, há recomendações que sustentam que a TH combinada composta por progesterona micronizada ou a didrogesterona está menos associada ao risco de desenvolvimento de câncer de mama quando comparada com outros progestagênios.

Duas metanálises fundamentam o menor risco de câncer de mama em TH com estrogênio isolado e na associação com progesterona (YANG et al., 2017 e ASI et al., 2016). Também se considerou o estudo de coorte de Fournier et al. (2008), onde a didrogesterona quando comparado com a terapia contendo outros progestágenos apresentou um risco menor para câncer de mama. Embora este seja considerado nível de evidência B, e tenha achados contraditórios às metanálises em relação ao risco da TH com estrogênio isolado, os autores acompanharam por um período de 8,1 anos, um total de 80.377 mulheres em pós menopausa com idade média entre 40 a 66,1 anos. Foram registrados 2.354 casos de neoplasia mamária invasiva, sendo que 95,3% foram confirmados por análises anatomopatológicas (FOURNIER et al., 2008).

Assim, apesar de os dados sugerirem menor risco de câncer de mama com progesterona e didrogesterona, não há fortes evidências que se traduzam em recomendações firmes.

O WHI foi o único grande ensaio controlado randomizado realizado e não demonstrou aumento de risco para desenvolvimento de câncer de mama com a administração de estrogênio isolado. Apesar disso, foram observados aumentos de incidência de câncer mamária com regime estroprogestativo após um período de cinco anos de análise.

Evidência baseada no estudo de ensaio clínico randomizado (CHLEBOWSKI et al., 2003), com nível de evidência A, onde teve uma amostra de 16.608 mulheres com idade entre 50 e 79 anos em pós menopausa, onde a avaliação foi realizada através do estudo mamográfico e suas alterações. Foi evidenciado o aumento de mamografia anormal com maior incidência de câncer de mama em estágios mais avançados em comparação ao placebo. Devendo-se considerar que a composição da TH em estudo foi restrita a estrogênios equinos conjugados combinados (0,625 mg/dia) mais acetato de medroxiprogesterona (2,5 mg/dia).

Há evidências com nível de recomendação B de que, a TH em mulheres portadoras de mutação BRCA-1 e submetidas à ooforectomia profilática não está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama. Kotsopoulos et al. (2018) em estudo de coorte prospectivo determinaram a associação entre a utilização de TH e neoplasias mamárias. Um total de 872 pacientes com idade entre 43,4 anos portadoras de mutação BRCA-1 e submetidas a ooforectomia foram acompanhadas por um período de 7,6 anos. O uso de TH após ooforectomia não foi associada a um risco aumentado de câncer de mama, com uma taxa de risco de 0,97 para usuárias e não usuárias. Após um período de 10 anos de acompanhamento, a incidência entre as mulheres que receberam TH com estrogênio isolado foi de 12% em comparação a 22% entre as mulheres que utilizaram a associação de estrogênio e progesterona (KOTSOPOULOS et al., 2018).

Nessa perspectiva, a TH estrogênica, administrada isoladamente ou combinada, não deve ser recomendada para mulheres com histórico pessoais de neoplasia mamária. Essa contraindicação está mais relacionada a carência de evidência científica segura disponível na literatura do que por claras evidências associadas ao risco.

Os estudos que fundamentam essa conclusão, referem-se a ensaios clínicos randomizados, com amostragem de 345 e 442 mulheres, publicados em 2004 e 2008, respectivamente, que apresentaram risco significativamente maior de desenvolvimento de câncer com TH quando comparado a não utilização da TH, inclusive sendo o motivo da interrupção do estudo (HOLMBERG et al. 2004; HOLMBERG et al. 2008).

O efeito da tibolona no risco do desenvolvimento de câncer de mama é inconclusivo (nível de evidência B), entretanto, está contraindicada para mulheres com histórico pessoal de neoplasia mamária (nível de evidência A). Baseado na maior recorrência em usuárias de tibolona (2,5mg) do que placebo em estudo duplo cego randomizado, Kenemans et al. (2009) que envolveu 3098 mulheres com idade média de 52,7 anos. O efeito para desenvolvimento do CA de mama foi considerado inconclusivo baseado em dois estudos. Beral et al. (2003), estudo multicêntrico com amostra de 1.084.110 mulheres com idade entre 50 e 64 anos e verificou menor risco da tibolona (2,5mg), assim como estrogênio isolado do que na associação estrogênio e progestágenos. E Cummings et al. (2008) em estudo randomizado, no qual incluíram 4.538 mulheres com idade entre 60 a 85 anos, verificaram que a tibolona reduz o risco de câncer de mama

(risco relativo = 0,32). No entanto, foi um estudo interrompido pelo risco aumentado de acidente vascular encefálico na amostra (BERAL et al., 2003; KENEMANS et al., 2009).

4.2 Análise do Consenso Francês

Os dados atuais não demonstraram risco aumentado de câncer de mama em mulheres sem histórico de câncer de mama, entretanto, a segurança do uso desse tipo de tratamento local em mulheres com histórico de câncer de mama é incerto (nível de evidência B).

Em estudo de coorte observacional prospectivo, 45.663 mulheres com idade entre 50 a 79 anos foram acompanhadas por um período de 7,2 anos. Crandall et al. (2018) determinaram a associação entre o uso de estrogênio vaginal e o risco de um evento de índice global até a ocorrência de um câncer de mama, doença cardíaca coronariana, acidente vascular encefálico, fratura de quadril, câncer colorretal, câncer de endométrio, embolia pulmonar ou óbito por qualquer causa. Entre as mulheres sem alterações uterinas, os riscos para acidente vascular encefálico, câncer de mama invasivo, câncer colorretal, câncer de endométrio e embolia pulmonar não foram significativos entre as pacientes que utilizaram e as que não utilizaram o estrogênio vaginal (CRANDALL et al., 2018).

Todas as TH foram associadas ao risco aumentado de câncer de mama, exceto os estrogênios vaginais, e foram maiores nas administrações de estrogênio e progestagênio quando comparado a apenas estrogênio (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER et al., 2019).

Lyytinen et al. (2006) avaliaram se o risco de terapia apenas com a utilização de estrogênio no câncer de mama varia de acordo com a dose, constituinte e administração. Foram identificadas 84.729 mulheres em uso de estradiol oral ou transdérmico, 7.941 mulheres em uso de estriol oral e 18.314 mulheres em uso de estrogênio vaginal. Do total, 2171 mulheres foram identificadas com neoplasia mamária, a incidência de câncer de mama com estradiol sistêmico por um período inferior a cinco anos foi de 0,93 e para uso de estradiol por um período maior de cinco anos foi de 1,44. O risco foi mais significativo com doses superiores a 1,9mg/d por via oral, sendo que, o risco associado ao transdérmico não foi dependente de dose (LYYTINEN et al., 2006).

O estradiol foi associado ao câncer de mama localizado (rr 1,45) e também a disseminação do câncer para cadeias linfonodais regionais (rr 1,35). A incidência de câncer de mama foi maior no tipo ductal (1,36). A incidência do carcinoma in situ aumentou significativamente (rr 2,43). Foi concluído que, o uso do estradiol por um período maior que cinco anos, por via oral ou transdérmica traduz-se em 2 a 3 casos de câncer de mama a cada 10.000 mulheres acompanhadas por um período de 10 anos. A utilização do estradiol oral por menos de cinco anos, estradiol oral ou estrogênio vaginal não foram associados ao risco de câncer de mama (LYYTINEN et al., 2006).

Sulaica et al. (2016) (Revisão sistemática) discutiram os ensaios clínicos disponíveis que mediram as concentrações muito baixas de estrogênio aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), avaliando segurança e eficácia em pacientes sobreviventes de câncer de mama e positivos para receptores hormonais. Os autores discutiram que, não se sabe exatamente qual o limiar de concentrações de estrógeno sanguíneo que aumenta o risco de recorrência de neoplasias, entretanto, a exposição prolongada a altas concentrações parecem ser prejudicial em mulheres com câncer de mama que estão em terapia com Inibidores de Aromatase (IA) (SULEICA et al., 2016)

Para limitar o risco excessivo de câncer de mama associado à TH de menopausa, recomenda-se que o estradiol seja combinado com a progesterona ou didrogesteron (grau B). Baseados em estudos britânicos e finlandeses (caso controle de base populacional, CORDINA-DUVERGER et al. (2013), coorte FOURNIER et al. (2008) e JONES et al. (2016) demonstram que o risco de câncer de mama atribuível a TH é maior com combinações de estrogênio-progestagênio quando comparado com estrogênios isolados. Além disso, o risco para o desenvolvimento de neoplasias mamárias depende dos progestágenos utilizados (nível de evidência B)

Fournier et al. (2008) avaliaram e compararam a associação entre diferentes TH e o risco para o câncer de mama. Foram registrados 2.354 casos de câncer de mama invasivo em uma população de 80.377 mulheres em pós menopausa. Ao comparar com mulheres que não faziam uso de TH, a utilização isolada do estrogênio foi associada a um aumento significativo de risco de 1,29 vezes e a associação de combinações de estrogênio e progestagênio com o risco para o desenvolvimento do câncer de mama variou de acordo com o tipo de progestagênio utilizado, sendo que o risco relativo foi de 1 para estrogênio-

progesterona, 1,16 para estrogênio- didrogesterona e 1,69 para estrogênio combinado com outros tipos de progestágenos (FOURNIER et al., 2008).

Em estudo de caso-controle de base populacional, 1555 mulheres foram recrutadas para investigar os efeitos de formulações específicas e tipos de terapias utilizadas. O risco para o desenvolvimento de neoplasia mamária diferiu por tipo de progestagênio utilizado. Entre as pacientes que utilizavam a combinação progestagênio e estrogênio, contendo um progestágeno derivados da progesterona, o risco foi de 1,57 e para progestágenos derivados de testosterona foi de 3,35. Não foi observado risco aumentado entre as pacientes em uso de terapia combinada de progestagênio e estrogênio contendo progesterona micronizada natural (CORDINA-DUVERGER et a., 2013).

Os estudos de Jones et al. (2016) corroboram que o risco de câncer de mama aumenta com a duração da utilização da terapia combinada maior do que 15 anos. Apesar disso, discutem os dados imprecisos devido a falta acompanhamento e atualização do status da TH. Do total de 39183 mulheres com idade em menopausa, 775 desenvolveram câncer de mama, com um risco relativo de 2,74 (baseado em 52 pacientes de câncer de mama em uso de estrogênio associado a progestagênio) em um período de 5,4 anos e de 3,27 em um período superior a 15 anos. Os autores afirmam acerca da importância de informações precisas sobre riscos e benefícios da TH (JONES et al., 2016).

As combinações de estradiol com progesterona micronizada ou didrogesterona não aumentam significativamente o risco de câncer de mama para durações de tratamento com período inferior a cinco anos (nível de evidência B).

Em estudo de caso controle, Vinogradova et al. (2020) em estudo de caso controle avaliaram os riscos de câncer de mama associados a diferentes tipos de terapia hormonal. Foram analisadas 98.611 mulheres com idade entre 50 a 79 anos com diagnóstico primário de neoplasia. Do total de mulheres, 34% das mulheres com câncer de mama e 31% do grupo controle utilizaram TH até um ano antes da data do início do estudo. A terapia combinada de estrogênio e progestágeno (risco relativo 1,79) e a terapia com estrogênio isolado (risco relativo 1,15) foram associadas a risco aumento de câncer de mama. Para os progestágenos combinados, os autores discutiram que, o aumento do risco para o câncer de mama foi maior para a noretisterona e menor para a didrogesterona. O uso prolongado de estrogênio isolado e o uso de progestagênio e estrogênio por um

período menor do que cinco anos não foi associado ao aumento do risco para desenvolver câncer (VINOGRADOVA et al., 2020).

Não há dados acerca do risco excessivo de câncer de mama e a dose de estrogênios. Além disso, não há dados acerca dos riscos associados a diferenças em relação as vias de administração transdérmica ou via oral (nível de evidência B). Tratamentos combinados estão associados a um risco maior de câncer de mama quando comparados a regimes sequenciais (nível de evidência B) (BERAL et al., 2003)

Olsson et al. (2003) em estudo de coorte de base populacional, avaliaram 29.508 mulheres acerca das diferenças no risco de desenvolvimento de carcinoma de mama de acordo com os diferentes tipos e tempo de duração da TH. Foram recrutadas 298.649 mulheres, cerca de 3663 mulheres já haviam utilizado TH e, foram observados 556 casos de carcinoma mamário. Em mulheres em uso de TH combinada contínua foi observado um risco maior de desenvolvimento de câncer mamário quando comparado as mulheres que nunca haviam utilizado (risco relativo 4,6) (OLSSON et al., 2003).

Não foram observados riscos após um período de cinco anos de uso. O uso de estradiol sem progestágenos não elevou o risco de carcinoma mamário. Os autores concluem que, o risco cumulativo de neoplasia mamária em mulheres com idade superior a 50 anos com terapias contendo progestagênio por um período maior de 48 meses, em um acompanhamento de 10 anos é em torno de 7%. Assim, o uso prolongado de TH com progestágeno eleva o risco de câncer de mama, o que não foi observado com o uso do estradiol. Nenhum risco aumentado foi observado em mulheres após cinco anos sem uso de TH (OLSSON et al., 2003).

Stahlberg et al. (2004) corroboram que os esquemas de TH com estrogênio e progesterona combinados contínuos estão associados a maior risco de câncer de mama. Foram analisadas 10874 mulheres acerca da influência de diferentes regimes de tratamento com TH no risco de câncer de mama. Um total de 244 mulheres desenvolveram neoplasia mamária e, com risco relativo de 1,96 para estrogênio isolado, de 2,70 para a combinação de estrogênio mais a progesterona e de 4,27 para tibolona (STAHLBERG et al., 2004).

Na maioria dos estudos, o risco excessivo de câncer de mama desaparece quando a TH é interrompida (nível de evidência A) após um período de 5 a 10 anos a depender

do tempo de duração anterior (nível de evidência B). (CHLEBOWSKI et al., 2003; FOURNIER et al., 2008).

A mortalidade por câncer de mama não é maior entre mulheres que foram tratadas com TH em ensaios clínicos randomizados ou em estudos observacionais independentemente do tipo de TH (nível de evidência A) (CHLEBOWSKI et al., 2003; MIKKOLA et al., 2016).

A análise de 489105 mulheres em uso de TH registrou um total de 1578 óbitos por câncer de mama. O risco de mortalidade por neoplasia mamária foi reduzido em todas as pacientes usuárias de TH com exposição por no máximo 5 anos, 5 a 10 anos ou por um período superior a 10 anos. Os autores concluíram que, a idade para início da TH, independentemente da terapia apenas com estradiol ou combinada de estrogênio com progestagênio, não evidencia associação com a mortalidade por câncer de mama. O risco é prevalente em 1 a cada 20 pacientes com histórico de TH, enquanto na população geral é de 1:10 (MIKKOLA et al., 2016).

Foi observado que, o risco de câncer de mama aumenta com a duração da TH e requer avaliação de risco e benefício individual. Em análise prospectiva de 108.647 mulheres desenvolveram neoplasia mamária com idade média de 65 anos, sendo que, 51% do total fizeram uso de TH por uma duração média de 10 anos. Todas as TH foram associadas ao risco aumentado de câncer de mama, exceto os estrogênios vaginais, e foram maiores nas administrações de estrogênio e progestagênio quando comparado a apenas estrogênio (COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER et al., 2019).

Chelbowski et al. (2003) determinaram a relação entre o uso do estrogênio associado ao progestágeno, as características do câncer de mama e as recomendações de mamografia. Foram avaliadas 16.608 mulheres em período de pós menopausa com idade entre 50 a 79 anos com útero intacto para receber 0,625mg/dia de estrogênio equino conjugado mais 2,5mg/dia de acetato de medroxiprogesterona ou placebo. Os autores observaram que, em análise de intenção de tratar, o estrogênio mais progestina aumentou de forma total o número de casos de câncer de mama invasivo quando comparado ao grupo placebo (CHELBOWSKI et al., 2003).

Os cânceres diagnosticados no grupo que fez uso de estrogênio mais progesterona foram semelhantes histologicamente e em grau, entretanto, foram tumores maiores e se apresentaram em estágios mais avançados quando comparados com os cânceres diagnosticados no grupo placebo. Cerca de 9,4% das mulheres apresentaram mamografias anormais no grupo estrogênio mais progesterona e, 5,4% no grupo placebo. Os autores concluíram que a utilização combinada de estrogênio associada a progestágeno a relativamente curto prazo pode aumentar a incidência de câncer de mama diagnosticado em estágios mais avançados quando comparado com o placebo e ainda, aumenta a porcentagem de mulheres com mamografias apresentando anormalidades. Esses achados sugerem que o estrogênio associado a progestina pode dificultar o diagnóstico do câncer de mama e estimular o crescimento de neoplasias (CHELBOWSKI et al., 2003).

4.3 Análise do Consenso Coreano

Após utilizar a terapia estrogênio progestagênio (EPT) por um período médio de 5,6 anos, o risco de câncer de mama aumentou, mas para mulheres que estavam iniciando a TH pela primeira vez, o risco de câncer de mama não aumentou até o sétimo ano.

Há controvérsias sobre a associação entre a TH e o desenvolvimento do câncer de mama e, o impacto varia de acordo com o tipo de hormônio utilizado, com a forma de utilização, período e as características individuais de cada paciente. A terapia estrogênio progestagênio por um período médio de 5,6 anos foi associada ao risco de câncer de mama aumentado (aumento no risco de infiltração por câncer de mama de 1,24 vezes) nos estudos de Anderson et al. (2006). Os autores sugeriram que, durações ligeiramente mais longas estão associadas ao câncer de mama, com risco crescente ao longo do tempo (ANDERSON et al., 2006).

Anderson et al. (2006) ao analisar 16.608 mulheres em pós menopausa discutiram que diferenças estatisticamente significativas foram observadas entre usuáries anteriores e não usuáries de TH para o câncer de mama. Foi observado aumento no risco do câncer de mama após 5,6 anos concentrado em mulheres que já haviam sido expostas a TH anteriormente. Em mulheres sem exposição anterior, foi observado um risco crescente ao longo do tempo em durações ligeiramente mais longas do que no estudo WHI. (ANDERSON et al., 2006).

Anderson et al. (2004) afirmam que o estrogênio equino conjugado em mulheres pós menopausa com histerectomia esteve associado a uma possível redução na incidência do câncer de mama, no entanto, requer investigações mais aprofundadas. A taxa de risco estimada para o estrogênio equino conjugado quando comparado com placebo associado ao câncer de mama foi de 0,77 (ANDERSON et al., 2004).

Em 2012, os estudos de Anderson et al. (2012) forneceram segurança para mulheres com histerectomia que buscam alívio dos sintomas de climatério em termos dos efeitos do uso de estrogênio por cerca de 5 anos na incidência e mortalidade por câncer de mama (ANDERSON et al., 2012; LACROIX et al., 2011).

Fournier et al. (2005) discutem que, o aumento residual no risco de câncer de mama após vários anos de cessação da TH é restrito a tratamentos de longo prazo. Se os aumentos persistem após 10 anos, são necessários novos estudos (FOURNIER et al., 2014).

Bush et al. (2001) avaliaram se as evidências suportam a associação entre o uso da TH de estrogênio com o câncer de mama. Os autores concluem que as evidências não suportam as hipóteses de que o uso de estrogênio aumenta o risco de câncer de mama e que a terapia hormonal combinada aumenta o risco mais do que apenas o estrogênio (BUSH et al., 2001).

Chlebowski et al. (2003) em estudo randomizado concluíram que, o uso combinado de estrogênio mais progestágenos em prazo relativamente curto aumenta a incidência de câncer de mama que são diagnosticados em estágio avançado quando comparado ao grupo placebo. Além disso, aumenta ainda a porcentagem de mulheres com mamografias anormais. Esses resultados sugerem que o estrogênio mais a progestina podem estimular o crescimento do câncer de mama e dificultar o diagnóstico do câncer de mama (CHLEBOWSKI et al., 2003).

Rossouw et al. (2002) discutiram que, apesar da existência de estudos, o equilíbrio associado aos riscos e benefícios da utilização de terapia hormonal em mulheres saudáveis em período de pós menopausa ainda não está bem esclarecido. Em estudo randomizado, as pacientes receberam estrogênios equinos conjugados, 0,625 mg/d, mais acetato de medroxiprogesterona, 2,5 mg/d, em 1 comprimido (n = 8.506) ou placebo (n = 8.102). Foi observado que, o excesso absoluto de risco de câncer de mama com risco

estimado de 1,26 em um acompanhamento médio de 5,2 anos em mulheres pós menopausa (ROSSOUW, et al., 2002).

Em estudo de coorte, Stahlberg et al. (2004) investigaram o risco de desenvolvimento de diferentes tipos de prognósticos de câncer de mama em mulheres em uso de TH. Foram analisadas 10.874 mulheres em pós menopausa e observado que, o câncer de mama se desenvolveu em 244 mulheres, sendo que 172 foram classificados como carcinomas ductais invasivos. Ao comparar com as pacientes que nunca usaram TH, as usuárias atuais de TH tiveram um risco aumentado de câncer de mama com receptor hormonal positivo, mas um risco neutro de câncer de mama com receptor negativo, risco relativo RR 3,29 e RR 0,99, respectivamente. Foi concluído que, as usuárias de TH apresentam um risco entre 2 a 4 vezes maior de câncer de mama, com diferentes características de prognóstico (favoráveis e desfavoráveis). O risco com TH foi significativamente maior no grupo para receptores hormonais quando comparado com o câncer de mama negativo para receptores (STAHLBERG, et al., 2004).

Chlebowski et al. (2010) determinaram os efeitos da terapia estrogênio progesterona na incidência cumulativa do câncer de mama. Foram analisadas 16.608 mulheres com idade entre 50 a 79 anos de idade e foi observado que, os cânceres de mama no grupo de estrogênio mais progesterona foram semelhantes em histologia e grau aos cânceres de mama no grupo de placebo, mas eram mais propensos a serem linfonodos positivos e, a mortalidade por neoplasia mamária parece aumentar com a utilização combinada de estrogênio mais progesterona (CHLEBOWSKI et al., 2010).

No caso de terapia estrogênica oral ou percutânea (ET), o risco de câncer de mama é reduzido após 13,2 anos de observação de acompanhamento.

Manson et al. (2014) afirmam que a TH possui um padrão complexo de riscos e benefícios, entretanto, pode ser considerado apropriado para o controle de sintomas em algumas mulheres. Os autores afirmam que o acompanhamento cumulativo médio de 13,2 anos para estrogênios equinos conjugados com acetato de medroxiprogesterona (0,625mg/dia e 2,5mg/dia) demonstram que os riscos durante a intervenção superam os benefícios, apesar disso, a maioria dos riscos e benefícios se dissipou após a intervenção. Enquanto uma elevação residual no risco de câncer de mama foi observada com estrogênios equinos conjugados com acetato de medroxiprogesterona pós-intervenção,

análises demonstraram reduções ano a ano em taxa de risco após a interrupção (MANSON et al., 2014).

Em estudo de coorte prospectivo, Chen et al. (2006) observaram aumento significativo das chances de câncer de mama após 15 anos de uso de TH. Os autores analisaram 934 pacientes com neoplasia de mama e observaram que os riscos relativos multivariados e intervalos de confiança de 95% para câncer de mama com uso atual de estrogênio sem oposição por menos de 5 anos, 5 a 9,9 anos, 10 a 14,9 anos, 15 a 19,9 anos e 20 anos ou mais foram, respectivamente, 0,9; 0,90; 1,06; 1,18 e 1,42 (CHEN et al., 2006).

Anderson et al. (2004) em estudo randomizado controlado por placebo selecionaram 10793 mulheres em pós menopausa com idade entre 50 a 79 anos para receberem aleatoriamente 0,625mg por dia de estrogênio equino conjugado ou placebo. Foram observados 218 casos de câncer de mama, com risco relativo de 0,77. Os autores ressaltam que o estrogênio equino conjugado não apresentou benefícios em relação ao placebo e, não deve ser recomendado para prevenção de doenças crônicas em mulheres pós menopausa. Além disso, uma possível diminuição no risco do desenvolvimento de câncer de mama exige estudos mais aprofundados (ANDERSON et al., 2004; ANDERSON et al., 2006).

A TH não é recomendada para pacientes com câncer de mama. Marsden et al. (2019) discutiram que em mulheres com risco populacional de câncer de mama, a exposição por até cinco anos (curto prazo) à TH excede seus dados potenciais, incluindo o risco elevado associado ao diagnóstico de câncer de mama. Recomenda-se que pacientes com câncer de mama anterior sejam inicialmente tratadas com modificações no estilo de vida e alternativas não hormonais (MARSDEN et al., 2019).

Estudos observacionais fornecem segurança para mulheres com histerectomia e que buscam alívio dos sintomas associados com a menopausa em relação a utilização do estrogênio por cerca de cinco anos na incidência e mortalidade por câncer de mama. Esses resultados não se aplicam a mulheres com histórico de câncer de mama pois, os benefícios foram observados em mulheres sem doença benigna de mama ou histórico familiar de câncer. No grupo estrogênio, menos mulheres morreram de câncer de mama quando comparadas ao controle (ANDERSON et al., 2012; HOMLBERG et al., 2004).

Nos estudos de Holmberg et al. (2004), os investigadores avaliaram se a TH é segura para mulheres com histórico de câncer anterior. A maioria das mulheres apresentou um evento (novo câncer de mama) durante o tratamento. O estudo foi encerrado pois os achados indicavam um risco inaceitável à exposição (HOMLBERG et al., 2004).

Rebbeck et al. (2005) avaliaram se a redução do risco de câncer de mama conferido pela ooforectomia profilática bilateral (BPO) em 462 portadoras da mutação BRCA1/2 é alterada pela utilização da TH após BPO. Os autores afirmaram que a BPO está associada a redução geral do risco de câncer de mama e que, o uso de TH a curto prazo não anula o efeito protetor do BPO no risco subsequente de câncer de mama em portadores da mutação BRCA1/2 (REBBECK et al., 2005).

Nessa perspectiva, não há pesquisas com evidência científica confiável acerca do impacto da combinação estrogênio progesterona no risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Há uma discussão e relatos de possibilidades de que o uso do progestagênio possa aumentar a ocorrência da neoplasia, entretanto, em estudos de coorte com progesterona natural sabe-se que, não há aumento do risco do câncer de mama.

Como a epidemiologia do câncer de mama sul coreano é muito diferente dos EUA é impraticável aplicar os resultados da pesquisa dos EUA exatamente aos casos da coreia do sul.

O consenso coreano faz referência às diferenças epidemiológicas do câncer de mama das mulheres americanas e das coreanas. Havendo limitações na interpretação dos resultados de placebo em comparação com as usuárias de TH.

Uma vez que a maior taxa de ocorrência de câncer de mama observada entre as americanas é está na faixa etária dos 70 a 74 anos, com diminuição progressiva após esse período. Em contrapartida, na Coreia do Sul, a média de idade do diagnóstico de câncer de mama é na faixa dos 50 anos e, a maior prevalência é observada aos 40 anos (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2005).

Neste sentido, há uma tendência de aumento da frequência do câncer de mama em mulheres ocidentais com o aumento da idade. Já em mulheres coreanas, a frequência tende a aumentar até o início dos 50 anos e após esse período ocorre um decréscimo (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2005).

5 DISCUSSÃO

A TH na menopausa é indicada em casos de prevenção de perda de massa óssea, menopausa precoce, presença de sintomas vasomotores e síndrome geniturinária na menopausa. Esse tratamento pode ser realizado à base de terapia combinada com estrogênios/progestagênios, com terapia combinada à base de estrogênios/bazedoxifeno ou ainda com a utilização da tibolona. Baseado nisso, os consensos discutem as particularidades que envolvem o tratamento com TH e a associação com o câncer de mama.

Foi observado que, os consensos se assemelham em alguns pontos de recomendações, visto que se baseiam nos mesmos estudos randomizados, entretanto, há questões a serem consideradas e que são discordantes entre os autores, baseado em nível de evidência, risco de viés dos estudos e ainda em resultados considerados pouco consistentes.

O risco de câncer de mama associado ao uso da TH hormonal com estrogênio e progesterona é considerado pequeno, com baixa incidência e ainda, com início somente após 5,6 anos. As mulheres que utilizaram TH pela primeira vez não apresentaram risco algum até o sétimo ano. O consenso Coreano, brasileiro e o Consenso Frances corroboram ainda que o risco de câncer de mama é considerado maior para combinações com estrogênio e progestagênio quando comparado ao estrogênio isolado.

Os autores concordam que, a TH estrogênica, de forma combinada ou ainda de forma isolada, não deve ser recomendada para pacientes com antecedentes pessoais de câncer de mama. Apesar de ser considerada com baixo nível de evidência, a recomendação é definida pelos consensos de modo a oferecer segurança às pacientes. Para as pacientes sem o histórico de câncer de mama, não há dados que comprovem o risco aumentado para o desenvolvimento da neoplasia.

Foi observado que, não há consenso acerca do risco para o desenvolvimento de câncer de mama e das diferenças entre as doses e as vias de administração. Estrogênios vaginais de baixa dose para tratamento inferior a dois anos não apresentaram efeitos a nível de endométrio, entretanto, a segurança do uso desse tipo de tratamento local em mulheres com histórico de câncer de mama ainda não é bem estabelecido.

O Consenso brasileiro afirma que, a TH administrada em mulheres portadoras de mutação BRCA-2 e que foram submetidas à ooforectomia profilática não aumenta o risco para o desenvolvimento de câncer de mama. Já o consenso Coreano afirma que a ooforectomia profilática bilateral está associada a redução geral do risco de câncer de mama e que, o uso de TH a curto prazo não anula o efeito protetor da ooforectomia no risco subsequente de câncer de mama em portadores da mutação BRCA1/2.

Os autores concordam que o risco de câncer de mama permanece inconclusivo em relação a utilização da tibolona. Entretanto, contraindicam para mulheres com antecedente pessoal de câncer de mama.

Os consensos afirmam acerca da importância da análise epidemiológica do câncer de mama e a aplicabilidade dos conceitos nas diferentes regiões, sendo por exemplo, impraticável de aplicar os resultados obtidos em pesquisas nos EUA em casos localizados na Coreia do Sul.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo conclui que, o risco para o desenvolvimento de câncer de mama é maior para combinações de estrogênio com progestágeno e, menor para tratamento com estrogênio isolado. Além disso, há um risco, mesmo que considerado pouco, para o risco de desenvolvimento de câncer de mama da TH com estrogênio associado a progesterona natural ou didrogesteronona. A associação de outros progestágenos está associado a maiores riscos.

Além disso, o risco do câncer de mama aumenta com o uso prolongado ao longo do tempo, especialmente acima de 5 anos e não deve ser utilizada em pacientes com histórico pessoal de câncer de mama. Não foram observadas diferenças em taxas de mortalidade na comparação entre os tipos de TH, entretanto, a mortalidade parece aumentar em preparações combinadas de estrogênio mais progesterona.

Dessa forma, a análise dos aspectos individuais de cada indivíduo torna-se fundamental para a instituição da escolha da terapêutica adequada pois, deve-se considerar o histórico da paciente com TH, histórico de câncer de mama e ainda, o impacto que o tratamento pode oferecer na qualidade de vida da paciente.

REFERÊNCIAS

ANDERSON, Garnet L *et al.* Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. **Lancet Oncol** ., [S. l.], v. 13, n. 5, p. 476-86., 16 abr. 2012.

ANDERSON, Garnet L *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**., [S. l.], v. 291, n. 14, p. 1701-12, 12 abr. 2004.

ANDERSON, Garnet L *et al.* Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. **Maturitas** . , [S. l.], v. 55, n. 2, p. 103-15., 4 abr. 2006.

ASI, Noor *et al.* Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Syst Rev** ., [S. l.], v. 5, n. 1, p. 1-8, 2017.

BERAL, Valerie *et al.* Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. **Lancet**, [S. l.], v. 362, n. 9382, p. 419-27, 2003.

BOTELHO, Thâmara Almeida *et al.* Saúde da mulher no climatério, aspectos biológicos e psicológicos: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s. l.], v. 15, ed. 4, p. 1-9, 2022.

BRASIL. Diretrizes metodológicas: sistema GRADE: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. **Ministério da saúde**, Brasília, p. 1-74, 2014.

BUSH T L, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer: a qualitative review. **Obstet Gynecol**. [S. l.], v. 98, n. 3, p. 498-508, 2001.

CHEN, Wendy Y *et al.* Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. **Arch Intern Med** ., [S. l.], v. 116, n. 9, p. 1027-32, 23 mar. 2006.

CHLEBOWSKI, Rowan T *et al.* Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. **JAMA** ., [S. l.], v. 304, n. 15, p. 1684-92., 27 abr. 2010.

CHLEBOWSKI, Rowan T *et al.* Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. **JAMA**. [S. l.], v. 289, n. 24, p. 3243-53, 2003.

CHLEBOWSKI, Rowan 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**., [s. l.], v. 324, ed. 4, p. 369–380, 2020.

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. **Lancet.**, [S. l.], v. 394, n. 10204, p. 1159-1168, 19 abr. 2019.

CORDINA-DUVERGER, Emilie *et al.* Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: a Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France. **PLoS One** , [S. l.], v. 8, n. 2, p. 1-9, 24 abr. 2013.

CRANDALL, Carolyn J *et al.* Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. **Menopause.**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 11-20, 2018.

CUMMINGS, R *et al.* The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. **OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL SURVEY**, [S. l.], v. 63, n. 12, p. 779-780, 17 abr. 2008.

FOURNIER, Agnès *et al.* Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. **Int J Cancer** ., [S. l.], v. 114, n. 3, p. 448-54, 2005.

FOURNIER, Agnès *et al.* Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. **Breast Cancer Res Treat** . , [S. l.], v. 107, n. 1, p. 103-11, 2008.

HOLMBERG, L *et al.* HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. **Lancet.**, [S. l.], v. 363, n. 9407, p. 453-455, 2004.

HOLMBERG, L *et al.* Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. **J Natl Cancer Inst** . , [S. l.], v. 100, n. 7, p. 475-82, 2008.

JONES, Michael E *et al.* Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the true size of the increased risk?. **Br J Cancer.**, [S. l.], v. 115, n. 5, p. 607-615., 12 abr. 2016.

KENEMANS, Peter *et al.* Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. **Lancet Oncol.**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 135-46, 2009.

KOTSOPoulos, Joanne *et al.* Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. **JAMA Oncol.**, [S. l.], v. 4, n. 8, p. 1059-1065, 2018.

LACROIX, Andrea Z *et al.* Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. **JAMA.**, [S. l.], v. 305, n. 13, p. 1305-14, 31 mar. 2011.

LYYTINEN, Heli *et al.* Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. **Obstet Gynecol.**, [S. l.], v. 108, n. 6, p. 1354-60, 2006.

MANSON, JoAnn E *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. **JAMA.**, [S. l.], v. 10, n. 13, p. 1353-68, 13 mar. 2013.

MARSDEN, Jo *et al.* British Menopause Society consensus statement: The risks and benefits of HRT before and after a breast cancer diagnosis. **Post Reprod Health.**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 33-37, 2019.

MIKKOLA, Tomi S *et al.* Reduced risk of breast cancer mortality in women using postmenopausal hormone therapy: a Finnish nationwide comparative study. **Menopause** ., [S. l.], v. 23, n. 11, p. 1199-1203., 21 abr. 2016.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Cancer Statistics At a Glance: ate of New Cancers in the United States, 2019. *In: Cancer Statistics At a Glance*. Centers for Disease Control and Prevention; National Cancer Institute., 26 maio 2005. Disponível em: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/#/AtAGlance/>. Acesso em: 24 maio 2023.

OLSSON, Håkan L *et al.* Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. **Cancer** ., [S. l.], v. 97, n. 6, p. 1387-92, 17 abr. 2003.

PAGE Matthew, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. **BMJ**. 2021 ;27:1-36.

PAGE, Matthew J *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, [S. l.], p. 1-9, 2021.

REBBECK, Timothy R *et al.* Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. **J Clin Oncol.**, [S. l.], v. 23, n. 31, p. 7804-10, 2005.

ROSSOUW, Jacques E *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. **JAMA**, [S. l.], v. 288, n. 3, p. 321-33, 2002.

STAHLBERG, C *et al.* Breast cancer with different prognostic characteristics developing in Danish women using hormone replacement therapy. **Br J Cancer.**, [S. l.], v. 91, n. 4, p. 644–650, 2004.

STAHLBERG, Claudia *et al.* Increased risk of breast cancer following different regimens of hormone replacement therapy frequently used in Europe. **Int J Cancer.**, [S. l.], v. 109, n. 5, p. 721-7., 17 abr. 2004.

SULAICA, Elisabeth *et al.* Vaginal estrogen products in hormone receptor-positive breast cancer patients on aromatase inhibitor therapy. **Breast Cancer Res Treat**, [S. l.], v. 157, n. 2, p. 203-210, 2016.

VIEIRA, Tereza Maria Mageroska *et al.* Vivenciando o climatério: percepções e vivências de mulheres atendidas na atenção básica. **Enferm. Foco**, [s. l.], v. 9, ed. 2, p. 40-45, 2018.

VINOGRADOVA, Yana *et al.* Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. **BMJ**, [S. l.], v. 371, p. 1-27, 7 abr. 2020.

YANG, Zhilan *et al.* Estradiol therapy and breast cancer risk in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. **Gynecol Endocrinol.**, [S. l.], v. 33, n. 2, p. 87-92, 2017.