



**FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA**

FABIANNE VELOSO SILVA

**USO DE PROGESTAGÊNIOS NA TERAPIA HORMONAL DA MENOPAUSA E SUA
ASSOCIAÇÃO COM O RISCO DE CÂNCER DE MAMA EM MULHERES NO
CLIMATÉRIO E PÓS-MENOPAUSA**

JOÃO PESSOA-PB

2026

FABIANNE VELOSO SILVA

**USO DE PROGESTAGÊNIOS NA TERAPIA HORMONAL DA MENOPAUSA E SUA
ASSOCIAÇÃO COM O RISCO DE CÂNCER DE MAMA EM MULHERES NO
CLIMATÉRIO E PÓS-MENOPAUSA**

Trabalho de Conclusão de Residência apresentado como requisito parcial para a obtenção do título de especialista em Ginecologia e Obstetrícia, conforme as exigências do programa de Residência Médica.

Orientador: Dra. Gilka Paiva Oliveira Costa.

JOÃO PESSOA-PB

2026

S58u

Silva, Fabianne Veloso

Uso de progestagênios na terapia hormonal da menopausa e sua associação com o risco de câncer de mama em mulheres no climatério e pós menopausa: revisão integrativa / Fabianne Veloso Silva. – João Pessoa, 2026.

38f.; il.

Orientadora: Prof^a. Dra. Gilka Paiva Oliveira Costa.

Monografia (Residência Médica em Ginecologia e Obstetrícia) – Faculdade Nova Esperança – FAMENE

1. Terapia de Reposição Hormonal. 2. Câncer de Mama. 3. Menopausa. 4. Progestagênios. 5. Climatério. I. Título.

CDU: 618.1:616-006

**USO DE PROGESTAGÊNIOS NA TERAPIA HORMONAL DA MENOPAUSA E SUA
ASSOCIAÇÃO COM O RISCO DE CÂNCER DE MAMA EM MULHERES NO
CLIMATÉRIO E PÓS-MENOPAUSA**

FABIANNE VELOSO SILVA

APROVADO EM: 04/03/2026

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra.: Gilka Paiva de Oliveira Costa
Instituição: Faculdade de Medicina Nova Esperança
Julgamento: APROVADO



Prof. Me.: Francisco Marcelo Braga de Carvalho
Instituição: Faculdade de Medicina Nova Esperança
Julgamento: APROVADO



Profa. Me.: Laura Ceragioli Maria
Instituição: Faculdade de Medicina Nova Esperança
Julgamento: APROVADO



“ Tudo o que fizerem, façam de todo o coração,
como para o Senhor e não para os homens.”

(Colossenses 3, 23)

RESUMO

Introdução: A terapia hormonal da menopausa (THM) constitui a principal estratégia terapêutica para o controle dos sintomas do climatério e da pós-menopausa. Entretanto, sua associação com o risco de câncer de mama permanece objeto de debate, especialmente em relação ao tipo de hormônio utilizado, ao regime de administração e à duração do uso. **Objetivo:** Analisar uso do progestagênio na TRH e sua associação com o risco de câncer de mama em mulheres no climatério e pós-menopausa. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada na base de dados PubMed/MEDLINE, incluindo estudos publicados entre janeiro de 2000 e outubro de 2025, nos idiomas inglês, português e espanhol. Foram selecionados estudos observacionais e revisões narrativas que avaliaram o uso de estrogênio isolado, terapias combinadas estrogênio–progestagênio e tibolona, bem como diferentes tipos de progestagênios. Ao final do processo de seleção, dez estudos compuseram a amostra final. **Resultados e discussão:** Os resultados indicaram que a associação entre a terapia hormonal da menopausa e o risco de câncer de mama variou conforme o tipo de terapia e as características do esquema utilizado. O uso de estrogênio isolado associou-se a aumentos discretos do risco, situados entre 5% e 35%, particularmente em exposições prolongadas (0,5–2,0 mg/dia de estradiol sistêmico). Em contraste, a terapia combinada estrogênio–progestagênio apresentou aumentos mais elevados do risco, variando entre 50% e 170%, especialmente em regimes contínuos e com maior duração de uso. As estimativas diferiram conforme o progestagênio, com aumentos entre 60–120% em esquemas contendo acetato de noretisterona, 50–75% com drospirenona ou acetato de ciproterona e 25–40% com didrogestrona, enquanto esquemas com progesterona micronizada não apresentaram aumentos consistentes nos períodos analisados. **Conclusão:** A associação entre a terapia hormonal da menopausa e o câncer de mama não é homogênea, variando conforme o tipo de terapia hormonal utilizada (estrogênio isolado, terapia combinada estrogênio–progestagênio ou tibolona), o tipo de progestagênio associado ao estrogênio, o regime de administração (contínuo ou sequencial), a dose empregada, a duração do uso e a via de administração.

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

ABSTRACT

Introduction: Menopause hormone therapy (MHT) is the main therapeutic strategy for controlling symptoms of the climacteric and postmenopausal periods. However, its association with breast cancer risk remains a matter of debate, particularly with respect to the type of hormone used, the treatment regimen, and the duration of use. **Objective:** To analyze the use of progestogens in hormone replacement therapy and their association with the risk of breast cancer in women during the climacteric and postmenopausal periods. **Methods:** This is an integrative literature review conducted in the PubMed/MEDLINE database, including studies published between January 2000 and October 2025, in English, Portuguese, and Spanish. Observational studies and narrative reviews that evaluated the use of estrogen-only therapy, combined estrogen–progestogen therapies, and tibolone, as well as different types of progestogens, were selected. After the selection process, ten studies composed the final sample. **Results and discussion:** The results indicated that the association between hormone replacement therapy and breast cancer risk varied according to the type of therapy and the characteristics of the regimen used. Estrogen-only use was associated with modest increases in risk, ranging from 5% to 35%, particularly with prolonged exposures (0.5–2.0 mg/day of systemic estradiol). In contrast, combined estrogen–progestogen therapy showed higher risk increases, ranging from 50% to 170%, especially in continuous regimens and with longer duration of use. Estimates differed according to the progestogen: increases of 60–120% were observed with norethisterone acetate–containing regimens, 50–75% with drospirenone or cyproterone acetate, and 25–40% with dydrogesterone, while regimens containing micronized progesterone did not show consistent increases in the analyzed periods. **Conclusion:** The association between menopause hormone therapy and breast cancer is not homogeneous; it varies according to the type of hormonal therapy used (estrogen-only, combined estrogen–progestogen therapy, or tibolone), the type of progestogen associated with estrogen, the administration regimen (continuous or sequential), the dose employed, the duration of use, and the route of administration.

Keywords: Hormone replacement therapy; Breast cancer; Menopause; Progestogens; Climacteric.

RESUMEN

Introducción: La terapia hormonal para la menopausia constituye la principal estrategia terapéutica para el control de los síntomas del climaterio y de la posmenopausia. Sin embargo, su asociación con el riesgo de cáncer de mama sigue siendo objeto de debate, especialmente en relación con el tipo de hormona utilizada, el régimen de administración y la duración del uso. **Objetivo:** Analizar el uso de progestágenos en la terapia de reemplazo hormonal y su asociación con el riesgo de cáncer de mama en mujeres en el climaterio y la posmenopausia. **Metodología:** Se trata de una revisión integrativa de la literatura realizada en la base de datos PubMed/MEDLINE, que incluyó estudios publicados entre enero de 2000 y octubre de 2025, en los idiomas inglés, portugués y español. Se seleccionaron estudios observacionales y revisiones narrativas que evaluaron el uso de estrógeno solo, terapias combinadas estrógeno–progestágeno y tibolona, así como diferentes tipos de progestágenos. Al final del proceso de selección, diez estudios conformaron la muestra final. **Resultados y discusión:** Los resultados indicaron que la asociación entre la terapia de reemplazo hormonal y el riesgo de cáncer de mama varió según el tipo de terapia y las características del esquema utilizado. El uso de estrógeno solo se asoció con aumentos discretos del riesgo, que oscilaron entre el 5% y el 35%, particularmente en exposiciones prolongadas (0,5–2,0 mg/día de estradiol sistémico). En contraste, la terapia combinada estrógeno–progestágeno presentó aumentos de riesgo más elevados, que variaron entre el 50% y el 170%, especialmente en regímenes continuos y con mayor duración del uso. Las estimaciones difirieron según el progestágeno, observándose aumentos del 60–120% en esquemas que contenían acetato de noretisterona, del 50–75% con drospirenona o acetato de ciproterona y del 25–40% con didrogesterona, mientras que los esquemas con progesterona micronizada no mostraron aumentos consistentes en los períodos analizados. **Conclusión:** La asociación entre la terapia de reemplazo hormonal y el cáncer de mama no es homogénea, y varía según el tipo de terapia hormonal utilizada (estrógeno solo, terapia combinada estrógeno–progestágeno o tibolona), el tipo de progestágeno asociado al estrógeno, el régimen de administración (continuo o secuencial), la dosis empleada, la duración del uso y la vía de administración.

Palabras clave: Terapia de reemplazo hormonal; Cáncer de mama; Menopausia; Progestágenos; Climaterio.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	JUSTIFICATIVA.....	14
3	OBJETIVOS.....	16
3.1	Objetivo geral.....	16
3.2	Objetivo específicos.....	16
4	METODOLOGIA.....	17
4.1	Tipo de pesquisa, bases de dados.....	17
4.2	Estratégias de busca.....	17
4.3	CrITÉrios de inclusão e exclusão.....	18
4.4	Análise dos dados.....	19
5	RESULTADOS.....	20
5.1	Informaes bibliométricas dos estudos.....	21
5.2	Principais informaes dos trabalhos.....	24
6	DISCUSSÃO.....	29
6.1	Noes e conceitos gerais.....	29
6.2	Associao entre TRH e câncer de mama.....	30
6.3	Fundamentao biológica.....	32
6.4	Limitaes.....	32
7	CONCLUSÃO.....	34
	REFERÊNCIAS.....	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estratégia de busca.....	18
Figura 2 – Distribuição temporal dos artigos selecionados.....	21
Figura 3 – Representação gráfica da distribuição dos tipos de estudos selecionados.....	25

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela 1 – Identificação de estudos via bases de dados.....	20
Quadro 1 – Informações bibliométricas dos trabalhos selecionados.....	22
Quadro 2 – Informações dos estudos selecionados.....	26

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AKT	<i>Protein Kinase B</i>
AND	Operador booleano “E”
BRCA	<i>Breast Cancer Susceptibility Gene</i>
CPRD	<i>Clinical Practice Research Datalink</i>
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
E3N	Étude Épidémiologique auprès de Femmes de l'Éducation Nationale
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
ER	<i>Estrogen Receptor</i> (Receptor de Estrogênio)
ER+	<i>Estrogen Receptor Positive</i> (Receptor de Estrogênio Positivo)
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
HR	<i>Hazard Ratio</i> (Razão de Risco)
IC95%	Intervalo de Confiança de 95%
IMC	Índice de Massa Corporal
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MHT	<i>Menopausal Hormone Therapy</i>
mTOR	<i>Mechanistic Target of Rapamycin</i>
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de Chances)
PAQR	<i>Progestin and AdipoQ Receptor Family</i>
PICOTS	<i>Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Time, Setting</i>
PI3K	<i>Phosphatidylinositol 3-Kinase</i>
PR-A	<i>Progesterone Receptor A</i>
PR-B	<i>Progesterone Receptor B</i>
PGRMC1	<i>Progesterone Receptor Membrane Component 1</i>
PGRMC2	<i>Progesterone Receptor Membrane Component 2</i>
PubMed	<i>Public/Publisher Medline</i>
QResearch	<i>QResearch Database</i>
SIR	<i>Standardized Incidence Ratio</i>
THM	Terapia Hormonal da Menopausa
WHI	<i>Women's Health Initiative</i>

1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), o climatério corresponde ao período de transição entre a fase reprodutiva e a fase não reprodutiva da vida da mulher. Trata-se de uma etapa marcada por transformações progressivas de natureza endócrina, física, psicológica e sociocultural, relacionadas ao processo de envelhecimento feminino (FEBRASGO, 2022). A menopausa, por sua vez, é definida como a cessação permanente da menstruação, que ocorre mediante a falência progressiva da função ovariana e da consequente redução da produção de estrogênio e progesterona (Oliveira *et al.*, 2016). Seu diagnóstico é estabelecido de forma retrospectiva, após 12 meses consecutivos de amenorreia, na ausência de outras causas identificáveis (Santos; Candido; Rocca, 2024).

Embora seja assintomática em uma parcela da população feminina, pode estar associada a diversos sintomas, sendo os mais comuns os fogachos (ondas de calor), artralgia, distúrbios do sono, sudorese noturna e atrofia urogenital, capazes de comprometer, em maior ou menor grau, a qualidade de vida das mulheres (Stuenkel *et al.*, 2015; Davis *et al.*, 2015). Ainda que não completamente esclarecida, descreve-se também a associação da menopausa com alterações comportamentais e cognitivas relacionadas ao humor, como irritabilidade, ansiedade e depressão (Oliveira *et al.*, 2016). Os sintomas geralmente se iniciam nos anos que antecedem o período menstrual final e podem persistir, com duração imprevisível, por alguns anos ou por mais de 13 anos (Stuenkel *et al.*, 2015). Nesse contexto, a Terapia Hormonal da Menopausa (THM) foi desenvolvida com o objetivo de atenuar esses sintomas, sendo considerada, até o momento, o tratamento mais eficaz disponível (Davis *et al.*, 2015; Oliveira *et al.*, 2016).

Historicamente, a TRH foi bastante difundida nos países ocidentais ao longo da década de 1990. Nesse período, estudos sugeriam efeitos favoráveis da TRH sobre a saúde das mulheres na pós-menopausa, incluindo possível redução do risco de doenças cardiovasculares e prevenção da osteoporose. Além disso, a TRH era associada a benefícios como melhora da qualidade da pele, atenuação de sintomas depressivos, manutenção da libido e alívio global das manifestações do climatério (Wannmacher e Lubianca 2004; Martins *et al.*, 2021).

Entretanto, em paralelo aos potenciais benefícios atribuídos à TRH, a relação entre hormônios sexuais e câncer de mama já vinha sendo investigada há mais de um século. (Beatson, 1896; Jordan, 2003). Em 1896, George Beatson observou a regressão tumoral em

uma paciente com câncer de mama após a remoção cirúrgica dos ovários, evidenciando, pela primeira vez, o papel dos hormônios ovarianos na progressão da doença (Beatson, 1896). Tal observação representou um marco na compreensão da hormônio-dependência de determinados tumores mamários, impulsionando o desenvolvimento de tratamentos voltados ao bloqueio da ação hormonal nas células neoplásicas (Jordan, 2003; Martins *et al.*, 2021).

Diante desse cenário, pode-se levantar o seguinte questionamento: se determinados hormônios são capazes de estimular o crescimento de tumores mamários, quais seriam os efeitos de sua administração exógena em mulheres no período da menopausa ou pós-menopausa? O debate ganhou destaque a partir dos resultados do estudo *Women's Health Initiative* (WHI), publicado em 2002, que avaliou mais de 16 mil mulheres submetidas à terapia combinada de estrogênios conjugados equinos e acetato de medroxiprogesterona. O estudo foi interrompido precocemente em razão do aumento da incidência de câncer de mama no grupo em uso de terapia hormonal, com risco 26% maior quando comparado ao grupo placebo (Rossouw *et al.*, 2002). Em termos absolutos, observaram-se oito casos adicionais de câncer de mama por ano a cada 10.000 mulheres tratadas. Após esses resultados foi reduzida exponencialmente a prescrição desse tratamento (Chlebowski *et al.*, 2003; Manson *et al.*, 2013).

O seguimento prolongado do WHI confirmou a persistência do aumento do risco de câncer de mama associado à combinação de estrogênio e acetato de medroxiprogesterona. Em contrapartida, mulheres submetidas à histerectomia e tratadas apenas com estrogênio apresentaram menor incidência da doença quando comparadas ao placebo (Chlebowski *et al.*, 2020), reforçando a hipótese de que o componente progestagênico exerce alguma influência na modulação na gênese no carcinoma mamário (DeBono *et al.*, 2018; Manson *et al.*, 2017).

A progesterona endógena exerce seus efeitos por meio da ativação de dois receptores nucleares, denominados receptores de progesterona A e B, os quais regulam a expressão gênica em tecidos-alvo, incluindo o tecido mamário (Deli *et al.*, 2019; Diep *et al.*, 2023; Palacios *et al.*, 2019). A partir desse mecanismo, diversos estudos têm buscado compreender as diferenças biológicas entre a progesterona natural e seus análogos sintéticos (os progestagênios), sobretudo no que diz respeito aos efeitos exercidos sobre a mama (Siitonen *et al.*, 2025; Støer *et al.*, 2024/2025; Simin *et al.*, 2017; Yuk, 2024; Wang *et al.*, 2020; DeBono *et al.*, 2018).

Estudos observacionais, como a coorte francesa E3N, indicaram que o uso de progesterona micronizada não esteve associado ao aumento do risco de câncer de mama, ao contrário do observado com progestagênios sintéticos. Nesse estudo, o risco relativo foi de 0,9

entre usuárias de progesterona micronizada, enquanto atingiu 1,4 entre aquelas em uso de progestagênios sintéticos (Fournier *et al.*, 2005; Fournier *et al.*, 2008).

Diante desse cenário, torna-se necessário investigar se há diferenças no risco de câncer de mama entre as diversas formulações de progestagênios atualmente disponíveis para a TRH aplicada a mulheres menopausadas (Palacios *et al.*, 2019).

2 JUSTIFICATIVA

A TRH, no contexto da menopausa, permanece reconhecida como a intervenção terapêutica de maior eficácia para o controle dos sintomas associados ao climatério e à pós-menopausa, tais como ondas de calor, sudorese noturna e manifestações geniturinárias, além de exercer efeito protetivo sobre a perda de massa óssea em mulheres nessa fase da vida (Stuenkel *et al.*, 2015; Davis *et al.*, 2015). Estima-se que entre 50% e 85% das mulheres experimentem sintomas vasomotores durante a menopausa, com duração média aproximada de 7,4 anos, sendo que cerca de 20% relatam manifestações de intensidade suficiente para comprometer o desempenho de atividades cotidianas e o bem-estar (Avis *et al.*, 2015; Santoro *et al.*, 2015).

Não obstante, ao longo do tempo, os benefícios terapêuticos já bem reconhecidos, a TRH tem sido objeto de intenso debate em razão dos potenciais efeitos adversos associados ao seu uso, sobretudo no que se refere aos riscos relacionados a doenças cardiovasculares, doenças tromboembólicas, alguns tipos de câncer e, talvez o mais preocupante e controverso, quanto à influência dessa intervenção sobre o risco de desenvolvimento de carcinoma mamário (Lubianca; Wannmacher, 2004; Siitonen *et al.*, 2025; Støer *et al.*, 2024; Simin *et al.*, 2017; Yuk, 2024; Wang *et al.*, 2020). Embora a associação entre a TRH e o aumento do risco de câncer de mama encontre respaldo na literatura, subsistem controvérsias quanto à magnitude desse risco e, sobretudo, quanto às diferenças decorrentes dos distintos tipos de hormônios empregados nas diversas formulações disponíveis (DeBono *et al.*, 2018; Martins *et al.*, 2021).

Mesmo após décadas de investigação, profissionais de saúde e pacientes continuam enfrentando dificuldades na definição do momento adequado para iniciar a TRH e na escolha da formulação mais segura. Essa incerteza decorre, em grande parte, da heterogeneidade dos resultados observados nos estudos disponíveis, os quais diferem quanto ao desenho metodológico, às populações analisadas e aos tipos de hormônios avaliados (Palacios *et al.*, 2019; Simin *et al.*, 2017; Yuk, 2024). Soma-se a isso a diversidade de formulações disponíveis no mercado, abrangendo diferentes tipos de estrogênios, progesterona

micronizada e progestagênios sintéticos (DeBono *et al.*, 2018; Deli *et al.*, 2019; Palacios *et al.*, 2019).

Estudos recentes indicam que o risco de câncer de mama associado à TRH na menopausa é influenciado por múltiplos fatores, incluindo o tipo de progestagênio utilizado, a duração do tratamento e o regime de administração, contínuo ou cíclico (Palacios *et al.*, 2019). No entanto, permanece insuficientemente esclarecido se existe diferença entre a progesterona natural e os progestagênios sintéticos quanto ao impacto sobre esse risco, bem como qual seria a magnitude dessa possível diferença (Fournier *et al.*, 2005; Diep *et al.*, 2023).

Ressalta-se, ainda, que o câncer de mama é a neoplasia maligna de maior incidência entre as mulheres no Brasil, excluindo-se o câncer de pele não melanoma, sendo responsável por elevada morbidade e mortalidade, sobretudo nos casos diagnosticados em estágios avançados (Palacios *et al.*, 2019; Sartori; Basso, 2019). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se mais de 73 mil novos casos de câncer de mama no Brasil no período de 2023 a 2025 (INCA, 2023). Em âmbito mundial, o câncer de mama é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres, afetando mais de dois milhões de pacientes anualmente e sendo responsável por mais de 600.000 mortes em 2018 (Poorolajal *et al.*, 2021).

Diante do conjunto de informações supracitado, justifica-se a realização de estudos que investiguem a influência da TRH sobre o risco de câncer de mama, uma vez que seus resultados podem contribuir para o planejamento da assistência à saúde dessa população. Além disso, ao sistematizar as evidências disponíveis, tais estudos podem oferecer uma base de consulta para profissionais de saúde, em especial oncologistas e mastologistas, que atuam no diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com câncer de mama.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Analisar o uso dos diferentes tipos de progestagênios na TRH e sua associação com o risco de câncer de mama em mulheres no climatério e na pós-menopausa

3.2 Objetivos Específicos

- a) Descrever os tipos de terapia hormonal da menopausa avaliados nos estudos incluídos;
- b) Identificar os tipos de progestagênios utilizados na terapia hormonal da menopausa e suas características farmacológicas;
- c) Descrever como a duração do uso e os regimes de administração da terapia hormonal da menopausa foram categorizados e analisados nos estudos incluídos;

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de pesquisa, bases de dados

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida com o objetivo de sintetizar as evidências científicas disponíveis acerca da associação entre o uso de progesterona na TRH e o risco de câncer de mama em mulheres no climatério e na pós-menopausa.

A pergunta norteadora seguiu a estratégia PICOTS, estruturada da seguinte forma:

P (*Population*): mulheres no climatério e pós-menopausa.

I (*Intervention/Exposure*): uso de progesterona ou progestagênios na TRH, isoladamente ou em combinação com estrogênios.

C (*Comparison*): mulheres não usuárias de TRH, usuárias de estrogênio isolado ou usuárias de diferentes esquemas de progestagênios.

O (*Outcomes*): risco de câncer de mama, incidência da doença, alterações na densidade mamográfica e outros desfechos relacionados à carcinogênese mamária.

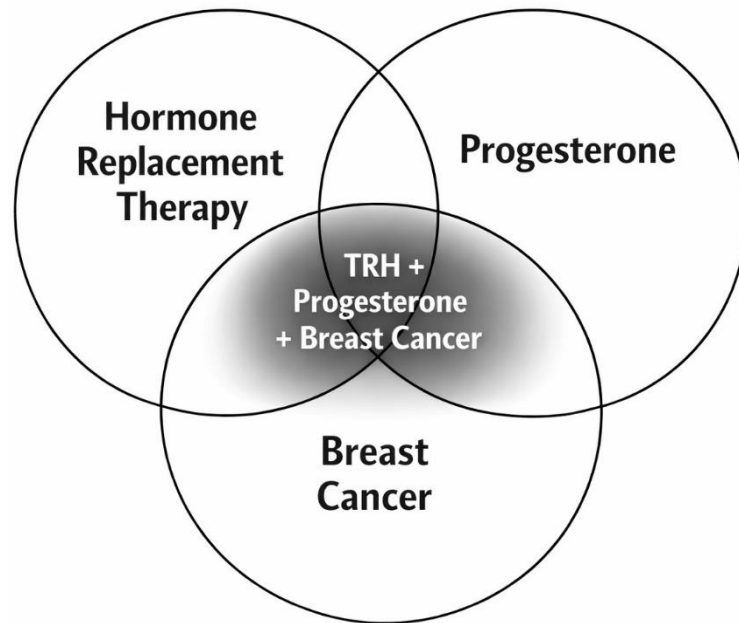
T (*Time*): período de realização da pesquisa, de março a dezembro de 2025.

S (*Setting*): corresponde a metodologia de revisão integrativa.

Com base nessa estrutura, a pergunta norteadora foi definida como: “Quais são as evidências científicas disponíveis sobre a associação entre o uso de progesterona na TRH e o risco de câncer de mama em mulheres no climatério e pós-menopausa?”

4.2 Estratégias de busca

A busca bibliográfica foi conduzida exclusivamente na base de dados PubMed/MEDLINE. A estratégia de busca foi desenvolvida utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e os *Medical Subject Headings* (MeSH), combinados mediante o operador booleano AND. A estratégia de busca principal foi estruturada conforme figura 1:

Figura 1 - Estratégia de busca

Fonte: autoria própria, 2025.

4.3 Critérios de inclusão e exclusão

Foram incluídos artigos originais, tais como ensaios clínicos randomizados (ECR), estudos de coorte prospectivos ou retrospectivos e estudos observacionais, e também revisões narrativas, publicados no período de janeiro de 2000 a outubro de 2025, nos idiomas inglês, português ou espanhol, que avaliassem o uso de progesterona ou progestagênios na TRH e sua relação com o risco de câncer de mama. Foram considerados estudos realizados em mulheres adultas (≥ 40 anos) no climatério ou pós-menopausa, que apresentassem desfechos relacionados à incidência de câncer de mama, risco relativo, razão de chances (*odds ratio*), risco absoluto, ou alterações na densidade mamográfica associadas ao uso da TRH.

Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, relatos de caso, resumos de congressos e estudos sem texto completo disponível. Também foram excluídos estudos que não especificassem o tipo de progesterona ou progestagênio utilizado, bem como aqueles que não apresentassem análise clara dos desfechos relacionados ao câncer de mama.

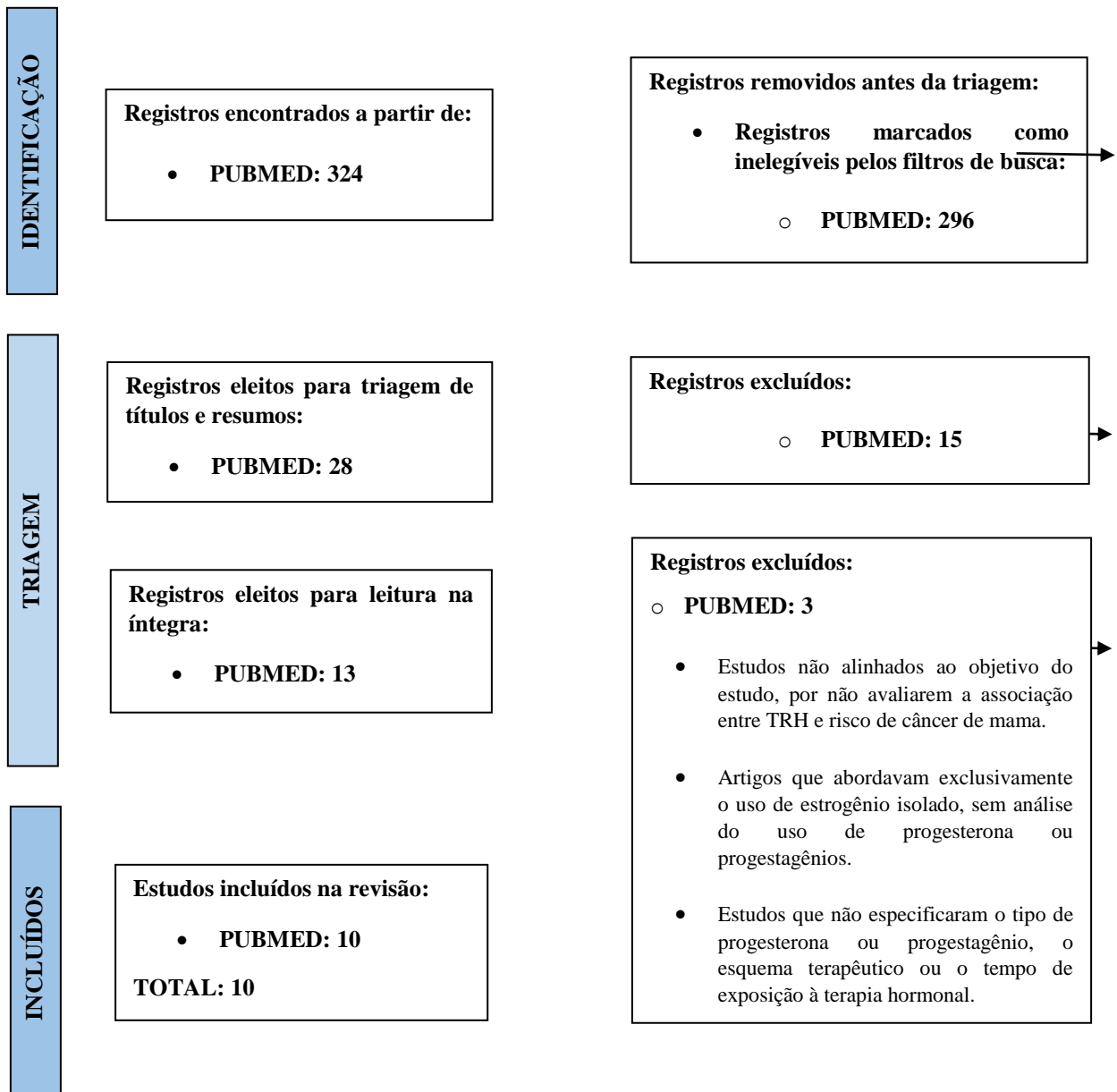
4.4 Análise dos dados

A extração e análise dos dados dos estudos selecionados foi realizada em três etapas sequenciais. Na primeira etapa, foram compiladas as informações bibliométricas de cada artigo, incluindo autoria, data de publicação, denominação do periódico, título do trabalho e descritores (Quadro 1). Na segunda etapa, procedeu-se à extração do desenho metodológico empregado, objetivos propostos, limitações relatadas pelos autores e resultados principais de cada investigação (Quadro 2). Posteriormente, na terceira etapa, os dados coletados foram organizados de acordo com categorias temáticas predefinidas, permitindo sistematização dos achados e melhor compreensão dos resultados obtidos.

6 RESULTADOS

Durante a busca inicial, 324 documentos foram recuperados. Após a remoção de 296 estudos marcados como inelegíveis pelos filtros de busca, 28 artigos seguiram para triagem de títulos e resumos. Desses, 15 foram excluídos por não atenderem ao escopo da revisão, resultando em 13 artigos selecionados para leitura completa. Após essa etapa, outros 3 estudos foram eliminados por não apresentarem dados relacionados aos desfechos de interesse, de modo que 10 artigos permaneceram para compor a amostra final.

Tabela 1: Identificação de estudos via bases de dados

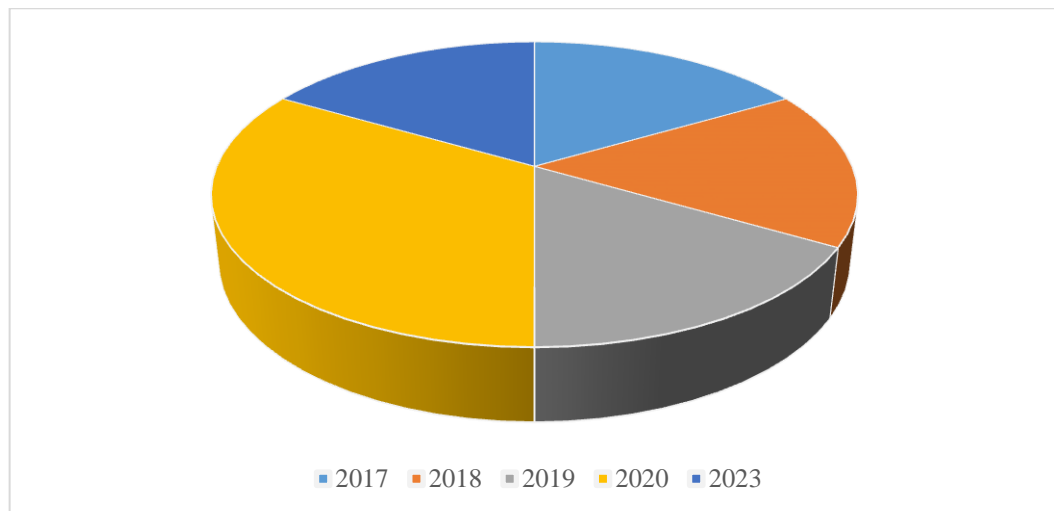


Fonte: os próprios autores, 2025.

6.1 Características bibliométricas dos estudos

Os dez estudos foram publicados entre 2017 - 2025, com maior concentração em 2020 (n = 3), seguidos por 2024 (n = 2) e os anos de 2017, 2018, 2019, 2023 e 2025 (um estudo cada). Os periódicos totalizaram nove revistas distintas, sendo elas: *European Journal of Cancer* (n = 2), *Journal of Women's Health*, *British Journal of Cancer*, *Pathology & Oncology Research*, *BMJ*, *Steroids*, *Women's Health*, *Breast Cancer Research* e *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. Quanto às palavras-chave, os termos “breast cancer” (ou breast neoplasms) e “hormone replacement therapy” (ou menopausal hormone therapy) tiveram maior predominância (n = 7 cada), seguidos de “menopause” (n = 3); termos como estrogen replacement, progestins, cancer survivor, guidelines, venous thromboembolism e cohort studies apareceram esporadicamente. Três estudos não apresentaram palavras-chave após o resumo.

Figura 2 - Distribuição temporal dos artigos selecionados.



Fonte: elaborado pelo próprio autor (2025).

Quadro 1: Informações bibliométricas dos trabalhos selecionados.

AUTORES/ANO DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	REVISTA	PALAVRAS-CHAVE
Siitonen <i>et al.</i> (2025)	Update of the impact of menopausal hormone therapy on breast cancer risk	European Journal of Cancer	Hormone replacement therapy; Estrogen replacement therapy; Estradiol; Progestins; Dydrogesterone; Breast neoplasms.
Debono <i>et al.</i> (2018)	Race, Menopausal Hormone Therapy, and Invasive Breast Cancer in the Carolina Breast Cancer Study	Journal of Women's Health	breast cancer, African American, hormone therapy, menopause, hysterectomy.
Støer <i>et al.</i> (2024)	Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: a population-based cohort study of 1.3 million women in Norway	British Journal of Cancer	Trabalho não apresentou palavras-chaves.
Deli; Orosz; Jakab (2020)	Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature	Pathology & Oncology Research	Hormone replacement therapy; HRT; Menopausal hormone therapy; MHT; Estrogen replacement; Estrogen-progestin replacement; Oncologic patient; Cancer survivor; Gynecologic cancer; Non-gynecologic cancer; Breast cancer; Recurrence risk.
Vinogradova; Coupland; Hippisley-Cox (2020)	Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases	BMJ	Trabalho não apresentou palavras-chaves.

Diep; Mauro; Lange (2023)	Navigating a Plethora of Progesterone Receptors: Comments on the Safety/Risk of Progesterone Supplementation in Women with a History of Breast Cancer or at High-Risk for Developing Breast Cancer	Steroids	Trabalho não apresentou palavras-chaves.
Palacios et al. (2019)	Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations	Women's Health	breast cancer, guidelines, hormone therapy, menopause, venous thromboembolism, women's health.
Wang et al. (2020)	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	Breast cancer risk; NIH-AARP cohort; Menopausal hormone therapy.
Simin et al. (2017)	Menopausal hormone therapy and cancer risk: An overestimated risk?	European Journal of Cancer	Menopause; Hormone replacement therapy; Oestrogen replacement therapy; Neoplasms; Breast neoplasms; Digestive system neoplasms; Genital neoplasms; Female
Yuk (2024)	Relationship between menopausal hormone therapy and breast cancer: A nationwide population-based cohort study	International Journal of Gynecology & Obstetrics	breast cancer, cohort studies, hormone replacement therapy, progestin, tibolone

Fonte: Os próprios autores, 2025.

6.2 Principais informações dos estudos

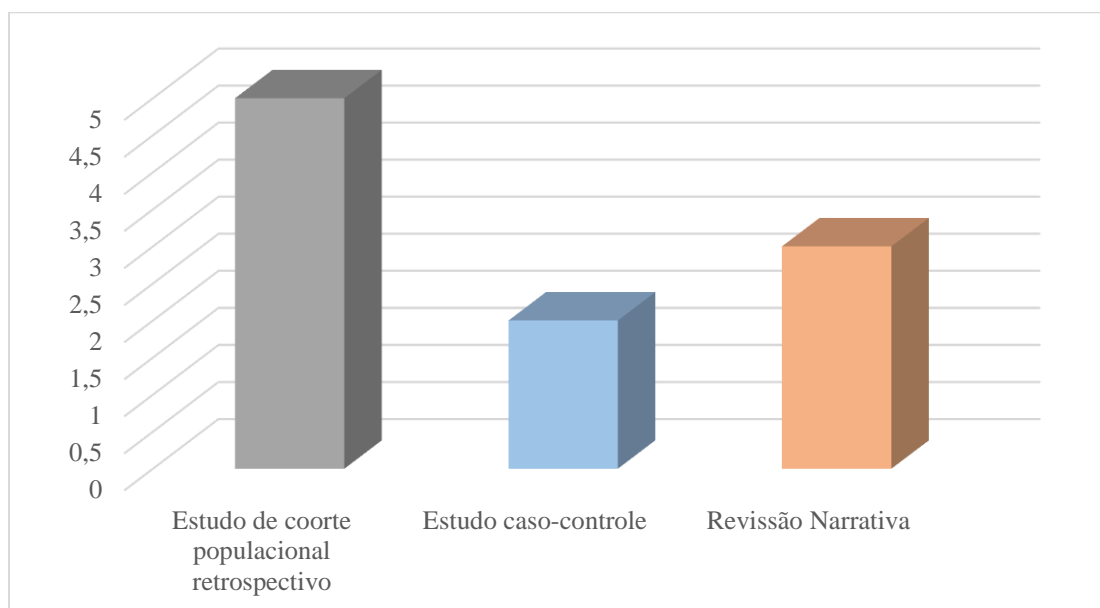
Em continuidade, foi realizada uma síntese dos métodos de avaliação empregados nos estudos, da metodologia adotada, das limitações e das principais conclusões descritas nos estudos que avaliaram a associação entre a TRH e o risco de câncer de mama (Quadro 2).

Entre os dez estudos incluídos, identificaram-se cinco estudos de coorte populacionais retrospectivos (Siitonen *et al.*, 2025; Støer *et al.*, 2024; Simin *et al.*, 2017; Yuk, 2024; Wang *et al.*, 2020; DeBono *et al.*, 2018), dois estudos caso-controle, sendo um deles caso-controle aninhado em bases de dados nacionais (Vinogradova *et al.*, 2020), e três revisões narrativas da literatura (Deli *et al.*, 2019; Diep *et al.*, 2023; Palacios *et al.*, 2019).

As principais limitações metodológicas relatadas nos estudos incluíram a predominância de delineamentos observacionais, a heterogeneidade entre populações e formulações hormonais avaliadas, a utilização de registros de prescrição ou dados autorreferidos para caracterização da exposição, a ausência de detalhamento das posologias hormonais e a limitação no ajuste para potenciais fatores de confusão.

Quanto às principais conclusões, os estudos descreveram associação entre o uso de TRH e o risco de câncer de mama, com diferenças conforme o tipo de terapia utilizada. A terapia combinada estrogênio–progestagênio foi associada a maior risco quando comparada ao estrogênio isolado ou à tibolona (Siitonen *et al.*, 2025; Støer *et al.*, 2024; Vinogradova *et al.*, 2020; Yuk, 2024). Os resultados variaram de acordo com o tipo de progestagênio, com estimativas mais elevadas em esquemas contendo acetato de noretisterona e estimativas menores em esquemas contendo didrogesterona (Siitonen *et al.*, 2025; Vinogradova *et al.*, 2020; Yuk, 2024). O estrogênio isolado e a tibolona não apresentaram associação com aumento do risco de câncer de mama nos estudos analisados (DeBono *et al.*, 2018; Wang *et al.*, 2020; Yuk, 2024). As revisões narrativas relataram contraindicação do uso de TRH em mulheres com câncer de mama atual ou prévio e descreveram variação do risco conforme o tipo de hormônio, o esquema terapêutico e o tempo de uso (Deli *et al.*, 2019; Diep *et al.*, 2023; Palacios *et al.*, 2019).

Figura 3 - Representação gráfica da distribuição dos tipos de estudos selecionados.



Fonte: elaborado pelo próprio autor (2025).

Quadro 2: principais informações dos estudos.

AUTORES/ANO DE PUBLICAÇÃO	OBJETIVO	TIPO DE ESTUDO	LIMITAÇÕES	PRINCIPAIS CONCLUSÕES
Siitonen <i>et al.</i>, 2025	Avaliar o risco de câncer de mama invasivo associado ao uso de diferentes regimes de terapia hormonal da menopausa (THM) em usuárias mais recentes, comparando com não usuárias.	Estudo observacional retrospectivo (coorte nacional)	Análise não ajustada para todos os potenciais fatores de confusão; ausência de dados sobre frequência de mamografias, podendo gerar viés de detecção.	O uso de qualquer THM sistêmica associou-se a aumento do risco de câncer de mama invasivo. A terapia estrogênio-progestagênio apresentou maior risco do que estrogênio isolado ou tibolona. Regimes com acetato de noretisterona mostraram os maiores riscos, enquanto a associação com didrogesterona apresentou o perfil mais seguro. O risco permaneceu elevado até 5–10 anos após a interrupção da THM.
DeBono <i>et al.</i>, 2018	Investigar a associação entre o uso de terapia hormonal da menopausa e o risco de câncer de mama invasivo em mulheres negras e brancas, considerando formulação hormonal e histórico de histerectomia.	Estudo observacional retrospectivo (caso-controle)	Possível imprecisão das estimativas em mulheres negras devido ao menor número de usuárias de THM; dados autorreferidos sobre uso hormonal.	O uso combinado de estrogênio com progestagênio associou-se a maior risco de câncer de mama em mulheres brancas e apresentou estimativa semelhante, porém imprecisa, em mulheres negras. O uso de estrogênio isolado em mulheres com histerectomia não se associou ao aumento do risco em nenhuma das raças. As diferenças raciais observadas foram explicadas principalmente pela formulação hormonal utilizada e pela maior prevalência de histerectomia.
Støer <i>et al.</i>, 2024	Avaliar a associação entre o uso de diferentes tipos, vias de administração e fármacos de terapia hormonal da menopausa e o risco de câncer de mama em mulheres norueguesas.	Estudo observacional retrospectivo (coorte populacional)	Ausência de informação direta sobre estado menopausal individual; possível misclassificação da duração do uso em usuárias prevalentes.	O uso atual de THM associou-se a aumento significativo do risco de câncer de mama (HR 1,45). O maior risco foi observado com estrogênio combinado ao acetato de noretisterona, especialmente em regime contínuo oral (HR até 2,42), com aumento progressivo conforme a duração do uso. Estrogênio oral e transdérmico também aumentaram o risco, enquanto estrogênio vaginal não se associou ao câncer de mama. A associação foi mais forte para tumores luminal A, cânceres de intervalo e mulheres com menor IMC.

<p>Deli; Orosz; Jakab (2020)</p>	<p>Revisar criticamente as evidências sobre segurança e riscos da terapia hormonal da menopausa em sobreviventes de câncer ginecológico e não ginecológico.</p>	<p>Revisão narrativa da literatura</p>	<p>Possibilidade de viés de seleção dos estudos incluídos. Condição inerente ao tipo de revisão.</p>	<p>A THM é considerada contraindicada em sobreviventes de câncer de mama devido ao aumento consistente do risco de recorrência observado em ensaios clínicos e estudos observacionais. Em outros cânceres, como endometrial tipo I, câncer cervical e neoplasias hematológicas, a THM mostrou-se segura ou potencialmente benéfica quando adequadamente indicada. O risco da THM varia conforme o tipo tumoral, status de receptores hormonais, esquema terapêutico e tempo de uso.</p>
<p>Vinogradova; Coupland; Hippisley-Cox (2020)</p>	<p>Avaliar a associação entre diferentes tipos, durações e componentes da terapia hormonal da menopausa e o risco de câncer de mama em mulheres do Reino Unido.</p>	<p>Estudo observacional retrospectivo (caso-controle aninhado)</p>	<p>Possível imprecisão quanto à adesão real ao tratamento; ausência de dados completos sobre uso prévio de THM fora do período de registro eletrônico.</p>	<p>O uso de THM associou-se à aumento do risco de câncer de mama, especialmente com terapias combinadas estrogênio-progestagênio. O risco foi maior com progestagênios como o acetato de noretisterona e levonorgestrel e menor com didrogesteronona. O risco aumentou com a duração do uso e foi mais pronunciado em usuárias recentes, persistindo por alguns anos após a interrupção da terapia combinada. Preparações vaginais de estrogênio não se associaram ao aumento do risco.</p>
<p>Diep et al., 2023</p>	<p>Discutir criticamente a segurança e os riscos da suplementação de progesterona e progestagênios em mulheres com histórico ou alto risco de câncer de mama.</p>	<p>Revisão narrativa da literatura</p>	<p>Possibilidade de viés de seleção dos estudos incluídos. Condição inerente ao tipo de revisão</p>	<p>A suplementação de progesterona ou progestagênios é considerada insegura em mulheres com câncer de mama ER+ atual ou prévio, devido ao potencial de promover sobrevivência celular, resistência endócrina e expansão de células-tronco tumorais. Em mulheres com alto risco para câncer de mama, como portadoras de mutações BRCA ou histórico familiar relevante, o uso de hormônios sexuais deve ser evitado ou avaliado com extrema cautela.</p>
<p>Palacios et al., 2019</p>	<p>Apresentar recomendações práticas para o uso da TRH como tratamento de primeira linha dos sintomas menopausais, com base em evidências recentes e diretrizes internacionais.</p>	<p>Revisão narrativa da literatura</p>	<p>Possibilidade de viés de seleção dos estudos incluídos. Condição inerente ao tipo de revisão</p>	<p>A THM é considerada eficaz e segura para mulheres sintomáticas com menos de 60 anos ou que iniciam o tratamento até 10 anos após a menopausa, desde que não apresentem contraindicações. O risco de câncer de mama associa-se principalmente ao uso de terapia combinada estrogênio-progestagênio e à duração do tratamento, sendo o risco absoluto baixo. Progesterona micronizada e didrogesteronona apresentam perfil de segurança mamária mais favorável em comparação a outros progestagênios.</p>

Wang et al., 2020	Avaliar a associação entre diferentes padrões de uso de terapia hormonal da menopausa (estrogênio isolado e estrogênio + progestagênio) e o risco de câncer de mama por subtipo histológico e status de receptores hormonais.	Estudo observacional prospectivo (coorte)	Falta de informação sobre mudanças no uso de THM após 2004 para toda a coorte; possível viés de classificação da exposição ao longo do seguimento.	O uso de estrogênio isolado não se associou ao aumento do risco global de câncer de mama, exceto em usuárias que mantiveram o uso contínuo ao longo do seguimento. Em contraste, o uso de estrogênio associado a progestagênio associou-se a aumento significativo do risco de câncer de mama invasivo e in situ, em todos os subtipos histológicos e de receptores hormonais, com maior risco em usuárias atuais e naquelas com uso prolongado. A interrupção da terapia combinada levou à redução do risco ao longo do tempo.
Simin et al., 2017	Avaliar o risco global de câncer e o risco por tipos específicos de câncer em usuárias de terapia hormonal da menopausa sistêmica na Suécia.	Estudo observacional retrospectivo (coorte populacional)	—	O uso de THM associou-se a aumento discreto do risco global de câncer (SIR 1,09), mais pronunciado com terapias combinadas estrogênio-progestagênio (SIR 1,14). O risco de câncer de mama invasivo foi maior em usuárias de terapia combinada, especialmente em mulheres ≥ 70 anos. Em contrapartida, observou-se redução do risco de cânceres gastrointestinais, resultando em um efeito líquido moderado sobre o risco total de câncer.
Yuk, 2024	Investigar a associação entre diferentes formulações contemporâneas de terapia hormonal da menopausa e o risco de câncer de mama em mulheres sul-coreanas.	Estudo observacional retrospectivo (coorte populacional)	—	O uso de THM associou-se a aumento do risco de câncer de mama (HR 1,22). O risco variou conforme a formulação hormonal: terapias combinadas contendo drospirenona, didrogesterona, acetato de noretisterona ou acetato de ciproterona apresentaram aumento significativo do risco, enquanto estrogênio isolado e tibolona não se associaram ao aumento de câncer de mama. O risco foi maior com maior duração do uso e em terapias combinadas prescritas em formulação fixa.

Fonte: Os próprios autores, 2025.

6 DISCUSSÃO

6.1 Noções e conceitos gerais

A TRH é uma intervenção médica já bem consolidada no manejo das manifestações associadas à menopausa, fundamentando-se na reposição parcial dos hormônios ovarianos cuja produção sofre declínio fisiológico durante o climatério. O hipoestrogenismo decorrente desse processo associa-se a sintomas vasomotores, alterações urogenitais, distúrbios do sono e repercussões metabólicas ósseas e cardiovasculares, os quais motivam a adoção da terapêutica hormonal. A indicação da TRH pressupõe avaliação individualizada, considerando-se a intensidade sintomática, o tempo decorrido desde a menopausa, bem como fatores de risco cardiovasculares e oncológicos. A literatura científica aponta maior eficácia terapêutica e segurança quando a TRH é iniciada precocemente, principalmente nos primeiros dez anos após a menopausa ou antes dos sessenta anos de idade (Palacios *et al.*, 2019; Stuenkel *et al.*, 2015).

A terapia estrogênica isolada corresponde à administração exclusiva de estrogênios, sendo indicada, em regra, para mulheres submetidas à histerectomia, uma vez que a ausência do útero afasta a necessidade de proteção endometrial. Os estrogênios utilizados na prática clínica incluem estradiol, estriol e estrogênios conjugados, os quais podem ser administrados por diferentes vias: 1) via oral, mediante comprimidos; 2) via transdérmica, por meio de adesivos, géis ou sprays cutâneos; 3) via vaginal, utilizando cremes, comprimidos ou dispositivos de liberação prolongada (Wang *et al.*, 2020; Debono *et al.*, 2018).

A terapia combinada consiste na associação de estrogênio com progestagênios, sendo indicada para mulheres com útero preservado, tendo em vista a necessidade de contrabalancear os efeitos proliferativos do estrogênio sobre o endométrio (Yuk *et al.*, 2024). Os progestagênios utilizados incluem a progesterona micronizada, o acetato de medroxiprogesterona, a didrogesterona, o acetato de noretisterona e a drospirenona (Deli *et al.*, 2019; Diep *et al.*, 2023). A administração dessa modalidade terapêutica pode ocorrer por meio de esquema sequencial (ou cíclico), no qual o progestagênio é administrado por período determinado dentro do ciclo, ou por esquema contínuo combinado, caracterizado pela administração simultânea e ininterrupta de estrogênio e progestagênio (Yuk *et al.*, 2024; Vinogradova *et al.*, 2020).

A tibolona é uma alternativa terapêutica, classificada como esteroide sintético, apresentando atividades estrogênica, progestagênica e androgênica. Sua administração ocorre

por via oral, em regime contínuo, sem necessidade de associação com outros progestagênios (Deli *et al.*, 2019; Diep *et al.*, 2023; Yuk *et al.*, 2024; Siitonen *et al.*, 2025).

6.2 Associação entre TRH e câncer de mama

A associação entre a TRH e o desenvolvimento de neoplasias mamárias é complexa e tem sido discutida há várias décadas (Siitonen *et al.*, 2025; Støer *et al.*, 2024). Embora os resultados de diferentes estudos apresentem-se de forma heterogênea e muitas vezes controversos, parece haver consenso de que a TRH combinada (estrogênio + progestagênio), quando aplicada por períodos prolongados, associa-se a aumento do risco de câncer de mama. A exposição prolongada a esses hormônios pode modificar o ambiente biológico do tecido mamário, favorecendo processos relacionados à carcinogênese (Martins *et al.*, 2021).

Na coorte finlandesa de Siitonen *et al.* (2025), que acompanhou 357.928 usuárias de TRH e 351.735 não usuárias por período de 18 anos, observou-se aumento de cerca de 35% na incidência de câncer de mama invasivo entre usuárias em comparação às não usuárias. Entre mulheres que utilizaram estrogênio isolado por 5-9 anos, administrado como estradiol sistêmico em doses usuais de 0,5-2,0 mg/dia por via oral ou doses equivalentes por via transdérmica, observou-se aumento de cerca de 61% no risco (OR 1,61; IC95% 1,51–1,71). A tibolona, utilizada de forma contínua na dose fixa de 2,5 mg/dia por período de até 10 anos, associou-se a aumento aproximado de 30% no risco (OR 1,30; IC95% 1,02–1,67). A terapia combinada estrogênio–progestagênio apresentou aumentos entre 82-98% para uso de 5 a 9 anos (OR 1,82–1,98). Dentro desse grupo, esquemas contendo acetato de noretisterona, administrado por via oral em doses de 0,5-1,0 mg/dia ou por via transdérmica em doses de 170 a 250 µg/dia, associaram-se a aumentos entre 76-116% conforme a duração do uso (OR 1,76–2,16), enquanto esquemas contendo didrogesteron, administrada por via oral em doses de 10-20 mg/dia, associaram-se a aumento de 32% para uso de 5-9 anos (OR 1,32; IC95% 1,12–1,55).

No estudo de coorte norueguês conduzido por Støer *et al.* (2024), que acompanhou 1.275.783 mulheres por uma mediana de 12,7 anos, o uso de estrogênio oral combinado ao acetato de noretisterona em regime contínuo diário associou-se a um aumento global de aproximadamente 142% no risco de câncer de mama (HR 2,42; IC95% 2,31–2,54). Observou-se heterogeneidade do risco entre os diferentes esquemas terapêuticos. A análise estratificada por formulações comerciais específicas, nas quais a dose de estradiol e a carga mensal de progestagênio variam, demonstrou aumento de cerca de 66% no risco com estradiol 0,5

mg/dia associado a 2,8 mg/mês de acetato de noretisterona (HR 1,66; IC95% 1,32–2,09); aumento aproximado de 63% com estradiol 1 mg/dia associado a 14 mg/mês de acetato de noretisterona (HR 1,63; IC95% 1,35–1,96); e 167%, nas formulações contendo estradiol 2 mg/dia associado a 28 mg/mês de progestagênio (HR 2,67; IC95% 2,37–3,00).

No estudo de Vinogradova *et al.* (2020), que incluiu 98.611 casos de câncer de mama e 457.498 controles, a exposição à terapia hormonal da menopausa foi avaliada com base em registros prospectivos de prescrição, sendo classificada segundo tipo de terapia, duração total do uso e tempo decorrido desde a última prescrição (recência do uso). Entre mulheres com uso prolongado (≥ 5 anos) e interrupção recente da terapia (1–5 anos antes do diagnóstico), a terapia combinada estrogênio–progestagênio associou-se a um aumento aproximado de 79% no risco de câncer de mama em comparação às nunca usuárias (OR 1,79; IC95% 1,73–1,85). Nessas mesmas condições, o uso de estrogênio isolado associou-se a um aumento mais discreto do risco, de cerca de 15% (OR 1,15; IC95% 1,09–1,21). A análise por tipo de progestagênio demonstrou maior aumento do risco nas combinações contendo acetato de noretisterona (OR 1,88) e menor aumento nas combinações contendo didrogesterona (OR 1,24).

A influência da duração da TRH foi avaliada no estudo prospectivo conduzido por Wang *et al.* (2020), que acompanhou 118.760 mulheres pós-menopáusicas por até 15 anos (1996-2011). Entre mulheres com histerectomia que utilizaram estrogênio isolado, observou-se aumento de aproximadamente 5% no risco de câncer de mama quando considerado apenas o uso informado na avaliação inicial (HR 1,05), enquanto aquelas que mantiveram o uso ao longo do seguimento apresentaram aumento de cerca de 35% (HR 1,35). Entre mulheres com útero intacto que utilizaram terapia combinada, o uso informado na avaliação inicial associou-se à aumento de aproximadamente 54% no risco (HR 1,54), atingindo aumento em torno de 100% entre usuárias com 10 anos ou mais de uso (HR $\approx 2,0$). Mulheres que permaneceram em uso contínuo até 2004 apresentaram aumento de cerca de 80% (HR 1,80), enquanto aquelas que interromperam o uso antes desse período apresentaram aumento aproximado de 14% (HR 1,14).

No estudo de coorte sueco conduzido por Simin *et al.* (2017), que incluiu 290.186 usuárias de TRH sistêmica, o uso de terapia combinada associou-se a aumento de aproximadamente 40% no risco de câncer de mama invasivo em comparação à população feminina geral (SIR 1,40), enquanto o estrogênio isolado associou-se a aumento de cerca de 5% (SIR 1,05). A análise por regime demonstrou que esquemas contínuos associaram-se a aumento de aproximadamente 60% no risco (SIR 1,57), enquanto esquemas cíclicos

associaram-se a aumento de 13% (SIR 1,13). O risco aumentou com a idade, atingindo aumento de cerca de 120% entre mulheres com 70 anos ou mais em uso de terapia combinada (SIR 2,19).

Na coorte populacional sul-coreana analisada por Yuk (2024), que incluiu 153.736 usuárias de TRH e igual número de não usuárias pareadas por escore de propensão, a exposição foi definida como uso contínuo por pelo menos seis meses, com acompanhamento médio de 7,9 anos. O uso de qualquer TRH associou-se à aumento global de aproximadamente 22% no risco de câncer de mama (HR 1,22). O estrogênio isolado, incluindo estrogênios equinos conjugados, estradiol valerato e estradiol hemihidratado, administrados por via oral ou transdérmica, e a tibolona não se associaram ao aumento do risco. Por outro lado, combinações fixas contendo estradiol hemihidratado 1,03 mg associado a drospirenona 2 mg associaram-se a aumento de aproximadamente 51% no risco (HR 1,51); combinações com acetato de noretisterona associaram-se a aumento de cerca de 66% (HR 1,66); combinações com didrogesteronona associaram-se a aumento de aproximadamente 37% (HR 1,37); e combinações contendo acetato de ciproterona associaram-se a aumento de cerca de 74% (HR 1,74). O aumento do risco foi mais pronunciado em usuárias com duração de uso igual ou superior a seis anos.

6.3 Fundamentação biológica

Do ponto de vista biológico, os progestagênios sintéticos atuam no tecido mamário por mecanismos genômicos e não genômicos. A ligação aos receptores nucleares de progesterona (PR-A e PR-B) regula a expressão de genes relacionados à proliferação celular, sobrevivência e remodelação do tecido mamário, além de modular a resposta ao estrogênio por interação com o receptor de estrogênio alfa (Deli *et al.*, 2019; Diep *et al.*, 2023). A ativação de receptores de membrana, incluindo PGRMC1, PGRMC2 e receptores do tipo PAQR, desencadeia vias de sinalização intracelular como MAPK/ERK e PI3K/AKT/mTOR, associadas ao crescimento celular, redução da apoptose e adaptação metabólica (Deli *et al.*, 2019; Diep *et al.*, 2023).

6.4 Limitações

O presente estudo apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados. Primeiramente, por tratar-se de uma revisão integrativa, ainda

que conduzida a partir de critérios previamente definidos, há inevitável participação do julgamento do pesquisador nas etapas de seleção, extração e síntese das evidências, o que pode introduzir vieses inerentes ao método. Ademais, a inclusão de revisões narrativas entre os estudos analisados constitui uma limitação adicional, uma vez que esse tipo de delineamento, embora útil para contextualização e síntese teórica, não segue necessariamente protocolos sistematizados de busca e seleção, podendo apresentar maior subjetividade e menor controle de vieses metodológicos. Observou-se ainda elevada heterogeneidade entre os estudos incluídos, especialmente no que se refere aos delineamentos metodológicos, às populações avaliadas, aos períodos de seguimento, às formas de classificação da exposição à terapia hormonal da menopausa e às categorias de duração do uso.

Também se identificaram variações relevantes quanto aos tipos de formulações hormonais avaliadas, aos regimes de administração (contínuo ou sequencial), às vias de uso e, em muitos estudos, à ausência de detalhamento das posologias, o que limitou a realização de comparações diretas e a análise consistente de possíveis relações dose–resposta. Soma-se a isso a predominância de estudos observacionais, em especial coortes retrospectivas e estudos caso-controle, os quais, embora adequados para a avaliação de associações, não permitem o estabelecimento de causalidade e estão sujeitos a fatores de confusão residuais.

Por fim, as restrições relacionadas ao período temporal, ao idioma e às bases de dados selecionadas na estratégia de busca podem ter resultado na não inclusão de estudos potencialmente relevantes, especialmente aqueles publicados em idiomas distintos ou em bases não indexadas.

7 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, diante da análise dos estudos selecionados nessa revisão, que a relação entre a TRH na menopausa e o risco de câncer de mama não se estabelece de forma absoluta, linear ou indistinta, mas, ao contrário, revela-se condicionada a um conjunto de variáveis terapêuticas e individuais que modulam, de maneira concreta, a magnitude desse risco. Assim, não se pode tratar a TRH como um bloco homogêneo, sendo necessário distinguir o tipo de hormônio, a posologia adotada, o regime de administração e o tempo de exposição.

No que se refere ao uso de estrogênio isolado, administrado como estradiol sistêmico em doses que variam entre 0,5 e 2,0 mg/dia por via oral, ou em doses equivalentes por via transdérmica, os dados analisados indicam aumentos discretos do risco de câncer de mama, situados, em geral, entre 5% e 35%, especialmente quando o uso se prolonga por períodos superiores a oito ou dez anos. Em exposições de curta duração (< 5 anos), e em mulheres submetidas à histerectomia, tal associação mostrou-se mínima ou ausente.

Em oposição, a terapia combinada estrogênio–progestagênio demonstrou extensa associação com aumentos mais expressivos do risco de câncer de mama, em particular quando empregada em regime contínuo e por períodos iguais ou superiores a 5 anos. Os intervalos de aumento são heterogêneos, situando-se entre 50% e 170%, conforme a dose de estrogênio administrada, a carga progestagênica mensal e a duração da exposição. As formulações contendo acetato de noretisterona estiveram associadas aos maiores aumentos (60-120%), enquanto combinações contendo drospirenona ou acetato de ciproterona apresentaram aumentos intermediários (50-75%). Esquemas contendo didrogesterona mostraram aumentos mais discretos (25-40%), e, quando avaliados, esquemas com progesterona micronizada não apresentaram aumentos consistentes dentro dos períodos analisados.

Impor-se-á, portanto, que a prescrição da TRH para mulheres no climatério ou pós-menopausa seja realizada de maneira individualizada, considerando-se o tipo específico de estrogênio e progestagênio empregado, a posologia, o regime de administração e o tempo previsto de uso, bem como os fatores de risco próprios de cada paciente, de tal modo a balancear o risco-benefício associado ao tratamento.

REFERÊNCIAS

- AVIS, N. E. *et al.* Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. **JAMA Internal Medicine**, Chicago, v. 175, n. 4, p. 531–539, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.8063>. Acesso em: 30 set. 2025.
- BEATSON, G. T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. **The Lancet**, London, v. 148, n. 3807, p. 104–107, 1896. Disponível em: <https://www.thelancet.com/>. Acesso em: 30 set. 2025.
- CHLEBOWSKI, R. 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**, Chicago, v. 289, n. 24, p. 3243–3253, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.289.24.3243>. Acesso em: 30 set. 2025.
- COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM CLIMATÉRIO DA FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO). **FEBRASGO Position Statement nº 5**. São Paulo: FEBRASGO, 2022. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/images/pec/posicionamentos-febrasgo/FPS-N5-Maio2022portugues.pdf>. Acesso em: 30 set. 2025.
- DAVIS, S. *et al.* Menopause. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, p. 15004, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.4>. Acesso em: 30 set. 2025.
- DEBONO, N. L. *et al.* Race, menopausal hormone therapy, and invasive breast cancer in the Carolina Breast Cancer Study. **Journal of Women’s Health**, v. 27, n. 3, p. 377–386, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6063>. Acesso em: 30 set. 2025.
- DELI, T.; OROSZ, M.; JAKAB, A. Hormone replacement therapy in cancer survivors – review of the literature. **Pathology & Oncology Research**, v. 26, n. 1, p. 63–78, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12253-018-00569-x>. Acesso em: 30 set. 2025.
- DIEP, C. H.; MAURO, L. J.; LANGE, C. A. Navigating a plethora of progesterone receptors: comments on the safety/risk of progesterone supplementation in women with a history of breast cancer or at high-risk for developing breast cancer. **Steroids**, v. 200, p. 109329, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2023.109329>. Acesso em: 30 set. 2025.
- FOURNIER, A. *et al.* Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. **International Journal of Cancer**, Hoboken, v. 114, n. 3, p. 448–454, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijc.20710>. Acesso em: 30 set. 2025.
- FOURNIER, A. *et al.* Use of different types of postmenopausal hormone therapy and risk of histology- and hormone receptor–defined breast cancer. **Journal of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 26, n. 8, p. 1260–1268, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.4338>. Acesso em: 30 set. 2025.
- INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). **Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Acesso em: 30 set. 2025.

JORDAN, V. C. Tamoxifen: a most unlikely pioneering medicine. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 2, n. 3, p. 205–213, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrd1031>. Acesso em: 30 set. 2025.

MANSON, J. 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**, Chicago, v. 310, n. 13, p. 1353–1368, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>. Acesso em: 30 set. 2025.

MARTINS, S. C. *et al.* Terapia de reposição hormonal e câncer de mama: uma revisão de literatura acerca da influência do tratamento hormonal no desenvolvimento neoplásico. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 31, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/2238-3182.20210036>. Acesso em: 30 set. 2025.

OLIVEIRA, J. *et al.* Padrão hormonal feminino: menopausa e terapia de reposição. **Revista RBAC**, 2016. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/padrao-hormonal-feminino-menopausa-e-terapia-de-reposicao-48n-3>. Acesso em: 30 set. 2025.

PALACIOS, S. *et al.* Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: practical recommendations. **Women’s Health**, v. 15, p. 1–8, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1745506519864009>. Acesso em: 30 set. 2025.

POOROLAJAL, J. *et al.* Factors for the primary prevention of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. **Journal of Research in Health Sciences**, v. 21, n. 3, e00520, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.34172/jrhs.2021.57>. Acesso em: 30 set. 2025.

ROSSOUW, J. 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**, Chicago, v. 288, n. 3, p. 321–333, 2002. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>. Acesso em: 30 set. 2025.

SANTORO, N.; EPPERSON, C. N.; MATHEWS, S. B. Menopausal symptoms and their management. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 44, n. 3, p. 497–515, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001>. Acesso em: 30 set. 2025.

SANTOS, G. N. O.; CANDIDO, I. E.; ROCCA, R. R. Uso da terapia de reposição hormonal no climatério e a associação com o câncer de mama. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 24, n. 11, e17722, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.25248/REAS.e17722.2024>. Acesso em: 30 set. 2025.

SIITONEN, H. *et al.* Update of the impact of menopausal hormone therapy on breast cancer risk. **European Journal of Cancer**, v. 220, p. 115340, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2025.115340>. Acesso em: 30 set. 2025.

SIMIN, J. *et al.* Menopausal hormone therapy and cancer risk: an overestimated risk? **European Journal of Cancer**, v. 84, p. 60–68, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.012>. Acesso em: 30 set. 2025.

STØER, N. C. *et al.* Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: a population-based cohort study of 1.3 million women in Norway. **British Journal of Cancer**, v. 131, p. 126–137, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41416-024-02590-1>. Acesso em: 30 set. 2025.

STUENKEL, C. A. *et al.* Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 11, p. 3975–4011, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2236>. Acesso em: 30 set. 2025.

VINOGRADOVA, Y.; COUPLAND, C.; HIPPISEY-COX, J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. **BMJ**, v. 371, p. m3873, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3873>. Acesso em: 30 set. 2025.

WANG, S.-M.; PFEIFFER, R. M.; GIERACH, G. L.; FALK, R. T. 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. 129, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01365-9>. Acesso em: 30 set. 2025.

YUK, J.-S. Relationship between menopausal hormone therapy and breast cancer: a nationwide population-based cohort study. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 166, p. 735–744, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ijgo.15461>. Acesso em: 30 set. 2025.