



FACULDADE DE MEDICINA NOVA ESPERANÇA
RESIDÊNCIA MÉDICA EM GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

GABRIELLA TEIXEIRA DA ROCHA CABRAL SILVEIRA

**TERAPIA HORMONAL NA MENOPAUSA E O CÂNCER DE MAMA: uma revisão
integrativa**

JOÃO PESSOA-PB

2025

GABRIELLA TEIXEIRA DA ROCHA CABRAL SILVEIRA

TERAPIA HORMONAL E O CÂNCER DE MAMA: uma revisão integrativa

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Banca Examinadora e à coordenação do curso de Residência médica em ginecologia e obstetrícia da FAMENE, como um dos pré-requisitos para a obtenção do título de Ginecologista e Obstetra.

Orientadora: Gilka Paiva Oliveira Costa.

JOÃO PESSOA-PB

2025

S588t Silveira, Gabriella Teixeira da Rocha Cabral
Terapia hormonal na menopausa e o câncer de mama: uma
revisão integrativa / Gabriella Teixeira da Rocha Cabral Silveira. –
João Pessoa, 2025.
34f.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. 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.
Risco. 4. Menopausa. I. Título.

CDU: 618.1:616-006.6

GABRIELLA TEIXEIRA DA ROCHA CABRAL SILVEIRA

TERAPIA HORMONAL NA MENOPAUSA E O CÂNCER DE MAMA: uma revisão integrativa

APRESENTADA E APROVADO EM: 20 / 02 / 2025

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra.: Gilka Paiva de Oliveira Costa

Instituição: Faculdade de Medicina Nova Esperança

Julgamento: APROVADO

Assinatura:



Prof. Me.: Francisco Marcelo Braga de Carvalho

Instituição: Faculdade de Medicina Nova Esperança

Julgamento: APROVADO

Assinatura:



Profa. Me.: Laura Ceragioli Maia

Instituição: Faculdade de Medicina Nova Esperança

Julgamento: APROVADO

Assinatura:



JOÃO PESSOA-PB

2025

*Não é a força, mas a constância dos bons resultados que conduz os homens
à felicidade.*

Friedrich Nietzsche

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus e em especial aos meus filhos, Marina e Gustavo Filho, que são a minha fonte inesgotável de motivação, amor e compreensão.

Ao meu marido que sempre me apoia em todos os meus sonhos e à minha mãe que sempre segura a minha mão em todas as minhas realizações, se fazendo sempre presente na minha vida e na dos netos.

Obrigada.

RESUMO

Este estudo se propõe identificar a evidência científica presente nas publicações sobre a terapia hormonal e o desenvolvimento do câncer de mama. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, em que foram usados os descritores: “terapia de reposição hormonal”, “risco” e “câncer de mama”. Foram encontradas 1711 publicações nas bases de dados LILACS e MEDLINE. Nessas fontes, foi realizada a leitura do título e do resumo (abstract/resumen). Foram incluídos estudos publicados entre 2019 e 2024, em português ou inglês, disponíveis na íntegra e online. Artigos duplicados, publicados antes de 2019 ou que não tratavam diretamente do tema central foram excluídos da amostra. Com base nesses critérios, a amostra foi composta por 16 artigos. Observou-se uma concentração de publicações sobre o assunto na MEDLINE nos anos de 2019 e 2020. Embora a terapia hormonal seja amplamente utilizada para aliviar os sintomas da menopausa e prevenir outras doenças, como a osteoporose, pesquisas indicam um possível aumento do risco de câncer de mama em mulheres que fazem uso desse tratamento. No entanto, poucos estudos relacionam as opções terapêuticas, hormonais ou alternativas, em mulheres com histórico pessoal de câncer de mama. A terapia hormonal é uma opção de tratamento, mas não está isenta de riscos. A decisão de iniciá-la ou não deve ser tomada em conjunto com o médico, levando em consideração as características individuais de cada mulher, bem como a relação entre benefícios e riscos, incluindo o possível aumento do risco de câncer de mama.

Descritores: Terapia de reposição hormonal; Câncer de mama; Risco; Menopausa.

ABSTRACT

This study aims to identify scientific evidence in publications about hormone replacement therapy and the development of breast cancer. This is an integrative literature review, in which the following descriptors were used: "hormone replacement therapy", "risk" and "breast cancer". A total of 1,711 publications were found in the LILACS and MEDLINE databases. In these sources, the title and abstract (abstract/resumen) were read. Studies published between 2019 and 2024, in Portuguese or English, available in full and online, were included. Duplicate articles, published before 2019 or that did not directly address the central theme were excluded from the sample. Based on these criteria, the sample consisted of 16 articles. A concentration of publications on the subject was observed in MEDLINE in 2019 and 2020. Although hormone therapy is widely used to relieve menopausal symptoms and prevent other diseases, such as osteoporosis, research indicates a possible increased risk of breast cancer in women who use this treatment. However, few studies list hormonal or alternative therapeutic options in women with a personal history of breast cancer. Hormone replacement therapy is a treatment option, but it is not without risks. The decision to start it or not should be made together with the doctor, taking into account the individual characteristics of each woman, as well as the relationship between benefits and risks, including the possible increase in the risk of breast cancer.

Descriptors: Hormone replacement therapy; Breast cancer; Risk; Menopause.

LISTA DE ABREVIACOES

TH-	Terapia Hormonal
TRE-	Terapia de Reposição Estrognica
FSH-	Hormnio Folculo Estimulante
LH-	Hormnio Luteinizante
WHI-	Women's Health Initiative
LILACS-	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
OMS-	Organização Mundial de Saúde
Ki-67-	Biomarcador de Proliferação Celular tipo 1
IGF-1-	Fator de Crescimento Insulinide tipo 1
IGFBP3-	Proteína de Ligação ao Fator de Crescimento Insulinide Tipo 3

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo Geral	13
2.2	Objetivos Específicos	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1	Terapia hormonal na menopausa	14
3.2	Relação entre os benefícios e os riscos da terapia hormonal	14
4	METODOLOGIA CIENTÍFICA	18
5	RESULTADOS	20
6	DISCUSSÃO	26
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
8	REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

A menopausa é um evento fisiológico natural que marca o fim da vida reprodutiva feminina. Calcula-se que em 2030 a população mundial em menopausa alcance 1,2 bilhão, com 47 milhões de novas mulheres ingressando nessa fase a cada ano. Caracterizada pela cessação permanente dos ciclos menstruais, ela resulta da perda progressiva da função ovariana e da consequente diminuição na produção dos hormônios estrogênio e progesterona. Essas alterações afetam o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, levando a um aumento nos níveis dos hormônios folículo estimulante (FSH) e luteinizante (LH) (MARTINS et al., 2021).

Ressalta-se que a menopausa engloba o climatério, que inclui a pré-menopausa (período que antecede as mudanças hormonais), a perimenopausa (fase de transição com flutuações hormonais) e a pós-menopausa, essa fase da vida feminina pode ocorrer em diferentes faixas etárias, sendo mais comum, entre os 40 e 65 anos (BACCARO et al., 2022).

De acordo com o Ministério da Saúde os sintomas da menopausa são variados e podem incluir ondas de calor, suores noturnos, distúrbios do sono, alterações de humor, secura vaginal, dispareunia, incontinência urinária e fadiga. Além disso, a deficiência de estrogênio aumenta o risco de osteoporose e doenças cardiovasculares (BRASIL, 2016).

Logo, na busca por melhorar a qualidade de vida, muitas mulheres recorrem aos serviços de saúde para aliviar os sintomas da menopausa. Nesse contexto, a terapia hormonal (TH) se apresenta como uma opção de tratamento.

A TH pode ser realizada na forma de estrogênio isolado ou combinado com a progesterona (CAGNACCI e VENIER, 2019; RYMER, BRIAN e REGAN, 2019). Na década de 1960, a terapia com estrogênio isolado era amplamente prescrita para mulheres na menopausa, sem uma avaliação completa dos seus riscos. Com o tempo, observou-se um aumento no risco de câncer endometrial em mulheres que utilizavam apenas o estrogênio. A partir da década de 1980, a combinação do estrogênio com a progesterona mostrou-se eficaz na redução desse risco.

No entanto, estudos clínicos realizados no início dos anos 2000 mostraram que os benefícios da TH podem não superar os riscos, especialmente em relação ao aumento do risco de câncer de mama, trombose e derrame (PARDINI, 2014).

Pesquisas do *Women's Health Initiative* (WHI), publicadas em 2002, geraram grande impacto na comunidade médica e científica, ao demonstrarem um aumento no risco de câncer de mama em mulheres que utilizavam TH combinada (estrogênio e progesterona) (Women's Health Initiative Study Group, 2002).

No WHI, verificou-se que “as mulheres tratadas com estrógenos conjugados apresentaram um número significativamente maior de eventos coronarianos, derrames, eventos tromboembólicos e casos de câncer de mama invasivo em comparação com o grupo placebo. Além disso, o uso combinado de estrogênio e progesterona interferiu estatisticamente na detecção precoce do câncer de mama, o que levou a diagnósticos em estágios mais avançados da doença e aumentou a mortalidade”. Logo, considerando a alta frequência com que esse tratamento era prescrito, centenas de milhares de mulheres saudáveis em todo o mundo foram gravemente afetadas (WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STUDY GROUP, 2002).

Esses resultados levaram a uma reavaliação dos benefícios e riscos da TH, impulsionando a busca por terapias alternativas e critérios mais individualizados para a prescrição hormonal na menopausa. Atualmente, a decisão de iniciar a TH deve levar em consideração fatores como idade, tempo de menopausa, sintomas, histórico familiar e comorbidades considerando os benefícios e os possíveis efeitos adversos, como o desenvolvimento de cânceres hormônio-dependentes (SOBRAC, 2024; WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STUDY GROUP, 2002; MARTINS et al., 2021).

Dessa forma, considerando o risco da TH em mulheres com histórico pessoal de câncer de mama, justifica-se a necessidade de desenvolver estudos que busquem disseminar a produção científica no cenário nacional e internacional a partir de publicações difundidas em periódicos *online*, visto que é limitada a produção de pesquisas nessa área, principalmente no âmbito nacional. Vale ressaltar que esta modalidade de investigação vem crescendo na área da Ginecologia e Obstetrícia.

Logo, é inegável a contribuição de estudos para mapear pesquisas relevantes e atuais sobre a temática, uma vez que irá contribuir para subsidiar profissionais da saúde na prática clínica e pesquisadores para produção de novas pesquisas sobre o tema.

Dessa forma, o estudo norteou-se pela seguinte questão: Qual a evidência de publicações científicas acerca do risco da terapia hormonal em mulheres com histórico de câncer de mama? Contudo, o objetivo desse estudo é identificar a evidência científica presente nas publicações sobre a terapia hormonal e o desenvolvimento do câncer de mama.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Identificar a evidência científica presente nas publicações sobre a terapia hormonal e o desenvolvimento do câncer de mama.

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar o risco da terapia hormonal em mulheres com histórico de câncer de mama.
- Avaliar as condições clínicas e os subgrupos de pacientes em que benefícios da terapia hormonal, superam o risco de desenvolvimento do câncer de mama.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Terapia hormonal na menopausa

A menopausa é um evento natural e fisiológico na vida das mulheres, marcado pela cessação permanente da menstruação devido à perda da função dos ovários. A menopausa é diagnosticada quando uma mulher não menstrua por 12 meses consecutivos. O período que antecede a menopausa é chamado de perimenopausa, caracterizado por ciclos menstruais irregulares e sintomas como ondas de calor, suores noturnos, alterações de humor e distúrbios do sono (TREMOLLIERES et al., 2022).

O climatério engloba um período mais amplo que a menopausa, iniciando com as primeiras alterações hormonais e se estendendo até a estabilização dos níveis hormonais após a menopausa. Durante o climatério, a mulher experimenta diversas mudanças físicas e emocionais, como os sintomas mencionados anteriormente, além de ressecamento vaginal, aumento do acúmulo de tecido adiposo, atrofia urogenital, disfunção sexual e osteoporose. Essas alterações podem impactar significativamente a qualidade de vida da mulher, afetando suas relações pessoais, profissionais e autoestima (GENAZZANI et al., 2024).

Fatores como a retirada cirúrgica dos ovários (ooforectomia) ou tratamentos como quimioterapia e radioterapia podem induzir a menopausa precoce. A genética e o estilo de vida também podem influenciar o início e a intensidade dos sintomas do climatério. É importante buscar acompanhamento médico para avaliar os sintomas e discutir as opções de tratamento disponíveis. O uso de fitoterápicos, mudanças no estilo de vida e a TH, são algumas das abordagens utilizadas para aliviar os sintomas e melhorar a qualidade de vida durante o climatério (GENAZZANI et al., 2024).

Dessa forma, a TH tem se mostrado eficaz no alívio dos sintomas do climatério. Esses sintomas incluem ondas de calor, suores noturnos (sintomas vasomotores), distúrbios do sono, alterações de humor, dores musculares e articulares, e secura vaginal (OLIVER-WILLIANS et al., 2020; FEBRASGO, 2019). Diversas sociedades médicas indicam a utilização da TH principalmente para o tratamento de sintomas vasomotores, síndrome geniturinária da menopausa e para a prevenção da perda óssea em mulheres com menopausa precoce (NAHAS; NAHAS-NETO, 2019). Ressalta-se que a duração e a intensidade desses sintomas variam entre as mulheres, mas a maioria relata melhora significativa com o uso da TH (OLIVER-WILLIANS et al., 2020; FEBRASGO, 2019).

No que se refere às modalidades de TH, existem duas principais opções: TH com apenas estrogênio, indicada principalmente para mulheres que já realizaram uma histerectomia (remoção cirúrgica do útero). Nesses casos, a adição de progestágeno não é necessária, uma vez que o útero já foi removido; TH combinada (estrogênio e progestágeno), indicada para mulheres com útero. O progestágeno, nesse caso, desempenha um papel fundamental na proteção do endométrio (revestimento interno do útero), reduzindo o risco de hiperplasia endometrial e consequentemente, de câncer endometrial (OLIVER-WILLIANS et al., 2020)

As vias de administração TH oferecem diversas opções para atender às necessidades individuais de cada mulher. As mais comuns incluem: via oral, sendo a forma mais utilizada, com comprimidos sendo a apresentação mais comum. O 17β -estradiol micronizado é o estrogênio mais frequentemente prescrito, enquanto a medroxiprogesterona acetato (MPA), a progesterona micronizada e o acetato de noretindrona são os progestágenos mais utilizados; via transdérmica, através de adesivos cutâneos, o que permite a absorção gradual dos hormônios pela pele, minimizando os efeitos de primeira passagem hepática e reduzindo o risco de trombose; via implantável, uma pequena cápsula é inserida sob a pele, liberando os hormônios de forma contínua por um período prolongado; e via vaginal, cremes vaginais ou anéis vaginais são utilizados para tratar sintomas locais como secura vaginal e dispareunia (OLIVER-WILLIANS et al., 2020)

A escolha da modalidade e da via de administração da TH deve ser individualizada e feita em conjunto com o médico, considerando as características de cada paciente, seus sintomas e suas preferências. Além das opções mencionadas, existem outras modalidades de TH disponíveis no mercado, como os géis e sprays (GENAZZANI et al., 2024).

É importante ressaltar que a TH não é indicada para todas as mulheres e pode apresentar contraindicações e riscos. O acompanhamento médico regular é fundamental para monitorar a eficácia do tratamento, ajustar a dosagem dos hormônios, se necessário, e identificar e tratar quaisquer efeitos adversos.

3.2 Benefícios e riscos da terapia hormonal, com ênfase no câncer de mama

A TH tem se mostrado uma ferramenta valiosa no manejo dos sintomas da menopausa e na promoção da saúde feminina. Ao repor os hormônios femininos em declínio, o estrogênio e a progesterona atuam em diversos tecidos do organismo, proporcionando uma série de benefícios. Pesquisas como o *Women's Health Initiative* (WHI) indicam que a TH,

quando iniciada precocemente e em mulheres com menos de 60 anos e sem fatores de risco importantes, pode oferecer mais benefícios do que riscos.

Diversos estudos, como os de Prentice et al. (2021), Cagnacci e Venier (2019), e Borrás et al. (2021), evidenciam os benefícios da TH. Ao atuar sobre múltiplos sistemas do organismo, a TH proporciona alívio significativo para os sintomas vasomotores, como ondas de calor e suores noturnos, além de proteger a saúde óssea, prevenindo a osteoporose e reduzindo o risco de fraturas. Em alguns casos, a TH também pode melhorar a função cognitiva, especialmente a memória e a atenção, e aumentar a libido.

Faubion et al. (2020), sugerem que a TH possui um papel importante na modulação do processo de envelhecimento, regulando a apoptose e auxiliando no tratamento de doenças relacionadas à idade. Vrachnis et al. (2021) corroboram essa afirmação, demonstrando que a TH é capaz de reverter o declínio imunológico e o estado inflamatório associados à menopausa. Desse modo, a TH, quando indicada e utilizada de forma adequada, pode melhorar significativamente a qualidade de vida das mulheres na menopausa, proporcionando alívio dos sintomas, proteção da saúde óssea e outros benefícios para a saúde.

No entanto, os resultados do estudo *Women's Health Initiative* (WHI), publicados em 2002, associaram o uso da TH a um aumento do risco de doenças cardiovasculares e câncer de mama. Consequentemente, a adesão ao tratamento pelas pacientes diminuiu. Paralelamente, a prescrição da TH pelos especialistas também foi reduzida (MEHTA et al.,2021; WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STUDY GROUP, 2002)

É fundamental ressaltar que os benefícios e riscos da TH variam de mulher para mulher. Fatores como idade, histórico familiar, presença de fatores de risco cardiovascular e tipo de TH utilizada podem influenciar o perfil de risco individual. Mulheres com fatores de risco pré-existent, como histórico familiar de câncer de mama ou trombose, podem apresentar um risco maior de eventos adversos (PRENTICE et al.,2021).

Chlebowski et al. (2020) demonstraram que o uso de conjugados equinos estrogênicos (CEE) isoladamente pode estar associado a um menor risco de câncer de mama. Porém, a combinação do CEE com o acetato de medroxiprogesterona (MPA) pode aumentar esse risco. Sourouni et al. (2021) também alertaram para o aumento do risco de recorrência de cânceres ginecológicos, como endometrial e ovariano, em mulheres que utilizam TH após o tratamento oncológico. Por outro lado, Brieger et al. (2020) encontraram uma redução na mortalidade em mulheres com câncer de ovário que utilizaram terapia estrogênica por um período prolongado. Esses resultados contraditórios destacam a complexidade da relação entre a TH e o risco de câncer.

Além do câncer, outras condições de saúde podem ser influenciadas pela TH. Doenças cardiovasculares e enxaqueca foram relatadas como riscos, mas estão geralmente associadas a determinadas composições hormonais. A asma e outros tipos de câncer também podem ser afetados pela TH, dependendo de fatores individuais e da composição hormonal utilizada (PRENTICE et al.,2021).

Logo, a abordagem atual para o tratamento da menopausa enfatiza a individualização. A decisão de iniciar a TH deve ser tomada em conjunto com o médico, considerando os benefícios e os riscos para cada mulher. A escolha do tipo de hormônio, da dose e a duração do tratamento devem ser personalizadas, com acompanhamento regular para avaliar a eficácia e a segurança da terapia (LEITE et al., 2024).

4 METODOLOGIA CIENTÍFICA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A revisão integrativa corresponde a uma poderosa ferramenta de pesquisa. Sua metodologia permite uma ampla revisão da literatura e a criação de novos conhecimentos a partir da reflexão do pesquisador, baseada na coleta, extração e análise de dados pré-existentes (HASSUNUMA et al., 2024).

Esse tipo de revisão busca integrar os conhecimentos existentes para a criação de novos conhecimentos, com base no processo reflexivo do pesquisador (TORACO, 2005). É fundamental que o pesquisador estabeleça o objetivo da pesquisa, que pode ser definir ou redefinir um conceito, revisar uma teoria ou uma prática, analisar e comparar diferentes metodologias, entre outros (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). Dessa forma, os resultados podem ser apresentados na forma de novas estruturas ou perspectivas sobre um determinado assunto (TORACO, 2005) ou, ainda, com a opinião ou o entendimento do próprio autor (BOTELHO, CUNHA, MACEDO, 2011).

A presente pesquisa foi norteada por seis fases distintas: elaboração da pergunta norteadora; busca ou amostragem na literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos incluídos; discussão dos resultados; e por fim apresentação da revisão integrativa (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2024).

A questão norteadora proposta para o estudo foi a seguinte: Qual a evidência de publicações científicas acerca do risco da terapia hormonal em mulheres com histórico de câncer de mama? Para identificar as publicações que compuseram a revisão integrativa deste estudo, realizou-se uma busca online, mediante levantamento na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas bases de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE). Os descritores utilizados foram terapia hormonal, risco, câncer de mama e menopausa. Para restringir a amostra, foi empregado o operador booleano “and” junto com os termos selecionados, como, por exemplo: terapia hormonal and risco and câncer de mama and menopausa.

A coleta de dados foi realizada em outubro de 2024, a partir de um universo de 1711 publicações nas bases de dados LILACS e MEDLINE. Foram incluídos artigos originais, publicados entre 2019 e 2024, em português ou inglês, e que abordassem a temática dos descritores selecionados. Artigos duplicados, publicados antes de 2019 ou que não tratavam

diretamente do tema central foram excluídos da amostra. Com base nesses pressupostos, a amostra foi composta por 16 artigos.

A fim de facilitar a compreensão e a categorização dos estudos, foi elaborada uma tabela para organização da coleta de dados, cujas variáveis contemplavam: título do artigo, autor(a), ano de publicação, objetivos e conclusão. Os resultados foram sistematizados em quadros, proporcionando uma visualização clara e concisa dos estudos incluídos na revisão. Essa organização permitiu a identificação de categorias temáticas que emergiram da análise dos dados.

5 RESULTADOS

Quadro 1: Categorização dos artigos selecionados.

TÍTULO DO ARTIGO	AUTOR (A)/ANO/PERÍODICO/BASE DE DADOS	OBJETIVOS	CONCLUSÃO
Categoria 1: Risco da TH em mulheres com histórico de câncer de mama: perfil das pacientes (n=9)			
Reappraising 21 years of the WHI study: Putting the findings in context for clinical practice.	Stute P, Marsden J, Salih N, Cagnacci A. 2023 MEDLINE	Explorar associações entre o uso de terapia hormonal (TH) e a incidência, mortalidade e sobrevivência de subtipos de câncer de mama do tipo intrínseco.	O uso de terapia hormonal (TH) aumenta o risco de incidência de câncer de mama, especialmente dos subtipos luminal A e luminal B. Embora a TH não tenha demonstrado diminuir a sobrevivência global em pacientes com câncer de mama, estudos indicam que ela pode estar associada a um pior prognóstico em determinados subgrupos de pacientes.
Genome-wide interaction analysis of menopausal hormone therapy use and breast cancer risk among 62,370 women	Wang X et al. 2022 MEDLINE	Realizar uma análise abrangente da interação genômica do uso atual de TH.	O estudo não encontrou evidências robustas de que variantes genéticas comuns modifiquem o efeito da Terapia Hormonal (TH) sobre o risco de câncer de mama. Esses resultados sugerem que a variação genética comum tem um impacto limitado na associação observada entre TH e câncer de mama.
Can breast cancer be stopped? Modifiable risk factors of breast cancer among women with a prior benign or premalignant lesion.	Lilleborge M, Falk RS, Sørli T, Ursin G, Hofvind S. 2021 MEDLINE	Avaliar a associação entre fatores de risco modificáveis (atividade física, IMC, consumo de álcool, tabagismo, uso de terapia hormonal) e o risco de câncer de mama em mulheres norueguesas	Identificou-se apenas algumas associações entre fatores de risco modificáveis e o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres com lesões pré-cancerosas. Estudos mais amplos são necessários para

		com diagnóstico de lesão benigna, hiperplasia atípica ou carcinoma in situ após participação no programa de rastreamento BreastScreen.	confirmar ou refutar essas associações.
Association between menopausal hormone therapy, mammographic density and breast cancer risk: results from the E3N cohort study	Fornili M, Perduca V, Fournier A, Jérolon A, Boutron-Ruault MC, Maskarinec G, Severi G, Baglietto L. MEDLINE 2021	Investigar a relação entre TH, densidade mamográfica e risco de câncer de mama utilizando dados de um estudo prospectivo.	Os resultados sugerem que a terapia hormonal (TH) aumenta o risco de câncer de mama (CM) para receptores hormonais positivo, principalmente através do aumento da densidade mamográfica. Esse efeito da TH sobre a densidade mamográfica parece persistir por um período de até 8 anos após a interrupção do tratamento, indicando uma relação causal entre a TH, a densidade mamográfica aumentada e o risco elevado de CM
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	Wang SM, Pfeiffer RM, Gierach GL, Falk RT. MEDLINE 2020	Verificar a associação entre o uso de terapia hormonal (TH) e o risco de câncer de mama (CM)	O estudo sugere que o uso de terapia hormonal combinada (estrogênio e progesterona) aumenta significativamente o risco de câncer de mama, especialmente quando usado por longos períodos. O uso de estrogênio isolado parece ter um risco menor, mas ainda assim merece atenção.
Underlying Breast Cancer Risk and Menopausal Hormone Therapy	Santen RJ, Heitjan DF, Gompel A, Lumsden MA, Pinkerton JV, Davis SR, Stuenkel CA. 2020	Calcular o risco atribuível com base nas suas conclusões de risco relativo a partir de dados agrupados de 58 estudos.	A análise demonstra a importância crucial da avaliação do risco subjacente de câncer de mama, especialmente do risco atribuível, ao orientar mulheres

	MEDLINE		sobre os benefícios individuais e os riscos associados ao uso da TH
Estrogen metabolism in menopausal hormone users in the Women's Health Initiative Observational Study: Does it differ between estrogen plus progestin and estrogen alone?	Falk RT, Manson JE, Barnabei VM, Anderson GL, Brinton LA, Rohan TE, Cauley JA, Chen C, Coburn SB, Pfeiffer RM, Reding KW, Sarto GE, Wentzensen N, Chlebowski RT, Xu X, Trabert B. 2019 MEDLINE	Avaliar se há diferenças nos níveis de estrogênio e nos padrões de metabolização deste hormônio entre mulheres que utilizam terapia hormonal com estrogênio isolado (E) e aquelas que utilizam a combinação de estrogênio e progesterona (E+P)	Os resultados indicam que mulheres que utilizam apenas estrogênio apresentam um metabolismo do hormônio mais direcionado para as vias 2 e versus a via 16, em comparação com aquelas que utilizam a combinação de estrogênio e progesterona (E+P). Esse perfil metabólico, associado a um menor risco de câncer de mama em estudos epidemiológicos, pode explicar a redução do risco observado em usuárias de estrogênio conjugado durante o estudo WHI.
Utilization pattern of hormone therapy in UK general practice between 1996 and 2015: a descriptive study	Burkard T, Moser M, Rauch M, Jick SS, Meier CR. 2019 MEDLINE	Descrever as mudanças no uso de terapia hormonal (TH) na prática geral do Reino Unido após a publicação de evidências que associavam a TH a um maior risco de doenças cardiovasculares (DCV) e câncer de mama, bem como as consequências das diretrizes atualizadas de 2003/2004 que recomendavam a individualização da prescrição e a redução do uso de TH.	O estudo indica que as novas diretrizes sobre terapia hormonal no Reino Unido levaram a um uso mais seguro da TH, especialmente em mulheres com doenças cardiovasculares pré-existentes ou histórico de câncer de mama.
Breast cancer incidence and mortality by metabolic syndrome	Chlebowski RT, Aragaki AK, Pan K, Simon MS, Neuhaus ML, Haque R, Rohan	Investigar as associações de síndrome metabólica e obesidade com câncer de mama na pós-menopausa	A síndrome metabólica e a obesidade têm associações independentes, mas diferentes, com o câncer de mama, seus

and obesity: The Women's Health Initiative	TE, Wactawski-Wende J, Orchard TS, Mortimer JE, Lane D, Kaunitz AM, Desai P, Wild RA, Barac A, Manson JE. 2024 MEDLINE	após acompanhamento de longo prazo nos ensaios clínicos WHI.	subtipos e o risco de mortalidade. Ambos, são considerados alvos importantes para estratégias de prevenção e previsão do câncer de mama. A SM também foi associada a câncer de mama com receptor de estrogênio (ER) positivo e receptor de progesterona (PR) negativo, um subtipo específico de câncer de mama.
Categoria 2 – Relação entre os benefícios e os riscos da TH (n=7)			
Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials	Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, Barrington W, Kuller LH, Simon MS, Lane D, Johnson KC, Rohan TE, Gass MLS, Cauley JA, Paskett ED, Sattari M, Prentice RL. 2020 MEDLINE	Avaliar a associação entre o uso prévio randomizado de estrogênio mais progestógeno ou de estrogênio isolado e a incidência e mortalidade por câncer de mama, utilizando os dados do ensaio clínico Women's Health Initiative.	O tipo de hormônio usado e se a mulher ainda tinha o útero influenciaram o risco de câncer de mama. Para mulheres sem útero, o estrogênio sozinho pode ser benéfico, enquanto para aquelas com útero, a combinação de estrogênio e progesterona pode aumentar o risco.
Effect of Bazedoxifene and Conjugated Estrogen (Duavee®) on Breast Cancer Risk Biomarkers in High Risk Women: A Pilot Study	Fabian CJ, Nye L, Powers KR, Nydegger JL, Kreutzjans AL, Phillips TA, Metheny T, Winblad O, Zalles CM, Hagan CR, Goodman ML, Gajewski BJ, Koestler DC, Chalise P, Kimler BF. 2019 MEDLINE	Avaliar a viabilidade de um estudo de Fase IIB controlado por placebo, considerando a capacidade de recrutamento, adesão dos participantes e a modulação de biomarcadores de risco.	A redução do Ki-67 (biomarcador de proliferação celular imunohistoquímico do tipo -1) em mulheres com maior proliferação celular basal, sugerem que o uso desse composto pode ser uma estratégia promissora para aliviar os sintomas da menopausa e potencialmente reduzir o risco de câncer de mama. Os dados obtidos justificam a realização de um ensaio clínico de fase IIB controlado por placebo para

			confirmar esses achados e avaliar a eficácia a longo prazo.
Estrogen Replacement Therapy Induces Antioxidant and Longevity- Related Genes in Women after Medically Induced Menopause.	Borrás C, Ferrando M, Inglés M, Gambini J, Lopez-Grueso R, Edo R, Mas-Bargues C, Pellicer A, Viña J. 2021 MEDLINE	Confirmar a capacidade dos estrogênios de regular positivamente os genes antioxidantes e relacionados à longevidade em humanos.	TRE (Terapia de Reposição Estrogênica) induz genes antioxidantes e relacionados à longevidade em mulheres em idade reprodutiva após menopausa induzida clinicamente. Essas descobertas confirmam a translacionalidade e podem fornecer evidências sobre os fatores biológicos que contribuem para a maior expectativa de vida em mulheres.
Effect of menopausal hormone therapy on proteins associated with senescence and inflammation.	Faubion L, White TA, Peterson BJ, Geske JR, LeBrasseur NK, Schafer MJ, Mielke MM, Miller VM. 2020 MEDLINE	Determinar os efeitos dos tratamentos hormonais da menopausa nos níveis circulantes de marcadores de senescência celular.	Os níveis circulantes de alguns marcadores de senescência celular foram menores em mulheres na menopausa tratadas com o CEE (Estrogênio Equino Conjugado) em comparação ao placebo. As diferenças na magnitude do efeito dos dois tratamentos ativos podem refletir as diferenças nos níveis circulantes de metabólitos de estrogênio devido à formulação e ao modo de administração.
Randomized Trial Evaluation of the Benefits and Risks of Menopausal Hormone Therapy Among Women 50–59 Years of Age. A	Prentice RL, Aragaki AK, Chlebowski RT, Rossouw JE, Anderson GL, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Kuller LH, Wallace R, Johnson KC, Shadyab AH, Gass M, Manson JE. 2020 MEDLINE	Examinar os benefícios e riscos da TH entre mulheres de 50 a 59 anos.	Benefícios da TH com estrogênios conjugados excedem riscos em longo prazo para a faixa etária de 50 a 59 anos. Benefícios da TRH com estrogênios conjugados excedem riscos em longo prazo para a faixa etária de 50 a 59 anos, na terapia hormonal com estrogênio mais progesterona em mulheres de 50-59 anos, com útero intacto, os riscos não superaram os

			benéficos, impedindo assim o seu uso para prevenção de doenças.
Effect of hormone replacement therapy on bone formation quality and mineralization regulation mechanisms in early postmenopausal women.	Gamsjaeger S, Eriksen EF, Paschalis EP. MEDLINE 2021	Comparar a composição do tecido mineralizado osteóide e mais jovem, bem como as relações entre a qualidade da matriz orgânica osteóide e os atributos de qualidade do tecido mineralizado mais antigo em biópsias de crista ilíaca pareadas obtidas de mulheres na pós-menopausa precoce antes e depois de dois anos de terapia com TRH.	A osteoporose pós-menopausa é caracterizada por um desequilíbrio negativo entre a formação óssea e a reabsorção óssea, resultando em uma perda óssea líquida, aumentando o risco de fratura. Foram observadas correlações significativas entre proteoglicanos osteóides, proteoglicanos sulfatados, piridinolina e conteúdo mineral de tecido mineralizado mais antigo, sugerindo que, além das mudanças nas taxas de renovação óssea, a TRH afeta a composição osteóide, os mecanismos de regulação da mineralização e, potencialmente, a fibrilogênese.
Effects of Hormone Therapy on Heart Fat and Coronary Artery Calcification Progression: Secondary Analysis From the KEEPS Trial	El Khoudary SR, Zhao Q, Venugopal V, Manson JE, Brooks MM, Santoro N, Black DM, Harman SM, Cedars MI, Hopkins PN, Kearns AE, Miller VM, Taylor HS, Budoff MJ. 2019 MEDLINE	Avaliar os efeitos diferenciais das formulações de terapia hormonal sobre os acúmulos de gordura cardíaca e suas associações com a progressão da calcificação da artéria coronária (CAC) em mulheres na menopausa	Houve um aumento significativo do tecido adiposo cardíaco com o uso do 17 β -estradiol transdérmico, enquanto o estrogênio equino conjugado mostrou retardar esse acúmulo.

6 DISCUSSÃO

A partir da análise dos títulos, resumos e objetivos dos artigos, foi possível categorizar os estudos em duas áreas de enfoque: Categoria 1: riscos da TH em mulheres com histórico de câncer de mama; e Categoria 2 - relação entre os benefícios e os riscos da TH

Categoria 1 - riscos da TH em mulheres com histórico de câncer de mama

De acordo com a pesquisa, pode ser observado limitação de estudos que evidenciem a recorrência do câncer de mama em usuárias de TH, uma vez que a contraindicação está fundamentada em pesquisas que verificam o maior risco da patologia nas usuárias de forma geral.

Os resultados dos estudos sobre a relação entre TH e câncer de mama exigem uma abordagem cautelosa na prescrição dessa terapia. A decisão de iniciar o tratamento com TH deve ser individualizada, levando em consideração os benefícios, como o alívio dos sintomas da menopausa, e os riscos, incluindo o potencial aumento do risco de câncer de mama ou sua recorrência, para cada paciente (LILLEBORGE et al., 2021; STUTE et al., 2023)

Um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo, que fez parte do WHI, investigou os efeitos da TH combinada ou com estrogênio isolado em mulheres na pós-menopausa. No entanto, o estudo foi interrompido antecipadamente devido a um aumento no risco de diagnóstico de câncer de mama, conforme evidenciado por uma análise intermediária dos dados. Essa descoberta levou a uma drástica redução no uso da TH em todo o mundo (STUTE et al., 2023),

Logo, novas diretrizes médicas sobre a TH resultaram em uma mudança significativa no uso desse tratamento. Bukard (2019) demonstrou que, após as recomendações atualizadas, houve uma redução do uso da TH e uma mudança no perfil das usuárias, que passaram a ser, em média, mais velhas e com menor risco de doenças cardiovasculares e de mama. Além disso, observou-se uma tendência na utilização de tipos de TH considerados mais seguros, como a terapia com estrogênio e a TH vaginal.

Em uma pesquisa realizada entre 2006 e 2016, Lilleborge et al. (2021) avaliaram mais de 14 mil mulheres com lesões benignas (11.270), atipia (972) ou carcinoma in situ (2.379). Os resultados demonstraram que o uso da TH estava associado a um risco maior de câncer de mama, especialmente em mulheres com lesões benignas quando comparado a lesões pré-malignas. Comparado às mulheres que nunca haviam usado hormônios, o risco de

desenvolver câncer de mama era duas vezes maior entre aquelas que faziam uso da terapia combinada (estrogênio + progesterona). Embora menos evidente, uma tendência semelhante foi observada em mulheres com atipia e carcinoma in situ, sugerindo uma possível associação entre o uso de qualquer tipo de TH e o desenvolvimento do câncer de mama

O *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (CGHFBC) calculou o risco de câncer de mama associado ao uso de estrogênio sozinho, ou combinado com progesterona, em diferentes períodos de tratamento. O risco é significativamente maior em mulheres que utilizaram a TH combinada por 5-9 anos, especialmente aquelas com histórico familiar de câncer de mama ou outros fatores de risco conhecidos. O estudo demonstra que a duração do tratamento e a predisposição genética são fatores importantes a serem considerados (SANTEN et al., 2020). Falk et al. (2019) corroboram ao afirmar que o uso isolado de estrogênio foi associado a um menor risco de câncer de mama, enquanto a combinação de estrogênio e progesterona não apresentou o mesmo efeito, alinhando com os dados do WHI.

Wang et al. (2020) demonstraram uma correlação clara entre a duração do uso das TH e o aumento do risco de câncer de mama. Mulheres que utilizaram a TH por períodos prolongados, especialmente 10 anos ou mais, apresentaram um risco significativamente maior de desenvolver a doença. Esse risco é ainda mais elevado em mulheres com histórico familiar de câncer de mama, sugerindo um possível componente genético que intensifica a ação da TH. Os resultados indicam que o risco aumentado foi observado em diversos subtipos de câncer de mama, incluindo aqueles com receptores hormonais positivos (ER+ e PR+), o que sugere que a TH pode estimular o crescimento desses tumores. Embora o uso de estrogênio isolado não tenha mostrado um aumento significativo no risco geral de câncer de mama, o estudo sugere que o uso prolongado de estrogênio pode estar associado a um risco levemente maior, especialmente em mulheres com fatores de risco adicionais, como história familiar.

Outro fator verificado foi a relação entre a TH na menopausa, a síndrome metabólica, a obesidade e o risco de câncer de mama. A síndrome metabólica tem sido associada a um aumento do risco de câncer de mama com receptor de estrogênio (ER) positivo e receptor de progesterona (PR) negativo, um subtipo específico que pode ter um comportamento mais agressivo. A obesidade, por sua vez, tem sido associada a um aumento do risco de câncer de mama ER positivo e PR positivo, bem como ao aumento do número total de casos de câncer de mama (CHLEBOWSKI et al., 2024).

Além disso, evidências de estudo caso-controle, incluindo 453 casos e 453 controles pareados, sugerem que a influência da TH no risco de câncer de mama pode estar relacionada a densidade mamográfica e histórico familiar de câncer de mama. A TH pode aumentar a

densidade mamária, o que por sua vez está relacionada a um maior risco de câncer de mama. No entanto, nenhuma associação estatisticamente significativa foi observada entre a duração da TH e a densidade mamográfica (FORNILI et al., 2021).

Todavia, em uma análise de interação do genômica entre o uso de TH e variantes genéticas para risco de câncer de mama, envolvendo 27.585 casos e 34.785 controles de 26 estudos observacionais em mulheres na pós-menopausa, ao restringir a análise ao uso combinado de estrogênio e progesterona e a casos positivos para o receptor de estrogênio, não foram encontradas evidências significativas de interação em todo o genoma. Este amplo estudo de interação genoma-wide SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) e TH para o câncer de mama não forneceu suporte robusto para que variantes genéticas comuns modifiquem o efeito da TH e o risco de desenvolver a doença. Tais resultados indicam que a variabilidade genética comum tem um impacto limitado na associação observada entre o risco de câncer de mama e a utilização da TH (WANG et al., 2022).

Os resultados dos estudos apresentados convergem para a conclusão de que o uso da TH combinada (estrogênio e progesterona) está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de câncer de mama. Fatores como a duração do tratamento e a presença de histórico familiar de câncer de mama, idade da mulher e densidade mamográfica intensificam esse risco. Portanto, a decisão de iniciar a TH deve ser individualizada, levando em consideração o perfil de cada paciente e os benefícios versus riscos.

Categoria 2: Relação entre os benefícios e os riscos da TH (n =7)

A TH é amplamente utilizada para aliviar os sintomas da menopausa, como ondas de calor, suores noturnos e alterações de humor. No entanto, a relação entre a TH e o risco de câncer de mama tem sido objeto de debates e pesquisas. Estudos recentes têm demonstrado resultados contraditórios, dependendo da composição hormonal da terapia e das características individuais das mulheres.

Em uma pesquisa realizada com 16 mulheres em idade reprodutiva (18-42 anos), observou-se que a TH, especificamente com formulações estrogênicas, pode estar associada a um aumento da expectativa de vida em mulheres na menopausa, seja ela induzida por fatores clínicos ou fisiológicos (BORRÁS et al., 2021). Faubion et al. (2020) demonstraram a influência da TH na regulação do apoptose celular e na modulação do processo de envelhecimento, com potencial para tratar doenças relacionadas à idade. É importante ressaltar

que a TH também pode influenciar a distribuição de gordura corporal. El Khoudary et al. (2019) observaram um aumento significativo do tecido adiposo com o uso de 17β -estradiol transdérmico.

Outro aspecto positivo a ser exposto é que a TH contribui para o aumento da densidade óssea após dois anos de tratamento, sendo significativamente maior deposição de cálcio nos ossos. Além disso, o estudo ressalta que a reposição de estrogênio (isolado ou conjugado) em uso prolongado, tem a capacidade de prevenção para osteoporose pós-menopáusia, além do alívio dos sintomas vasomotores (GAMSJAEGER; ERIKSEN; PASCHALIS, 2021).

Estudos indicam que a TH com estrogênio conjugado está associada a uma menor incidência de câncer de mama e mortalidade por esta doença. No entanto, a combinação com progesterona mostra resultados opostos, aumentando o risco de câncer de mama. Pesquisadores observam, através de dois ensaios clínicos randomizados, que o uso de estrogênio em mulheres submetidas à histerectomia é associado a uma redução significativa na incidência e mortalidade por câncer de mama (CHLEBOWSKI et al., 2020).

No entanto, a combinação de estrogênio e progesterona em mulheres com útero intacto resultou em um aumento significativo no risco de desenvolver o câncer de mama. Logo, embora a terapia combinada apresente esse risco, o uso isolado de estrogênio em mulheres histerectomizadas pode oferecer diversos benefícios como melhora da osteoporose e melhora da função cognitiva (CHLEBOWSKI et al., 2020).

Prentice et al. (2020) confirmam que o uso de estrogênio conjugado em mulheres pós-histerectomia promove benefícios a longo prazo, como a redução do risco de câncer colorretal, fraturas de quadril e doenças cardiovasculares. Entretanto, a associação de estrogênio e progesterona em mulheres com o útero intacto não é recomendada para prevenção de doenças, pois aumenta significativamente o risco de câncer de mama invasivo e embolia pulmonar.

Um estudo piloto com vinte e oito mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa, com risco aumentado de câncer de mama, demonstrou que o Duavive (combinação de bazedoxifeno e estrogênio conjugado) pode ser uma opção promissora para o alívio dos sintomas da menopausa (ondas de calos, vasomotor e atividade sexual) e a redução de biomarcadores de risco para câncer de mama em mulheres na perimenopausa e na pós-menopausa. Os biomarcadores avaliados foram: densidade mamográfica, índice de proliferação celular Ki-67 (biomarcador de proliferação celular tipo 1) em tecido mamário benigno e níveis séricos de hormônios como progesterona, IGF-1, IGFBP3, estradiol biodisponível e testosterona (FABIAN et al., 2019).

Dessa forma, destaca-se que a decisão de iniciar a TH é complexa e deve ser individualizada, levando em consideração os benefícios e riscos específicos para cada paciente. A avaliação dos fatores de risco, a discussão com o médico e a escolha da terapia mais adequada são essenciais para garantir a melhor qualidade de vida e a prevenção de complicações.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos significativos avanços científicos e farmacológicos, a temática risco da TH em mulheres com histórico de câncer de mama ainda carece de maior aprofundamento na produção científica nacional. A pesquisa realizada revelou um número limitado de artigos publicados, corroborando essa afirmação.

Por outro lado, o estudo evidenciou uma concentração de artigos sobre o assunto em base de dados internacionais, como a MEDLINE, especialmente nos anos de 2019 e 2020. Essa concentração sugere um crescente interesse internacional pela temática. Contudo, a escassez de pesquisas nacionais chama a atenção para a necessidade de mais investigações sobre o tema no contexto brasileiro.

Quanto aos enfoques contemplados nos estudos, identificaram-se duas abordagens primordiais: riscos da TH em mulheres com histórico de câncer de mama; e relação entre os benefícios e os riscos da TH

Com base nessas evidências, constatou-se que embora a TH ofereça diversos benefícios para a saúde da mulher, como o alívio dos sintomas da menopausa, a prevenção da osteoporose e a redução do risco de doenças cardiovasculares, é importante ressaltar que seu uso está associado a um risco aumentado de câncer de mama. Essa associação é mais forte em mulheres com histórico familiar da doença, idade avançada e alta densidade mamográfica. A duração do tratamento também influencia esse risco. Estudos demonstram que a TH auxilia na regulação da morte celular programada (apoptose) e na modulação do processo de envelhecimento. No entanto, a decisão de iniciar a TH deve ser individualizada e tomada em conjunto com um médico, considerando os benefícios e os riscos para cada mulher.

Dessa forma, os resultados desta pesquisa contribuem para um melhor entendimento da relação entre a TH e o risco de câncer de mama, destacando a importância de uma abordagem individualizada e baseada em evidências. Futuras pesquisas devem explorar a interação entre a TH e outros fatores de risco, como genética e estilo de vida, bem como o desenvolvimento de novas terapias para aliviar os sintomas da menopausa com menor risco. Além disso, é fundamental que sejam realizadas campanhas de conscientização para que as mulheres estejam informadas sobre os benefícios e riscos da TH e possam tomar decisões mais conscientes sobre sua saúde e compartilhadas com o profissional que a assiste.

8 REFERÊNCIAS

BACCARO, L.F.; PAIVA, L.H.; NASSER, E.J., et al. Propedêutica mínima no climatério. *Femina*, v. 50, n. 5, p. 263-271, 2022.

BORRÁS, C. et al. Estrogen replacement therapy induces antioxidant and longevity-related genes in women after medically induced menopause. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2021, Artigo ID 8101615, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/8101615>

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão & Sociedade*, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011. DOI: <https://doi.org/10.21171/ges.v5i11.1220>

BRASIL. Ministério da Saúde; Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa. **Protocolos da atenção básica: saúde das mulheres**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016.

BRIEGER, K. K. et al. Menopausal hormone therapy prior to the diagnosis of ovarian cancer is associated with improved survival. *Gynecologic Oncology*, v. 158, n. 3, p. 702-709, 2020.

BURKARD, T. et al. Utilization pattern of hormone therapy in UK general practice between 1996 and 2015: a descriptive study. *Menopause*, v. 26, n. 7, p. 741-749, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001300>

CAGNACCI, A.; VENIER, M. The controversial history of hormone replacement therapy. *Medicina (Kaunas)*, v. 55, n. 9, p. 602, 2019.

CHLEBOWSKI, R. T. et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA*, v. 324, n. 4, p. 369-380, 2020. DOI: [10.1001/jama.2020.9482](https://doi.org/10.1001/jama.2020.9482)

CHLEBOWSKI, R.T. et al. Breast cancer incidence and mortality by metabolic syndrome and obesity: The Women's Health Initiative. *Cancer*, v. 130, n. 18, p. 3147-3156, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.35318>

EL KHOUDARY et al. Effects of hormone therapy on heart fat and coronary artery calcification progression: secondary analysis from the keeps trial. *Journal of the American Heart Association*, v. 8, n. 15, e012763, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012763>

FABIAN, C.J. et al. Effect of Bazedoxifene and conjugated estrogen (Duavee) on breast cancer risk biomarkers in high-risk women: a pilot study. **Cancer Prevention Research**, v. 12, n. 10, p. 711-720, 2019. DOI: [10.1158/1940-6207.CAPR-19-0315](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0315)

FAUBION, L. et al. Effect of menopausal hormone therapy on proteins associated with senescence and inflammation. **Physiological Reports**, v. 8, e14535, 2020. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.14535>

FALK, R.T. et al. Estrogen metabolism in menopausal hormone users in the women's health initiative observational study: does it differ between estrogen plus progestin and estrogen alone? **International Journal of Cancer**, v. 144, n. 4, p. 730-740, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.31851>

FEBRASGO. **Tratado de ginecologia**. 1. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

FORNILI, M. et al. Association between menopausal hormone therapy, mammographic density and breast cancer risk: results from the E3N cohort study. **Breast Cancer Research**, v. 23, n. 1, p. 47, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-021-01425-8>

GAMSJAEGER, S.; ERIKSEN, E.F.; PASCHALIS, E.P. Effect of hormone replacement therapy on bone formation quality and mineralization regulation mechanisms in early postmenopausal women. **Bone Reports**, v. 14, 101055, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2021.101055>

GENAZZANI, A. R. et al. Counseling in menopausal women: how to address the benefits and risks of menopause hormone therapy. A FIGO position paper. **South African General Practitioner**, v. 5, n. 1, p. 14-28, 2024. DOI: [10.1002/ijgo.15278](https://doi.org/10.1002/ijgo.15278)

HASSUNUMA, R. M. et al. Revisão integrativa e redação de artigo científico:: uma proposta metodológica em 10 passos. **Revista Multidisciplinar De Educação E Meio Ambiente**, v. 5, n. 3, p. 1-16, 2024. DOI: <https://doi.org/10.51189/integrar/rema/4275>

LEITE, André Matheus Carvalho Silva, et al. Eventos tromboembólicos e terapia de reposição hormonal uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, vol. 6, no 9, setembro de 2024, p. 625-31. DOI.org <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p625-631>

LILLEBORGE, M.; FALK, R. S.; SORLIE, T.; URSIN, G.; HOFVIND, S. Can breast cancer be stopped? Modifiable risk factors of breast cancer among women with a prior benign or premalignant lesion. **International Journal of Cancer**, v. 149, n. 6, p. 1247-1256, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.33680>

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**, v.31, p. 1-8, 2021.

MEHTA, J. et al. Risks, benefits, and treatment modalities of menopausal hormone therapy: current concepts. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 26 Mar. 2021. DOI: DOI: [10.3389/fendo.2021.564781](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.564781)

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>

NAHAS, E. A.; NAHAS-NETO, J. Terapêutica hormonal: benefícios, riscos e regimes terapêuticos. **Femina**, v. 47, n. 7, p. 443-448, 2019.

OLIVER-WILLIAMS, C. et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. **Human Reproduction Update**, v. 25, n. 2, p. 257-271, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy039>

PARDINI, D. Terapia de reposição hormonal na menopausa. Hormone replacement therapy in menopause. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 58, n. 2, p. 10, 2014.

PRENTICE, R. L. et al. Randomized trial evaluation of the benefits and risks of menopausal hormone therapy among women 50-59 years of age. **American Journal of Epidemiology**, v. 190, n. 3, p. 365–375, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa210>

RYMER, J.; BRIAN, K.; REGAN, L. HRT and breast cancer risk. **BMJ** [Internet]. 2019; 367(October): 15928. DOI: [10.1136/bmj.15928](https://doi.org/10.1136/bmj.15928)

SANTEN, R.J. et al. Underlying Breast Cancer Risk and Menopausal Hormone Therapy. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 6, dgaa073, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa073>

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CLIMATÉRIO (SOBRAC). **Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal do Climatério 2024**. São Paulo: SOBRAC, 2024. Disponível em: <https://sobrac.org.br/acesse-o-consenso-brasileiro-de-th-do-climaterio-2024/>. Acesso em: 21/12/2024.

SOUNIOUNI, M. et al. Assessment of the climacteric syndrome: a narrative review. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 304, n. 4, p. 855-862, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-021-06139-y>

STUTE, P.; MARSDEN, J.; SALIH, N.; CAGNACCI, A. Reappraising 21 years of the WHI study: putting the findings in context for clinical practice. **Maturitas**, v. 174, p. 8-13, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.04.271>

TORACO, R. J. Writing integrative literature reviews: guidelines and examples. **Human resource development review**, v. 4, n. 3, p. 356-367, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1177/1534484305278283>

TRÉMOLLIÈRES, F. A. et al. Management of postmenopausal women: collège national des gynécologues et obstétriciens français (cngof) and groupe d'étude sur la ménopause et le vieillissement (GEMVi) **Clinical Practice Guidelines. Maturitas**, v. 163, p. 62–81, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.05.00>

VRACHNIS, N. et al. Effects of hormone therapy and flavonoids capable on reversal of menopausal immune senescence. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2363, 2021. DOI: [10.3390/nu13072363](https://doi.org/10.3390/nu13072363)

WANG, S.M. et al. Use of postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined breast cancer: results from a 15-year prospective analysis of NIH-AARP cohort. **Breast Cancer Research**, v. 22, n. 1, p. 129, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01365-9>

WANG, X. et al. Genome-wide interaction analysis of menopausal hormone therapy use and breast cancer risk among 62,370 women. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 6199, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10121-2>

WOMEN'S HEALTH INITIATIVE STUDY GROUP. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. **Journal of the American Medical Association**, v. 288, p. 321-333, 2002. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>