

Terapia hormonal e câncer de mama

Hormonal therapy and breast cancer

Beatriz Monteiro de Barros Pereira¹, Conceição Maria Fraga Guedes², Cesar Augusto Costa Machado³

Descritores

Neoplasias da Mama
Menopausa
Hormônios
Uso terapêutico

Keywords

Breast Neoplasms
Menopause
Hormone
Therapeutic Use

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática da literatura e uma análise crítica sobre o uso da terapia hormonal associada ao risco de câncer de mama. **Métodos:** Revisão sistemática de literatura, por meio das bases de dados PubMed e Periódicos Capes, entre o período de 1995 e 2016, utilizando as palavras-chave “breast cancer”, “breast cancer risk”, “hormone replacement therapy”, “bioidentical hormone replacement therapy” e “natural hormone replacement therapy”. **Resultados:** Os sete artigos escolhidos mostraram forte relação da incidência do câncer de mama com fatores hormonais, mas existem divergências entre os estudos. O *WHI EP trial*, o *LIBERATE trial* e o *HABITS trial* demonstraram aumento da incidência e recidiva do câncer de mama com uso hormonal, enquanto o *WHI E alone trial*, o *Stockholm trial*, o *DOPS study* e o *LIFT study* obtiveram resultados opostos. **Conclusão:** Atualmente, a terapia hormonal sintética é controversa em quem não tem história de câncer de mama, mas contraindicada nas sobreviventes e naquelas com fortes fatores de risco para desenvolvimento do câncer. Os riscos do uso de hormônios bioidênticos permanecem incertos. Nas mulheres sem fatores de risco associados, a terapia hormonal é sugerida por, no máximo, cinco anos.

ABSTRACT

Objective: This study aimed at performing a systematic literature review and a critical analysis of the use of hormone replacement therapy associated with the risk of breast cancer. **Methods:** Systematic review of literature by means of databases PubMed and Periodicos Capes, in the period between 1995 and 2016, using the keywords “breast cancer”, “breast cancer risk”, “hormone replacement therapy”, “bioidentical hormone replacement therapy”, and “natural hormone replacement therapy”. **Results:** The seven chosen articles demonstrated strong relationship between the incidence of breast cancer and hormonal factor; however, discrepancies among the studies were found. The *WHI EP trial*, *LIBERATE trial* and the *HABITS trial* demonstrated increased incidence and recurrence of breast cancer with hormone use, whereas the *WHI E alone trial*, the *Stockholm trial*, the *DOPS study* and the *LIFT study* obtained opposite results **Conclusion:** Currently, synthetic hormone therapy is controversial for those who have no breast cancer history, but contraindicated in survivors and those with strong risk factors for breast cancer development. The risks of using bioidentical hormones remain uncertain. In women with no risk factors, hormone therapy is suggested by a maximum of five years.

Trabalho realizado na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) – Salvador (BA), Brasil.

¹Curso de medicina da EBMSP – Salvador (BA), Brasil.

²Departamento de Biomorfologia II, Programa de Anatomia Descritiva da EBMSP – Salvador (BA), Brasil.

³Departamento de Saúde da Mulher II, Programa de Mastologia da EBMSP – Salvador (BA), Brasil.

Endereço para correspondência: Cesar Augusto Costa Machado – Departamento de Saúde da Mulher II, Programa de Mastologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Rua Baependi, 102 – Ondina – CEP: 40170-070 – Salvador (BA), Brasil – E-mail: cesaracmachado@hotmail.com

Conflitos de interesses: nada a declarar.

Recebido em: 02/05/2016. **Aceito em:** 03/05/2016

Introdução

O câncer de mama é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e a maior causa de morte por câncer nas mulheres¹. Segundo a Sociedade Americana do Câncer, uma em cada oito mulheres desenvolverá câncer de mama².

Menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, obesidade, história familiar de câncer de mama, consumo alcoólico, exposição à radiação ionizante e alta densidade do tecido mamário são fatores de risco para a doença¹⁻³.

A influência de fatores hormonais no câncer de mama começou a ser investigada em 1896, quando Chlebowski et al.⁴ observaram a regressão do câncer de mama em mulheres ooforectomizadas⁴. A partir daí, uma série de estudos foi feita com variados esquemas de reposição hormonal. Em 2002, foi publicado o *WHI EP trial*^{5,6}, que demonstrou o efeito deletério da terapia hormonal (TH) e iniciou uma grande polêmica.

A TH vem sendo amplamente usada em mulheres no climatério e na pós-menopausa. Sua indicação é feita para o controle dos sintomas da menopausa⁷. Considerando-se que a expectativa de vida tem aumentado, as mulheres vivem hoje um terço de sua vida na pós-menopausa².

Apesar dos fortes indícios de que a TH aumenta os riscos de desenvolvimento do câncer de mama^{2,5,6,8}, ainda há muitas divergências em relação à sua influência na incidência, no prognóstico e na mortalidade das pacientes portadoras da doença⁶. Além disso, ela pode estar associada aos tipos menos agressivos, sem aumento de mortalidade, o que aponta a necessidade do desenvolvimento de mais pesquisas a esse respeito⁴. Questões como a duração da terapia, que deve estar dentro do limiar de segurança, bem como os tipos de hormônio mais relacionados ao aumento do risco e pior prognóstico, devem ser mais estudadas⁶.

Outros estudos de impacto ratificam os resultados encontrados no *WHI EP trial*⁵, como é o caso do *Hormonal Replacement Therapy after Breast Cancer – is it Safe? (HABITS)*⁹, o qual demonstrou alto índice de recidiva do câncer nas mulheres que fazem uso de TH. Entretanto, estudos como o *Stockholm*¹⁰ obtiveram desfecho oposto.

A tibolona e os hormônios bioidênticos surgiram como uma promessa de tratamento mais seguro¹¹⁻¹⁴. Apesar disso, o *LIBERATE study*¹⁴ evidenciou risco relativo (RR) para recorrência do câncer de mama aumentado nas mulheres, devido à tibolona. Já os hormônios bioidênticos, que possuem composição similar à do organismo, sugerem tratamento mais seguro^{12,15}. Estudos demonstraram maior segurança da terapia com estradiol e progesterona micronizada^{11,15,16}. Em relação à via de administração, a transdérmica foi apontada como a de escolha por ser a que mais se aproxima do natural¹¹.

Diante dessas controvérsias, faz-se necessária uma revisão da literatura para identificar se há um real papel da TH na incidência e no prognóstico do câncer de mama, tentando identificar um perfil de pacientes e tipo de hormônio de escolha, via de administração e tempo de uso mais seguros.

Metodologia

Revisão sistemática de literatura nas bases de dados eletrônicas PubMed e Periódicos Capes, por meio das palavras-chave “*breast cancer*”, “*breast cancer risk*”, “*hormone replacement therapy*”, “*bio-identical hormone replacement therapy*” e “*natural hormone replacement therapy*”. Os estudos selecionados foram do tipo “ensaio clínico randomizado”, publicados entre 1995 e 2016, e tiveram como foco indivíduos do sexo feminino, na perimenopausa ou menopausa e usuários de terapia de reposição hormonal. Os artigos, em língua inglesa, analisaram o tipo, a via de administração e o tempo de tratamento. Os desfechos foram câncer de mama e prognóstico do câncer de mama. Os artigos que não apresentavam os critérios metodológicos necessários, não possuíam câncer de mama como desfecho ou avaliavam terapia não hormonal foram excluídos.

A escala de Jadad¹⁷ foi empregada, atribuindo-se pontuações aos estudos (de zero a cinco), com base nos critérios: método de randomização, utilização do mascaramento e descrição da proporção das perdas de seguimento. Os artigos que obtiveram pontuação maior ou igual a três foram incluídos na revisão.

A pesquisa inicial identificou 7.195 artigos. Depois de utilizados os critérios de inclusão, esse número foi reduzido para 176, dos quais 30 foram selecionados a partir da leitura do título; destes, oito foram selecionados a partir da leitura do resumo. A seleção posterior contou com a leitura integral dos artigos e a utilização do critério de Jadad. Nessa etapa, sete artigos foram mantidos por atenderem aos critérios estabelecidos na metodologia do presente trabalho.

Resultados

O *WHI EP trial*⁵, o *HABITS trial*⁹ e o *LIBERATE study*¹⁴ demonstraram aumento de risco e maior recidiva do câncer de mama em usuárias de TH. Já o *WHI E alone trial*⁸ e o *Stockholm trial*¹⁰ obtiveram resultado oposto. A média de idade das pacientes era superior a 55 anos em todos os estudos, exceto o *LIBERATE*¹⁴. A terapia utilizada e o tempo de tratamento foram heterogêneos, sendo necessária a avaliação individual dessas variáveis em cada ensaio. As características dos estudos são detalhadas na Tabela 1. A seguir, são apresentados os resultados de cada estudo e, na Tabela 2, tem-se o resumo destes.

WHI EP trial

O *WHI EP trial*⁵ teve como objetivo definir os riscos e benefícios da terapia de reposição hormonal combinada. Foi interrompido após 5,2 anos, em média, devido ao aumento do risco de câncer de mama, doença cardiovascular, acidente vascular encefálico (AVE) e embolia pulmonar. A terapia utilizada no grupo intervenção foi com estrogênio equino conjugado (EEC) associado a acetato de medroxiprogesterona (AMP). A média de idade das

pacientes era de 63,3 anos; 16.608 mulheres participaram do estudo, e o índice de abandono atingiu a média de 35%.

O câncer de mama apresentou RR de 1,26 no grupo intervenção, em comparação ao grupo controle. Tal diferença significativa só foi constatada após os quatro primeiros anos de observação. Porém, as taxas de mortalidade dos grupos placebo e intervenção não se diferenciaram. Mulheres submetidas à terapia combinada que já haviam feito uso de hormônio apresentaram maior RR para desenvolvimento do câncer de mama do que aquelas que nunca o haviam feito.

WHI E alone trial

O *WHI estrogen-alone trial*¹⁸ teve como objetivo definir os efeitos da terapia com EEC nas taxas de incidência das principais patologias associadas à terapia de reposição hormonal, sendo a influência em cardiopatias o objetivo primário.

O estudo foi interrompido após sete anos por não demonstrar efeitos no risco de desenvolvimento de doenças cardíacas e aumentar em 39% as taxas de AVE nas pacientes intervenção. Participaram do estudo 10.739 mulheres, e a taxa de abandono foi de 5,2%.

Foi observada diminuição do RR para câncer de mama no grupo intervenção a partir do segundo ano de acompanhamento, resultando em 0,77, não afetando os índices de mortalidade.

HABITS trial

O *HABITS trial*⁹ investigou a recidiva em mulheres que utilizaram terapia de reposição hormonal após câncer de mama previamente tratado. Participaram do estudo 434 mulheres em estágio II. A média de idade das pacientes dos grupos intervenção e controle era de 55,5 e 55 anos, respectivamente.

O grupo intervenção utilizou por dois anos a terapia de reposição hormonal escolhida por cada paciente; a mais comum, na época, foi com EEC+AMP e, para as mulheres histerectomizadas, com EEC. O estudo foi interrompido após a constatação de RR para recidiva do câncer de mama de 3,3 no grupo intervenção.

No grupo intervenção, registrou-se mais recidiva local e, no grupo controle, metástase a distância. O número de óbitos não diferiu significativamente entre os dois grupos. Entretanto, foi maior nas pacientes que já haviam utilizado terapia de reposição hormonal previamente ao primeiro diagnóstico de câncer de

Tabela 1. Características dos estudos selecionados.

Estudos	Ano de Publicação	País	Número de Participantes	Percentual de Perda (%)	Pontuação na Escala de Jadad
WHI EP trial	2002	Estados Unidos	16.608	Em média 35,0	3
WHI E alone trial	2004	Estados Unidos	10.739	5,2	5
HABITS trial	2004	Suécia	434	20,5	3
Stockholm trial	2005	Suécia	378	5,0	3
LIBERATE study	2009	Multinacional	3.148	NI	3
LIFT study	2008	Multinacional	4.538	NI	4
DOPS study	1999	Dinamarca	1.006	0	3

NI: não informado.

Tabela 2. Características das variáveis.

Estudo	Terapia Hormonal	Forma de administração	Tempo de Tratamento (anos)	Média de Idade	Risco Relativo	IC95%
WHI EP trial	Estrogênio Equino Conjugado + Medroxi-progesterona	Via Oral	5,00	63,3	1,26	0,83–1,92
WHI E alone trial	Estrogênio Equino Conjugado	Via Oral	7,00	63,6	0,77	0,50–1,01
HABITS trial	Estrogênio + Progesterona ou Estrogênio isolado	Não especificada	2,00	55,5	3,30	1,50–7,40
Stockholm trial	Estradiol + Medroxi-progesterona ou Estradiol isolado	Via Oral	5,00	56,9	0,82	0,35–1,90
LIBERATE study	Tibolona	Via Oral	2,74	52,7	1,40	1,14–1,70
LIFT study	Tibolona	Via Oral	2,10	68,3	0,32	0,10–0,96
DOPS study	Estradiol biodéutico + Noretisterona ou Estradiol biodéutico isolado	Via Oral	16,00	49,7	0,58	0,27–1,27

mama (6,9%), quando comparadas àquelas que nunca haviam feito reposição hormonal (2,1%).

Stockholm trial

O *Stockholm trial*¹⁰ teve o mesmo objetivo que o *HABITS*⁹. Ele analisou 378 mulheres, na pós-menopausa, diagnosticadas com câncer de mama em estágios iniciais após cirurgia. Do grupo intervenção, 72% das pacientes fizeram uso de terapia com estradiol e AMP de forma cíclica ou com intervalos de 3 meses; 23% usaram estradiol isolado; e 5% não divulgaram o tratamento.

O estudo foi interrompido após 4,1 anos. Não foi observado aumento do risco de recidiva do câncer de mama nas usuárias de reposição hormonal, com RR de 0,82. O número de casos de metástase foi maior no grupo controle.

LIBERATE study

O *LIBERATE study*¹⁴ comparou os efeitos da tibolona na recorrência do câncer de mama. O estudo avaliou 3.148 mulheres com sintomas vasomotores e história prévia de câncer de mama e foi interrompido em cerca de três anos devido ao aumento da reincidência nas mulheres que fizeram uso de tibolona.

Foi demonstrado RR de 1,4 para recorrência do câncer de mama. A maioria dos casos de recorrência foram metástases a distância e ocorreram predominantemente no grupo em tratamento com tibolona.

LIFT study

O *LIFT study*¹⁹ teve como objetivo testar a redução do risco de fratura vertebral com o uso de tibolona. Em segundo plano, ele propôs avaliar os riscos de fratura não vertebral, câncer de mama, trombose venosa profunda e doença cardiovascular. O estudo foi composto de 4.538 mulheres com osteoporose na pós-menopausa, com média de idade de 68,3 anos no grupo que fazia uso de tibolona e 68,2 no grupo placebo. Após cerca de 2 anos e 8 meses, o estudo foi interrompido por causa do aumento de AVE. Em relação ao câncer de mama, a tibolona demonstrou efeito protetor com RR de 0,32.

Danish Osteoporosis Prevention study

O *DOPS study*²⁰ tentou mimetizar o ciclo ovariano utilizando 2 mg de 17-b-estradiol bioidêntico isolado por 12 dias, depois associado a noretisterona por 10 dias e, finalizando o ciclo, a 1 mg de 17-b-estradiol bioidêntico isolado por 6 dias. Nas mulheres hysterectomizadas utilizou-se 2 mg de 17-b-estradiol bioidêntico isoladamente. O critério de inclusão foi o início da terapêutica 3 a 24 meses após a última menstruação. O estudo foi composto de dois grupos, um randomizado e outro não randomizado. No presente estudo, apenas as 1.006 participantes do grupo randomizado foram avaliadas. A média de idade do grupo era de 49,7 anos, e a TH utilizada foi com estradiol bioidêntico com acetato de noretisterona ou, nas mulheres hysterectomizadas, estradiol isolado. O estudo foi interrompido em 16 anos, após os resultados do *WHI EP trial*⁸.

O estudo não demonstrou diferença significativa na ocorrência do câncer de mama entre o grupo em tratamento e o grupo controle, com valor do RR de 0,58.

Discussão

Três dos estudos analisados — *WHI EP trial*⁸, *HABITS*⁹ e *LIBERATE*¹⁴ — evidenciaram aumento do RR para câncer de mama com uso de TH sintética ou tibolona. Todos os estudos foram interrompidos: o *WHI EP trial*⁸, o *HABITS*⁹ e o *LIBERATE*¹⁴, por aumentarem o risco de desenvolvimento do câncer de mama; o *WHI E alone trial*¹⁸ e o *LIFT study*¹⁹, por elevarem o AVE no grupo intervenção; o *DOPS study*²⁰, devido à publicação do *WHI EP trial*⁸; e o *Stockholm*¹⁰ não informou. Apenas o *HABITS trial*⁹ e o *LIBERATE*¹⁴ alcançaram significância estatística.

Ao analisar o *WHI EP trial*⁸, nota-se que os fatores que podem ter interferido nos resultados são a média de idade avançada das participantes (63,3 anos) e o fato de 16% das usuárias de terapia combinada terem história familiar de câncer de mama. Nesse estudo, o risco de câncer de mama foi associado à TH equina e por via oral. Outros trabalhos na literatura ratificam os resultados encontrados, como é o caso do *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)*²¹ e do *Million Women Study*²². Este, de grande impacto, avaliou mais de 1 milhão de mulheres, demonstrando aumento do risco de câncer de mama naquelas que faziam uso de reposição hormonal equina e tibolona, combinadas ou não. Os valores de RR foram os seguintes: estrogênio e progesterona, 2,00 (IC95% 1,88–2,12); tibolona, 1,45 (IC95% 1,25–1,68); e estrogênio isolado, 1,30 (IC95% 1,21–1,40). Outro resultado semelhante foi o aumento do risco após cinco anos de terapia.

No *WHI E alone trial*¹⁸, o uso do EEC isolado não aumentou o risco de câncer de mama, observando-se inclusive um efeito protetor. Uma limitação observada no estudo é o fato de que seu objetivo primário foi avaliar o risco de doenças cardiovasculares, o que aumenta as chances de os desfechos relacionados ao câncer de mama terem sido efeito do acaso. LaCroix et al.²³ fizeram um acompanhamento de 78% das participantes desse estudo por mais 10,7 anos após a intervenção, e o RR caiu para 0,80 (IC95% 0,58–1,11); o alargamento do IC95% pode sugerir não confiabilidade da informação. Analisando outros trabalhos da literatura, Li CI. et al.²⁴ também demonstraram que o risco de câncer de mama não foi maior nas usuárias de estrogênio isolado. Embora o risco associado a essa terapia tenha se mostrado elevado na maioria dos outros estudos^{22,25,26}, ele é geralmente menor em comparação ao da terapia combinada. O tipo de hormônio utilizado também pode ter exercido influência na diferença dos resultados, a exemplo do *Million Women Study*²² no qual foram utilizados outros estrogênios além do EEC.

No *HABITS trial*⁹, o tipo específico dos hormônios utilizados não foi informado, o que consiste em uma limitação importante por gerar um viés pela heterogeneidade de grupos. Todavia, a

maioria das mulheres (46%) foi exposta à terapia combinada contínua, e os autores afirmam não ter havido diferenças estatísticas dos riscos entre os tipos de terapia, embora esse dado não tenha sido elucidado. Outros estudos avaliaram o aumento do risco de recidiva com uso de TH^{10,14}, sendo os principais deles o *LIBERATE*¹⁴ e o *Stockholm*¹⁰, também avaliados nesta revisão. O último obteve desfecho oposto ao do *HABITS trial*⁹, e o índice de metástase, tumor receptor hormonal positivo e óbitos por câncer de mama foi maior no grupo controle.

A divergência dos resultados pode ter sido efeito do acaso, já que o número amostral era relativamente pequeno nos dois ensaios e os autores apontaram a heterogeneidade entre eles como estatisticamente significativa ($p: 0,02$). No *Stockholm*¹⁰, a maioria das pacientes fez uso de terapia combinada sintética (72%), mas o uso de progesterona foi minimizado e a terapia foi administrada de forma cíclica ou “espaçada”. Este último dado é importante, por ter sido constatado que a descontinuação cíclica da TH pode diminuir a expressão de fatores de crescimento locais no tecido mamário, além de iniciar e estimular apoptose²⁷. O acompanhamento de 10,8 anos no período pós-intervenção das participantes do *Stockholm*¹⁰, realizado por Fahlén et al.²⁸, não demonstrou diferenças na recorrência do câncer.

Por outro lado, o desfecho do *LIBERATE*¹⁴ corrobora os resultados encontrados no *HABITS trial*⁹.

Os hormônios bioidênticos surgiram com a promessa de oferecer uma terapia mais segura, e diversos estudos têm sido publicados.

O *DOPS study*²⁰ é o único estudo randomizado com estradiol bioidêntico, mas utiliza um progestínico não bioidêntico. O estudo foi interrompido em 16 anos, após os resultados do *WHI*, e os resultados não demonstraram aumento do risco de câncer de mama. Murkes et al.²⁹ compararam a regulação gênica, no que diz respeito à proliferação celular mamária, da TH sintética com a da terapia com hormônios bioidênticos. Trinta e sete mulheres fizeram uso de EEC/AMP via oral, e 34 de estradiol gel percutâneo e progesterona micronizada bioidêntica oral (E2/P). O estudo mamográfico dessas pacientes revelou maior aumento da densidade mamária nas usuárias de hormônio não bioidêntico (18,9%), em comparação com as usuárias de bioidênticos (6,3%).

As biópsias demonstraram aumento significativo de proliferação celular mamária somente nas usuárias de EEC/AMP ($p=0,003$), assim como aumento na expressão dos genes Ki-67 e PgRB ($p=0,014$ e $p=0,01$, respectivamente). Nenhum dos grupos teve alteração significativa do gene bcl-2. O estudo teve como limitações um número amostral reduzido, além do fato de que só 49% das participantes tiveram epitélio mamário acessível para biópsia, das quais apenas 8 tiveram expressão gênica avaliada. Por outro lado, a *core biopsy* é um exame mais invasivo, e sua realização em um número grande de mulheres seria difícil devido aos custos e à dificuldade de consentimento das pacientes. Duas cortes sobre hormônios bioidênticos se destacaram na literatura: o *MISSION study*¹⁶ e o *E3N-EPIC cohort*³⁰, ambos com elevado número amostral de 4.949 e 54.548 mulheres, respectivamente.

No *MISSION study*¹⁶, realizado na França, o grupo intervenção fez uso de estradiol bioidêntico e progesterona sintética ou natural. Nele, não foi revelado aumento do RR para câncer de mama nas usuárias da terapia ($RR=0,914$). Houve tendência de aumento do câncer de 0,28%, 0,40% e 0,94% para as usuárias de estradiol isolado, estradiol + progesterona natural e estradiol + progesterona sintética, respectivamente. Constatou-se, portanto, aumento dos riscos na utilização da terapia combinada, em especial aquela com progesterona não bioidêntica, embora nenhum desses com significância estatística. Também não houve diferença entre os tipos histológicos do câncer, mas o número de tumores grau III, de pior prognóstico, foi menor no grupo intervenção. Os autores acreditam que o fato de o risco ter sido menor no grupo em uso hormonal esteja relacionado ao receio dos médicos franceses em indicar a terapêutica para mulheres de alto risco.

Já no *E3N-EPIC cohort*³⁰, o RR de câncer de mama foi de 1,2 para o grupo intervenção. Não houve aumento significativo do risco na terapia com estrogênios fracos ($RR: 1,7$), na monoterapia com outros estrogênios ($RR: 1,1$) ou na terapia combinada com progesterona micronizada bioidêntica ($RR: 0,9$), mas o risco sofreu elevação significativa com o uso de terapia combinada com progesterona não bioidêntica ($RR: 1,4$). O tempo de exposição também não influenciou a variação dos riscos, o que pode ser explicado pela média reduzida de tempo de terapia do estudo (2,8 anos). Esse estudo segue as evidências demonstradas por Murkes et al.²⁹ e deixa perspectivas otimistas quanto à utilização de hormônios bioidênticos.

Conclusão

A TH não bioidêntica, sobretudo aquela combinada com progesterona, está associada a maiores riscos de desenvolvimento e recorrência do câncer de mama e não deve ser utilizada em mulheres com passado da doença ou que apresentam alto risco para câncer de mama. A utilização de hormônios bioidênticos permanece incerta, carecendo de novos estudos, com maior rigor metodológico em relação à seleção de pacientes, tamanho amostral, tipo de terapia, via de administração e tempo de seguimento, para que haja uma resposta mais consistente.

Nas pacientes que não apresentam fatores de risco evidentes, a TH provavelmente não acarretará risco significativo para câncer de mama, se utilizada por menos de cinco anos. Contudo, até que novos estudos sejam realizados com essas drogas, é preferível a utilização de hormônios bioidênticos.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012 – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
2. Boff RA, Wisintainer F. Mastologia moderna: abordagem multidisciplinar. Caxias do Sul: Mesa Redonda; 2006. p. 409-22

3. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lertsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisayawan S, Srinakarin J, et al. Risk factors of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health*. 2013;25(5):368-87. doi: 10.1177/1010539513488795. Epub 2013 May 23.
4. Chlebowski RT, Anderson GL. Changing concepts: Menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(7):517-27.
5. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288(3):321-33.
6. Mosconi P, Donati S, Colombo C, Mele A, Liberati A, Satolli R, et al. Informing women about hormone replacement therapy: the consensus conference statement. *BMC Womens Health*. 2009;9:1-8. doi: 10.1186/1472-6874-9-14.
7. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2008;90(5 Suppl):S88-102.
8. Shantakumar S, Terry MB, Paykin A, Teitelbaum SL, Britton JA, Moorman PG, et al. Age and menopausal effects of hormonal birth control and hormone replacement therapy in relation to breast cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2007;165(10):1187-98. Epub 2007 Mar 3.
9. Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer – is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004;363(9407):453-5.
10. von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(7):533-5.
11. L'hermite M, Simoncini T, Fuller S, Genazzani AR. Could transdermal estradiol + progesterone be a safer postmenopausal HRT? A review. *Maturitas*. 2008;60(3-4):185-201. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.07.007. Epub 2008 Sep 5.
12. Curcio JJ, Wollner DA, Schmidt JW, Kim LS. Is bio-identical hormone replacement therapy safer than traditional hormone replacement therapy?: a critical appraisal of cardiovascular risks in menopausal women. *Treat Endocrinol*. 2006;5(6):367-74.
13. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sisoni P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):135-46. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70341-3. Epub 2009 Jan 23.
14. Kenemans P, Kubista E, Foidart JM, Yip CH, von Schoultz B, Sisoni P, et al. Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients – design and baseline data 'LIBERATE' trial. *Breast*. 2007;16 Suppl 2:S182-9.
15. Wright JV. Bio-identical steroid hormone replacement: selected observations from 23 years of clinical and laboratory practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1057:506-24.
16. Espié M, Daures JP, Chevallier T, Mares P, Micheletti MC, De Reilhac P. Breast cancer incidence and hormone replacement therapy: results from the MISSION study, prospective phase. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(7):391-7.
17. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
18. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12
19. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008;359(7):697-708. doi: 10.1056/NEJMoa0800743.
20. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345:e6409. doi: 10.1136/bmj.e6409.
21. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during the 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):58-66
22. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419-27.
23. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(13):1305-14. doi: 10.1001/jama.2011.382.
24. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang MT, Cushing-Haugen KL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA*. 2003;289(24):3254-63.
25. Breast cancer and hormone therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997;350(9084):1047-59. Erratum in: *Lancet* 1997;350(9089):1484.
26. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1995;332(24):1589-93.
27. Reid SE, Murthy MS, Kaufman M, Scanlon EF. Endocrine and paracrine hormones in the promotion, progression and recurrence of breast cancer. *Br J Surg*. 1996;83(8):1037-46.
28. Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, et al. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):52-9. doi: 10.1016/j.ejca.2012.07.003. Epub 2012 Aug 11. et al.
29. Murkes D, Lalitkumar PG, Leifland K, Lundström E, Söderqvist G. Percutaneous estradiol/oral micronized progesterone has less-adverse effects and different gene regulations than oral conjugated equine estrogens/medroxyprogesterone acetate in the breasts of healthy women in vivo. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28 Suppl 2:12-5. Epub 2012 Jul 27.
30. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2005;114(3):448-54.