

Postmenopausal hormone replacement therapy and risk of breast and gynecologic cancer

Terapia hormonal na pós-menopausa e risco de cancro da mama e ginecológico

Ana Filipa Silva¹, Andreia Cunha Castro², Carlos José Figueiredo³, Emília dos Santos¹
Unidades de Saúde Familiar de Modivas, do Mar e Aqueduto, pertencentes ao Agrupamento de Centros de Saúde da Póvoa de Varzim/Vila do Conde – Grande Porto IV

Abstract

Hormone Therapy (HT) is the most effective treatment for symptom control during menopause due to hypoestrogenism. Studies that linked HT to the risk of breast cancer led to a decrease in its prescription. This article seeks to review the risk of breast and gynecologic cancer associated with HT use. It is concluded that it's a safe and effective option in symptomatic menopausal woman up to the age of 60, without contraindications, in the first 10 years post-menopause. The main concern prescribing it is the risk of breast cancer, which is only significant with a prolonged use over 5 years.

Keywords: Hormone replacement therapy; Postmenopausal; Genital neoplasms, female; Breast neoplasms; Endometrial neoplasms; Cervical uterine neoplasms; Ovarian neoplasms.

Resumo

A Terapia Hormonal (TH) é o tratamento mais eficaz para controlar os sintomas de hypoestrogenismo da menopausa. Estudos que associaram a TH ao risco de cancro da mama levaram à diminuição da sua prescrição. Este artigo procura rever o risco de cancro da mama e ginecológico associado ao uso de TH. Conclui-se que é uma opção segura e eficaz em mulheres menopáusicas sintomáticas, sem contraindicações, até aos 60 anos e nos primeiros 10 anos pós-menopausa. O principal receio na sua prescrição é o risco de cancro de mama, que é significativo apenas com uso superior a 5 anos.

Palavras-chave: Terapia hormonal; Pós-menopáusicas; Cancro genital feminino; Cancro da mama; Cancro do endométrio; Cancro do colo do útero; Cancro do ovário.

INTRODUÇÃO

A menopausa é um biomarcador, na vida da mulher, de transição da capacidade reprodutiva para a falência ovárica. O diagnóstico é clínico e retrospectivo, após um ano de amenorreia. Em mulheres caucasianas, e considerando as variações étnicas e regionais, ocorre habitualmente entre os 45 e os 55 anos, sendo a idade

média de 51 anos¹. Em Portugal, um estudo realizado por Martins *et al.*², em mulheres da região centro, mostrou que a média de idades na menopausa é de 49,5 anos.

A esperança de vida da mulher tem aumentado progressivamente, pelo que importa investir na qualidade de vida após a menopausa, já que esta corresponde a cerca de um terço da vida da mulher. Embora a menopausa represente um evento fisiológico, os sintomas associados são por vezes incómodos e pouco tolerados, podendo limitar o desempenho nas atividades quotidianas¹.

1. Unidade de Saúde Familiar de Modivas, Vila do Conde, Porto, Portugal.
2. Unidade de Saúde Familiar do Mar, Póvoa de Varzim, Porto, Portugal.
3. Unidade de Saúde Familiar Aqueduto, Vila do Conde, Porto, Portugal.

O período de transição, chamado climatério, associa-se frequentemente a um conjunto de sinais e sintomas relacionados com a diminuição da reserva folicular ovárica e consequente hipostrogenismo. A curto prazo salienta-se sobretudo a sintomatologia vasomotora (SVM), as alterações do sono e emocionais³. Estudos longitudinais, realizados em todo o mundo e em diversas populações, confirmam que as mulheres têm 2 a 5 vezes mais probabilidade de apresentar perturbações depressivas durante a menopausa^{3,4}. A médio prazo pode surgir a síndrome gênito-urinária da menopausa (SGUM), alterações cutâneas, atrofia vulvovaginal e disfunção sexual^{5,6}. Como manifestações mais tardias, destacam-se as complicações cardiovasculares, a osteoporose e doenças neurocognitivas^{5,6,7}.

A Terapia Hormonal (TH) é o tratamento mais eficaz para o controlo dos sintomas de hipostrogenismo associados à menopausa, mas deve ser recomendada apenas sob uma clara indicação médica, nomeadamente: SVM moderados a graves; SGUM; Prevenção da osteoporose e redução de fraturas na pós-menopausa; Hipogonadismo ou Insuficiência ovárica prematura¹.

A TH pode conter diferentes composições hormonais: os estrogénios (o natural/micronizado – 17 β -estradiol e estriol; os sintéticos – valerato de estradiol, estrogénios equinoconjugados-EEC e o etinilestradiol); os progestativos (o natural/micronizado – progesterona micronizada – PM; os sintéticos – didrogesterona, derivados da progesterona, derivados da 17 α -Hidroxiprogesterona, como o acetato de medroxiprogesterona – AMP, derivados da 17 α -Hidroxinorprogesterona, derivados da 19-norprogesterona, derivados da 19-nortestosterona e a drosperinona); os estroprogestativos (TH combinada); a tibolona; os moduladores seletivos dos recetores de estrogénios (SERMs; mais utilizados – tamoxifeno, raloxifeno e o bazedoxifeno); o complexo estrogénico seletivo do tecido – TSEC (EEC + acetato de bazedoxifeno); os androgénios; a terapêutica local e as hormonas bioidênticas¹.

A TH combinada pode adotar dois regimes terapêuticos: o sequencial cíclico (que associa à terapia estrogénica um progestativo 10-14 dias por mês) ou o contínuo combinado (em que o progestativo é administrado diariamente em conjunto com o estrogénio)¹.

A TH mostra ser a terapêutica mais eficaz para o tratamento dos SVM e SGUM^{8,9}. Pode ainda melhorar as dores musculares e articulares, perturbações de humor ou do sono e a disfunção sexual^{5,9}. O controlo da sintomatologia ocorre, na maioria das mulheres, após um período de tratamento de 3-5 anos¹. Quando indicado, este tratamento deve ser individualizado, com a escolha da TH mais adequada, de acordo com a sintomatologia, história pessoal e familiar, de modo a maximizar os benefícios e minimizar os riscos, e com reavaliações periódicas para aferir os resultados e decidir sobre continuação ou interrupção do tratamento^{8,10}. Independentemente de quaisquer avanços farmacológicos, deve ser enfatizada a importância em adotar um estilo de vida saudável, com exercício e nutrição adequados^{8,10}.

No passado, a TH foi usada em cerca de 1 em cada 5 mulheres com mais de 50 anos, no tratamento de sintomas vasomotores e na prevenção de doença cardiovascular e osteoporose. No entanto, resultados controversos dos estudos “Women’s Health Initiative (WHI)” em 2002¹¹ e o “Million Women Study (MWS)” em 2003¹² alertaram para um risco aumentado de cancro da mama (CM) e de eventos cardiovasculares adversos com o uso de TH. A publicação destes estudos teve um grande impacto na prescrição da TH nos cuidados de saúde primários¹³, tendo-se verificado uma diminuição significativa da sua prescrição em mulheres menopáusicas sintomáticas, e um aumento de afluência à consulta com sintomatologia psiquiátrica, com maior prescrição de ansiolíticos¹³.

Relativamente aos dois estudos acima descritos, a análise de fatores como o tipo de terapia e dose utilizadas, modo de administração, duração do tratamento, idade das mulheres tratadas, *follow-up* cumulativo e comparação com outros estudos mais recentes, sugere uma revisão mais detalhada, de forma a esclarecer as circunstâncias dos riscos da prescrição de TH. Assim, o presente estudo visa determinar, à luz da evidência mais atual, o risco de CM e/ou ginecológico nas mulheres medicadas com TH na pós-menopausa.

METODOLOGIA

Para a condução da presente revisão sistemática não quantitativa foi realizada uma pesquisa bibliográfica

QUADRO I. STRENGTH OF RECOMMENDATION TAXONOMY (SORT) DA AMERICAN FAMILY PHYSICIAN¹⁴.

Nível de Evidência	Qualidade de cada estudo individual
1	Evidência orientada para o paciente de boa qualidade
2	Evidência orientada para o paciente de limitada qualidade
3	Outra evidência: orientada para a doença, <i>guidelines</i> /consensos, prática clínica, opinião.
Força de Recomendação	Baseada na totalidade das evidências
A	Recomendação baseada em evidência orientada para o paciente de boa qualidade e consistente.
B	Recomendação baseada em evidência orientada para o paciente de limitada qualidade ou inconsistente.
C	Recomendação baseada em evidência orientada para a doença, <i>guidelines</i> /consensos, prática clínica ou opinião.

nas seguintes bases de dados: *Pubmed*, *Cochrane Library*, *Bandolier*, *DARE*, *TRIP database*, *Evidence Based Medicine Online*, *Clinical Evidence*, *NICE*, *National Guideline Clearinghouse* e *Canadian Medical Association Practice Guidelines Infobase*. Utilizaram-se os termos MeSH “*hormone replacement therapy, post menopausal*”, “*genital neoplasms, female*”, “*breast neoplasms*”, “*endometrial neoplasms*”, “*cervical uterine neoplasms*”, e “*ovarian neoplasms*”. Limitou-se a pesquisa a Normas de Orientação Clínica (NOCs)/*guidelines*/consensos; revisões sistemáticas (RS) e meta-análises (MA); estudos originais, incluindo ensaios clínicos controlados aleatorizados (ECCA), estudos de coorte e estudos caso-controlo. Foram selecionados os artigos publicados entre janeiro de 2015 e outubro 2021, em língua portuguesa e inglesa.

Os critérios de inclusão foram definidos segundo o modelo PICO (População, Intervenção, Comparação, *Outcome*). Foram incluídos estudos referentes a mulheres na pós-menopausa e sem antecedentes pessoais de cancro da mama e/ou ginecológico (População), sob TH (Intervenção), em comparação com mulheres não submetidas a TH (Comparação), medindo o aumento do risco de cancro da mama e/ou ginecológico, assim como a mortalidade associada a esses cancros (*Outcome*).

Foram excluídos os artigos que não cumpriram os critérios de seleção estabelecidos pelos autores ou artigos já incluídos em RS selecionadas.

Foi utilizada a *Strength Of Recommendation Taxonomy* (SORT), da *American Family Physician* (Quadro I), para avaliação da qualidade dos estudos selecionados e posterior atribuição de níveis de evidência (NE) e forças de recomendação (FR)¹⁴.

RESULTADOS

Dos 84 artigos encontrados, 65 foram excluídos por não cumprirem os critérios de inclusão, por serem repetidos ou por já se encontrarem incluídos em RS selecionadas. Obtiveram-se, portanto, 19 publicações, agrupadas de acordo com a tipologia do artigo.

As 6 NOCs/*Guidelines*/Consensos selecionadas encontram-se sumariados na Quadro II e, segundo a SORT, esta tipologia de artigos enquadra-se no NE 3, uma vez que nem sempre são baseadas em evidência científica, sendo realizadas por consenso informal de peritos¹⁴. Incluíram-se 4 RS com MA (Quadro III), tendo-lhes sido atribuído um nível de evidência 2¹⁴, dado que se basearam em estudos de moderada qualidade ou com elevada heterogeneidade entre si. Foram ainda selecionadas 5 revisões sistemáticas que se classificaram com diferentes níveis de evidência, de acordo com a qualidade dos artigos, e que se encontram descritos no Quadro IV e detalhados no texto. Os resultados consideram também 4 estudos originais, cujos resultados não estavam incluídos nos restantes trabalhos e que estão descritos no Quadro V, assim com o seu NE.

Segundo os documentos elaborados por comités de peritos, nas mulheres sintomáticas sem contraindicações para o uso de TH, os benefícios gerais do tratamento superam os riscos caso a terapia hormonal seja iniciada antes dos 60 anos ou nos primeiros 10 anos após o início da menopausa^{15,16,17}.

Cancro da Mama

De acordo com a Liga Portuguesa contra o Cancro, o

QUADRO II. NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA, GUIDELINES E CONSENSOS.

Referência	Resultados	NE
<p>Sociedade Portuguesa de Ginecologia, 2021¹.</p>	<p>A TH é o tratamento mais eficaz para os sintomas associados ao hipoestrogenismo. É uma opção segura e os benefícios > riscos: na mulher sintomática, saudável e sem contraindicações, até 10 anos após a menopausa, com idade inferior a 60 anos.</p> <p>Risco de Cancro da Mama:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progestativos na TH combinada aumentam o risco, principalmente os sintéticos e em regime contínuo, sendo duração dependente; • El e o Bazedoxifeno têm efeito neutro; • Tibolona tem efeito controverso; • Raloxifeno diminui o risco; • Uso de qualquer TH durante 5 anos parece ter efeito neutro ou aumento não significativo no risco de cancro da mama. Risco aumentado com TH combinada > 5 anos de tratamento (8/10000). <p>Risco de Cancro do Endométrio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El sistémico e Hormonas Bioidênticas aumentam o risco – dose e duração dependente; • Tibolona e Raloxifeno têm efeito neutro; • Progestativo e Bazedoxifeno diminuem o risco. TH combinada em regime contínuo confere proteção superior. <p>Risco de Cancro do Colo do Útero e Ovário: os dados são insuficientes, inconclusivos e controversos, sendo necessário mais estudos para uma recomendação.</p> <p>Mortalidade: TH parece reduzir a mortalidade global quando iniciada precocemente após a menopausa.</p> <p>Sem indicação para modificar os rastreios do cancro da mama e do colo do útero nas utentes sob TH.</p> <p>As medidas preventivas (por ex., exercício físico, controlo ponderal) podem minorar o risco de cancro da mama associado à TH.</p>	3
<p>British Menopause Society and Women's Health Concern, 2020¹⁵.</p>	<p>A TH iniciada antes dos 60 anos ou 10 anos após a menopausa associa-se a uma redução na mortalidade por todas as causas. Limites arbitrários não devem ser colocados na duração do uso de TH; se os sintomas persistirem, os benefícios da TH geralmente superam os riscos.</p> <p>Risco de Cancro da Mama:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El com pouca ou nenhuma associação a aumento de risco; • TH combinada aumenta o risco dependendo da duração e tipo de progestativo usado. O risco é baixo em termos médicos e estatísticos e os benefícios superam os riscos. • PM e didrogesterona associada a menor risco de cancro invasivo, em relação a outros progestativos. • EV não associado a aumento de risco de cancro da mama. 	3

(continua)

QUADRO II. NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA, GUIDELINES E CONSENSOS. (CONTINUAÇÃO)		
Referência	Resultados	NE
<i>(continuação)</i>	<p>Risco de Cancro do Endométrio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EI sistémico aumenta o risco; • TH combinada sequencial > 5 anos: pequeno aumento do risco, inversamente proporcional aos dias de progestativo administrado. • TH combinada contínua: efeito neutro ou redução do risco. <p>Risco de Cancro do Ovário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estudos epidemiológicos: ligeiro aumento no risco de desenvolvimento de cancro de ovário seroso e endometrióide nas utilizadoras de TH. • ECCA da <i>WHI</i>: sem aumento de risco de cancro do ovário. <p>Risco de Cancro Cervical Uterino:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não há aumento do risco. 	
<i>The North American Menopause Society, 2017</i> ¹⁶ .	<p>TH: Benefícios > Riscos se iniciada em mulheres sintomáticas, saudáveis com < 60 anos ou < 10 anos após início da menopausa. Nestas, há redução significativa da mortalidade por todas as causas.</p> <p>Risco de Cancro da Mama:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progestativos e uso prolongado de TH aumentam o risco; • Estrogénio efeito controverso; • Uso de estroprogestativo durante 5,6 anos e seguimento de 11 anos mostra efeito neutro. <p>Risco de Cancro do Endométrio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • EI sistémico aumenta o risco vs. EV isolado com efeito neutro. • Recomenda-se o uso de progestativo adequado em combinação com estrogénio para mulheres com útero intacto. <p>Risco de Cancro do Ovário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resultados controversos. Um único ECAA mostrou que estrogénios conjugados com progestativo, não mostraram efeito significativo de cancro do ovário em relação com placebo após 5,6 anos de terapia ativa e 13 anos de seguimento. 	3
<i>NICE guideline, 2015, atualizada em 2019</i> ⁶ .	<p>Risco de Cancro da Mama:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TH combinada pode aumentar o risco, mas o efeito é neutro até 5 anos de uso e seguimento de 5 a 10 anos; • EI parece ter efeito neutro. <p>Risco de Cancro do Ovário: uso prolongado de TH combinada ou estrogénio isolado – ligeiro aumento.</p>	3

(continua)

Cancro da Mama (CM) é a neoplasia mais comum entre as mulheres, e corresponde à segunda causa de morte por cancro, no sexo feminino. Importa por isso, compreender a contribuição do uso da TH no

aumento de risco de CM, tema sobre o qual incidia a maioria dos trabalhos encontrados. As NOCs/*Guidelines/Consensos*, consideram que o aumento do risco de CM se associa ao uso de progestativo na TH

QUADRO II. NORMAS DE ORIENTAÇÃO CLÍNICA, GUIDELINES E CONSENSOS. (CONTINUAÇÃO)

Referência	Resultados	NE
<i>American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology, 2017</i> ¹⁸ .	<p>Candidatas ideais para o uso de TH: mulheres saudáveis, < 60 anos; início da menopausa < 10 anos;</p> <p>Risco de Cancro da Mama:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Progestativo na TH combinada aumenta o risco, mas o efeito é neutro até 5 anos de uso. • Estrogénio efeito neutro. • Quando o uso de progesterona é necessário, a PM é considerada a alternativa mais segura. <p>Risco de Cancro do Endométrio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efeito protetor do progestativo contínuo vs. sequencial cíclico. • A administração de progesterona vaginal pode ser considerada como alternativa para diminuir efeitos nefastos na mama, oferecendo proteção endometrial. 	3
<i>An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 2015</i> ¹⁷ .	<p>TH: Benefícios > Riscos na maioria das mulheres sintomáticas com < 60 anos ou < 10 anos do início da menopausa.</p> <p>Risco de Cancro da Mama: tibolona com efeito neutro na densidade mamária e cancro invasivo.</p> <p>Risco de Cancro do Endométrio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estrogénio sistémico isolado aumenta-o; • TH combinada e tibolona têm efeito neutro. <p>Risco de Cancro do Ovário:</p> <ul style="list-style-type: none"> • O risco aumenta com o tempo de duração da TH; • Devido à existência de estudos com dados antagónicos, são necessários mais ECCA para aferir o risco deste cancro com uso de TH. 	3

Legenda: NE – Nível de evidência; TH – Terapia Hormonal; PM – Progesterona Micronizada; EI – Estrogénio Isolado; EV – Estrogénio Vaginal; ECCA – Ensaio Clínico Controlado Aleatorizado; WHI – *Women's Health Initiative*.

combinada^{1,6,15,16,17,18}, particularmente progestativos sintéticos como o AMP^{1,18}, sendo dose e duração dependente^{1,6,15,16,18}. Não foi demonstrado um aumento de risco de CM ou o aumento não foi significativo, com o uso de TH até 5 anos. O uso prolongado, acima dos 5 anos, parece aumentar o risco de CM^{1,6,15,17,18}, mas esse risco deixa de ser significativo após a descontinuação da TH¹⁵. Segundo os mais recentes Consenso Nacional¹ e Consenso Britânico¹⁵ sobre Menopausa, o risco de CM, atribuído ao uso de TH, é baixo, com uma incidência <1/1000 mulheres/ano de utilização, equiparável ou inferior ao risco associado a alguns fatores como o sedentarismo, a obesidade e

o consumo de álcool (NE 3). Esta conclusão é sustentada pela RS de Stute P. *et al.*¹⁹.

Uma MA realizada pelo *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, publicada em 2019, mostrou a existência de aumento de risco de CM associado ao uso de TH²⁰. Este trabalho incluía 58 estudos de coorte, sendo 24 prospetivos e 34 retrospectivos e contabilizava um número total (N) de 568.859 mulheres. Todos os tipos de TH, exceto os estrogénios vaginais mostraram uma associação com o risco de CM, sendo este risco maior nas utilizadoras de TH combinada – associação de EEC e AMP – (Risco Relativo (RR) = 1,6; Intervalo de Confiança (IC) 95% = 1,52-1,69) em

QUADRO III. REVISÕES SISTEMÁTICAS COM META-ANÁLISES .

Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
<i>Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (Beral V. et al), 2019</i> ²⁰ .	<ul style="list-style-type: none"> - 58 estudos de coorte 24 prospetivos 34 retrospectivos - N = 568.859 mulheres - Idade: > 50 anos 	<p>TH vs. Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> -t uso TH: 5-10 anos -t seguimento: 20 anos 	<p>Risco de Cancro da Mama:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Todos tipos de TH, exceto EV, aumentam o risco; - Quanto maior a duração de uso, maior o risco; - Risco maior nas utilizadoras atuais vs. ex-utilizadoras. - Utilizadoras atuais: <ul style="list-style-type: none"> • TH combinada → RR = 1,60; IC 95% = 1,52-1,69; • EI → RR 1,17; IC 95% = 1,10-1,26. 	2
<i>Liu Y. et al., 2019</i> ³⁴ .	<ul style="list-style-type: none"> - 36 estudos de coorte 15 prospetivos 19 retrospectivos - N = 3.305.108 mulheres - Idade: > 55 anos 	<p>TH vs. Placebo</p>	<p>Risco de Cancro do Ovário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A TH aumenta o risco de cancro do ovário, especialmente os tumores endometrióides (RR = 1,48; IC 95% = 1,13-1,94) e serosos (RR = 1,50; IC 95% = 1,35-1,68) • RR total =1,29; IC 95% =1,19-1,40) 	2
<i>Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer (Beral V. et al)., 2015</i> ³² .	<ul style="list-style-type: none"> - 52 estudos de coorte 17 prospetivos 35 retrospectivos - N= 21.488 mulheres - Idade: > 55 anos 	<p>TH vs. Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> -t uso TH: < 5 e ≥ 5 anos -t seguimento: 4 anos 	<p>Risco de Cancro do Ovário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A TH aumenta o risco de cancro do ovário, mesmo após 5 anos de descontinuação. • Utilizadoras atuais – < 5 anos RR = 1,43; IC 95% = 1,3-1,56; • Utilizadoras 5 anos antes do diagnóstico – RR = 1,37; IC 95% = 1,29-1,46. 	2
<i>Benkhadra K. et al., 2015</i> ²¹ .	<ul style="list-style-type: none"> - 43 ECCAs - 52.068 mulheres - Idade média: 62 anos 	<p>TH vs. Placebo</p> <ul style="list-style-type: none"> -t seguimento: 4,6 anos 	<p>Mortalidade:</p> <ul style="list-style-type: none"> - TH não afeta o risco global de morte, morte cardíaca, morte por AVC ou cancro, independentemente do tipo de TH, com uma duração média de uso de 4.6 anos. • RR = 0,99; IC 95% = 0,94-1,05 - 4 ECCAs avaliaram a mortalidade específica por cancro da mama e apenas 1 concluiu que o uso de TH combinada se associa a provável aumento na mortalidade por este tipo de cancro. • RR = 1,96; IC 95% = 0,98-3,94 - 1 ECCA mostrou não haver associação entre uso de TH combinada e mortalidade por cancro do ovário. • RR = 2,7; IC 95% = 0,73-9,99 	2

Legenda: NE – Nível de evidência; PM – Progesterona Micronizada; EI – Estrogénio Isolado; EV – Estrogénio Vaginal; ECCA – Ensaio Clínico Controlado Aleatorizado; TH – Terapia Hormonal; AVC – Acidente Vascular Cerebral; t – tempo.

QUADRO IV. REVISÕES SISTEMÁTICAS.				
Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
Stute P. et al., 2018¹⁹.	19 artigos incluídos 11 ECCA 2 RS 2 MA 3 Estudos Coorte 1 Retrospectivo 2 Prospetivos 1 Estudo Caso-Controlo	TH combinada com PM vs. TH combinada com progestativos sintéticos vs. Placebo	Risco de Cancro da Mama: • Aumentado por qualquer TH apenas com uso a longo prazo, > 5anos; • Risco superior com TH combinada com progestativos sintéticos vs. TH combinada com PM ou didrogesteronas.	1
Formoso G. et al., 2016²⁴.	46 ECCAs incluídos – N= 19.976 mulheres	Tibolona vs. Placebo -t seguimento 2/3anos	Risco de Cancro da Mama: • Sem diferença de risco Risco de Cancro do Endométrio: • Sem diferença de risco Mortalidade por qualquer causa: • Sem diferença de risco	2
Tempfer CB. et al., 2020²⁸.	31 artigos incluídos 2 ECCA 15 coorte 10 caso-controlo 1 MA 1RS 2 revisões narrativas N = 21.306 doentes com cancro do endométrio	– EI vs. Placebo – TH combinado cíclico vs. Placebo – TH combinado contínuo vs. Placebo	O uso de EI aumenta o risco de Cancro do Endométrio (demonstrado em 9/11 estudos) Uso ≤ 5 anos de TH combinado com PM ou didrogesteronas, não aumentam risco de cancro do endométrio. Administração contínua de TH combinada diminui o risco; este aumenta com administração sequencial.	2
Sjögren LL. et al., 2016³⁰.	25 artigos incluídos 11 ECCA N= 31.331 14 observacionais N= 2.442.310	– EI vs. Placebo – TH combinado vs. Placebo – Tibolona vs. Placebo	Risco de cancro do Endométrio O uso de estrogénio isolado, tibolona ou terapia sequencial combinada está associado a aumento do risco de cancro do endométrio. A terapia combinada contínua é isenta de riscos.	2
Vargiu V. et al., 2020³¹.	9 artigos incluídos 1 ECCA 5 Estudos Coorte 3 Estudo Caso-Controlo	TH vs. Placebo	Risco de cancro Colo Uterino: Sem qualquer evidência de associação entre o uso de TH e risco geral de cancro do colo uterino. (RR = 0,47; IC 95% = 0,05-1,70.)	2

Legenda: NE – Nível de evidência; ECCA – Ensaio Clínico Controlado Aleatorizado; TH – Terapia Hormonal; RS – Revisões Sistemáticas; MA – Meta-Análises; PM – Progesterona Micronizada; EI – Estrogénio Isolado; EV – Estrogénio Vaginal; t – tempo.

relação aos estrogénios isolados (RR = 1,17; IC95% = 1,10-1,26). Este risco foi menor com o uso de PM ou didrogesteronas na TH combinada, em relação aos restan-

tes progestativos sintéticos^{20,21}. Um trabalho conduzido por Asi N. et al. mostrou que o regime contínuo se associa a maior risco de CM do que o sequencial cíclico²².

QUADRO V. ESTUDOS ORIGINAIS: ECCA, ESTUDO DE COORTE E ESTUDO CASO-CONTROLO.

Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
Chlebowski, RT et al., 2015²³.	ECCA – 27.347 mulheres – 16.608 com útero – 10.739 mulheres histerectomizadas	Mulheres com útero: TH combinada vs. Placebo -t uso TH: 5,6 anos -t seguimento: 13 anos Mulheres histerectomizadas: EI vs. Placebo -t uso TH: 7,2 anos -t seguimento: 13 anos	Risco de Cancro da Mama: – Aumenta após 5,6 anos de uso de TH combinada . • 2 anos: RR = 0,71; IC 95% = 0,47-1,08; • 4 anos: RR = 1,36; IC 95% = 0,95-1,94; • 6 anos: RR = 1,65; IC 95% = 1,17-2,32. Mantém-se ou diminui após 2,75 – 8 anos de seguimento PI: • 8 anos PI: RR = 1,49; IC 95% = 0,96-2,33. – EI usado por 7,2 anos e seguimento de 13 anos – efeito neutro. • 4 anos: RR = 0,80; IC 95% = 0,58-1,11; • 6 anos: RR = 0,55; IC 95% = 0,34-0,89.	1
Crandall CJ et al., 2018²⁵.	Estudo prospetivo de coorte: – 45.663 mulheres – 32.433 com útero – 14.133 mulheres histerectomizadas – entre 50-79 anos	Mulheres com útero: EL vs. Placebo -t seguimento: 7,2 anos Mulheres histerectomizadas: EL vs. Placebo -t seguimento: 7,2 anos	Risco de Cancro da Mama: – Sem aumento do risco • Geral: RR = 0,86; IC 95% = 0,62-1,18; • Útero intacto: RR = 0,78; IC 95% = 0,53-1,85; • Histerectomizadas: RR=1,06; IC 95% = 0,61-1,85. Risco de Cancro do Endométrio: – Sem aumento do risco • Útero intacto: RR = 1,27; IC 95%=0,69-2,33. Mortalidade geral sem impacto: • Geral: RR = 0,67; IC 95% = 0,52-0,87; • Útero intacto = RR = 0,58; IC 95% = 0,41-0,82; • Histerectomizadas: RR = 0,85; IC 95% = 0,58-1,25.	2

(continua)

O risco de CM parece aumentar com a duração de utilização²⁰ e a *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* definiu presença de risco a partir de 1

ano de utilização de TH²⁰. Os autores definem que para utilizadoras acima de 5 anos, este risco podia duplicar. Contudo, este artigo tinha a limitação da amostra ser

QUADRO V. ESTUDOS ORIGINAIS: ECCA, ESTUDO DE COORTE E ESTUDO CASO-CONTROLO. (CONTINUAÇÃO)

Referência	População	Intervenção	Resultados	NE
Manson JE <i>et al.</i> , 2017 ²⁶ .	Estudo analítico observacional de coorte: – 27.347 mulheres – 16.608 com útero – 10.739 mulheres histerectomizadas	TH combinada vs. Placebo EI vs. Placebo -t seguimento: 18 anos.	Mortalidade por Cancro da Mama sem aumento: • TH combinada: RR = 1,44; IC 95% = 0,97-2,15 • EI: RR = 0,55; IC 95% = 0,33-0,92. Mortalidade por cancro global: • TH: RR = 1,03; IC 95% = 0,95-1,12; • TH combinada: RR = 1,06; IC 95% = 0,95-1,18; • EI: RR = 0,99; IC 95% = 0,86-1,13. Mortalidade global sem impacto: – TH combinada (5,6 anos) ou EI (7,2 anos) vs. placebo – efeito neutro. • TH: RR = 0,99; IC 95% = 0,94-1,03; • TH combinada: RR = 1,02; IC 95% = 0,96-1,08; • EI: RR = 0,94; IC 95% = 0,88-1,01.	2
Simin J., <i>et al.</i> , 2020 ³⁵ .	Estudo prospetivo de coorte: – 1.155.496 mulheres – > 40 anos	Utilizadoras de TH vs. não utilizadoras -t seguimento: 7 anos	Risco de cancro do ovário: – Discreto aumento no RR de cancro do ovário em utilizadoras de TH combinada. • TH: RR = 0,54; IC 95% = 0,48-0,61; • EI: RR = 0,27; IC 95% = 0,23-0,33; • TH combinada: RR = 1,38; IC 95% = 1,18-1,62; • Tibolona: RR = 0,96; IC 95% = 0,56-1,67.	2

Legenda: NE – Nível de evidência; ECCA – Ensaio Clínico Controlado Aleatorizado; TH – Terapia Hormonal; EI – Estrogénio Isolado; EL – Estrogénio Local; PI – pós intervenção; t – tempo.

maioritariamente constituída por mulheres utilizadoras de TH com mais de 60 anos; relativamente às utilizadoras de TH por 5 anos, com início aos 45, 50 ou 55 anos, verificou-se pouca diferença na incidência de CM aos 70 anos comparativamente com as não utilizadas²⁰. Outra limitação foi o facto dos resultados obtidos entre os estudos retrospectivos e prospetivos, serem diferentes, baseando-se a discussão e conclusão apenas nos estudos prospetivos, que contemplavam 75% da população total (NE 2).

Ainda no que respeita ao impacto da duração da TH, a RS de Stute P. *et al.*¹⁹, incluiu um painel de peritos que

selecionou 19 estudos com resultados consistentes e de maior qualidade de entre 143, incluindo RS, MA, Estudos Originais e Estudos de Coorte, pelo que lhe foi atribuído um NE 1¹⁴. Os autores desta revisão concluíram que para qualquer TH combinada apenas foi encontrado um aumento do risco de CM para o uso superior a 5 anos, sendo este risco inferior com o uso de TH combinada com PM ou didrogesterona¹⁹.

Chlebowski RT. *et al.*²³ observaram, através da realização de um ECCA em 27.347 mulheres, a influência a longo prazo do uso de TH no risco de CM, com um seguimento cumulativo de 13 anos. Concluíram que o

uso de TH combinada causa um aumento significativo do risco apenas ao fim de 5,6 anos de uso. Em relação ao estrogénio isolado este não aumentou o risco ao fim de 7,2 anos de uso, nem ao longo dos 13 anos de seguimento cumulativo²³. A este artigo foi atribuído um NE 1, pelo desenho do estudo, consistência dos resultados e tamanho de amostra utilizada¹⁴.

A revisão de Formoso G. *et al.*²⁴, concluiu que não foram encontradas diferenças no risco de CM, nem na mortalidade por qualquer causa, com o uso de tibolona em comparação com o placebo²¹. Foi-lhe atribuído um NE 2, pela heterogeneidade e moderada qualidade dos estudos incluídos nesta RS¹⁴.

As formulações vaginais de estrogénio não parecem aumentar o risco de CM em mulheres com útero (RR = 0,78; IC 95% = 0,53-1,85) e histerectomizadas (RR = 1,06; IC 95% = 0,61-1,85), segundo um estudo de coorte prospetivo, com 45.663 mulheres²⁵ (NE 2). A propósito da avaliação de desfechos finais, Manson J.E. *et al.*²⁶, através de um estudo analítico observacional de coorte, NE 2¹⁴, avaliaram o impacto do uso da TH na pós-menopausa, na mortalidade global e específica (mortalidade por doença cardiovascular ou por cancro), durante um seguimento de 18 anos. No que concerne à mortalidade por CM, o risco relativo durante o tempo de seguimento foi 1,44 (IC 95% = 0,97-2,15) nas utilizadoras de TH combinada e 0,55 (IC 95% = 0,33-0,92) naquelas que usaram apenas estrogénio isolado. Ainda sobre a mortalidade global e em particular por CM, uma MA realizada por Benkhadra K. *et al.*, de 2015, mostrou que o uso de qualquer THS, por uma média de 4,6 anos, não se associou a um aumento da mortalidade²¹ (NE 2).

Byrne C., *et al.*²⁷, através de um estudo caso-controlo, em 907 mulheres com idades entre 50 e 79 anos, concluiu que o aumento da densidade mamográfica após um ano sob TH combinada é um preditor de risco de CM, pelo que estas mulheres devem ter uma vigilância apertada ou deve-se ponderar a suspensão da terapêutica²⁷.

Assim, tendo em consideração os estudos encontrados considera-se que a relação risco/benefício é mais favorável quando se verificam os seguintes fatores: sintomatologia significativa; mulheres mais jovens (< 60 anos); início recente da menopausa (< 10 anos); regime sequencial cíclico; progestativo como a PM ou di-

drogesterona em detrimento dos restantes progestativos sintéticos; estrogénio vaginal tópico para tratamento de SGUM.

Atribuímos a tais evidências uma Força de Recomendação B.

Cancro do Endométrio

O Cancro do Endométrio (CE) é a neoplasia maligna pélvica mais frequente nos países desenvolvidos e representa 6% dos cancros no sexo feminino²⁸. Mais de 90% dos casos surge em mulheres com > 50 anos²⁸. De acordo com os Consensos Nacionais de 2020, sobre Cancro ginecológico, a TH não está contraindicada²⁸.

Analisando as 6 NOCs/*Guidelines*/Consensos, observa-se que o risco de CE, nas utilizadoras de TH, relaciona-se com o uso de estrogénio sistémico isolado^{1,15,16,17,18}, sendo dose e duração dependente¹. Esse risco pode ser ultrapassado combinando o estrogénio com progestativo ou bazedoxifeno, substâncias que conferem proteção endometrial^{1,15,16,17,18}, sendo a proteção maior naquelas sob regime de progestativo contínuo, em vez do sequencial cíclico^{1,18}. Em relação às mulheres histerectomizadas sintomáticas, é preferível o uso de estrogénios isolados^{16,17}. Naquelas cuja sintomatologia se restringe ao SGUM, o estrogénio vaginal é uma opção vantajosa em relação à TH sistémica: é eficaz, seguro, a absorção sistémica é mínima e não é necessária a associação de progestativo para proteção endometrial¹⁶.

Formoso G. *et al.*²⁴, através de dados compilados em 9 ECCA, que incluíam 8.504 mulheres, concluiu que não foram encontradas diferenças no risco de CE (OR = 20,4; IC 95% = 0,79-5,24), nem na mortalidade por qualquer causa, com o uso de tibolona em comparação com o placebo²⁴. A maioria destes ensaios clínicos eram constituídos por um número reduzido de participantes, sendo classificados como ensaios de baixa qualidade. Por essa razão, pela heterogeneidade e qualidade dos estudos incluídos foi-lhe atribuído um nível de evidência 2¹⁴.

Outra RS, de Tempfer CB. *et al.*²⁹, publicada em 2020, procurou reunir a informação de 31 estudos, cuja população alvo consistia em mulheres diagnosticadas com CE. Este trabalho limitou-se a estudos mais recentes, dos últimos 20 anos, incluiu 12 artigos, com uma população de 10.241 mulheres com

CE e 1.952.004 controlos, e reforçou o facto da TH com estrogénios isolados aumentar o risco de CE²⁹. Os autores concluíram ainda que este risco reduz significativamente com a utilização TH combinada contínua, particularmente quando o progestativo é sintético (RR entre 0,24 e 0,71)²⁹. A RS de Sjögren LL. *et al.*, de 2016 já havia apresentado resultados semelhantes, acrescentando que a TH com progestativos sintéticos administrados de forma contínua, teria efeitos protetores no surgimento de CE³⁰. Nestes casos, o risco nas não utilizadoras seria maior que nas usuárias deste tipo de TH, e a sua utilização por períodos superiores a 10 anos não representaria aumento de risco³⁰. Pelas limitações apresentadas, principalmente no que diz respeito ao pequeno número de mulheres incluídas nos ECCA, foi atribuído a estas RS um NE 2.

Por fim, o estudo observacional conduzido por Crandall CJ *et al.*²⁵, que contou com uma população de 32.433 mulheres com útero, das quais 3.003 usaram estrogénio vaginal durante o seguimento, concluiu que este tipo de TH não evidenciou aumento de risco de CE (RR = 1,27; IC 95% = 0,69-2,33)²⁵ (NE 2).

Assim, em relação ao CE, o uso de estrogénio sistémico isolado associa-se a um aumento de risco dose e duração dependente, pelo que esta opção deve ser dirigida apenas a mulheres histerectomizadas. Em mulheres com útero, o risco de CE associado ao uso de estrogénio pode ser ultrapassado combinando-o com um progestativo (preferencialmente em regime contínuo e sintético) ou bazedoxifeno, pois qualquer um garante a proteção endometrial.

Classificamos estas evidências com uma Força de Recomendação A.

Cancro do Colo do Útero

O Cancro do Colo do Útero (CCU) é o sexto mais frequente nas mulheres europeias, apesar dos avanços significativos no rastreio, diagnóstico e tratamento das lesões pré-malignas. (28) Segundo o Consenso Nacional sobre a Menopausa, de 2021, da Sociedade Portuguesa de Ginecologia, a TH não parece influenciar o risco de CCU (1). As recomendações da Sociedade Britânica da Menopausa¹⁵ referem igualmente que não há associação entre a TH e este tipo de cancro e que os estudos da WHI não conseguiram mostrar evidencia nes-

ta associação (RR = 1,44; IC 95% = 0,47-4,42). Segundo este documento, o uso de TH parece até estar associado a uma redução estatisticamente significativa no risco de cancro cervical invasivo (RR = 0,50; IC 95% = 0,40-0,80)¹⁵ (NE 3).

Uma RS, conduzida por Vargiu V. *et al.*³¹, publicada em 2020, procurou compilar a informação existente sobre os riscos e benefícios da TH no CCU. Este grupo procurou saber se existe risco aumentado deste cancro ginecológico em utilizadores de TH e concluíram que não há evidência de associação entre o uso de TH e risco geral de cancro do colo do útero (RR = 0,47, IC 95% = 0,05-1,70). Os autores concluíram ainda que o uso de TH em mulheres com antecedentes de cancro do colo do útero em idades mais jovens, melhora a qualidade de vida e não aumenta o risco de recorrência deste tipo de tumor³¹ (NE 2).

Apesar da menor referência ao CCU, nos estudos selecionados, quando mencionados mostrou não haver relação significativa entre o uso de TH e o aumento deste risco.

Assim, atribuiu-se uma Força de Recomendação A.

Cancro do Ovário

O Cancro do Ovário (CO) é uma neoplasia maligna com baixa incidência, mas é dos cancros mais letais na mulher, com elevado rácio mortalidade/incidência.²⁸ Os dados existentes sobre TH e risco de CO são controversos e embora não exista evidência clara de associação entre os dois, o seu uso além dos 10 anos poderá constituir um fator de risco, mas ainda sem dados consistentes disponíveis.^{1,7,15,16,17} (NE 3)

Uma MA de 2015, de Beral V. *et al.*³², que incluiu 52 estudos observacionais sobre risco de CO em mulheres sob TH, mostrou um aumento de 0,52 casos/1000 mulheres a iniciar TH aos 50 anos (RR = 1,43, IC 95% = 1,31-1,56) e o risco persistiu por 5 anos após cessação da terapêutica, com 0,37 casos/1000 mulheres, com idades entre 55 e 59 anos (RR = 1,37; IC 95% = 1,29-1,46). Numa carta ao editor publicada em 2015, por Gompel & Burger³³, os autores contestavam os resultados observados por Beral V. *et al.*³¹, por considerarem que apenas foram escolhidos para análise os estudos prospetivos, tendo excluído os retrospectivos que geralmente fornecem muito mais informação. Além disso vários dos estudos em causa não contemplavam

QUADRO VI. FORÇAS DE RECOMENDAÇÃO DO CORPO DE EVIDÊNCIAS DOS ESTUDOS SELECIONADOS.

Resultado avaliado	Evidências	FR
Risco de Cancro da Mama	<ul style="list-style-type: none"> ✓ O progestativo é a substância hormonal predominantemente associada ao aumento deste risco – dose e duração dependente. ✓ Os estrogénios isolados e o bazedoxifeno parecem ter efeito neutro. ✓ A tibolona apresenta resultados controversos relativamente ao risco de cancro da mama. ✓ O uso de TH até cerca de 5 anos não foi associado a um aumento de risco significativo de cancro da mama. ✓ A relação risco/benefício é mais favorável quando se verificam os seguintes fatores: sintomatologia significativa; mulheres mais jovens (<60 anos); início recente da menopausa (< 10 anos); regime sequencial cíclico; progestativo como a progesterona micronizada/natural ou didrogesterona em detrimento dos restantes progestativos sintéticos. 	B
Risco de Cancro do Endométrio	<ul style="list-style-type: none"> ✓ O estrogénio foi a substância hormonal associada ao aumento deste risco – dose e duração dependente. Assim, o estrogénio isolado é a opção de eleição apenas em mulheres histectomizadas. ✓ Em mulheres com útero, o risco de cancro do endométrio associado ao uso de estrogénio pode ser ultrapassado combinando-o com progestativo/bazedoxifeno, pois qualquer um garante a proteção endometrial. Regime contínuo combinado confere proteção superior. ✓ A tibolona parece ter efeito neutro. 	A
Risco de Cancro do Colo do Útero e Ovário	<ul style="list-style-type: none"> ✓ A TH não influencia o risco de cancro do colo do útero e ovário. Apesar da menor referência ao risco destes cancros nos estudos selecionados, quando mencionados, mostrou não haver relação significativa entre o uso de TH e o aumento do risco. 	A
Sintomatologia restrita ao SGUM	Primeira linha – estrogénio vaginal. É eficaz e seguro, com absorção sistémica mínima e sem necessidade de associação de progestativo/bazedoxifeno para proteção endometrial.	A

ajustes para importantes fatores de risco para cancro do ovário (NE 2).

Liu Y. *et al.*³⁴, numa publicação de 2020, que contou com 36 estudos observacionais envolvendo um total de 4.229.061 participantes, mostrou igualmente uma associação entre uso de TH e aumento de risco de CO (RR = 1,29; IC 95% = 1,19-1,40), em particular dos grupos histológicos tipo seroso e endometrióide. Estes autores relataram limitações como a heterogeneidade das TH usadas, tempos de seguimento, idades das participantes, contraceção oral, entre outros, pelo que reconhecem a necessidade de confirmação dos resultados através da realização de outros estudos com mais qualidade³⁴ (NE 2).

Um estudo prospetivo Sueco, de base populacional, observou todas as mulheres com idade \geq 40 anos que utilizaram TH, entre 2005 e 2012 (288.950 utilizadoras) e 866.546 não utilizadoras³⁵. Os resultados mostraram que as utilizadoras de TH tinham um risco reduzido de CO (OR = 0,47; IC 95% = 0,43-0,52). Analisan-

do por subgrupos, o uso atual de TH combinada associou-se a um risco ligeiro de CO (OR = 1,38; IC 95% = 1,18-1,62), e nenhum risco foi encontrado nas ex-utilizadoras (OR = 1,00; IC 95% = 0,84-1,18); associações positivas não significativas foram observadas para regimes sequenciais (OR = 1,87; IC 95% = 0,70-5,08)³⁵ (NE 2).

Na MA de Benkhadra K. *et al.*²¹, que concluiu que o uso de qualquer TH, por uma média de 4,6 anos, não foi associado ao aumento da mortalidade global, encontra-se um ECCA que mostra não haver associação entre uso de TH combinada e mortalidade por cancro do ovário (RR = 2,7; IC 95% = 0,73-9,99)²¹.

Com base nos resultados expostos, não se encontra uma associação consistente entre o uso de TH e cancro do ovário, pelo que a sua utilização não está contraindicada.

Assim, atribuiu-se uma Força de Recomendação A.

Analisando o corpo de evidências dos estudos selecionados foram atribuídas as forças de recomendação apresentadas no Quadro VI.

Alguns estudos incluídos na presente revisão apresentam moderada qualidade e elevada heterogeneidade entre si, que resulta do facto de compilarem informação sobre estudos de diferentes tipologias. Isto é particularmente evidente nas RS e MA, que mesmo tentando ajustar os resultados para diferentes variáveis, continuam a ser heterogêneos em termos de sintomatologia da mulher, idade de início de utilização de TH, os anos decorridos após a menopausa, o tipo de composição da TH usada, a sua via de administração, a duração de uso e o tempo de seguimento. Outros dados, nem sempre esclarecidos, prendem-se com os fatores de risco particulares de cada participante, como uso prévio de contraceção oral, história familiar de cancro ginecológico, entre outros. Os estudos observacionais são particularmente sensíveis a estas variáveis, e a viés de esquecimento, mas permitem a obtenção de grande número de participantes. Os ECCA são mais controlados, mas o número de participantes fica muitas vezes aquém daqueles que permitem um bom tratamento estatístico. Assim, muitos dos resultados apresentados, devem ter presentes estas limitações.

CONCLUSÕES

A TH é uma opção segura e eficaz, sendo que os benefícios superam os riscos, se for iniciada em: mulheres menopáusicas sintomáticas, saudáveis e sem contraindicações, até 10 anos após o início da menopausa e com idade inferior a 60 anos. O risco de cancro do endométrio associado ao uso de estrogénio sistémico isolado, poderá ser ultrapassado combinando-o com um progestativo ou bazedoxifeno.

O principal receio na prescrição de TH é o risco de cancro da mama, consensualmente atribuído ao uso de progestativos. Contudo, este risco apenas é significativo com o uso de TH superior a 5 anos, e a maioria das mulheres obtém o controlo da sua sintomatologia com uma duração de tratamento de 3 a 5 anos. Assim, a TH deve ser usada na menor dose e menor duração total, necessárias para o controlo da sintomatologia da utente. O risco de cancro de mama atribuído ao progestativo em TH combinada é baixo, com uma incidência < 1 caso/1000 mulheres/ano de utilização, equiparável ou inferior ao risco atribuível a alguns fatores

como o sedentarismo, obesidade ou consumo de álcool.

A TH deve ser adaptada à sintomatologia, risco individual e história familiar de cada mulher e os benefícios e riscos a curto e longo prazo devem ser discutidos individualmente; a decisão de manter ou suspender a TH deverá ser revista anualmente, através de uma decisão partilhada com a utente. A mulher sob TH também deve ser informada da importância em manter a periodicidade do rastreio do cancro da mama do colo do útero.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fatela A, Neves AR, Couto D, Arteiro D, Águas F, Gerales F, et al. Consenso Nacional sobre Menopausa: Ad Médic, Lda.; 2021.
2. Martins R, de Sousa B, Rodrigues V. The geography of the age at menopause in central Portugal since the early twentieth century. *Sci Rep.* 2022 Dec 20;12(1):22020. doi: 10.1038/s41598-022-25475-w. PMID: 36539449; PMCID: PMC9768149.
3. Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018 Dec;45(4):585-597. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.002. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30401544.
4. Bromberger JT, Epperson CN. Depression During and After the Perimenopause: Impact of Hormones, Genetics, and Environmental Determinants of Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018 Dec;45(4):663-678. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.007. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30401549; PMCID: PMC6226029.
5. Daan NM, Fauser BC. Menopause prediction and potential implications. *Maturitas.* 2015 Nov;82(3):257-65. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.07.019. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26278873.
6. NICE guideline [NG23]. Menopause: diagnosis and management. 2015, last updated 2019.
7. Pinkerton JV. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 2020 Jan 30;382(5):446-455. doi: 10.1056/NEJMcp1714787. PMID: 31995690.
8. Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016 Apr;19(2):109-50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26872610.
9. Takahashi TA, Johnson KM. Menopause. *Med Clin North Am.* 2015 May;99(3):521-34. doi: 10.1016/j.mcna.2015.01.006. PMID: 25841598.
10. Minkin MJ. Menopause: Hormones, Lifestyle, and Optimizing Aging. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2019 Sep;46(3):501-514. doi: 10.1016/j.ogc.2019.04.008. Epub 2019 Jun 21. PMID: 31378291.
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; 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 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321. PMID: 12117397.
12. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):419-27. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2. Erratum in: *Lancet*. 2003 Oct 4;362(9390):1160. PMID: 12927427.
13. Lagro-Janssen A, Knufing MW, Schreurs L, van Weel C. Significant fall in hormone replacement therapy prescription in general practice. *Fam Pract*. 2010 Aug;27(4):424-9. doi: 10.1093/fampra/cmq018. Epub 2010 Apr 20. PMID: 20406789.
14. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *Am Fam Physician*. 2004 Feb 1;69(3):548-56. PMID: 14971837.
15. Hamoda H, Panay N, Pedder H, Arya R, Savvas M. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. *Post Reprod Health*. 2020 Dec;26(4):181-209. doi: 10.1177/2053369120957514. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33045914.
16. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017 Jul;24(7):728-753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921. PMID: 28650869.
17. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26444994.
18. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY POSITION STATEMENT ON MENOPAUSE-2017 UPDATE. *Endocr Pract*. 2017 Jul;23(7):869-880. doi: 10.4158/EP171828.PS. Erratum in: *Endocr Pract*. 2017 Dec;23(12):1488. PMID: 28703650.
19. Stute P, Wildt L, Neulen J. The impact of micronized progesterone on breast cancer risk: a systematic review. *Climacteric*. 2018 Apr;21(2):111-122. doi: 10.1080/13697137.2017.1421925. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29384406.
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019 Sep 28;394(10204):1159-1168. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31709-X. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31474332; PMCID: PMC6891893.
21. Benkhadra K, Mohammed K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, Alahdab F, Faubion S, Montori VM, Abu Dabrh AM, Zúñiga Hernández JA, Prokop LJ, Murad MH. Menopausal Hormone Therapy and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov;100(11):4021-8. doi: 10.1210/jc.2015-2238. PMID: 26544652.
22. Asi N, Mohammed K, Haydour Q, Gionfriddo MR, Vargas OL, Prokop LJ, Faubion SS, Murad MH. Progesterone vs. synthetic progestins and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2016 Jul 26;5(1):121. doi: 10.1186/s13643-016-0294-5. PMID: 27456847; PMCID: PMC4960754.
23. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, Simon MS, Johnson KC, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ, Adams-Campbell LL, Nassir R, Lessin LS, Prentice RL. Breast Cancer After Use of Estrogen Plus Progestin and Estrogen Alone: Analyses of Data From 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015 Jun;1(3):296-305. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.0494. PMID: 26181174; PMCID: PMC6871651.
24. Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, Marata AM, Magrini N, D'Amico R, Bassi C, Maestri E. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 12;10(10):CD008536. doi: 10.1002/14651858.CD008536.pub3. PMID: 27733017; PMCID: PMC6458045.
25. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, Shifren J, Chen C, Kaunitz AM, Cauley JA, Manson JE. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2018 Jan;25(1):11-20. doi: 10.1097/GME.0000000000000956. PMID: 28816933; PMCID: PMC5734988.
26. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Chlebowski RT, Howard BV, Thomson CA, Margolis KL, Lewis CE, Stefanick ML, Jackson RD, Johnson KC, Martin LW, Shumaker SA, Espeland MA, Wactawski-Wende J; WHI Investigators. Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):927-938. doi: 10.1001/jama.2017.11217. PMID: 28898378; PMCID: PMC5728370.
27. Byrne C, Ursin G, Martin CF, Peck JD, Cole EB, Zeng D, Kim E, Yaffe MD, Boyd NF, Heiss G, McTiernan A, Chlebowski RT, Lane DS, Manson JE, Wactawski-Wende J, Pisano ED. Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Sep 1;109(9):dix001. doi: 10.1093/jnci/dix001. PMID: 28376149; PMCID: PMC6059178.
28. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consensos Nacionais sobre Cancro Ginecológico: 2020.
29. Tempfer CB, Hilal Z, Kern P, Juhasz-Boess I, Rezniczek GA. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 6;12(8):2195. doi: 10.3390/cancers12082195. PMID: 32781573; PMCID: PMC7465414.
30. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. *Ma-*

turitas. 2016 Sep;91:25-35. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.013. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27451318.

31. Vargiu V, Amar ID, Rosati A, Dinoi G, Turco LC, Capozzi VA, Scambia G, Villa P. Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature. *Climacteric*. 2021 Apr;24(2):120-127. doi: 10.1080/13697137.2020.1826426. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33236658.

32. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer; Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015 May 9;385(9980):1835-42. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25684585; PMCID: PMC4427760.

33. Gompel A, Burger H. A Commentary on a recent update of the ovarian cancer risk attributable to menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2015 Jun;18(3):376-8. doi: 10.3109/13697137.2015.1023615. Epub 2015 Mar 27. PMID: 25812672.

34. Liu Y, Ma L, Yang X, Bie J, Li D, Sun C, Zhang J, Meng Y, Lin J. Menopausal Hormone Replacement Therapy and the Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Dec 3;10:801. doi: 10.3389/fendo.2019.00801. PMID: 31849838; PMCID: PMC6902084.

35. Simin J, Tamimi RM, Callens S, Engstrand L, Brusselsaers N.

Menopausal hormone therapy treatment options and ovarian cancer risk: A Swedish prospective population-based matched-cohort study. *Int J Cancer*. 2020 Jul 1;147(1):33-44. doi: 10.1002/ijc.32706. Epub 2019 Oct 23. PMID: 31584190.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Ana Filipa Silva: conceptualização, revisão da literatura, redação do artigo e revisão do artigo. Andreia Castro: conceptualização, revisão da literatura, redação do artigo e revisão do artigo. Carlos Figueiredo: conceptualização, revisão da literatura, redação do artigo e revisão do artigo. Emília dos Santos: conceptualização, revisão da literatura, redação do artigo e revisão do artigo

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Ana Filipa Silva
E-mail: anafilipasilva08@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-2236-0544>

RECEBIDO EM: 11/09/2022

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 11/06/2023