

ASSOCIAÇÃO ENTRE TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E RISCO DE CÂNCER DE MAMA EM MULHERES COM HISTÓRICO FAMILIAR DA DOENÇA: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

ASSOCIATION BETWEEN HORMONE REPLACEMENT THERAPY AND THE RISK OF BREAST CANCER IN WOMEN WITH A FAMILY HISTORY OF THE DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW OF THE LITERATURE

Camila Bernardes Guimarães¹
Ana Beatriz Cavalcanti Barros e Santos²
Laércio Pol Fachin³

RESUMO: Introdução: O câncer de mama é uma importante causa de morbimortalidade em mulheres, influenciado por fatores hormonais e genéticos. A terapia de reposição hormonal (TRH), utilizada no tratamento dos sintomas da menopausa, tem sido associada ao aumento do risco, embora o papel do histórico familiar ainda seja incerto. Objetivos: Analisar a associação entre o uso de TRH e o risco de câncer de mama em mulheres na menopausa, com foco naquelas com histórico familiar e na possível interação entre esses fatores. Metodologia: Revisão sistemática qualitativa conduzida conforme o PRISMA 2020. A busca foi realizada nas bases PubMed, LILACS e BDTD, incluindo estudos publicados entre 2015 e 2025. Foram incluídos estudos observacionais e ensaios clínicos que avaliaram TRH e risco de câncer de mama, considerando subgrupos com histórico familiar ou predisposição genética. Resultados: Foram incluídos sete estudos. De modo geral, a TRH esteve associada ao aumento do risco, especialmente na terapia combinada e no uso prolongado. O histórico familiar foi identificado como fator de risco independente. Contudo, não houve evidência consistente de interação sinérgica, sugerindo efeito predominantemente aditivo. A heterogeneidade dos estudos limita conclusões mais robustas. Conclusão: A TRH está associada ao aumento do risco em determinadas condições, enquanto o histórico familiar permanece como fator independente. Não há evidências claras de efeito combinado proporcional, reforçando a necessidade de avaliação individualizada e de mais estudos sobre o tema.

Palavras-chave: Terapia de Reposição Hormonal. Neoplasias da Mama. Menopausa. História Familiar. Fatores de Risco.

¹Acadêmica de medicina do Centro universitário CESMAC.

²Acadêmica de medicina do Centro universitário CESMAC.

³Orientador: Doutor em Biologia Celular e Molecular – UFRGS.

ABSTRACT: Introduction: Breast cancer is a major cause of morbidity and mortality among women and is influenced by hormonal and genetic factors. Hormone replacement therapy (HRT), used to treat menopausal symptoms, has been associated with increased risk, although the role of family history remains uncertain. Objectives: To analyze the association between HRT use and the risk of breast cancer in postmenopausal women, focusing on those with a family history and the possible interaction between these factors. Methodology: A qualitative systematic review conducted in accordance with PRISMA 2020 guidelines. Searches were performed in PubMed, LILACS, and BDTD, including studies published between 2015 and 2025. Observational studies and clinical trials assessing HRT and breast cancer risk were included, considering subgroups with family history or genetic predisposition. Results: Seven studies were included. Overall, HRT was associated with increased risk, particularly with combined therapy and long-term use. Family history was identified as an independent risk factor. However, no consistent evidence of a synergistic interaction was found, suggesting a predominantly additive effect. Study heterogeneity limits stronger conclusions. Conclusion: HRT is associated with increased risk under certain conditions, while family history remains an independent factor. There is no clear evidence of a proportional combined effect, highlighting the need for individualized assessment and further research on the topic.

Keywords: Hormone Replacement Therapy. Breast Neoplasms. Menopause. Family History. Risk Factors.

1. INTRODUÇÃO

1.1 CÂNCER DE MAMA: CONTEXTO EPIDEMIOLÓGICO

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequentemente diagnosticada entre mulheres em todo o mundo, representando um importante problema de saúde pública em razão de sua elevada incidência e mortalidade. Estima-se que milhões de novos casos sejam diagnosticados anualmente, com impacto significativo na morbimortalidade feminina, especialmente em países em desenvolvimento, nos quais ainda persistem limitações no acesso ao rastreamento e ao diagnóstico precoce (BURANELLO et al., 2021; ANDRADE et al., 2023).

Apesar dos avanços observados nas últimas décadas no que se refere ao rastreamento, ao diagnóstico precoce e ao tratamento, o câncer de mama ainda representa uma importante causa de morbimortalidade, especialmente quando identificado em estágios mais avançados. Nesse sentido, a compreensão dos fatores de risco e dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento da doença torna-se fundamental para o planejamento de estratégias preventivas mais eficazes e para a condução de uma abordagem clínica individualizada.

1.2 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA

A origem do câncer de mama é considerada multifatorial, resultando da interação entre fatores genéticos, hormonais, reprodutivos, ambientais e comportamentais. Entre os principais fatores associados ao aumento do risco, destacam-se a idade avançada, a exposição prolongada aos hormônios estrogênicos, a obesidade, o sedentarismo e o consumo de álcool, além de fatores não modificáveis, como predisposição genética e histórico familiar. Essa multiplicidade de fatores contribui para a heterogeneidade da doença, que pode se apresentar de diferentes formas clínicas e biológicas, influenciando diretamente as estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento (TAMIMI et al., 2016; BURANELLO et al., 2021).

1.3 MENOPAUSA: ASPECTOS FISIOLÓGICOS E CLÍNICOS

A menopausa é definida como a cessação permanente da menstruação, sendo reconhecida após um período de 12 meses consecutivos de amenorreia, desde que não haja outras causas que justifiquem essa ausência (NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2012). Trata-se de um evento fisiológico natural associado ao envelhecimento feminino, resultante da diminuição progressiva da função ovariana e, conseqüentemente, da redução na produção de hormônios sexuais, especialmente o estrogênio.

Esse processo ocorre, em média, por volta dos 50 anos de idade, marcando o término da fase reprodutiva da mulher. No entanto, a menopausa não se estabelece de forma abrupta, sendo precedida por um período de transição denominado climatério ou perimenopausa, caracterizado por alterações hormonais graduais e flutuações nos níveis de estrogênio (NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY, 2012).

Do ponto de vista fisiológico, a menopausa está relacionada ao esgotamento progressivo dos folículos ovarianos, o que leva à diminuição da produção hormonal e à elevação compensatória das gonadotrofinas, como o hormônio folículo-estimulante. Esse desequilíbrio hormonal contribui para a irregularidade dos ciclos menstruais e para o surgimento de manifestações clínicas típicas desse período.

Além das alterações imediatas, a menopausa está associada a modificações sistêmicas decorrentes do hipoestrogenismo, podendo impactar diferentes órgãos e sistemas. Nesse contexto, essa fase deve ser compreendida não apenas como o término da função reprodutiva,

mas como um período de transição com implicações relevantes para a saúde da mulher ao longo do envelhecimento.

1.4 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL

A terapia de reposição hormonal consiste na administração de hormônios com o objetivo de compensar a redução da produção ovariana observada durante a menopausa, sendo amplamente utilizada no manejo dos sintomas decorrentes do hipoestrogenismo. Essa abordagem terapêutica tem como principal finalidade a melhora da qualidade de vida das mulheres, especialmente por meio do controle de sintomas vasomotores, como fogachos e sudorese noturna, além de atuar na prevenção da perda óssea associada à menopausa (HARPER-HARRISON; CARLSON; SHANAHAN, 2024).

De modo geral, a TRH pode ser realizada por meio da utilização de estrogênio isolado ou em associação com progestagênios, sendo a escolha do esquema terapêutico dependente das características clínicas da paciente. Em mulheres com útero preservado, a associação com progestagênio é necessária para reduzir o risco de hiperplasia endometrial decorrente do uso isolado de estrogênio, enquanto o estrogênio isolado é indicado para mulheres submetidas à histerectomia (HARPER-HARRISON; CARLSON; SHANAHAN, 2024).

Além disso, a terapia hormonal pode ser administrada por diferentes vias, incluindo oral, transdérmica e vaginal, cada uma com particularidades relacionadas à absorção, eficácia e perfil de segurança. A escolha da via de administração deve considerar fatores clínicos, comorbidades e preferências individuais, sendo fundamental a realização de avaliação clínica prévia ao início do tratamento (MACHADO; POMPEI, 2024).

Do ponto de vista clínico, a TRH é considerada a estratégia mais eficaz para o tratamento dos sintomas moderados a graves do climatério, além de apresentar benefícios adicionais, como a prevenção da osteoporose e a melhora de sintomas geniturinários. Entretanto, sua indicação deve ser criteriosa, considerando possíveis contraindicações, como histórico de neoplasias hormônio-dependentes, doenças cardiovasculares e eventos tromboembólicos (MACHADO; POMPEI, 2024).

Dessa forma, a terapia de reposição hormonal configura-se como uma importante ferramenta terapêutica no contexto da menopausa, devendo sua utilização ser baseada em avaliação individualizada dos riscos e benefícios, conforme as características clínicas de cada paciente.

1.5 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E RISCO DE CÂNCER DE MAMA

No contexto do câncer de mama, a exposição hormonal ao longo da vida desempenha papel relevante na carcinogênese mamária, especialmente em tumores com receptores hormonais positivos. A presença de estrogênio, seja endógeno ou exógeno, pode estimular a proliferação de células mamárias, contribuindo para o desenvolvimento tumoral. Evidências indicam que a terapia de reposição hormonal, especialmente na forma combinada de estrogênio e progesterônio, está associada ao aumento do risco de câncer de mama, particularmente em usuárias atuais e em tratamentos de longa duração (VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020).

Além disso, a magnitude do risco associado à terapia hormonal pode variar conforme o tipo de esquema terapêutico utilizado, a duração do uso e as características individuais das pacientes. Estudos observacionais de grande porte demonstram que o uso prolongado da TRH, especialmente por períodos superiores a cinco anos, está relacionado a um aumento progressivo do risco, sendo esse efeito mais pronunciado nas terapias combinadas quando comparadas ao uso de estrogênio isolado (VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020; CHLEBOWSKI et al., 2020).

Entretanto, a literatura apresenta resultados heterogêneos quanto à associação entre a terapia hormonal e o risco de câncer de mama, especialmente quando consideradas populações específicas. Em mulheres com predisposição genética, como portadoras de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, alguns estudos não evidenciaram aumento significativo do risco associado ao uso de TRH, particularmente quando utilizada por períodos limitados (LECARPENTIER et al., 2015; KOTSOPULOS et al., 2016).

Dessa forma, observa-se que o risco de câncer de mama está relacionado a múltiplos fatores, sendo influenciado tanto por exposições hormonais quanto por características individuais. Nesse cenário, a compreensão desses determinantes é fundamental para a avaliação adequada do risco e para a tomada de decisões clínicas mais seguras e individualizadas.

1.6 HISTÓRICO FAMILIAR E RISCO DE CÂNCER DE MAMA

O histórico familiar de câncer de mama é reconhecido como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença, estando associado à presença de predisposição genética e à agregação de casos entre familiares. Estima-se que uma parcela dos casos de câncer

de mama esteja relacionada a fatores hereditários, especialmente em indivíduos com parentes de primeiro grau acometidos pela doença (LIU et al., 2021).

A presença de histórico familiar, particularmente quando envolve parentes de primeiro grau e diagnóstico em idades mais precoces, está associada ao aumento do risco de desenvolvimento da neoplasia mamária. Esse risco pode ser influenciado pela quantidade de familiares acometidos, pelo grau de parentesco e pela idade ao diagnóstico dos casos na família (LIU et al., 2021).

Além dos aspectos genéticos, o histórico familiar também pode refletir a influência de fatores ambientais e comportamentais compartilhados entre os membros da família, contribuindo para a complexidade da determinação do risco individual. Dessa forma, a história familiar deve ser compreendida como um marcador relevante na identificação de mulheres com maior probabilidade de desenvolver câncer de mama.

No contexto da atenção à saúde, a avaliação do histórico familiar constitui uma ferramenta importante para a estratificação de risco e definição de estratégias de rastreamento. No entanto, essa informação ainda é frequentemente subutilizada na prática clínica, o que pode dificultar a identificação precoce de mulheres em maior risco (BURANELLO et al., 2021).

Dessa forma, a consideração do histórico familiar torna-se essencial na avaliação global do risco de câncer de mama, contribuindo para a adoção de medidas preventivas e para o acompanhamento individualizado das pacientes.

1.7 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

Embora a literatura reconheça, de forma consistente, tanto o uso da terapia de reposição hormonal quanto o histórico familiar como fatores associados ao risco de câncer de mama, a interação entre esses elementos ainda não está completamente estabelecida (TAMIMI et al., 2016; VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020).

Além disso, os resultados apresentados na literatura são heterogêneos, especialmente quando analisadas populações com diferentes perfis de risco, como mulheres com predisposição genética ou histórico familiar positivo. Essa variabilidade dificulta a compreensão sobre se o uso da terapia de reposição hormonal está associado a um aumento proporcionalmente maior do risco de câncer de mama em mulheres com histórico familiar, quando comparadas àquelas sem esse antecedente.

Diante desse cenário, evidencia-se a necessidade de aprofundamento científico acerca da interação entre a terapia de reposição hormonal e o histórico familiar no risco de desenvolvimento de câncer de mama.

Nesse contexto, compreender essa interação torna-se fundamental para embasar a tomada de decisão clínica, contribuindo para uma prescrição mais segura e individualizada da terapia hormonal em mulheres com diferentes perfis de risco.

O presente estudo tem como objetivo analisar a associação entre a terapia de reposição hormonal e o desenvolvimento de câncer de mama em mulheres na menopausa, especialmente naquelas com histórico familiar da doença. Para isso, pretende-se investigar o papel do histórico familiar como fator de risco e compreender de que forma essa condição pode influenciar a relação entre o uso da terapia hormonal e a ocorrência do câncer de mama.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 TIPO DE PESQUISA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, com abordagem qualitativa, conduzida conforme as recomendações do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020). O propósito da pesquisa foi analisar a associação entre a terapia de reposição hormonal e o risco de câncer de mama em mulheres na menopausa, considerando evidências provenientes da população geral e de mulheres com histórico familiar ou predisposição genética para a doença.

Para a formulação da questão, utilizou-se a estratégia PECO, sendo definida como: P (População): mulheres na menopausa; E (Exposição): uso de terapia de reposição hormonal; C (Comparação): não uso de terapia de reposição hormonal; O (Desfecho): desenvolvimento de câncer de mama. Foram considerados como subgrupos de interesse mulheres com histórico familiar de câncer de mama e/ou portadoras de mutações genéticas associadas à doença, como aquelas relacionadas aos genes BRCA1 e BRCA2, quando essas informações estavam disponíveis nos estudos incluídos. O protocolo desta revisão não foi previamente registrado.

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD), no período de agosto de 2025.

Na base PubMed, utilizaram-se descritores controlados do Medical Subject Headings (MeSH) e não controlados, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. A estratégia foi estruturada com a intenção de identificar estudos que analisassem a associação entre TRH, câncer de mama e histórico familiar, conforme a seguinte combinação:

“(Hormone Replacement Therapy”[Mesh] OR “HRT” OR “estrogen therapy” OR “menopausal hormone therapy” OR “ERT”) AND (“Breast Neoplasms”[Mesh:NoExp] OR “breast cancer” OR “mammary neoplasms” OR “breast tumor*”) AND (“Family”[Mesh] OR “Family History”[Mesh:NoExp] OR “family history” OR “familial risk” OR “first-degree relative*” OR “high risk”).

Nas bases de dados BDTD e LILACS, foram utilizados descritores em português e termos livres, também relacionados à terapia de reposição hormonal, câncer de mama e risco familiar, combinados por operadores booleanos AND e OR. A estratégia foi:

“(terapia de reposição hormonal” OR “reposição hormonal” OR “TRH” OR “terapia hormonal da menopausa” OR “THM” OR “terapia estrogênica” OR “terapia de estrogênio” OR “estrogênio” OR “estrógeno” OR “menopausa”) AND (“câncer de mama” OR “neoplasia mamária” OR “tumor de mama” OR “carcinoma mamário” OR “neoplasias da mama” OR “tumor mamário” OR “câncer de seio”) AND (“histórico familiar” OR “história familiar” OR “risco familiar” OR “parente de primeiro grau” OR “familiares de primeiro grau” OR “hereditariedade” OR “predisposição genética” OR “alto risco” OR “fator hereditário”).

2.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

A partir dos critérios estabelecidos previamente, foram incluídos estudos com delineamento observacional, como coorte, caso-controle e transversal, além de ensaios clínicos randomizados que correlacionassem a terapia de reposição hormonal com o risco de câncer de mama em mulheres menopausadas. Além disso, foram considerados estudos que avaliassem subgrupos com histórico familiar de câncer de mama ou predisposição genética associados à terapia hormonal. Foram considerados artigos publicados em inglês, português ou espanhol,

com disponibilidade de texto completo. Foram incluídos apenas estudos publicados entre os anos de 2015 e 2025.

Foram excluídos artigos de revisão narrativa, revisões sistemáticas, metanálises, editoriais, cartas ao editor e relatos de caso, por não constituírem estudos primários, além de pesquisas que não abordassem a relação entre terapia de reposição hormonal e câncer de mama, bem como estudos duplicados identificados nas diferentes bases de dados.

2.4 PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A seleção dos estudos foi realizada em etapas. Inicialmente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos, com o objetivo de verificar a elegibilidade conforme os critérios estabelecidos.

Em seguida, estudos com potencial relevância foram submetidos à leitura na íntegra para confirmação da inclusão. Os artigos que não atenderam aos critérios estabelecidos foram excluídos, sendo registradas as razões para a exclusão.

Além disso, as revisões sistemáticas e narrativas inicialmente identificadas durante a busca foram utilizadas para rastreamento manual de referências, com o objetivo de identificar possíveis estudos relacionados ao tema que não tivessem sido identificados na busca eletrônica. Após essa etapa, tais revisões foram excluídas da amostra final.

Ao final do processo de seleção, foram incluídos estudos com os seguintes delineamentos: três estudos de coorte, dois estudos caso-controle, um ensaio clínico randomizado e um estudo descritivo, retrospectivo e de corte transversal.

O processo de seleção está descrito por meio do fluxograma, conforme as recomendações do PRISMA 2020.

2.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Após a seleção final dos artigos, foi realizada a extração das informações relevantes para análise. Foram coletados dados referentes ao autor e ano de publicação, população do estudo, tamanho da amostra, definição da exposição, grupo comparador, desfecho principal e principais resultados relacionados ao risco de câncer de mama, bem como variáveis de ajuste, qualidade e limitações metodológicas.

A obtenção dos dados foi realizada de forma padronizada, por meio de uma tabela estruturada com base em um modelo pré-definido, com o objetivo de garantir a uniformidade das informações coletadas e facilitar a comparação entre os estudos incluídos.

O processo foi conduzido por dois revisores de forma independente, por meio da leitura dos artigos selecionados e do registro das informações na tabela. Não foram observadas divergências relevantes entre os revisores, permitindo a consolidação direta dos dados em uma única tabela utilizada como base para a síntese qualitativa dos resultados.

2.6 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados extraídos foram analisados de forma qualitativa e descritiva, com foco na caracterização dos estudos e na organização da discussão. Os resultados foram organizados em categorias temáticas mais amplas, considerando: (1) a associação entre terapia de reposição hormonal e câncer de mama na população geral; e (2) a associação em mulheres com histórico familiar da doença. A análise buscou identificar convergências, divergências e lacunas na literatura acerca da temática investigada.

2.7 ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi feita de forma sistemática, considerando o delineamento metodológico de cada pesquisa. Para os estudos observacionais do tipo coorte e caso-controle, utilizou-se a escala Newcastle-Ottawa, amplamente reconhecida na literatura acadêmica por sua eficácia na avaliação metodológica criteriosa, fundamentada em três domínios principais: seleção da amostra, comparabilidade entre os grupos e aferição da exposição ou do desfecho.

Para o ensaio clínico randomizado, o risco de viés foi analisado por meio da ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0, que examina aspectos como o processo de randomização, desvios das intervenções propostas, dados de desfecho incompletos, mensuração dos desfechos e relato seletivo dos resultados.

Já o estudo do tipo descritivo, retrospectivo e de corte transversal foi avaliado com base no checklist do Joanna Briggs Institute para estudos transversais analíticos, o qual contempla critérios relacionados à clareza dos critérios de inclusão, validade e confiabilidade das medidas de exposição e desfecho, identificação e controle de fatores de confusão e adequação da análise estatística.

De forma geral, os estudos apresentaram qualidade metodológica variável. Os estudos observacionais demonstraram, em sua maioria, adequada seleção das amostras e definição dos grupos comparativos, embora algumas limitações tenham sido identificadas quanto ao controle

de fatores de confusão. O ensaio clínico randomizado apresentou baixo risco de viés na maioria dos domínios avaliados, com adequada condução metodológica. Por sua vez, o estudo transversal apresentou risco de viés moderado, principalmente em decorrência da natureza retrospectiva da coleta de dados e da ausência de controle robusto para variáveis de confusão.

A análise do risco de viés foi considerada na interpretação dos resultados, contribuindo para a avaliação crítica das evidências e para a confiabilidade das conclusões desta revisão.

Tabela i – RESUMO DA ANÁLISE DE VIÉS

Autor/Ano	Tipo de estudo	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Risco de viés
Tamimi et al., 2016	Coorte (Nurses' Health Study)	Muito adequada (amostra grande e longitudinal)	Ajuste multivariado robusto	Diagnóstico confiável	Baixo
Lecarpentier et al. (2015)	Coorte (GENEPSO - BRCA)	Boa, mas população específica (BRCA)	Ajuste por regressão de Cox	Desfecho consistente	Moderado
Kotsopoulos et al., 2016	Caso-controle	Seleção adequada (pares pareados)	Ajuste estatístico (logística condicional)	Possível viés de memória	Moderado
Vinogradova et al., 2020	Caso-controle aninhado	Muito robusta (banco populacional)	Ajuste amplo de confundidores	Dados de registro	Baixo
Breyer, 2016	Coorte	Amostra populacional e critérios claros	Análise multivariada	Desfecho objetivo	Baixo
Chlebowski et al., 2020	Ensaio clínico randomizado (WHI)	Muito adequada (randomização e grande amostra)	Alto controle de confundidores (randomização grupo placebo)	Desfechos bem definidos e validados	Baixo

Fonte: Elaborada pela autora (2026).

3. RESULTADOS

3.1 RESULTADO DA BUSCA

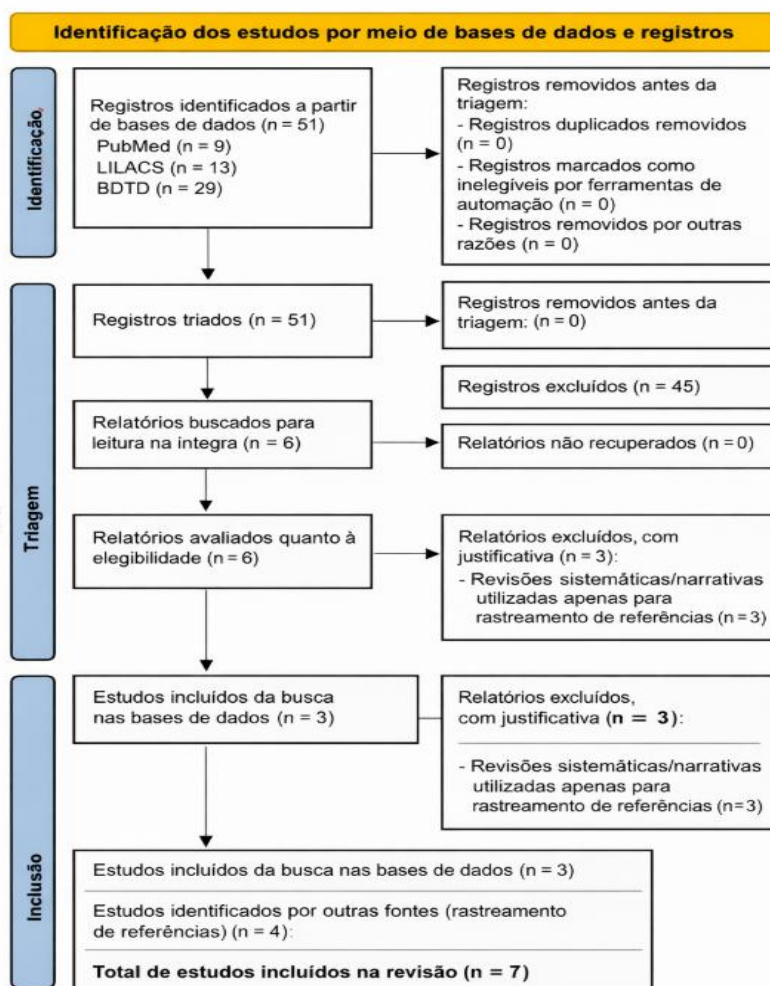
A busca nas bases de dados resultou na identificação de 51 registros, sendo 9 provenientes da PubMed, 13 da LILACS e 29 da BDTD. Não houve remoção de registros duplicados ou exclusões prévias à triagem.

Após a leitura dos títulos e resumos, todos os 51 registros foram triados, dos quais 45 foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade estabelecidos.

Foram selecionados 6 estudos para leitura na íntegra, sendo todos recuperados e avaliados quanto à elegibilidade. Desses, 3 estudos foram excluídos, por se tratarem de revisões sistemáticas ou narrativas utilizadas apenas para rastreamento de referências.

Ao final do processo, três estudos foram incluídos a partir das bases de dados. Além disso, foram identificados quatro estudos adicionais por meio do rastreamento de referências, totalizando sete estudos incluídos na presente revisão.

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos segundo o PRISMA 2020.



Fonte: Elaborado pela autora (2026).

3.2 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS

Foram incluídos sete estudos nesta revisão, conduzidos em diferentes países, com predomínio de pesquisas realizadas nos Estados Unidos, Europa e Brasil (TAMIMI et al., 2016; LECARPENTIER et al., 2015; VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020; MANZOTTI, 2015).

Em relação ao delineamento metodológico, observou-se diversidade, incluindo estudos de coorte, caso-controle e estudos transversais (KOTSOPULOS et al., 2016; CHLEBOWSKI et al., 2020; BREYER, 2016).

A população dos estudos foi composta majoritariamente por mulheres adultas e pós-menopausadas, incluindo subgrupos específicos, como mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA (LECARPENTIER et al., 2015; KOTSOPULOS et al., 2016). O tamanho das amostras variou entre os estudos, incluindo desde populações menores até estudos com maior abrangência, como aquele com 4.242 mulheres (BREYER, 2016).

Quanto à terapia de reposição hormonal, foram analisados tanto o uso de estrogênio isolado quanto terapias combinadas, além de estudos que avaliaram a TRH de forma geral (TAMIMI et al., 2016; VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020).

Tabela 1 – Resumo dos resultados

Autor/Ano	País	Tipo de Estudo	Amostra	Tipo de TRH	Principais achados
Tamimi et al. (2016)	EUA	Coorte prospectiva (Nurses' Health Study)	8.421 casos de câncer de mama invasivo em 121.700 mulheres na pós-menopausa	Uso atual de TRH (sem distinção detalhada do tipo).	<ul style="list-style-type: none"> • Uso atual de TRH associado a um aumento de 35% no risco de CM total (RR = 1,35). • Risco maior para tumores RE+ (RR = 1,43) do que para RE- (RR = 1,23).
Lecarpentier et al. (2015)	França	Coorte retrospectiva (GENEPSO)	1.337 portadoras de mutação BRCA _{1/2} (863 BRCA ₁ , 474 BRCA ₂), com 499 casos de CM.	Uso de TRH, com análise por duração (>5 anos) e por gene.	<ul style="list-style-type: none"> • Em BRCA₁, uso >5 anos associado a aumento de 121% no risco (HR = 2,21). • Em BRCA₂, nenhuma associação significativa encontrada. • Uso geral de TRH não foi

					significativo para BRCA1.
Kotsopoulos et al. (2016)	Multicêntrico (13 países)	Caso-controle aninhado	432 pares de casos e controles (864 mulheres), todas portadoras de mutação BRCA1.	Uso de TRH (alguma vez), duração, tipo (E only, E+P) e recência.	Nenhuma associação significativa entre uso de TRH e risco de CM (OR = 0,80; p=0,24). <ul style="list-style-type: none"> Resultados semelhantes para E+P (OR = 0,65) e E only (OR = 1,00). Achado sugere segurança da TRH em BRCA1, contrastando com Lecarpentier.
Vinogradova et al. (2020)	Reino Unido	Caso-controle aninhado (QResearch e CPRD)	98.611 casos de CM e 457.498 controles pareados (50-79 anos).	Análise detalhada por tipo: E only, E+P, tipo de progestagênio, duração e recência.	<ul style="list-style-type: none"> E+P (uso recente >5 anos): aumento de 79% no risco (OR = 1,79). E only (uso recente >5 anos): aumento de 15% no risco (OR = 1,15). Risco variou conforme progestagênio: menor para didrogesterona (OR = 1,24), maior para noretisterona (OR = 1,88). Risco diminuiu após cessação do uso.
Chlebowski et al. (2020)	EUA	Ensaio clínico randomizado (WHI)	27.347 mulheres: 16.608 (ensaio E+P) e 10.739 (ensaio E only).	E+P (CEE+MPA) vs. placebo; E only (CEE) vs. placebo.	<ul style="list-style-type: none"> E+P: aumento de 28% na incidência de CM (HR = 1,28); mortalidade por CM não significativa. E only: redução de 22%

					na incidência de CM (HR = 0,78); redução de 40% na mortalidade por CM (HR = 0,60).
Breyer (2016)	Brasil	Coorte de base populacional	4.242 mulheres (40-69 anos) em Porto Alegre, com 73 casos de CM.	Uso de TRH (dicotômico: sim vs. não).	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de TRH associado a fator protetor (OR = 0,39), resultado contrário à maior parte da literatura. • Autores sugerem cautela na interpretação devido a possíveis vieses (tamanho amostral pequeno, confundimento)
Manzotti (2015)	Brasil	Estudo descritivo transversal	77 mulheres diagnosticadas com CM em Maringá (28 entrevistadas)	Uso de TRH (dicotômico: sim vs. não).	<ul style="list-style-type: none"> • 96,4% das mulheres diagnosticadas com CM nunca haviam usado TRH. • Por ser um estudo descritivo sem grupo controle, não permite calcular risco; apenas descreve baixa prevalência de uso entre os casos.

Fonte: Elaborado pela autora (2026).

3.3 HISTÓRICO FAMILIAR

O histórico familiar de câncer de mama foi considerado fator de risco relevante nos estudos incluídos, sendo geralmente definido pela presença da doença em parentes de primeiro grau, como mãe ou irmã.

No estudo de Manzotti (2015), observou-se baixa frequência de histórico familiar entre as participantes avaliadas, indicando baixa ocorrência desse fator entre as mulheres diagnosticadas.

Por outro lado, evidências da literatura apontam que o histórico familiar permanece como fator de risco estabelecido para o desenvolvimento do câncer de mama, sendo classificado como variável não modificável em estudos epidemiológicos (TAMIMI et al., 2016; LIU et al., 2021).

Dessa forma, observa-se que, embora o histórico familiar seja reconhecido como importante fator de risco, sua presença não foi predominante na população analisada, sugerindo a possível influência de outros fatores na ocorrência da doença nesse grupo específico.

3.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE TRH E CÂNCER DE MAMA

A associação entre o uso de terapia de reposição hormonal e o risco de câncer de mama foi avaliada nos estudos incluídos.

Evidências indicam que o uso de TRH, especialmente na forma combinada de estrogênio e progesterona, está associado ao aumento do risco de câncer de mama, sobretudo em usuárias atuais e com maior tempo de uso (VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020).

O risco parece variar conforme o tipo de terapia utilizada, sendo geralmente maior em esquemas combinados do que em formulações com estrogênio isolado, conforme observado em estudos de base populacional e ensaios clínicos (VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020; CHLEBOWSKI et al., 2020).

Entretanto, os achados não são totalmente consistentes, uma vez que alguns estudos não identificaram associação estatisticamente significativa entre o uso de TRH e o desenvolvimento de câncer de mama (LECARPENTIER et al., 2015; KOTSOPULOS et al., 2016).

3.5 INTERAÇÃO ENTRE HISTÓRICO FAMILIAR E TRH

A interação entre o histórico familiar de câncer de mama e o uso de terapia de reposição hormonal foi abordada de forma limitada nos estudos incluídos.

Evidências da literatura indicam que ambos os fatores são reconhecidos individualmente como fatores de risco para o câncer de mama, sendo o histórico familiar considerado um fator não modificável e o uso de TRH um fator potencialmente modificável (TAMIMI et al., 2016; LIU et al., 2021).

No entanto, os estudos não demonstram de forma consistente uma interação significativa entre esses fatores, não sendo possível afirmar que o uso de TRH aumente proporcionalmente o risco em mulheres com histórico familiar quando comparado àquelas sem esse antecedente.

Dessa forma, observa-se que, embora ambos os fatores estejam associados ao aumento do risco de câncer de mama, a magnitude dessa associação quando presentes simultaneamente ainda não está completamente estabelecida na literatura, evidenciando a necessidade de mais estudos que investiguem essa interação de forma específica.

4. DISCUSSÃO

4.1 SÍNTESE GERAL

Os achados desta revisão sistemática indicam que o risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa está relacionado a uma interação complexa entre fatores hormonais, genéticos e comportamentais, não podendo ser atribuído a um único determinante isolado. No que se refere à terapia de reposição hormonal, observou-se que seu uso está, de modo geral, associado ao aumento do risco de câncer de mama, especialmente quando utilizado na forma combinada de estrogênio e progestagênio e por períodos prolongados.

Entretanto, essa associação não se apresenta de forma homogênea entre todas as populações. Estudos que avaliaram mulheres com predisposição genética, como portadoras de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, demonstraram que o impacto da TRH pode variar conforme características individuais, como o tipo de mutação e o tempo de uso, não sendo observado aumento significativo do risco em algumas situações específicas (LECARPENTIER et al., 2015; KOTSOPULOS et al., 2016). Esses achados sugerem que a relação entre TRH e câncer de mama deve ser interpretada de forma individualizada.

Em relação ao histórico familiar de câncer de mama, os estudos analisados reforçam seu papel como importante fator de risco não modificável, estando associado ao aumento da probabilidade de desenvolvimento da doença (LIU et al., 2021). No entanto, evidenciou-se que sua influência pode variar conforme o contexto populacional e a presença de outros fatores de risco.

Quando analisada especificamente a associação entre o uso de TRH e o risco de câncer de mama em mulheres com histórico familiar, observa-se que a literatura ainda apresenta resultados inconclusivos. A maioria dos estudos não investigou diretamente essa interação ou

não demonstrou evidências consistentes de um efeito sinérgico entre esses fatores, sugerindo que o risco pode ocorrer de forma independente ou aditiva, e não necessariamente potencializado pela combinação de ambos.

Além disso, destaca-se que uma parcela significativa dos casos de câncer de mama está relacionada a fatores modificáveis, incluindo o uso de terapia hormonal (TAMIMI et al., 2016), reforçando a importância de estratégias preventivas e da avaliação criteriosa dos riscos e benefícios antes da prescrição.

Dessa forma, os resultados desta revisão indicam que, embora a TRH esteja associada ao aumento do risco de câncer de mama em determinadas condições, não há evidências consistentes de que esse risco seja proporcionalmente maior em mulheres com histórico familiar da doença quando comparadas àquelas sem esse antecedente, evidenciando a necessidade de uma abordagem individualizada na prática clínica.

4.2 TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL E RISCO DE CÂNCER DE MAMA

A relação entre o uso de terapia de reposição hormonal e o risco de câncer de mama tem sido amplamente investigada na literatura, sendo considerada complexa e dependente de múltiplos fatores, como o tipo de terapia, a duração do uso e as características individuais das pacientes.

18

De forma geral, estudos observacionais de grande porte demonstram associação entre o uso de TRH e aumento do risco de câncer de mama, especialmente entre usuárias atuais e em tumores com receptores hormonais positivos (TAMIMI et al., 2016; VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020). Esses achados são biologicamente plausíveis, uma vez que a exposição a hormônios exógenos pode estimular a proliferação de células mamárias sensíveis ao estrogênio, contribuindo para o desenvolvimento tumoral.

A duração do uso da TRH também se destaca como um fator determinante, sendo observado aumento progressivo do risco em exposições prolongadas, particularmente superiores a cinco anos. Além disso, evidências indicam que, embora o risco tenha tendência a diminuir após a interrupção da terapia, esse efeito não ocorre de forma imediata, podendo persistir por alguns anos (VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020).

No que se refere ao tipo de terapia, ensaios clínicos randomizados fornecem evidências robustas de que a TRH combinada, composta por estrogênio associado a progestagênio, está relacionada ao aumento da incidência de câncer de mama (CHLEBOWSKI et al., 2020). Em

contrapartida, o uso de estrogênio isolado apresenta comportamento distinto, podendo estar associado a menor risco em determinadas populações, especialmente em mulheres submetidas à histerectomia (CHLEBOWSKI et al., 2020). Esses resultados evidenciam que o risco não é uniforme entre as diferentes formulações hormonais.

Entretanto, a literatura apresenta resultados divergentes em populações específicas. Estudos que avaliaram mulheres com predisposição genética, como portadoras de mutações em BRCA1 e BRCA2, não demonstraram aumento consistente do risco de câncer de mama associado ao uso de TRH, particularmente quando utilizada por períodos curtos (LECARPENTIER et al., 2015; KOTSOPULOS et al., 2016). Esses achados sugerem que o impacto da terapia hormonal pode variar de acordo com fatores individuais, incluindo perfil genético e características tumorais.

Além disso, estudos conduzidos em contextos populacionais distintos também evidenciam resultados heterogêneos. Em uma população brasileira, foi observada associação inversa entre o uso de TRH e o risco de câncer de mama, em contraste com a maior parte da literatura internacional (BREYER, 2016). Contudo, esse resultado deve ser interpretado com cautela, considerando limitações metodológicas, como ausência de detalhamento quanto ao tipo e duração da terapia, além do potencial para vieses de confusão.

Cabe destacar que parte das discrepâncias observadas entre os estudos pode estar relacionada a diferenças metodológicas, incluindo delineamento, controle de fatores de confusão e características das populações avaliadas. Estudos observacionais, por exemplo, estão mais sujeitos a vieses, como viés de detecção e confundimento residual, enquanto ensaios clínicos randomizados tendem a fornecer estimativas mais robustas.

Dessa forma, embora a maior parte das evidências aponte para um aumento do risco de câncer de mama associado ao uso de TRH, especialmente na forma combinada e em uso prolongado, a heterogeneidade dos resultados indica que essa associação não é uniforme. Assim, a indicação da terapia hormonal deve ser baseada em uma avaliação individualizada, considerando o perfil de risco de cada paciente, bem como os potenciais benefícios e riscos do tratamento.

4.3 HISTÓRICO FAMILIAR COMO FATOR DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

O histórico familiar de câncer de mama é amplamente reconhecido como um dos principais fatores de risco não modificáveis para o desenvolvimento da doença, especialmente

quando presente em parentes de primeiro grau, como mãe, irmãs ou filhas (LIU et al., 2021). Esse aumento do risco está relacionado, em grande parte, à predisposição genética, incluindo mutações em genes de alta penetrância, como BRCA1 e BRCA2, que desempenham papel fundamental na carcinogênese mamária (LECARPENTIER et al., 2015).

Nos estudos analisados, observa-se que a presença de histórico familiar está associada a um aumento consistente do risco de câncer de mama, independentemente de outros fatores, como características reprodutivas ou hábitos de vida. Além disso, em populações com mutações genéticas específicas, como portadoras de BRCA1 e BRCA2, esse risco pode ser ainda mais elevado, reforçando a importância da hereditariedade na determinação da suscetibilidade individual à doença.

Entretanto, a magnitude dessa associação não se mostrou uniforme entre todos os estudos incluídos. Em análises realizadas em populações brasileiras, o histórico familiar não foi identificado como fator de risco estatisticamente significativo, sugerindo que outros determinantes, como idade, características reprodutivas e fatores socioeconômicos, podem exercer maior influência no risco global nessa população (BREYER, 2016; MANZOTTI, 2015). Ademais, observa-se que a maioria dos casos de câncer de mama ocorre de forma esporádica, sem associação direta com agregação familiar, conforme evidenciado em estudos que demonstram baixa prevalência de histórico familiar entre mulheres diagnosticadas (MANZOTTI, 2015).

20

Outro aspecto relevante é que, embora o histórico familiar represente um importante marcador de risco, ele não atua de forma isolada. A interação com outros fatores, como exposição hormonal ao longo da vida, uso de terapia de reposição hormonal e características individuais, pode modificar a magnitude desse risco. No entanto, a literatura ainda apresenta limitações quanto à compreensão dessa interação, especialmente no que se refere à combinação entre histórico familiar e uso de terapia hormonal na menopausa.

Dessa forma, os achados desta revisão reforçam que o histórico familiar deve ser considerado um componente essencial na estratificação de risco para câncer de mama, especialmente na prática clínica. Contudo, sua presença não determina, de forma isolada, o desenvolvimento da doença, sendo necessária a avaliação integrada de múltiplos fatores, a fim de orientar decisões terapêuticas e estratégias de prevenção de forma individualizada.

4.4 INTERAÇÃO ENTRE TRH E HISTÓRICO FAMILIAR

A análise da interação entre o uso de terapia de reposição hormonal e o histórico familiar de câncer de mama revela um dos principais pontos de incerteza na literatura atual. Embora ambos os fatores sejam reconhecidos individualmente como associados ao aumento do risco da doença, os estudos incluídos nesta revisão não demonstram de forma consistente que a presença simultânea desses fatores resulte em um efeito sinérgico significativo.

Grande parte dos estudos analisados avaliou o impacto da TRH sobre o risco de câncer de mama ajustando para o histórico familiar como variável de confusão, sem, no entanto, investigar diretamente a interação entre esses fatores. Esse aspecto limita a compreensão sobre se mulheres com histórico familiar apresentam risco proporcionalmente maior ao utilizar TRH quando comparadas àquelas sem esse antecedente (VINOGRADOVA; COUPLAND; HIPPISEY-COX, 2020).

Por outro lado, evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados indicam que o aumento do risco associado à terapia hormonal combinada ocorre de forma semelhante em mulheres com e sem histórico familiar, sugerindo que esse fator não atua como modificador significativo do efeito da TRH (CHLEBOWSKI et al., 2020). Em contraste, o uso de estrogênio isolado demonstrou comportamento distinto em determinadas populações, o que indica que a resposta à terapia hormonal pode variar conforme características individuais, incluindo predisposição genética.

Adicionalmente, estudos envolvendo populações com mutações genéticas específicas, como portadoras de BRCA1, não evidenciaram aumento significativo do risco de câncer de mama associado ao uso de TRH após a menopausa, especialmente quando utilizada por períodos limitados (KOTSOPULOS et al., 2016). Esses achados sugerem que, mesmo em grupos de alto risco genético, a exposição hormonal pode não resultar necessariamente em incremento adicional do risco, reforçando a complexidade dessa interação.

Em conjunto, os resultados indicam que, embora o histórico familiar e o uso de TRH sejam fatores de risco relevantes de forma independente, a evidência atual não sustenta a existência de um efeito multiplicador entre eles. A associação observada parece ocorrer, predominantemente, de forma aditiva, e não sinérgica, sendo influenciada por variáveis como tipo de terapia hormonal, duração do uso e características individuais da paciente.

Dessa forma, os achados desta revisão sugerem que o uso de TRH em mulheres com histórico familiar de câncer de mama não está necessariamente associado a um aumento proporcionalmente maior do risco quando comparado ao observado em mulheres sem esse antecedente, destacando a importância de uma avaliação individualizada na tomada de decisão clínica.

4.5 LIMITAÇÕES E IMPLICAÇÕES

Os achados desta revisão apresentam importantes implicações para a prática clínica, especialmente no manejo de mulheres na pós-menopausa com histórico familiar de câncer de mama. Considerando que o uso da terapia de reposição hormonal está associado ao aumento do risco de câncer de mama em determinadas condições, particularmente quando utilizada na forma combinada e por períodos prolongados, torna-se fundamental a avaliação individualizada dos riscos e benefícios antes de sua prescrição.

Nesse contexto, a presença de histórico familiar, embora represente um fator de risco relevante, não deve ser interpretada como uma contraindicação absoluta ao uso da TRH. A ausência de evidências consistentes de um efeito sinérgico entre esses fatores sugere que a decisão terapêutica deve considerar outros aspectos, como intensidade dos sintomas climatéricos, idade da paciente, tempo desde a menopausa, tipo de terapia hormonal e duração do tratamento. Dessa forma, a abordagem clínica deve ser centrada na paciente, com base em uma análise individual de risco.

Além disso, os resultados reforçam a importância da orientação adequada às pacientes quanto aos potenciais riscos associados à TRH, bem como da utilização da menor dose eficaz pelo menor tempo necessário, conforme recomendado por diretrizes especializadas (MACHADO; POMPEI, 2024; HARPER-HARRISON; CARLSON; SHANAHAN, 2024). A estratificação de risco, incluindo a avaliação do histórico familiar e, quando indicado, investigação genética, pode auxiliar na tomada de decisão mais segura e personalizada.

No entanto, esta revisão apresenta limitações que devem ser consideradas na interpretação dos achados. Primeiramente, observa-se heterogeneidade entre os estudos incluídos, tanto em relação ao delineamento quanto às populações analisadas, o que pode dificultar a comparação direta dos resultados. Além disso, a maioria dos estudos não teve como objetivo principal avaliar a interação entre TRH e histórico familiar, limitando a robustez das conclusões sobre esse aspecto específico.

Outra limitação relevante refere-se à variabilidade nas definições de exposição à TRH, incluindo diferenças quanto ao tipo de terapia, duração do uso e tempo desde a interrupção, fatores que influenciam diretamente o risco de câncer de mama. Adicionalmente, alguns estudos apresentaram limitações metodológicas, como uso de dados autorreferidos e possível viés de memória, o que pode impactar a precisão das informações coletadas.

Por fim, destaca-se a escassez de estudos que avaliem de forma direta e específica a interação entre o uso de TRH e o histórico familiar de câncer de mama, evidenciando a necessidade de novas pesquisas que abordem essa associação de maneira mais aprofundada.

Dessa forma, embora os achados desta revisão contribuam para a compreensão do tema, seus resultados devem ser interpretados com cautela, considerando as limitações existentes, e reforçam a importância de uma abordagem individualizada na prática clínica.

4.6 CONSIDERAÇÕES FINAIS DA DISCUSSÃO

De forma geral, os achados desta revisão indicam que o risco de câncer de mama associado ao uso de terapia de reposição hormonal depende de múltiplos fatores, incluindo tipo de terapia, duração do uso e características individuais das pacientes. Embora o histórico familiar seja reconhecido como importante fator de risco, não foram encontradas evidências consistentes de que sua associação com o uso de TRH resulte em aumento proporcionalmente maior do risco. Esses resultados reforçam a necessidade de uma abordagem individualizada na prática clínica, baseada na avaliação criteriosa dos riscos e benefícios, bem como destacam a importância de novos estudos que investiguem de forma mais aprofundada a interação entre esses fatores.

5. CONCLUSÃO

Este estudo teve como objetivo analisar a associação entre o uso de terapia de reposição hormonal e o risco de câncer de mama em mulheres na menopausa, com ênfase naquelas com histórico familiar da doença.

Os achados indicam que a terapia de reposição hormonal está associada ao aumento do risco de câncer de mama, especialmente em determinadas condições de uso, como na forma combinada e por períodos prolongados. O histórico familiar foi identificado como um fator de risco relevante e independente.

Entretanto, não foram encontradas evidências consistentes de que mulheres com histórico familiar apresentem aumento proporcionalmente maior do risco associado ao uso da terapia hormonal quando comparadas àquelas sem esse antecedente.

Dessa forma, conclui-se que o risco de câncer de mama relacionado à terapia hormonal depende de múltiplos fatores, não sendo possível estabelecer uma associação direta e uniforme entre seu uso e o aumento de risco em mulheres com histórico familiar. Diante disso, destaca-se a importância de uma avaliação individualizada na indicação da terapia de reposição hormonal, considerando os fatores de risco, as características clínicas e as necessidades de cada paciente.

Além disso, evidencia-se a necessidade de novos estudos direcionados a mulheres com histórico familiar de câncer de mama, que investiguem de forma mais aprofundada a interação entre esses fatores, a fim de subsidiar decisões clínicas mais seguras e fundamentadas.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, A. V. et al. Desafios do rastreamento do câncer de mama. Febrasgo Position Statement, 2023.

BREYER, J. Z. Avaliação de potenciais fatores de risco para câncer de mama em uma população da região sul do Brasil. 2016. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2016. 24

BURANELLO, M. C. et al. Fatores associados ao câncer de mama em mulheres brasileiras: análise de dados epidemiológicos. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 67, n. 2, p. 1-10, 2021.

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. Journal of the American Medical Association, v. 324, n. 4, p. 369-380, 2020.

HARPER-HARRISON, G.; CARLSON, K.; SHANAHAN, M. M. Hormone replacement therapy. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.

KOTSOPULOS, J. et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. Breast Cancer Research and Treatment, v. 155, n. 2, p. 365-373, 2016.

LECARPENTIER, J. et al. Breast cancer risk associated with estrogen exposure and truncating mutation location in BRCA1/2 carriers. Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention, v. 24, n. 4, p. 698-707, 2015.

LIU, Y. et al. Family history and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research*, v. 23, n. 1, p. 1-12, 2021.

MACHADO, R. B.; POMPEI, L. M. Consenso brasileiro de terapêutica hormonal do climatério. 3. ed. Barueri: Alef, 2024.

MANZOTTI, C. A. S. Investigação e diagnóstico do câncer de mama em uma unidade de referência do SUS. 2015. Dissertação – Centro Universitário de Maringá (UNICESUMAR), Maringá, 2015.

NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY. The 2012 hormone therapy position statement. *Menopause*, v. 19, n. 3, p. 257-271, 2012.

TAMIMI, R. M. et al. Population attributable risk of modifiable and nonmodifiable breast cancer risk factors in postmenopausal breast cancer. *American Journal of Epidemiology*, v. 184, n. 12, p. 884-893, 2016.

VINOGRADOVA, Y.; COUPLAND, C.; HIPPISEY-COX, J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer. *British Medical Journal*, v. 371, m3873, 2020.