



# ASSOCIAÇÃO DA INCIDÊNCIA DE CÂNCER DE MAMA E A TERAPIA DE REPOSIÇÃO HORMONAL DE MULHERES ATENDIDAS NAS UBS DA CIDADE DE MARINGÁ - PARANÁ

*Julia Wosch Brochonski<sup>1</sup>, Tiago Marques Guerin<sup>2</sup>, Fernanda Paini Leite<sup>3</sup>, Marcelo Picinin Bernuci<sup>4</sup>, Mirian Ueda Yamaguchi<sup>5</sup>*

<sup>1</sup> Acadêmica do Curso de Medicina, UNICESUMAR, Maringá-PR. Bolsista PROBIC-UniCesumar

<sup>2</sup> Acadêmico do Curso de Medicina, UNICESUMAR

<sup>3</sup> Mestranda em Promoção da Saúde, UNICESUMAR

<sup>4</sup> Coorientador, Doutor, Docente do Programa de Mestrado em Promoção da Saúde, UNICESUMAR

<sup>5</sup> Orientadora, Doutora, Docente do Programa de Mestrado em promoção da Saúde, UNICESUMAR

## RESUMO

A terapia de reposição hormonal (TRH) exerce benefícios evidentes sobre as repercussões clínicas precoces da menopausa, mas muitas são as dúvidas em relação a seus efeitos colaterais. O estudo teve como objetivo investigar na cidade de Maringá-PR a possível relação entre a utilização de TRH e a incidência de câncer de mama. Para tanto foi feito um estudo descritivo e investigativo, de pesquisa quantitativa. A coleta dos dados ocorreu de abril a junho de 2016. A amostra foi composta de 57 mulheres que realizaram mamografia e responderam um questionários sobre fatores sócio-demográficos e informações sobre TRH. Constatou-se maior prevalência de mulheres com idade entre 40 a 50 anos (50%), e com o primeiro grau incompleto (42,1%). Observou-se prevalência do início da menopausa entre 41 a 50 anos (30%). Apenas 7% possuíam história de terapia hormonal, sendo que a média de idade para o início do seu uso foi 47,5 anos. De acordo com a classificação de BIRADS, 65% apresentaram exame normal para as mamas e 7% tiveram achados inconclusivos. 22,8% eram calcificações benignas e 60% não apresentaram alterações. Conclui-se que o uso da TRH nessa amostra populacional foi raro, sendo inconclusivo correlacionar ao aumento de incidência de neoplasia mamária.

**PALAVRAS-CHAVE:** Câncer de mama; menopausa; terapia de reposição hormonal;

## 1 INTRODUÇÃO

Historicamente, a menopausa é um indicativo para o aumento das inúmeras afecções físicas e psíquicas. De acordo com o trabalho de Robert Wilson, publicado no livro Eternamente Feminina (1966), a menopausa é considerada uma morbidade e suas consequências começaram a ser prevenidas e tratadas a partir da terapia de reposição hormonal (TRH) (Trench, 2005).

A TRH exerce benefícios evidentes sobre as repercussões clínicas precoces da menopausa, como a prevenção da instabilidade vaso motora, das alterações geniturinárias e da osteoporose (Spritzer, 2007). Embora a TRH esteja disponível há mais de seis décadas no mercado é atualmente um tema controverso, com vários estudos publicados que exaltam tanto seus malefícios quanto benefícios em igual proporção (Currie, 2010). Acredita-se que por volta da década de 90, com base nos estudos conhecidos da TRH, houve uma ascensão de indicações contribuindo para um grande número de mulheres utilizando a TRH já na pós-menopausa para fins profiláticos para doença coronariana e demência, ao verso do que se era previsto seu uso, para tratamento de sintomas (SOBRAC, 2014).



Estima-se que foi partir da publicação dos primeiros resultados do *Women's Health Initiative* (WHI) focado na prevenção de doenças crônicas que acometiam mulheres de 50 a 79 anos de idade, que o estudo dos riscos e benefícios causados pela TRH ganhou maior repercussão nos meios científicos e na sociedade como um todo. Foi evidenciado o risco de desenvolver câncer de mama em usuárias da terapia com associação de estrogênios equinos conjugados e acetato de medroxiprogesterona (Dupond, 2002). De acordo com estudos do The North American *Menopause Society* (NAMS), demonstrou-se que as mulheres que iniciam a TRH após 10 anos de menopausa apresentam risco aumentado de Doença Cardiovascular (DCV) e aquelas que iniciam na janela de oportunidade que se faz em no máximo de 5 anos de menopausa tendem a ter baixo risco de DCV. A terapia hormonal não é recomendada para mulheres que os riscos se sobrepõem aos benefícios (Lobo, 2013).

Dentre os vários tipos de câncer, o de mama é um grave problema de saúde pública, pois é o segundo tipo mais frequente e o que mais mata mulheres no mundo (WHO, 2008). Os hormônios sexuais femininos desempenham importante papel na etiologia do câncer de mama. Entre as mulheres na pós-menopausa a alta adiposidade corporal foi estabelecida como um fator de risco, devido ao aumento da síntese de estrogênio endógeno nos tecidos adiposos entre as mulheres em menopausa e é atenuado significativamente em mulheres que usam terapia de reposição. Entretanto, o estrogênio exógeno, presente na TRH, tem sido associado com risco elevado de câncer de mama. Uma análise recente de dados da WHI cujo ensaio clínico randomizado constatou que entre as mulheres na pós-menopausa com histerectomia prévia, que aderiram ao uso de estrogênio foram associadas com um risco significativamente reduzido de câncer de mama. As descobertas recentes desafiam conceitos existentes sobre a associação entre o uso de TRH e o risco de câncer de mama (Yong Cui, 2014).

Investigar na cidade de Maringá-PR a possível relação entre a utilização de TRH e a incidência de câncer de mama, será um trabalho inédito, visto que na literatura científica são escassas as publicações referentes a este tema até o presente momento, nessa cidade em específico, apenas relacionando os fatores de risco de uma maneira ampla. Além disso, será possível analisar os fatores biopsicossociais, componentes ambientais e temporais associados com o Câncer de Mama das mulheres atendidas em uma amostra de 30 municípios que compõem a AMUSEP.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo descritivo e investigativo, de pesquisa quantitativa. A coleta dos dados ocorreu no período de Abril de 2016 a Junho de 2016. A população estudada foram as mulheres realizaram mamografia periódica, na cidade de Maringá-PR e região. Os dados foram coletados nas unidades básicas de saúde ou centros que oferecem o serviço de mamografia pelo SUS, onde o setor de saúde da mulher é aplicável e a investigação diagnóstica tem aplicabilidade. A pesquisadora aplicou questionários a uma amostra de 57 mulheres, investigando-se fatores sócio demográficos (idade, raça, escolaridade, condições econômicas, outras), informações sobre TRH (TRH sim ou não, se sim: tipo de hormônio, tempo de uso, efeitos adversos, efeitos benéficos, intervalo de tempo entre a menopausa e início da TRH, idade que iniciou a TRH, idade que parou a TRH, se for o caso, idade em que ocorreu a menarca e a menopausa, além de dados a respeito da TRH). O número de pacientes necessário para compor a amostra em cada um dos estratos, correspondendo a 15ª regional de Saúde, será calculado de acordo com:



$Ng = Z \frac{2e2NgNpg(1-pg)}{N}$ , em que Ng é a quantidade de pacientes registrados na g-ésima UBS, N é o número total, pg a prevalência das características a serem pesquisadas, fixada como 0,5 para todos os grupos, já que não há informações anteriores sobre as mesmas. Ainda, o nível de significância considerado foi de  $\alpha = 5\%$  e o erro máximo admitido entre a estimativa e o valor real do parâmetro foi de  $e = 0,05$ , isto é, de cinco pontos percentuais. Os questionários foram respondidos individualmente, sendo auto aplicados, mas com acompanhamento do pesquisador para esclarecimento de eventuais dúvidas. As mulheres que compareceram às unidades para fazer o exame de mamografia foram convidadas a participarem da pesquisa, às quais foi devidamente explicado o objetivo da mesma e foram incluídas na pesquisa aquelas que aceitarem assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Os resultados dos exames de mamografia das respectivas participantes da pesquisa foram classificados em 2 grupos: negativo (Bi-Rads 1, 2 e 3) e positivo para câncer de mama (Bi-Rads 4 e 5). Os dados obtidos na pesquisa foram organizados em planilhas do programa de dados Excel. Foram realizadas análises estatísticas descritivas, com cálculos das médias, desvios-padrão e porcentagens para descrição das amostras. Para verificar possíveis associações entre o câncer de mama e a TRH foi utilizado o teste do qui-quadrado com auxílio do ambiente estatístico R (R Development Core Team).

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Perfil das mulheres que realizaram mamografia

Variáveis	Frequência (N = 57) N (%)		
<b>IDADE</b>		<b>IMC</b>	
< 30	0 (0,0)	Baixo Peso - <18,5	0 (0,0)
31-35	1 (2)	Peso Normal - 18,5-24,9	19 (33)
36-40	3 (5)	Sobrepeso/ Pré-obeso - $\geq 25$ a 29,9	21 (37)
41-45	14 (25)	Obeso I e II - 30,0 a 39,9	14 (25)
46-50	13 (23)	Obeso III - $\geq 40,0$	3 (5)
51-55	6 (11)	<b>COR DA PELE</b>	
56-60	6 (11)	Branco	27 (47)
> 60	14 (25)	Pardo	12 (21)
<b>ESTADO CIVIL</b>		Negro	18 (32)
Solteira	9 (15,8)	Amarelo	0 (0,0)
Casada	30 (52,6)	Vermelho	0 (0,0)
Separada	10 (17,5)	<b>MENARCA</b>	
Viúva	8 (14,0)	$\leq 11$	8 (14)
União Estável	0 (0,0)	12 – 14	35 (61)
<b>ESCOLARIDADE</b>		15 – 16	10 (18)
Fund. Incompleto	24 (42,1)	$\geq 17$	4 (7)
Fund. Completo	6 (10,5)	<b>MENOPAUSA</b>	
Médio Incompleto	3 (5,3)	<b>IDADE</b>	
Médio Completo	18 (31,6)	Não entrou	24 (42)
Sup. Incompleto	5 (8,8)	30-40	7 (12)
Sup. Completo	1 (1,8)	41-50	17 (30)
		51-60	8 (14)
		$\geq 61$	1 (2)



Na Tabela 1, observam-se as características sócio-demográficas das 57 mulheres entrevistadas. Constatou-se maior prevalência de mulheres que realizaram o exame de mamografia com idade entre 40 a 50 anos (50%). De acordo com a cor de pele, em primeiro lugar estão as pacientes de cor branca (47%). As mulheres casadas (52,6%) aparecem em maior número, por conseguinte as separadas (17,5%), 14% entre as mulheres viúvas e 15% entre as solteiras. Verifica-se que as entrevistadas com o primeiro grau incompleto correspondem a 42,1% e com o segundo grau completo a 32,6%. Existe associação direta entre o nível socioeconômico e a realização de condutas preventivas. Sendo assim, maior o número de consultas e exames realizados, com maior oportunidade de um diagnóstico precoce em um nível socioeconômico melhor, como comparou um estudo similar em Pelotas -RS (Sclowitz, 2005).

Os aspectos endócrinos estão relacionados principalmente ao estímulo estrogênico, seja endógeno ou exógeno, com aumento do risco para o câncer de mama quanto maior for o tempo de exposição. Aumenta-se o risco nas mulheres já fizeram uso de contraceptivo oral e também mulheres com história de terapia de reposição hormonal pós-menopausa, principalmente se prolongada por mais de cinco anos. Segundo a pesquisa, em 14% das entrevistadas a primeira menarca foi abaixo dos 11 anos, estando expostas mais precocemente ao estrógeno endógeno. Em relação a menopausa, 42 % não entraram. Em relação as que entraram, observa-se uma prevalência de início da menopausa entre 41 a 50 anos (30%). A obesidade tem interação com o risco de câncer de mama na pós-menopausa e é atenuado significativamente em mulheres que usam terapia de reposição hormonal, sugerindo que o peso corporal e uso de TRH pode interagir em associação com o risco de câncer de mama entre as mulheres em menopausa (Ritte, 2012). A obesidade acomete 67% das pacientes, esta interligada diretamente com não prática de exercícios físicos regulares, assim como hábitos de vida e doenças prévias.

A Tabela 2 tem relação ao uso de anticoncepcionais e o uso da TRH após a menopausa. Esses dados puderam revelar que a utilização de hormônios exógenos em idade reprodutivas são muito comuns. Em contraposição, uso de TRH que parece ser pouco conhecido e/ou utilizado nessa amostra analisada – que frequenta o uso do Sistema Público de Saúde para prevenção de suas doenças. 84,2% já fizeram o uso de contraceptivo oral, sendo que aproximadamente 30% destas fizeram uso por mais de 10 anos e/ou continuam fazendo uso. Apenas 7% possuem história de TRH, sendo que a média de idade para o início de uso ser de 47,5 anos. Das que fazem uso, 75% fizeram/fazem uso a mais de 5 anos. Embora a terapia de reposição hormonal (TRH) esteja disponível há mais de seis décadas é atualmente um tema controverso, com vários estudos publicados, dividindo opiniões científicas entre defensores e críticos, que exaltam tanto seus malefícios quanto benefícios em igual proporção. (Currie, 2010). A TRH iniciada após 10 anos de menopausa apresentam risco aumentado de DCV e aquelas que iniciam na Janela de Oportunidade deve acontecer em 5 anos no máximo (NAMS, 2013).



Tabela 2. Perfil Hormonal/TRH, 2016

VARIÁVEIS	Frequência (N = 57)	
	Nº	(%)
<b>ANTICONCEPCIONAL (ACO)</b>		
Sim	48	(84,2)
Não	8	(14,0)
Viés	1	(1,8)
<b>IDADE MÉDIA DE INÍCIO DE USO (anos)</b>		
47,5		
<b>TEMPO DE USO (ACO)</b>		
Até 1 ano	9	(15,8)
2 a 5 anos	8	(14,0)
5 a 10 anos	7	(12,3)
10 a 15 anos	9	(15,8)
Mais que 15 anos	8	(14,0)
Continua fazendo uso	7	(12,3)
Não usa / Nunca usou	7	(12,3)
Viés	2	(3,5)
<b>REPOSIÇÃO HORMONAL (RH)</b>		
Sim	4	(7,0)
Não	52	(91,2)
Viés	1	(1,8)
<b>CONTRAINDICAÇÃO AO TRH</b>		
Histórico	0	(0,0)
Doença crônica	1	(1,8)
Sem necessidade	37	(64,9)
Não quis	12	(21,1)
Falta de idade	4	(7,0)
Demorou muito	0	(0,0)
Viés	3	(5,3)
<b>TEMPO DE USO (RH)</b>		
Até 1 ano	1	(1,8)
1 a 3 anos	0	(0,0)
3 a 5 anos	0	(0,0)
5 a 10 anos	2	(3,5)
Mais de 10 anos	1	(1,8)
Continua fazendo uso	0	(0,0)
Não usa / nunca usou	53	(93,0)
<b>RESULTADO*(Viés 5 responderam)</b>		
Nunca fez	52	(91,2)
Melhora dos sintomas	2	(3,5)
Piora dos sintomas	0	(0,0)
Não notou diferença	3	(5,3)
<b>QUEM INDICOU</b>		
Nunca fez	53	(93,0)
Ginecologista	4	(7,0)
Endocrinologista	0	(0,0)
Médico da UBS	0	(0,0)
Automedicação	0	(0,0)
<b>CONDIÇÕES MÉDICAS</b>		
Nenhuma condição	28	(49,1)
Diabetes	0	(0,0)
Dislipidemia	3	(5,3)
Hipertensão	13	(22,8)
Outro	1	(1,8)
Mistos (mais de uma resposta)	12	(21,1)

O termo BIRADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) é uma classificação aplicada nos laudo de mamografia, ultrassonografia mamária e ressonância nuclear permitindo analisar as características das lesões mamárias e estimar o risco de ser câncer de mama (Lippi, 2014). O gráfico 1 refere-se ao perfil das pacientes de acordo com a classificação de BI-RADS. Sendo assim, uma média de 65% das entrevistadas apresentaram exame normal para as mamas e apenas 7% tiveram achados inconclusivos. Dentre as lesões encontradas, 22,8% são Calcificações Benignas e 60% não obtiveram nenhum achado.

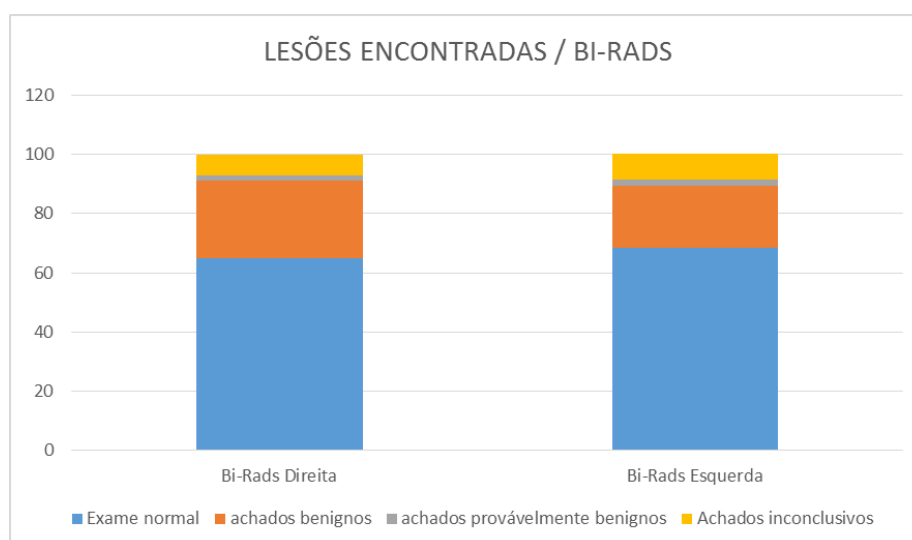


Gráfico 1. Perfil de acordo com classificação BI-RADS, 2016

Fonte: Dados da entrevista



## 4 CONCLUSÃO

A maioria das mulheres atendidas nos 30 municípios que compõem a AMUSEP que realizaram a mamografia periódica no período de abril a junho de 2016 apresentou resultados normais para a classificação de BIRADS. Foi possível concluir que o uso da TRH nessa amostra populacional foi raro, diferentemente do uso de anticoncepcionais que foi frequente. Em decorrência dos poucos dados em relação ao uso de TRH e achados encontrados na mamografia nessa população, é inconclusiva a correlação do uso de estrogênio exógeno pós-menopausa e o aumento de incidência de neoplasia mamaria. Não foi possível identificar relação entre a TRH e os resultados mamográficos nessa amostra da população que faz uso dos serviços do SUS na região de Maringá-PR.

## REFERÊNCIAS

CUI, Yong, et al. **"Interactions of hormone replacement therapy, body weight, and bilateral oophorectomy in breast cancer risk."** *Clinical Cancer Research* 20.5 (2014): 1169-1178.

CURRIE H, Cochrane R. **Current options in the treatment of menopausal symptoms.** *Prescriber*. 2010 jul; 21(3):13-26.

**Consenso Brasileiro de Terapêutica Hormonal da Menopausa** – Associação Brasileira de Climatério (SOBRAC) – São Paulo: Leitura Médica, 2014.

PARDINI Dolores. **Terapia de reposição hormonal na menopausa.** *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58/2; <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003044>

DUPONT WD, Page DL. **Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer.** *Arch Intern Med*. 1991;151(1):67-72. 2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288(3):321-33. 3.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER: **Ministério da Saúde. Monitoramento das Ações de Controle dos Cânceres do Colo do Útero e de Mama.** Informativo Detecção Precoce, INCA, Boletim ano 3, n.1, agosto/dezembro, 2012.

LIPPI, V., SILVA, T., SACCO, A., VENYS, G., LIMA, M., CIANTELLI, G., RIBEIRO, A.. Correlação radiológica e histológica utilizando o sistema BI-RADS: valor preditivo positivo das categorias 3, 4 e 5. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba. ISSN eletrônico 1984-4840**, Local de publicação (editar no plugin de tradução o arquivo da citação ABNT), 16, abr. 2014. Disponível em: <http://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/12685>. Acesso em: 23 Jul. 2016

The North American Menopause Society NAMS - Guia da Menopausa 7<sup>o</sup>ed; 2013 - **Ajudando a mulher climatérica a tomar decisões informadas sobre a sua saúde;** Traduzido pela SOBRAC – Associação Brasileira de Climatério. ISBN 978-0-9701251-4-9. - [http://sobrac.org.br/media/files/publicacoes/00001261\\_a12361\\_leigos\\_rev2mcowfinal.pdf](http://sobrac.org.br/media/files/publicacoes/00001261_a12361_leigos_rev2mcowfinal.pdf)



PARDINI Dolores. **Terapia de reposição hormonal na menopausa.** Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58/2; <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003044>

RITTE R, Lukanova A, Berrino F, Dossus L, Tjønneland A, Olsen A, et al. **Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study.** Breast Cancer Res 2012;14:R76

SPRITZER, Poli Mara; WENDER, Maria Celeste Osório. **Terapia hormonal na menopausa: quando não usar.** Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo , v. 51, n. 7, p. 1058-1063, Oct. 2007 Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S000427302007000700006&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302007000700006&lng=en&nrm=iso)>. Access on 07 May 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302007000700006>.

TRENCH, Belkis; SANTOS, Claudete Gomes dos. **Menopausa ou Menopausas?!** Saude soc., São Paulo , v. 14, n. 1, p. 91-100, Apr. 2005 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S010412902005000100010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010412902005000100010&lng=en&nrm=iso)>. access on 05 May 2015. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-12902005000100010>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **World Cancer Report.** Lyon: IARC Press, 2008.