



**A RELAÇÃO ENTRE O USO DE ANTICONCEPCIONAIS E O
DESENVOLVIMENTO DO CÂNCER DE MAMA**

**THE RELATIONSHIP BETWEEN THE USE OF CONTRACEPTIVES AND
THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER**

Vitor Soares Machado de ANDRADE
Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)
E-mail: vitor.machado@mail.uft.edu.br
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4222-454X>

Micaelle Chagas MORAIS
Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)
E-mail: micaelle.chagas@mail.uft.edu.br
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0962-4376>

Cláudia Denise Mendanha MANGUEIRA
Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)
E-mail: claudiadenise21@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2544-9325>

Silvestre Julio Souza da SILVEIRA
Universidade Federal do Norte do Tocantins (UFNT)
E-mail: silvestre@mail.uft.edu.br
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0212-1135>

RESUMO

Embora o uso de anticoncepcionais pareça inofensivo por sua ampla utilização, foi notado um possível aumento no risco de desenvolvimento de câncer pelas usuárias desse medicamento. Dessa forma, foi necessária a composição dessa revisão sistemática com o fito de esclarecer se, atualmente, existe, de fato, uma relação entre o uso de contraceptivos orais e um aumento no risco de câncer de mama. Os artigos selecionados para esta revisão afirmam, no geral, que os anticoncepcionais podem elevar as chances de se desenvolver o carcinoma mamário, entretanto, ponderam com o argumento de que se é necessário mais estudos para que isso se confirme firmemente. Pôde notar-se, em linhas gerais, a veracidade na tese de que os anticoncepcionais podem induzir o risco de câncer de mama na mulher. Os estudos mostram que esse risco, apesar de ser estatisticamente significativo, é equivalente ao

risco de alguém que ingere bebidas alcoólicas ou é obesa. Portanto, deve-se considerar o uso de anticoncepcionais como mais um fator de risco e não como um “vilão” do câncer, até mesmo porque ele pode colaborar com o tratamento de inúmeras doenças, como a síndrome dos ovários policísticos (SOP) e o câncer de ovário.

Palavras-chave: Câncer de mama. Anticoncepcionais.

ABSTRACT

Although the use of contraceptives seems harmless due to their wide use, a possible increase in the risk of cancer development by users of this drug has been noted. Thus, the composition of this systematic review was necessary in order to clarify whether, at present, there is in fact a relationship between the use of oral contraceptives and an increased risk of breast cancer. The articles selected for this review generally state that contraceptives can increase the chances of developing breast carcinoma, however, they ponder with the argument that more studies are needed to firmly confirm this. The truthfulness of the thesis that contraceptives can induce the risk of breast cancer in women was generally noted. Studies show that this risk, although statistically significant, is equivalent to the risk of someone who ingests alcoholic beverages or is obese. Therefore, one should consider the use of contraceptives as another risk factor and not as a "villain" of cancer, even because it can collaborate with the treatment of numerous diseases, such as polycystic ovarian syndrome (SOP) and ovarian cancer.

Keywords: Breast cancer. Contraceptives.

INTRODUÇÃO

De acordo com os dados de 2018 da *Globo Cancer Observatory* (GLOBOCAN), o câncer de mama é o câncer mais frequente entre as mulheres de todo o mundo, representando cerca de 24,2% de todos os tipos de cânceres, com um número estimado de 2.088.849 novos casos em 2018. Além disso, o carcinoma mamário também é o tipo de câncer que mais mata mulheres no mundo, representando cerca de 15% das mortes por câncer em mulheres no ano de 2018.

A princípio, é interessante fundamentar esta revisão com conhecimentos teóricos básicos sobre a fisiopatologia do câncer de mama e a ação dos anticoncepcionais, para que se possa obter, de fato, um entendimento claro da discussão deste estudo. As glândulas mamárias, ou mamas, presentes na classe Mamanolia dos mamíferos, são compostas por estroma e epitélio especializado e têm um potencial de desenvolvimento de tumores benignos e malignos (ROBBINS E COTRAN, 2010, pág. 2905). Os tumores se classificam de acordo com a origem embrionária das células em que eles se originam. Denomina-se carcinoma quando surgem de tecidos endodérmicos ou ectodérmicos, e sarcoma quando surgem de tecidos mesodérmicos. Na análise morfológica, eles não costumam diferenciar-se de maneira exorbitante, mas, essa diferença existente é notada ao analisar as proteínas existentes em cada tipo. Os carcinomas são os mais comuns e abrigam todos os subtipos de câncer de tecido epitelial, a exemplo do câncer de mama, do qual trata essa revisão (Fisiopatologia da Doença, págs 81 e 82).

O câncer é formado por um ou mais tumores malignos, os quais se diferenciam dos benignos no âmbito de desenvolvimento, isto é, o tumor maligno é diagnosticado quando já se há angiogênese em formação, fato que contribui para uma maior proliferação das células tumorais não somente no próprio tumor, mas, também, para outras regiões, processo denominado metástase. É importante entender que a ausência de proteínas responsáveis pela união celular é um potencializador desse processo. O tumor maligno pode surgir, dentre diversas formas, a partir, por exemplo, de falhas genéticas que influenciam direta ou indiretamente (Falha nos genes supressores tumorais. Essa falha pode influenciar na produção ou ação de proteínas, como, por exemplo, a p53, que executam o papel de “fiscalizadoras” do processo de replicação da célula e induzem a célula à apoptose, com intuito de evitar que aquela célula prossiga com a replicação, caso haja erros no material genético) no aparecimento e desenvolvimento do câncer, de anomalias nos fatores de crescimento (Formam, normalmente, uma gama de sinais na célula, os quais são responsáveis por desencadear as funções específicas de cada hormônio, como a mitogênese e as mudanças na regulação do ciclo celular. Toda essa sinalização induz a formação de fatores de crescimento pelas próprias células que, por meio de uma ação, seja ela parácrina ou endócrina, alcançará os receptores tirosinocinase do fator de crescimento

(TKR)), como, por exemplo, concentração alterada, superexpressão deles ou na mutação dos receptores destes fatores, bem como de receptores nucleares de hormônios, visto que há comprovação de que o estrogênio, sobretudo, tem o potencial de desencadear uma proliferação celular maligna (é válido salientar que cerca da metade dos carcinomas mamários depende do estrogênio para que se desenvolvam, sendo estes carcinomas, assim, denominados positivos para o receptor de estrogênio (RE+)). (MCPHEE e GANONG, 2007).

No que tange a essa discussão sobre o estrogênio, pode-se dissertar que, em sua normalidade, ele, ao entrar no núcleo da célula e se ligar aos seus receptores ER α ou ER β (o ER permanece inativado no núcleo e ligado à proteína 90 de choque térmico (HSP90) até a entrada do estrogênio), promove a dissociação entre o complexo estrogênio-receptor e a HSP90, assim como a ligação desse complexo ao DNA, local no qual existem várias sequências de genes que agem como produto de resposta ao hormônio. Levando isso em consideração, o carcinoma mamário pode surgir a partir de duas situações distintas: pela alta concentração de hormônio (uma vez que haveria uma sobrecarga no processo de replicação celular, em razão da quantidade de receptores ER ocupados. Este fato poderá aumentar a probabilidade de erros do novo material genético, devido à maior chance de haver erros no novo DNA, e desencadear, por sua vez, uma proliferação celular maligna) ou pela ideia de que o estrogênio é transformado em semiquinonas ou quinonas, substâncias que podem agir de forma maléfica sobre o DNA (BRUNTON et al, 2012, pág. 1171; YUE et al, 2003).

Além disso, torna-se primordial destacar que o câncer de mama não é apenas uma doença, mas sim um conjunto, havendo, portanto, quatro formas conhecidas, atualmente, dessa patologia: “Luminal A” e “Luminal B”, que recebem esse nome por terem suas células parecidas com as células normais da mama que ficam em contato com o lúmen (são considerados os de melhor prognóstico e se diferenciam pela velocidade de proliferação celular, sendo, a título de curiosidade, o “Luminal A” o de melhor prognóstico, em detrimento de sua baixa velocidade de multiplicação). O tipo Luminal A é ER + e/ou positivo para o receptor de progesterona (PR +), ou seja, responde a estímulos hormonais, o que facilita o tratamento, visto que uma intervenção na disponibilidade do hormônio ou no seu receptor já configura uma melhora clínica ao doente. Deve-se lembrar também que esse subtipo não apresenta

alteração no HER2. Já o Luminal B, apesar de apresentar maior potencial de resposta aos hormônios estrogênio e/ou progesterona, não a faz de maneira intensa e, em certas ocasiões, ainda pode demonstrar alguma alteração no HER2; assim como “Superexpressão de HER2” e “Triplo-negativo” (os quais são considerados, por sua vez, os de pior prognóstico, devido à alta complexidade e dificuldade de intervenção) (CIRQUEIRA et al, 2011).

No que se refere aos anticoncepcionais, é digno de se evidenciar que os contraceptivos orais combinados são o subtipo mais utilizado, hodiernamente, pela mulher, os quais possuem, por sua vez, três tipos (monofásicos, bifásicos e trifásicos) que se diferem pela quantidade hormonal. O seu mecanismo ocorre, de forma suscita, com a liberação de uma alta concentração de hormônios, fato o qual desencadeará um feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-ovário em sua fase inicial, fazendo, dessa forma, com que se reduza a quantidade de hormônios luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) liberados na mulher. Assim, não haverá o pico de LH que normalmente se dá em torno do 14º dia do ciclo menstrual e é responsável pela ovulação. Além disso, a falta de FSH também irá interferir no desenvolvimento e maturação do folículo, o que impede que ele seja preparado para a sua saída do ovário e uma possível fertilização. (BRUNTON et al, 2012).

Sabendo da disseminação do uso de contraceptivos orais (CO), 21 cientistas se reuniram em 2005 para estudar a chance do desenvolvimento de carcinomas por mulheres usuárias de anticoncepcionais combinados (compostos por estrogênio e progestogênio), pois era observado um risco ligeiramente maior de desenvolver-se esse tipo de câncer (COGLIANO et al, 2005).

Nos últimos anos, a ideia de existência dessa associação entre anticoncepcionais e câncer de mama tem perdido força, pois a quantidade de hormônio existente nessas pílulas tem sido cada vez menor, além da alteração de sua concentração no decorrer dos dias do ciclo (ONCOGUIA, 2018). No entanto, é importante ressaltar o grau polêmico dessa associação entre anticoncepção hormonal e câncer de mama. Dessa maneira, após notar-se as divergências literárias quanto ao tema, foi observada a necessidade dessa revisão sistemática de literatura com o objetivo de esclarecer se, atualmente, existe uma provável relação entre o uso de contraceptivos orais e o aumento no risco de câncer de mama.

METODOLOGIA

Este estudo possui uma composição norteada pela linha de raciocínio de uma revisão sistemática, a qual tem como fundamento maior elucidar tanto as concordâncias contextuais quanto as peculiaridades e particularidades de determinadas áreas do conhecimento científico, o qual tem como pilar os estudos específicos que possuem coesão e coerência sobre estas. Além do dever de sintetizar e elaborar a sua temática coerente e objetiva, essa revisão/ investigação tem como sub-objetivo identificar, selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis sobre esta temática mencionada (GALVÃO e PEREIRA, 2014).

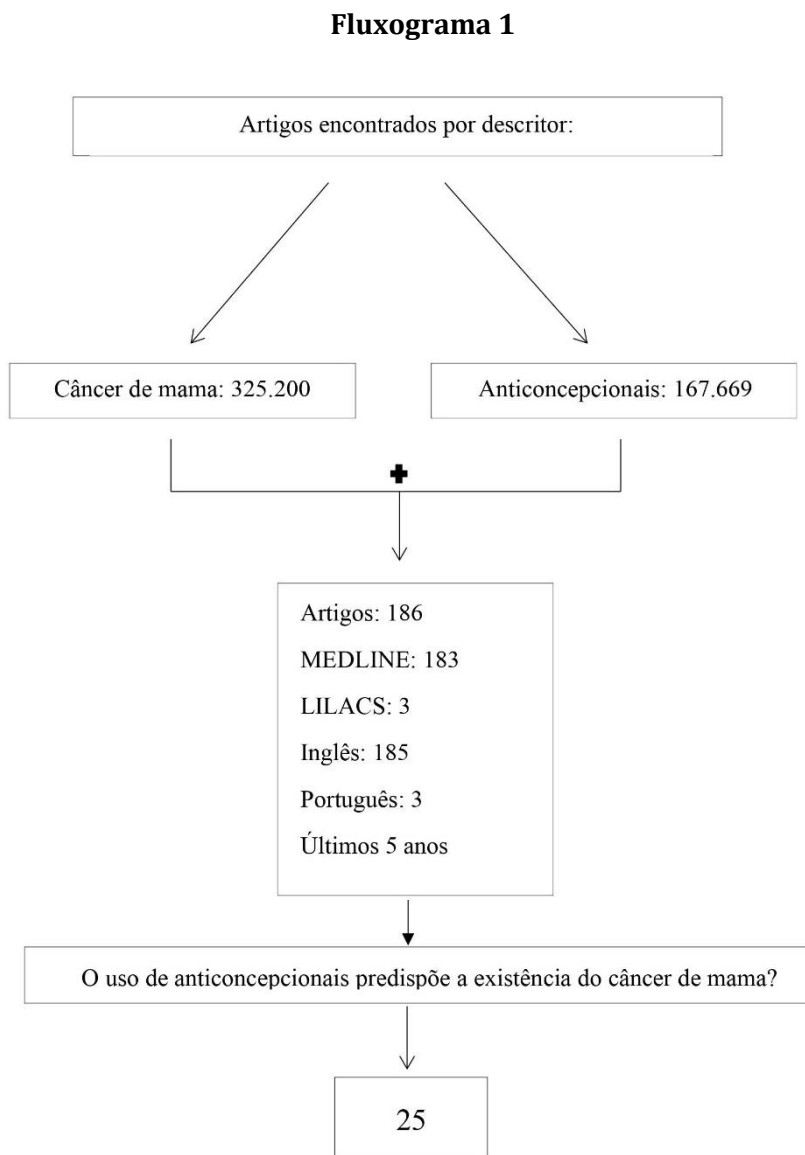
A elaboração desta revisão sistemática foi paramentada nas seguintes etapas estratégicas: identificação do problema, pesquisa de literaturas nas bases de dados, análise das informações e realização da revisão de literatura. À vista disso, a questão norteadora desenvolvida para o desenvolvimento deste estudo foi: O uso de anticoncepcionais predispõe a existência do câncer de mama?

Em primeiro plano, definiu-se os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para a definição dos artigos de maior potencial para o desenvolvimento desta revisão: “Câncer de mama” e “anticoncepcionais”. Feito isso, o passo seguinte foi buscar os artigos, de forma isolada e individual, que atendessem aos descritores definidos na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para que esse processo fosse efetivado, escolheu-se delimitar esta busca no âmbito das seguintes bases de dados da própria BVS: Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MedLine), Literatura Latino Americana (LILACS).

Os critérios estabelecidos para inclusão de estudos foram: artigos que estivessem disponíveis na íntegra, publicados entre os anos 2015 e 2020, nos idiomas inglês e português e que atendessem à temática central e à questão norteadora desta revisão. Foram excluídos da pesquisa os trabalhos que não responderam ao questionamento norteador, assim como aqueles que não estivessem disponíveis na íntegra, no entanto, além de ter sido usado uma pequena parcela de artigos tangentes à linha metodológica para a seleção dos artigos, isto é, que não estavam presentes na base de dados selecionada e filtrada, foram usados determinados filtros contextuais, como: “neoplasias da mama”, “anticoncepcionais orais”, “detecção precoce de câncer”,

“anticoncepção e anticoncepcionais orais hormonais”; com o fito de se abordar de forma mais objetiva e precisa a temática desta revisão. Os filtros mencionados anteriormente foram utilizados e aplicados concomitantemente ao processo de agrupamento dos descritores selecionados, por meio da utilização do operador booleano “and”, objetivando uma maior especificidade ao tema proposto para a revisão.

Para compreensão da seleção primária dos artigos, os dados foram dispostos em fluxograma, como evidenciado no Fluxograma 1:



Fonte: Autor, 2020.

RESULTADOS

Considerando toda base abordada nesta revisão sistemática para que se possa fundamentar os achados relacionados aos anticoncepcionais e ao câncer de mama, foi preciso selecionar 25 artigos científicos presentes na Biblioteca Virtual da Saúde que contemplassem o cenário dessa temática. A princípio, antes que se possa, de fato, abordar uma perspectiva mais objetiva sobre os achados, é importante salientar que, entre esses, houve argumentos discordantes e concordantes entre si, como, por exemplo, dados numéricos quantitativos, fato que é compreensível, em detrimento da diferença quantitativa e qualitativa dos estudos e das pesquisas realizadas para que se chegasse a uma conclusão coesa.

Dessa forma, no que tange à pergunta: “Os anticoncepcionais tem o potencial de desenvolver o câncer de mama na mulher?”, foi percebida, de forma geral, uma constatação de que 100% dos artigos, isto é, todos os 25 selecionados citam sim uma possibilidade relacionada à influência dos contraceptivos sobre a patologia mencionada. No entanto, foi notada uma falta de evidências mais concretas sobre tal constatação, em razão de diversos fatores, como: diferentes populações estudadas (australianas, britânicas, jordanianas, japonesas, entres outras nacionalidades), podendo haver diferenças genéticas ou comportamentais em cada uma dessas populações; ausência de pesquisas e estudos randomizados mais precisos e mais elaborados. Portanto, tais artigos afirmam que os anticoncepcionais podem elevar as chances de se desenvolver o câncer de mama, no entanto, ponderam com o argumento de que se é necessário mais estudos para que isso se confirme firmemente e para outras constatações encontradas nesses estudos realizados, as quais serão abordadas no decorrer deste estudo.

Os 25 artigos escolhidos, a partir da BVS, foram dispostos na Tabela 1 para que haja uma melhor visualização deles, explicitando seu autor, título, objetivo e periódico encontrado.

Tabela 1

Autor/ Ano	Título	Objetivo	Periódico
CHOLLET-HINTON et al/ 2017	<i>Biology and etiology of young-onset breast cancers among premenopausal African American women: results from the AMBER Consortium</i>	As mulheres afro-americanas (AA) têm maior incidência de câncer de mama agressivo e de início jovem (<40 anos). A doença de início jovem e mais velho pode ter biológicas e etiologias tumorais distintas; no entanto, estudos que investigam diferenças de idade entre mulheres com AA têm sido raros e geralmente pouco potentes.	<i>Cancer epidemiology, biomarkers and prevention</i>
MARSDEN / 2017	<i>Hormonal contraception and breast cancer, what more do we need to know?.</i>	Falar sobre o risco com a prescrição simultânea de terapia de reposição hormonal em mulheres que apresentam sintomas climatéricos que ainda estão menstruadas.	<i>Post reproductive health (Online)</i>
MAKAMA et al/ 2017	<i>An association study of established breast cancer reproductive and lifestyle risk factors with tumour subtype defined by the prognostic 70-gene expression signature</i>	Investigamos a associação entre fatores de risco estabelecidos para câncer de mama e a assinatura de prognóstico de 70 genes em pacientes com câncer de mama.	<i>European journal of cancer (1990)</i>
IVERSEN et al/ 2017	<i>Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives : the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study.</i>	Responder questões importantes sobre a segurança desses contraceptivos (1) Por quanto tempo os benefícios do câncer endometrial, ovariano e colorretal persistem? (2) O uso de contraceptivos orais combinados durante os anos reprodutivos produz novos riscos de câncer mais tarde na vida? (3) Qual é o equilíbrio geral do câncer entre os usuários anteriores quando eles entram nas fases posteriores de suas vidas?	<i>American journal of obstetrics and gynecology</i>

SAMSON et al/ 2017	<i>Types of oral contraceptives and breast cancer survival among women enrolled in Medicaid: a competing-risk model.</i>	O objetivo desta investigação é examinar possíveis associações entre diferentes tipos de contraceptivos orais e mortalidade por câncer de mama na população do Carolina do Sul Medicaid entre diferentes grupos raciais / étnicos.	Maturitas
SIMONSSON et al/ 2017	<i>The prognostic impact of COX-2 expression in breast cancer depends on oral contraceptive history, preoperative NSAID use, and tumor size.</i>	O objetivo deste estudo foi avaliar a significância prognóstica da expressão do tumor COX-2 de acordo com o tratamento adjuvante, e as possíveis modificações de efeito do uso de drogas anti-inflamatórias não esteróides (AINE) e outros fatores tumorais e de estilo de vida.	<i>International journal of cancer</i>
TOSS et al, 2017	<i>The impact of reproductive life on breast cancer risk in women with family history or BRCA mutation.</i>	Avaliamos as características da vida reprodutiva em 2522 mulheres com risco aumentado de câncer de mama genético ou familiar no nosso Centro de Câncer Familiar.	<i>Oncotarget</i>
ABBASI/2016.	O Estudo de Saúde das Enfermeiras tem novo objetivo sobre o câncer de mama, quando se inicia a década cinco.	Analisar as possíveis consequências a longo prazo dos contraceptivos orais	JAMA
SLAOUI/2016	Resultados do câncer de mama em mulheres jovens marroquinas correlacionadas a	O prognóstico e o resultado do câncer de mama em pacientes jovens são amplamente estudados, mas ainda não há consenso disponível.	PLoS ONE (Online)

	características clínico-patológicas, fatores de risco e tratamento: um estudo comparativo de 716 casos em uma única instituição.		
TAIRA et al/ 2016	<i>The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guidelines for epidemiology and prevention of breast cancer, 2015 edition.</i>	Prevenção e avaliação de risco dos contraceptivos.	<i>Breast cancer (Tokyo. 1994)</i>
PARK et al/ 2016	<i>Population attributable risks of modifiable reproductive factors for breast and ovarian cancers in Korea.</i>	Estimar os riscos atribuíveis à população (RAPs) de ocorrência de câncer de mama e ovário com base nos riscos relativos (RRs) de fatores reprodutivos modificáveis e na prevalência de exposição específica da população	BMC cancer
SOINI et al/ 2016	<i>Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study.</i>	Neste estudo, objetivamos testar a hipótese de que o risco de câncer de mama lobular é elevado entre as usuárias de GNL-IUS.	Acta oncologica (Stockholm)
HEIKKINEN et al/ 2016	<i>Use of exogenous hormones and the risk of breast cancer: results from self-reported survey data with validity assessment.</i>	O objetivo principal foi estimar a associação entre o uso de hormônios exógenos e o risco de câncer de mama (BC) em uma grande pesquisa populacional e avaliar a representatividade e a validade geral dos dados.	<i>Cancer causes and control</i>
JORDAN et al/ 2015	<i>Cancers in Australia in</i>	Estimar a proporção e o número de cânceres ocorridos na Austrália em	Australian and New

	<i>2010 attributable to and prevented by the use of combined oral contraceptives</i>	2010 atribuíveis ao uso combinado de pílula anticoncepcional oral (OCP).	Zealand journal of public health
ARLEO et al/ 2015	<i>Breast cancer in women in their thirties (2007-2013): A retrospective review.</i>	Revisar retrospectivamente os registros de mulheres diagnosticadas com câncer de mama com menos de 40 anos de idade quanto a fatores de risco potencialmente alteráveis versus inalteráveis em suas instituições.	<i>Breast diseases</i>
HUZELL et al/ 2015	<i>History of oral contraceptive use in breast cancer patients: impact on prognosis and endocrine treatment response.</i>	O objetivo foi estudar o uso de contraceptivos orais (CO) em relação a eventos de câncer de mama e resposta ao tratamento endócrino em uma coorte prospectiva de base populacional, porque não está claro se o histórico de uso de CO afeta o prognóstico em pacientes com câncer de mama.	<i>Breast cancer research and treatment</i>
BASSUK e MANSON, 2015	<i>Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes.</i>	Resumir os riscos relativos (RRs) e riscos atribuíveis (ARs) dos principais resultados de saúde associados ao uso de contraceptivos orais combinados (OCs) e terapia hormonal na menopausa (TH).	<i>Annals of epidemiology</i>
BORGES e TORRESA N, 2018	<i>Breast cancer and hormonal contraception: Should we rethink our concepts?.</i>	Ilustrar o cenário dos contraceptivos orais no mundo e quais são os seus efeitos.	Rev Assoc Med Bras (1992)
FRANCESCHINI et al, 2020	<i>Oral contraceptives and breast cancer risk: an overestimated risk?.</i>	Analisar a probabilidade dos riscos dos contraceptivos orais causarem o câncer de mama.	<i>Critical reviews in oncology/hematology</i>

NUR et al, 2019	<i>A prospective investigation of oral contraceptive use and breast cancer mortality: findings from the Swedish women's lifestyle and health cohort.</i>	Avaliar o impacto a longo prazo do uso de CO na mortalidade por todas as causas e por câncer.	BMC cancer
BARDAWE EL et al/ 2019	<i>Oral contraceptive and breast cancer: do benefits outweigh the risks? A case – control study from Jordan.</i>	Explorar qualquer possível correlação entre o contemporâneo e a duração do uso de COs entre mulheres jordanianas e o risco de câncer de mama.	<i>BMC women's health</i>
BRINTON et al/ 2018	<i>Breast cancer risk among women under 55 years of age by joint effects of usage of oral contraceptives and hormone replacement therapy.</i>	Para avaliar os efeitos no risco de câncer de mama de exposição a contraceptivos orais e hormônios da menopausa, uma exposição cada vez mais comum.	<i>Menopause</i>
NELSON, 2018	<i>Birth control and breast cancer: an unclear connection.</i>	Analisar efeitos potenciais da contracepção baseada em hormônios no câncer de mama e a análise de benefício-risco envolvida na decisão de usar ou não a contracepção baseada em hormônios.	<i>Cancer cytopathology</i>
AL-AJMI et al/ 2018	<i>Risk of breast cancer in the UK biobank female cohort and its relationship to anthropometric and reproductive factors.</i>	Este estudo explora a contribuição de fatores antropométricos e reprodutivos em mulheres do Reino Unido que desenvolvem BC em uma grande coorte longitudinal.	PLoS ONE (Online)
DORCHAK et al/ 2018	<i>The Impact of Hormonal Contraceptives on Breast</i>	Avaliar associações entre o uso de contraceptivos hormonais e a patologia do câncer de mama,	<i>Hormones & cancer (Internet)</i>

	<i>Cancer Pathology.</i>	incluindo patologias benignas da mama.	
--	--------------------------	--	--

Fonte: Autor, 2020.

DISCUSSÃO

Relação Entre os Anticoncepcionais e o Câncer de Mama

Dentre os estudos mencionados, depreendeu-se que, entre os anticoncepcionais orais mais utilizados, os contraceptivos orais combinados (COC) são os medicamentos que obtêm o maior potencial de desenvolvimento do câncer de mama. Um estudo explica tal fato a partir da teoria do estrogênio e da progestina no desenvolvimento do câncer de mama, a qual afirma que a combinação desses hormônios induz a proliferação celular quando comparada com a ação somente do estrogênio. Um estudo realizado por 20 agentes farmacêuticos da Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) pôde evidenciar que os COCs podem causar, além do câncer de mama, câncer de fígado e de colo uterino. Ademais, outros estudos relacionam também o aumento do câncer cervical aos COCs (JORDAN et al, 2015; IVERSEN et al, 2017; NUR et al 2019).

É sabido, também, que o uso prolongado de COCs por mais de cinco anos é um forte potencializador do desenvolvimento do câncer de mama. No entanto, dentre esses artigos abordados, há um que discorde de tal fato, afirmando que não há relação entre esses dois fatores mencionados (CHOLLET-HINTON et al, 2017; BORGES e TORRESAN, 2018; NELSON, 2018).

No que diz respeito aos dados quantitativos relacionados à probabilidade dos COCs aumentarem a incidência de câncer de mama, foi entendido, na maioria dos estudos, que essa probabilidade se encontra entre 0,7 e 4%, sendo considerado, portanto, um risco não significativo. Outro estudo afirma que o risco de câncer de mama pode aumentar 1,31 vez com o uso de COC. Um estudo realizado pela “*New England Journal of A ‘Medicina’*” abrange esses dados afirmando que o risco de câncer de mama aumentou de 1,09 vez, com 1 ano de uso de COC, para 1,38 vez, com mais de 10 anos de uso de COC. Após cinco anos de uso de COCs, esse risco se estabiliza. É importante mencionar dados mais diferenciados relacionados a essa temática, ou seja, houve dois artigos que citaram o aumento de 3 vezes e de 20% (neste estudo, acompanhou-se pacientes durante 11 anos) na probabilidade de desenvolver-se o

câncer de mama, respectivamente. Vale salientar que esses riscos estão dentro da faixa etária jovem e adulta, com pacientes com menos de 50 anos de idade (IVERSEN et al, 2017; SAMSON et al, 2017; PARK et al, 2016; JORDAN et al, 2015; HUZELL et al, 2015; FRANCESCHINI et al, 2020; NELSON, 2018).

Ademais, é importante constatar que alguns destes estudos concluíram que o cessamento do uso contínuo de contraceptivos orais combinados pode excluir ou atenuar os riscos aumentados por estes. E é este fato em um estudo realizado que faz com que haja dúvidas em relação à influência dos contraceptivos orais combinados na gênese do carcinoma mamário. Já outro artigo afirma que o fato do COC poder aumentar o risco de câncer de mama e o seu cessamento poder diminuir esse risco pode estar relacionado à hipótese de que as progestinas podem atuar como promotoras do crescimento do câncer de mama, por estarem ligadas, possivelmente, ao aumento do crescimento de pequenas lesões precursoras de câncer (BORGES e TORRESAN, 2018; SOINI et al, 2016).

Embora exista essa porcentagem de risco de câncer de mama com o uso de contraceptivos orais combinados, pode-se afirmar que tais números são ínfimos e podem ser comparados à probabilidade de outras ações no desenvolvimento dessa patologia, como o consumo de álcool – aproximadamente duas taças de vinho por dia – , baixa frequência de atividades físicas, obesidade, entre outros (FRANCESCHINI et al, 2020).

Algumas pesquisas consideraram uma peculiaridade na relação entre os COCs e o câncer de mama. Levando isso em consideração, fizeram então uma retrospectiva aos anos 60 e 70, época de implementação dos anticoncepcionais no mundo, e ratificou-se que, nessa época, o risco de contraceptivos orais combinados que causam tal patologia era significativamente maior, uma vez que os COCs não eram suficientemente elaborados quando comparados aos de hoje, havendo uma maior quantidade de estrogênio nesses medicamentos. Esse fato está relacionado ao aumento na incidência do câncer de mama, visto que essa patologia é causada, dentre muitos fatores, pelo aumento exacerbado de estrogênio no corpo da mulher (TOSS et al, 2017; SAMSON et al, 2017).

Com relação aos fatores de risco, pode haver também uma correlação entre os COCs e outros fatores para o desenvolvimento do câncer de mama. Isto é, além da

obesidade, do álcool e da baixa frequência de atividades físicas, como já mencionado, a terapia de reposição hormonal, a baixa paridade, a idade materna tardia, a idade da mulher e o tabagismo são outros precursores que podem potencializar, junto ao COC, o desenvolvimento do carcinoma mamário. Constatou-se, também, a partir das evidências de um estudo, que mulheres Afro-Americanas estão mais propensas ao desenvolvimento do câncer de mama, tendo os COCs apenas como um potencializador desse (MAKAMA et al, 2017; CHOLLET-HINTON et al, 2017; IVERSEN et al, 2017; HEIKKINEN et al, 2016).

No que se refere à mortalidade do câncer de mama, foi mencionado por Samson et al que, além de precursor do desenvolvimento desse carcinoma, os contraceptivos orais combinados podem aumentar em 1,91 a 3,02 vezes o risco de morte por esse câncer (SAMSON et al, 2017).

Outro assunto muito abordado dentro dos artigos selecionados para essa revisão sistemática foi a forma de se evitar ou atenuar esses riscos de câncer de mama. O meio mais citado e mais eficiente foi a alta paridade, uma vez que a gravidez estimula a diferenciação das células mamárias, fazendo, portanto, com que elas se tornem cada vez menos sensíveis aos efeitos hormonais (MAKAMA et al, 2017; BASSUK e MANSON, 2015).

Embora os contraceptivos orais combinados tenham sido relacionados ao desenvolvimento e à mortalidade do câncer de mama entre as mulheres usuárias deles, é primordial que sejam ressaltados os seus benefícios à mulher para que eles não sejam totalmente “demonizados” pela sociedade. O uso de COCs é associado, a partir de estudos constatados nos artigos selecionados, à diminuição dos riscos de se desenvolver câncer de ovário (podendo ocorrer por efeitos hormonais diretos, como por exemplo: redução nas gonadotrofinas e nos andrógenos; efeitos apoptóticos de progestágenos sintéticos potentes; supressão dos efeitos físicos da ovulação; redução da exposição do epitélio das trompas do ovário a fatores inflamatórios ou hormonais, fato que pode desencadear uma neoplasia) e de endométrio (o estrogênio tem a capacidade de induzir a proliferação do endométrio, porém, ele somente desencadeará esse processo na ausência do progestagênio, pois este, por sua vez, tem a capacidade de diferenciar as células endometriais, afim de que elas cessem a sua proliferação e os riscos de uma neoplasia sejam atenuados), podendo diminuir em um terço esses riscos.

Os usuários de COCs podem estar protegidos, também, do câncer colorretal, podendo diminuir em um quinto o risco desse câncer, bem como da dismenorreia, da menorragia, de irregularidades do ciclo menstrual, de anemia por deficiência de ferro, da gravidez ectópica, de doença inflamatória pélvica, de cistos ovarianos, entre outros (MARSDEN, 2017; IVERSEN et al, 2017; JORDAN et al, 2015; BORGES e TORRESAN, 2018).

Por fim, como já foram mencionados os riscos e benefícios dos contraceptivos orais combinados, vale destacar a existência de três artigos dentre os selecionados que discutem tais fatores concomitantemente com fins comparativos. A conclusão desses artigos pode ser resumida na argumentação de que o COC pode causar o câncer de mama e outras patologias já mencionadas anteriormente, no entanto, os seus benefícios, também mencionados anteriormente, prevalecem sobre os seus malefícios, tornando-se mais viável correr um possível risco de se desenvolver o câncer de mama -risco ínfimo- ao invés de correr risco da gravidez indesejada, do desenvolvimento de outros tipos de patologias, como o câncer de ovário, de endométrio, entre outras (MARSDEN, 2017; JORDAN et al, 2015; BORGES e TORRESAN, 2018).

CONCLUSÃO

De acordo com a pesquisa realizada, foi possível notar um maior potencial carcinogênico não apenas mamário, mas também do fígado e do colo uterino, nos COC. Além disso, nota-se a discordância obtida entre as literaturas no que diz respeito à influência do tempo de uso do CO no risco de câncer, sendo mais fortes os argumentos que são a favor dessa relação. A literatura também aponta que mulheres que abandonam o uso do CO por 10 anos passa a ter o mesmo risco de desenvolver câncer de mama que uma mulher que nunca chegou a utilizá-lo.

A influência do uso de contraceptivos orais no risco de desenvolver câncer de mama foi iniciada no século passado, quando a quantidade de estrogênio e progesterona era extremamente alta nas pílulas. Hoje, além de haver uma menor concentração de hormônio em cada comprimido, há também os CO bifásicos e trifásicos, que possuem diferentes concentrações hormonais nas pílulas. Essa realidade, além de poder trazer a possibilidade de uma menor ingestão de hormônio

exógeno, também se assemelha, em partes, à fisiologia feminina, que altera a quantidade de hormônios produzidos pelas glândulas com o passar dos dias.

Pôde notar-se, em linhas gerais, a veracidade na possibilidade de haver uma relação entre contraceptivos orais e o maior risco de câncer de mama. No entanto, esse risco, apesar de ser estatisticamente significativo, é equivalente ao risco de alguém que ingere bebidas alcoólicas ou é obesa. Dessa forma, deve-se considerar o uso de anticoncepcionais como mais um fator de risco e não como um “vilão” do câncer, até mesmo porque ele pode colaborar com o tratamento de inúmeras doenças, como a síndrome dos ovários policísticos (SOP). Assim, antes de começar a utilizá-lo, é importante que seja analisado se a paciente é portadora dos demais fatores de risco para o câncer, pois, se for essa a realidade, a adição de mais um desses fatores (como é o caso do CO) poderia impactar a vida da mulher e o desenvolvimento de um tumor. Mas se a paciente se encontra em um estado de saúde extremamente favorável, o uso desse método contraceptivo pode ser até mesmo algo benéfico para a mulher quando se considera seu risco-benefício.

Considerando os argumentos supracitados, torna-se importante, portanto, a princípio, que a mulher sempre procure o acompanhamento de um especialista para que ela seja orientada da melhor forma, visando o seu bem-estar futuro. A priori, o uso de COC não deve ser finalizado até que esse especialista a oriente para isso. No entanto, existem métodos contraceptivos não hormonais que possuem uma eficácia significativa quando comparados aos hormonais, podendo haver um remanejamento da mulher para essa alternativa, caso ela opte por abandonar os contraceptivos orais combinados.

REFERÊNCIAS

ABBASI, Jennifer. O Estudo de Saúde das Enfermeiras tem novo objetivo sobre o câncer de mama, quando se inicia a década cinco. **Jama**, v. 316, n. 24, p. 2583-2585, 2016.

AL-AJMI, Kawthar et al. Risk of breast cancer in the UK biobank female cohort and its relationship to anthropometric and reproductive factors. **PloS one**, v. 13, n. 7, p. e0201097, 2018.

ARLEO, Elizabeth Kagan et al. Breast cancer in women in their thirties (2007-2013): A retrospective review. **Breast disease**, v. 35, n. 2, p. 87-93, 2015.

Bardaweel, S.K., Akour, A.A., Al-Muhaissen, S. *et al.* Oral contraceptive and breast cancer: do benefits outweigh the risks? A case – control study from Jordan. *BMC Women's Health* **19**, 72 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0770-x>.

BASSUK, Shari S.; MANSON, JoAnn E. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Annals of epidemiology*, v. 25, n. 3, p. 193-200, 2015.

BORGES, João Bosco Ramos; TORRESAN, Renato Zocchio. Breast cancer and hormonal contraception: Should we rethink our concepts?. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 64, n. 3, p. 201-203, Mar. 2018. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302018000300201&lng=en&nrm=iso>. access on 15 July 2020. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.03.201>.

BRINTON, Louise A. *et al.* Breast cancer risk among women under 55 years of age by joint effects of usage of oral contraceptives and hormone replacement therapy. *Menopause*, [s.l.], v. 25, n. 11, p. 1195-1200, nov. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/gme.0000000000001217>.

BRUNTON, L. *et al.* **Goodman e Gilman – Manual da farmacologia terapêutica**. 12. ed. McGraw-Hill Medical, 2012.

CIRQUEIRA, Magno Belém *et al.* Subtipos moleculares do câncer de mama. *Femina*, 2011.

CHOLLET-HINTON, Lynn *et al.* Biology and etiology of young-onset breast cancers among premenopausal African American women: results from the AMBER Consortium. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, v. 26, n. 12, p. 1722-1729, 2017.

COGLIANO, Vincent *et al.* Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment. *The Lancet Oncology*, [S.L.], v. 6, n. 8, p. 552-553, ago. 2005. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(05\)70273-4](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(05)70273-4).

DORCHAK, Jesse A.; MARIA, Sifat; GUARINONI, Joseph L.; DUENSING, Anette; SOMIARI, Stella; CAVANAUGH, Jane; DEYARMIN, Brenda; HU, Hai; IIDA, Joji; SHRIVER, Craig D.. The Impact of Hormonal Contraceptives on Breast Cancer Pathology. *Hormones And Cancer*, [s.l.], v. 9, n. 4, p. 240-253, 23 abr. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12672-018-0332-y>.

ESTUDO: EXISTE RELAÇÃO ENTRE ANTICONCEPCIONAL E CÂNCER DE MAMA. *Oncoguia*, 2018. Disponível em: < <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/estudo-existe-relacao-entre-anticoncepcional-e-cancer-de-mama/11576/7/> >. Acesso em: 23 de julho de 2020.

FRANCESCHINI, Gianluca *et al.* Oral contraceptives and breast cancer risk: an overestimated risk?. **Critical Reviews In Oncology/hematology**, [s.l.], v. 147, p. 102876, mar. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102876>.

HEIKKINEN, Sanna *et al.* Use of exogenous hormones and the risk of breast cancer: results from self-reported survey data with validity assessment. **Cancer causes & control**, v. 27, n. 2, p. 249-258, 2016.

HUZELL, Louise *et al.* History of oral contraceptive use in breast cancer patients: impact on prognosis and endocrine treatment response. **Breast cancer research and treatment**, v. 149, n. 2, p. 505-515, 2015.

IVERSEN, Lisa *et al.* Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 216, n. 6, p. 580. e1-580. e9, 2017.

JORDAN, Susan J. *et al.* Cancers in Australia in 2010 attributable to and prevented by the use of combined oral contraceptives. **Australian and New Zealand journal of public health**, v. 39, n. 5, p. 441-445, 2015.

MAKAMA, M. *et al.* An association study of established breast cancer reproductive and lifestyle risk factors with tumour subtype defined by the prognostic 70-gene expression signature (MammaPrint®). **European Journal of Cancer**, v. 75, p. 5-13, 2017.

MARSDEN, Jo. Hormonal contraception and breast cancer, what more do we need to know?. **Post reproductive health**, v. 23, n. 3, p. 116-127, 2017.

MCPHEE, S.J. e GANONG, W. F. **Fisiopatologia da doença: Uma introdução à medicina clínica**. 5. Ed. McGraw-Hill Medical, 2007.

NELSON, Bryn. Birth control and breast cancer: an unclear connection. **Cancer Cytopathology**, [s.l.], v. 126, n. 9, p. 751-752, set. 2018. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/cncy.22059>.

Nur, U., El Reda, D., Hashim, D. *et al.* A prospective investigation of oral contraceptive use and breast cancer mortality: findings from the Swedish women's lifestyle and health cohort. **BMC Cancer** **19**, 807 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5985-6>.

PARK, Boyoung *et al.* Population attributable risks of modifiable reproductive factors for breast and ovarian cancers in Korea. **BMC cancer**, v. 16, n. 1, p. 5, 2016.

ROBBINS e COTRAN. **Bases Patológicas das Doenças**. 8° ed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2010.

SAMSON, Marsha E. et al. Types of oral contraceptives and breast cancer survival among women enrolled in Medicaid: a competing-risk model. **Maturitas**, v. 95, p. 42-49, 2017.

SCHUNEMANN JUNIOR, Eduardo; SOUZA, Renato Teixeira; DÓRIA, Maíra Teixeira. Anticoncepção hormonal e câncer de mama. **Femina**, p. 231-235, 2011.

SIMONSSON, Maria et al. The prognostic impact of COX-2 expression in breast cancer depends on oral contraceptive history, preoperative NSAID use, and tumor size. **International journal of cancer**, v. 140, n. 1, p. 163-175, 2017.

SLAOUI, Meriem et al. Resultados do câncer de mama em mulheres jovens marroquinas correlacionadas a características clínico-patológicas, fatores de risco e tratamento: um estudo comparativo de 716 casos em uma única instituição. **PLoS One**, v. 11, n. 10, p. e0164841, 2016.

SOINI, Tuuli et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system and the risk of breast cancer: A nationwide cohort study. **Acta Oncologica**, v. 55, n. 2, p. 188-192, 2016.

TAIRA, Naruto; ARAI, Masami; IKEDA, Masahiko; IWASAKI, Motoki; OKAMURA, Hitoshi; TAKAMATSU, Kiyoshi; NOMURA, Tsunehisa; YAMAMOTO, Seiichiro; ITO, Yoshinori; MUKAI, Hirofumi. The Japanese Breast Cancer Society clinical practice guidelines for epidemiology and prevention of breast cancer, 2015 edition. **Breast Cancer**, [s.l.], v. 23, n. 3, p. 343-356, 12 fev. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12282-016-0673-8>.

TOSS, Angela et al. The impact of reproductive life on breast cancer risk in women with family history or BRCA mutation. **Oncotarget**, v. 8, n. 6, p. 9144, 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Globocan**, 2018. Estimated number of deaths in 2018, worldwide, females, all ages. Disponível em: < <https://gco.iarc.fr/today/online-analysispie>. Acesso em: 23 de julho de 2020.

YUE, W. et al. Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 86, n. 3-5, p. 477-486, 2003.