

USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

USE OF ORAL CONTRACEPTIVES AND ITS RELATIONSHIP WITH
BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

Xaiane Patricio Boeno¹, Orlando Luiz do Amaral Júnior²

¹ Acadêmico do curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI Faculdades –UCEFF/ Itapiranga, SC, Brasil.

² Docente do curso de Biomedicina - Unidade Central de Educação FAI Faculdades –UCEFF/ Itapiranga, SC, Brasil.

Autor correspondente: xboeno04@gmail.com

RESUMO

Objetivo: realizar uma revisão da literatura para descrever o papel dos contraceptivos orais e sua relação com o desenvolvimento do câncer de mama. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura que buscou estudos nas bases de dados PubMed, e Scielo. Para conduzir as buscas foram empregados termos-chave e MeSH terms, tais como "contraceptivos," "breast cancer," "Neoplasias da Mama". **Resultados:** Estudos sugerem o impacto de contraceptivos orais no tecido mamário. A probabilidade de desenvolver câncer de mama aumenta consideravelmente após o uso de contraceptivos por mais de cinco anos, com um aumento de 78% no risco de uma mulher desenvolver câncer de mama. Além disso, sugere-se um aumento do risco, especialmente em mulheres com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. **Conclusão:** Os achados desempenham um papel fundamental na avaliação do risco e benefício do uso de contraceptivos hormonais, levando em consideração o histórico de saúde individual. A conscientização sobre os fatores de risco é crucial para que as mulheres tomem decisões informadas sobre sua saúde em relação ao câncer de mama.

Palavras-chave: Câncer de mama. Contraceptivos hormonais. Neoplasias da Mama.

ABSTRACT

Objective: To conduct a literature review describing the role of oral contraceptives and their relationship with the development of breast cancer. **Methods:** This is a literature review that sought studies in the PubMed and Scielo databases. Key terms and MeSH terms such as "contraceptives," "breast cancer," and "Neoplasms, Breast" were used for the searches. **Results:** Studies suggest the impact of oral contraceptives on breast tissue. The probability of developing breast cancer increases significantly after using contraceptives for more than five years, with a 78% increase in the risk of a woman developing breast cancer. Furthermore, an elevated risk is suggested, especially in women with mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. **Conclusion:** The findings play a crucial role in assessing the risk and benefit of hormonal contraceptive use, taking into account individual health history. Awareness of risk factors is crucial for women to make informed decisions about their health in relation to breast cancer.

Keywords: Breast Cancer. Hormonal Contraceptives. Risk Factors.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de mama é uma das principais preocupações de saúde pública no Brasil e no mundo¹. Conforme os dados fornecidos pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), em relação a outros cânceres, o câncer de mama se destaca como a principal causa de morte entre mulheres na maior parte das macrorregiões brasileiras⁷. Em 2020, a taxa de mortalidade por câncer de mama, ajustada para a faixa etária da população mundial, atingiu 11,84 óbitos para cada 100.000 mulheres⁷. Regiões como o Sudeste e o Sul do Brasil

enfrentaram as maiores taxas de mortalidade, com índices de 12,64 e 12,79 óbitos para cada 100.000 mulheres, respectivamente⁷.

A relação entre o anticoncepcional hormonal e o câncer de mama tem sido objeto de debate ao longo de décadas. Introduzido na década de 1960, o contraceptivo hormonal oral representou um marco histórico na vida da mulher contemporânea e sua utilização se disseminou globalmente, sendo adotado por inúmeras mulheres ao redor do mundo⁴. Aprofundar a compreensão da relação entre contraceptivos orais e o desenvolvimento do câncer de mama representa uma necessidade premente, justificada pelo papel significativo desses métodos contraceptivos na vida reprodutiva das mulheres⁹. A contextualização desse estudo torna-se ainda mais relevante no contexto das políticas de saúde e abordagens clínicas, pois visam fornecer uma base para a formulação de estratégias preventivas³. A crescente prevalência do uso precoce de contraceptivos orais entre as mulheres reforça a necessidade de direcionar atenção ao diagnóstico precoce do câncer de mama⁹.

Considerando os fatores expostos, o objetivo deste estudo é descrever o papel dos contraceptivos orais e sua relação com desenvolvimento do câncer de mama, fornecendo assim informações fundamentadas para a prática clínica e orientações de saúde pública. O objetivo geral deste estudo é descrever o papel dos contraceptivos orais e sua relação com o desenvolvimento do câncer de mama.

Os objetivos específicos incluem a identificação de estudos que investigaram a relação entre o uso de contraceptivos orais e o câncer de mama. Além disso, busca-se examinar os mecanismos biológicos propostos que poderiam explicar uma possível conexão entre contraceptivos orais e o desenvolvimento desse tipo de câncer.

Outro objetivo específico é avaliar as possíveis influências de fatores como idade, histórico familiar, tipo de contraceptivo oral, duração de uso e dosagem na associação entre contraceptivos orais e câncer de mama. Por fim, pretende-

se comparar as conclusões dos estudos revisados, identificando tendências, incertezas e lacunas na literatura científica, assim como possíveis áreas de discordância entre os resultados. Essa abordagem abrangente visa contribuir para uma compreensão mais aprofundada e crítica dessa relação complexa.

A metodologia adotada nesta revisão de literatura buscou estudos nas bases de dados PubMed, e Scielo, utilizando termos MeSH relacionados a contraceptivos orais e câncer de mama, com inclusão de estudos a partir do ano 2000. A população-alvo incluiu mulheres de todas as faixas etárias que utilizaram contraceptivos orais contendo estrogênio, progestina ou ambos. Após revisão mais detalhada, 39 artigos, apresentando resultados completos sobre a relação entre contraceptivos orais e câncer de mama, foram incluídos no estudo final.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CANCER DE MAMA

As neoplasias, ou seja, o crescimento anormal de células, constituem uma questão de saúde pública global, gerando significativos impactos psicossociais e econômicos¹. Em particular, o câncer de mama, cujas taxas de mortalidade têm aumentado nas últimas quatro décadas, acarreta uma série de consequências na vida das mulheres, tais como depressão, baixa autoestima, insônia e dificuldade de concentração¹.

O câncer de mama é uma doença de evolução progressiva, trazendo consigo diversas situações de ameaça para aqueles que a enfrentam, tais como desafios relacionados à integridade psicossocial, incerteza quanto ao sucesso do tratamento, risco de recorrência e a possibilidade de óbito, entre outros². Segundo Ritch³, embora a causa subjacente dessa enfermidade permaneça desconhecida, estudos nessa área têm se esforçado para identificar grupos ou subgrupos de mulheres com maior probabilidade de desenvolvê-la. Portanto, o

aumento do risco associado a um determinado fator é determinado pela frequência com que a doença ocorre em mulheres que possuem esse fator, em comparação com a frequência da doença naquelas que não o possuem, o que é conhecido como risco relativo³.

Como enfatizado por Khincha et al.⁴, apesar da extensa pesquisa realizada sobre o câncer, seu controle permanece desafiador, e as tentativas de reduzir suas taxas de mortalidade em programas de saúde existentes frequentemente enfrentam dificuldades. O câncer de mama é uma doença metastática que pode se espalhar para órgãos distantes, como os ossos, fígado, pulmões e cérebro⁵. O diagnóstico precoce desse câncer pode resultar em um prognóstico favorável e uma alta taxa de sobrevivência⁵.

Na América do Norte, a taxa de sobrevida relativa de 5 anos para pacientes com câncer de mama supera os 80%, graças à detecção oportuna da doença⁵. A mamografia é uma estratégia de rastreamento amplamente adotada para a detecção do câncer de mama e tem demonstrado ser eficaz na redução da mortalidade⁶. Além disso, ao longo da última década, outros métodos de triagem, como a ressonância magnética (MRI), que é mais sensível do que a mamografia, têm sido implementados e estudados⁶.

A heterogeneidade tumoral no carcinoma de mama representa um dos desafios mais significativos que enfrentamos⁷. Isso ocorre porque, mesmo quando os tumores compartilham os mesmos tipos histológicos, as diferenças nos estágios e graus de diferenciação podem resultar em desfechos muito distintos em termos de fatores prognósticos e respostas aos tratamentos prescritos⁷.

2.2 CONTRACEPTIVO ORAL

No ano de 1950, Pincus, Rock e Garcia introduziram o primeiro contraceptivo oral, que foi posteriormente lançado no mercado em 1960 nos

Estados Unidos sob o nome comercial de Enovial⁸. Em seguida, surgiram os contraceptivos orais sequenciais, desenvolvidos por Rudel e Martinez em 1967. A evolução na formulação de contraceptivos orais resultou em diferentes combinações de doses de estrogênio e progesterona, variando desde contraceptivos combinados de alta dose até os mais atuais, com dosagens de estrogênio que variam de 50mg a 30 mg e de progesterona de 1,0 mg a 0,75 mg⁸.

Como observado por Khincha et al. ⁴, a prevalência do uso de métodos contraceptivos está em crescimento em nível global. Em diversos países, mais de 75% dos casais fazem uso de métodos contraceptivos eficazes⁴. No entanto, as opções disponíveis não são isentas de imperfeições, uma vez que podem acarretar efeitos adversos e inconveniências, o que limita sua aceitação⁴.

A possibilidade de contraceptivos hormonais aumentarem o risco de câncer de mama tem sido uma preocupação de longa data⁹. No passado, essa hipótese foi descartada devido ao fato de que os dados disponíveis se baseavam principalmente em estudos mais antigos, nos quais doses hormonais relativamente elevadas eram empregadas⁹.

Todavia, atualmente, foi constatado que a progesterona pode desencadear efeitos contrários na proliferação celular, apoptose e transição epitelial-mesenquimal, resultando em maior mobilidade celular e potencial metastático¹⁰. A oncogênese pode ser impulsionada pelo aumento da atividade de genes envolvidos no crescimento tumoral, sendo que a exposição endógena ao estrogênio está associada a um risco ampliado de câncer de mama em mulheres tanto na pré-menopausa quanto na pós-menopausa¹⁰.

O risco de câncer de mama é mais elevado entre mulheres que utilizaram contraceptivos hormonais modernos em comparação com aquelas que nunca recorreram ao contraceptivo oral, e esse risco cresce com a duração do uso, conforme apontado por Lina¹¹. Estima-se que cerca de 140 milhões de mulheres

em todo o mundo fazem uso de contraceptivos hormonais, o que equivale a aproximadamente 13% das mulheres entre 15 e 49 anos¹¹.

A terapia de reposição hormonal aumenta o risco de câncer de mama, principalmente em mulheres com histórico familiar dessa condição¹². Os contraceptivos orais aumentam a atividade mitótica das células na glândula mamária, de maneira semelhante ao que ocorre durante o ciclo menstrual normal¹². No entanto, o uso precoce de contraceptivos e uma vida reprodutiva tardia parecem aumentar o risco, já que o tecido mamário fica exposto ao estímulo hormonal por um período mais prolongado¹³.

O risco de câncer de mama associado ao uso da terapia de reposição hormonal que contém testosterona foi avaliado em um estudo realizado pelo Nurses Health Study, que acompanhou 1.359.323 indivíduos ao longo de 24 anos¹⁴. Este estudo constatou que o risco de câncer de mama era aproximadamente 2,5 vezes maior entre aqueles que utilizavam terapia de reposição hormonal com estrogênio e testosterona em comparação com aqueles que nunca haviam utilizado tal terapia¹⁴.

2.2.1 ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS COM O USO DO ANTICONCEPCIONAL HORMONAL

A ação do Anticoncepcional Hormonal Combinado Oral (AHCO) se baseia em um mecanismo de feedback negativo¹⁵. Nesse processo, os níveis elevados de progesterona e estrogênio inibem a liberação do hormônio folículo estimulante (FSH), responsável pela maturação do óvulo, assim como do hormônio luteinizante (LH), necessário para a liberação do óvulo¹⁵. Isso resulta na inibição da ovulação e desencadeia reações secundárias, como o espessamento do muco cervical e a diminuição do espessamento do endométrio¹⁵. Essas alterações dificultam a locomoção do espermatozoide e a implantação do zigoto¹⁵. Além disso, as minipílulas operam de maneira semelhante, mas, como contêm apenas progesterona, a inibição ocorre apenas em relação ao LH¹⁵.

Além de impactar o ciclo menstrual, a presença adicional de progesterona e estrogênio na corrente sanguínea também afeta outras estruturas do corpo, como as mamas¹⁶. Fisiologicamente, ambos os hormônios desempenham papéis cruciais no desenvolvimento e diferenciação dos compartimentos das glândulas mamárias, começando sua influência nas células epiteliais, onde os receptores para ambos estão localizados¹⁶. É importante ressaltar que o estrogênio estimula a divisão celular nas glândulas mamárias, enquanto a progesterona desempenha um papel proliferativo, contribuindo para o aumento do volume das mamas e apoiando a produção de leite materno pelas glândulas¹⁶.

Adicionalmente, essas alterações mamárias podem envolver o aumento da densidade observada em exames de mamografia, ocorrência de escape mamilar (descarga de fluido pelos mamilos) e um notável aumento no tamanho e na sensibilidade das mamas^{17,18}. Esses sintomas e mudanças físicas podem variar em intensidade e frequência em diferentes mulheres que utilizam o Anticoncepcional Hormonal Combinado Oral (AHCO)^{17,18}.

É importante mencionar que alguns estudos científicos têm explorado a possível relação entre o uso prolongado do AHCO e o aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias dependentes de estrogênio^{17,18}. Essa correlação, quando observada, tende a se tornar mais evidente após o quinto ano de uso contínuo do anticoncepcional^{17,18}.

2.3 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA

Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer de mama estão intrinsecamente relacionados ao gênero feminino e ao avanço da idade¹⁹. Esses fatores podem ser explicados pela prolongada exposição ao estrogênio endógeno, um hormônio feminino, e pelo aumento da densidade do tecido mamário, que também se destaca como um fator de risco significativo¹⁹.

Além disso, é crucial investigar a história pessoal e familiar de câncer de mama ou câncer ovariano, bem como possíveis ocorrências anteriores de alterações benignas nas mamas²⁰.

As mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 são amplamente reconhecidas como fatores de predisposição ao câncer de mama e afetam aproximadamente uma em cada 1.000 mulheres diagnosticadas com câncer de mama antes dos 50 anos²⁰. Além disso, fatores metabólicos, como a ausência ou variações genéticas das enzimas glutationa-S-transferase (GST), também podem desempenhar um papel nesse contexto²⁰.

Outros elementos que aumentam o risco de desenvolver neoplasias incluem fatores ambientais, como a exposição à radiação ionizante em doses elevadas entre a puberdade e os 30 anos, bem como hábitos de vida, como o sedentarismo, a obesidade, o diabetes, o tabagismo, o consumo de alimentos com alto teor calórico e o consumo diário de mais de 60 gramas de bebidas alcoólicas¹⁹.

Características reprodutivas também podem exercer influência na incidência de câncer de mama dependente de estrogênio²⁰. Isso inclui eventos como a menarca ocorrendo antes dos 12 anos, a menopausa ocorrendo após os 55 anos, bem como a nuliparidade (não ter filhos) ou a primeira gestação ocorrendo aos 30 anos²⁰. Esses fatores aumentam a exposição da paciente aos estrogênios ao longo de sua vida, conseqüentemente elevando o risco de câncer de mama dependente de hormônios²⁰.

Além disso, Guedes et al.¹⁵ demonstraram que o uso prolongado do Anticoncepcional Hormonal Combinado Oral (AHCO) em mulheres com mais de 55 anos está relacionado ao aumento da prevalência de câncer de mama. Isso reforça a importância da idade como um dos fatores de risco mais significativos a serem considerados¹⁵.

Conforme relatado pela American Cancer Society (ACS) em 2017²¹, a ausência de histórico de gravidez ou o primeiro parto ocorrendo após os 30 anos são condições que aumentam o risco de câncer de mama. Contudo, esses eventos representam apenas uma parcela, que varia de 20% a 50%, das causas desse tipo de câncer. Isso tem motivado pesquisadores a investigar outros fatores que podem contribuir para o desenvolvimento do câncer de mama²². Além disso, fatores relacionados à vida reprodutiva, como a exposição prolongada aos estrógenos endógenos (que inclui ter um ciclo menstrual de longa duração com início precoce - menarca precoce - e término tardio - menopausa tardia) e o uso recente de contraceptivos orais, também são associados a um aumento do risco²².

Apesar de numerosas pesquisas terem sido conduzidas sobre o câncer de mama, sua causa fundamental ainda não está completamente esclarecida². Acredita-se que a origem desta doença seja resultado de uma complexa interação entre diversos fatores considerados determinantes no seu desenvolvimento².

4.4 REFERENCIA GENÉTICA

Os genes BRCA1 e BRCA2 desempenham um papel como genes supressores de tumor, cuja função envolve o reparo do DNA danificado por radiações ionizantes e radicais livres¹⁵. Mutações em tais genes estão associadas ao desenvolvimento de cânceres hereditários, incluindo câncer de mama, ovário, próstata, cólon, pâncreas e laringe¹⁵.

Portanto, de acordo com Guedes et al.¹⁵, mulheres com histórico familiar positivo para essas mutações genéticas, resultados positivos em testes genéticos para essas mutações e com idade superior a 40 anos devem evitar o uso de contraceptivos orais, devido ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer de mama.

Em um estudo divulgado em 2019, foi constatado que o simples uso de contraceptivos orais combinados já acarreta um aumento no risco de câncer na população em geral, devido aos efeitos estimulantes desses hormônios nas células mamárias²³. No entanto, em pacientes que apresentam mutações no gene BRCA1 e que fazem uso de contraceptivos orais, esse risco se eleva para 72% em comparação com a população em geral²³. Em casos de pacientes com mutações no gene BRCA2, o risco chega a 80%²³. O estudo, embora não tenha estabelecido uma conexão direta entre a presença dessas mutações e o desenvolvimento de câncer de mama em pacientes que utilizam contraceptivos orais combinados, sugeriu que a combinação do fator de risco genético com o uso desses contraceptivos pode, de fato, aumentar o risco²³.

Outro estudo, conduzido de forma prospectiva e retrospectiva e publicado pela Oxford University Press, revelou que o aumento do risco de câncer de mama associado ao uso de contraceptivos orais está vinculado à mutação específica que a paciente possui²⁴. A análise prospectiva de coorte envolveu mulheres com a mutação identificada, sem histórico de câncer de mama ou mastectomia bilateral, que começaram a utilizar contraceptivos orais combinados²⁴.

A análise retrospectiva incluiu mulheres sem a mutação identificada, que nunca haviam sido diagnosticadas com câncer de mama ou passado por mastectomia bilateral e que também começaram a utilizar contraceptivos orais combinados²⁴. Após a análise das pacientes em ambos os grupos que desenvolveram câncer de mama, concluiu-se que não houve aumento do risco em pacientes com mutações no gene BRCA1, enquanto houve um aumento significativo em pacientes com mutações no gene BRCA2²⁴. É importante notar que a margem de erro dessa conclusão leva em consideração que o estudo não examinou as idades em que as pacientes iniciaram o uso de contraceptivos orais combinados, nem o período de uso²⁴.

Adicionalmente, Cardoso²⁵ chegou à conclusão de que o caráter hereditário do câncer de mama implica um risco significativo em cenários como:

histórico de mãe ou irmãs diagnosticadas com câncer de mama na prémenopausa; presença de hiperplasia epitelial atípica ou neoplasia lobular in situ; ou evidência de mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2. Portanto, a terapia hormonal que envolve o uso de estrógenos e progestágenos tem o potencial de aumentar esse risco, especialmente em mulheres com antecedentes familiares positivos²⁵.

No entanto, é importante observar que há uma falta de estudos abrangentes sobre a relação entre mutações genéticas e o uso de AHCO no desenvolvimento do câncer de mama^{23, 24}. Além disso, os poucos estudos disponíveis chegaram a conclusões contraditórias^{23, 24}. Portanto, na avaliação clínica, é fundamental alertar as mulheres com essas mutações sobre os riscos e benefícios do uso de AHCO, considerando que não se pode descartar a possibilidade de um aumento do risco de câncer de mama nesse grupo de pacientes²³.

3 DISCUSSÃO

O câncer de mama é objeto de intensa investigação em todo o mundo devido à sua prevalência e impacto na saúde das mulheres. Há muitas questões e controvérsias em relação aos determinantes desse tipo de câncer, e é importante conduzir estudos e pesquisas para entender melhor os fatores que podem contribuir para o seu desenvolvimento.

Dados laboratoriais corroboram o efeito proliferativo de contraceptivos no tecido mamário. Algumas investigações indicam que o risco de desenvolver câncer de mama aumenta significativamente após o uso de contraceptivos por mais de cinco anos, com um aumento de 78% na probabilidade de uma mulher desenvolver câncer de mama^{26, 28}.

Alguns tumores benignos da mama têm o potencial de sofrer mutações e se tornar malignos, aumentando o risco de câncer de mama em mulheres

diagnosticadas com esses tumores benignos. Além disso, outros fatores, como a longevidade, estão associados a um maior risco de câncer de mama, enquanto a amamentação prolongada pode reduzir esse risco, uma vez que diminui os níveis de estrogênio e a secreção de substâncias relacionadas ao câncer durante o período de amamentação²⁹.

Há evidências científicas que sugerem que mulheres que têm a menarca em uma idade precoce e mantêm ciclos menstruais regulares têm um risco maior de desenvolver câncer de mama em comparação com aquelas que não tiveram³⁰.

Além disso, mulheres que têm um histórico familiar de câncer de mama, como mães ou irmãs com a doença, apresentam maior propensão a desenvolvê-lo³¹. Um estudo realizado no Reino Unido com mais de 133 mulheres demonstrou que aquelas com parentes de primeiro grau afetados por câncer de mama têm um risco 1,75 vezes maior de desenvolver essa doença em comparação com mulheres sem parentes afetados³¹.

Ao analisar a relação entre o uso de contraceptivos e o câncer de mama, observou-se uma relação estatisticamente significativa nesta investigação. É relevante destacar que os contraceptivos hormonais estão entre os medicamentos mais amplamente utilizados em todo o mundo³². Estimou-se que, em 2007, 9% das mulheres com idades entre 15 e 49 anos faziam uso de pílulas contraceptivas orais, enquanto 4% usavam contraceptivos injetáveis ou implantáveis, totalizando mais de 210 milhões de mulheres expostas a esses tipos de contraceptivos³². Evidências epidemiológicas substanciais demonstraram que o uso de contraceptivos orais influencia de forma significativa o risco de câncer, abrangendo o fígado e o sistema reprodutivo feminino, com ênfase em cânceres de mama, colo do útero, ovário e endométrio³².

Nos Estados Unidos, estima-se que 15,9% de todas as mulheres com idades entre quinze e quarenta e quatro anos, ou seja, cerca de dez milhões de mulheres, estão atualmente fazendo uso de contraceptivos, enquanto outros

2,6% utilizam contraceptivos à base de progesterona. Além disso, 79,3% das mulheres nessa faixa etária já fizeram uso desses medicamentos³³.

No contexto brasileiro, a maioria da população feminina em idade reprodutiva recebe atendimento nas unidades básicas de saúde, onde o planejamento familiar é supervisionado por meio de dois principais tipos de contraceptivos orais (levonorgestrel com etinilestradiol) e contraceptivos injetáveis (medroxiprogesterona). Nesse sentido, Lovett et al.³⁴, enfatiza a necessidade urgente de uma avaliação mais aprofundada das exposições hormonais, tanto absolutas quanto relativas, associadas a diferentes métodos contraceptivos. As concentrações desses hormônios ao longo de um ciclo menstrual diferem das concentrações de hormônios endógenos e exógenos, o que pode afetar a resposta das células pré-malignas à retirada dos hormônios. Portanto, é essencial conduzir mais pesquisas para avaliar a segurança das várias formulações utilizadas por milhões de mulheres. Os estudos realizados indicam que as diferentes formulações produzem exposições surpreendentemente distintas, levando-nos a concluir que elas também podem variar significativamente em termos de risco de câncer^{34, 35}.

O receptor de progesterona está presente em 50-70% dos tumores primários de mama, e existem evidências de que a exposição à progesterona desempenha um papel na formação do câncer de mama, embora os mecanismos exatos permaneçam incertos³⁴. Portanto, não é suficiente considerar apenas a quantidade de análogos hormonais nas diversas formulações. As diferenças de potência também devem ser levadas em consideração, e essas informações geralmente não são fornecidas nas bulas dos contraceptivos ou prontamente disponibilizadas aos profissionais de saúde que os prescrevem.

A pesquisa sobre fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama em indivíduos com predisposição genética hereditária (BRCA1 e

BRCA2) envolve variáveis comprovadamente associadas ao câncer de mama, condições possivelmente associadas e até mesmo condições para as quais as evidências científicas ainda são limitadas⁷.

O câncer de mama é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada em mulheres na fase da menopausa, especialmente em relação à utilização da terapia de reposição hormonal (TRH). De acordo com este estudo, 9,0% (10) das mulheres responderam positivamente, refletindo descobertas semelhantes ao estudo de Serfaty³⁶, no Canadá, onde o uso de TRH foi estimado em 4,4% em um total de 135 casos. O estudo de Zolfaroli e Cano⁹ também reforça que o risco de câncer de mama aumenta com o uso de TRH, atingindo 4,4% (50). Por outro lado, o estudo de Schneyer³¹ identificou um aumento significativo no risco de câncer de mama ($p=0,001$) em mulheres de 40 a 79 anos que usaram estrogênio isolado em comparação com um grupo de controle que utilizou estrogênio associado à progesterona, quando comparadas a mulheres na pós-menopausa que nunca fizeram uso de TRH.

O estrogênio, um dos hormônios utilizados na terapia de reposição hormonal, desempenha um papel relevante no desenvolvimento do câncer de mama, uma vez que estimula o crescimento das células no tecido mamário³⁷. Quanto ao atraso na menopausa, há um aumento de 3% no risco de câncer de mama, enquanto um atraso de 1 ano na menarca reduz o risco em 5% a 10%³⁷.

A relação entre o uso de contraceptivos orais combinados (COC) e o risco de câncer de mama permanece controversa. Alguns estudos sugerem que o COC pode aumentar o risco em 24% em comparação com mulheres que não o utilizam³⁸. No estudo mencionado, 100,0% (111) das mulheres relataram o uso de CO, enquanto 74,6% (156) das mulheres que usaram COC não desenvolveram câncer de mama, com significância estatística de $p<0,001$. Segundo Bardaweel³⁸, há uma associação significativa entre o uso regular de COC e um aumento de 2,25% no risco de câncer de mama ($p=0,002$).

A explicação biológica para esse fenômeno é que os contraceptivos orais estimulam a proliferação de células epiteliais normais e de células malignas já presentes no tecido mamário³⁹.

Até o momento, as pesquisas não conseguiram esclarecer de maneira definitiva a associação entre todos os fatores de risco identificados e a incidência desse câncer. Embora a etiologia do câncer de mama seja complexa e envolva múltiplos fatores, o melhor método para gerenciar sua progressão é adquirir um entendimento mais aprofundado de seus fatores de risco. Portanto, é fundamental a realização de mais estudos para uma compreensão mais completa do potencial papel dos contraceptivos orais como desencadeadores do câncer de mama.

4 CONCLUSÃO

O câncer de mama é uma preocupação de saúde pública global com impactos significativos não apenas no aspecto físico, mas também no psicossocial e econômico. Suas consequências abrangem desde o diagnóstico e tratamento até as incertezas quanto à recorrência da doença e a possibilidade de óbito. Ainda que permaneça desconhecida a causa subjacente do câncer de mama, inúmeros esforços estão sendo empreendidos para identificar grupos de mulheres com maior probabilidade de desenvolvê-lo.

A heterogeneidade tumoral no câncer de mama continua sendo um desafio significativo, mesmo entre tumores com características histológicas semelhantes. Essas diferenças podem resultar em respostas variadas aos tratamentos e fatores prognósticos distintos. Portanto, é fundamental avançar em direção a uma compreensão mais aprofundada da doença e desenvolver abordagens de tratamento personalizadas.

Quanto ao uso de contraceptivos orais, as evidências indicam que eles também podem estar associados a um aumento do risco de câncer de mama, especialmente em mulheres que têm mutações nos genes BRCA1 e BRCA2.

Isso é particularmente relevante para mulheres com histórico familiar positivo para essas mutações. Portanto, a avaliação do risco e dos benefícios do uso de contraceptivos orais em mulheres com predisposição genética ao câncer de mama deve ser cuidadosa, e outras opções contraceptivas devem ser consideradas.

É importante mencionar que, apesar das evidências, os estudos ainda apresentam resultados conflitantes e algumas incertezas sobre o papel exato dos contraceptivos orais e da terapia de reposição hormonal no desenvolvimento do câncer de mama. Mais pesquisas são necessárias para esclarecer essas questões e fornecer orientações mais precisas para profissionais de saúde e mulheres que enfrentam essas decisões. Portanto, a avaliação de riscos deve ser abrangente e considerar o contexto individual de cada paciente.

Este estudo não encerra a discussão sobre a complexa relação entre o uso de anticoncepcionais hormonais e o câncer de mama na sociedade contemporânea. É importante continuar pesquisando e explorando esse tema em maior profundidade. Espera-se que este trabalho tenha contribuído para a reflexão e conscientização sobre as implicações do uso de anticoncepcionais hormonais no contexto do câncer de mama, incentivando a consideração de alternativas contraceptivas e uma abordagem mais equilibrada em relação aos riscos e benefícios desses métodos. Afinal, a jornada rumo à compreensão das relações entre a contracepção e a saúde mamária é contínua e única para cada pessoa, e é importante que essas discussões perdurem em busca de um entendimento mais completo e holístico desse fenômeno complexo.

REFERÊNCIAS

1. Arriaga, M.E. et al. The preventable burden of breast cancers for premenopausal and postmenopausal women in Australia: A pooled cohort study. *Int j Cancer.*, v.145, n.9, p.2383-2394, 2019.
2. Nelson, B. Birth control and breastbcancer: An unclear connection. *Cancer Cytopathol.*, v.126, n.9, p.751-752, 2018.

3. Ritch, S.J. et al. Advanced assessment of migration and invasion of cancer cells in response to mifepristone therapy using double fluorescence cytochemical. *BMC cancer.*, v.19, n.376, 2019.
4. Khincha, P.P. et al. Reproductive factors associated cancer risk in LiFraumeni syndrome. *Eur j cancer.*, v.15, n.116, p.199-206, 2019.
5. De Santis, C.E. et al. A patologia e o estágio do câncer de mama são mais bem previstos por modelos de estratificação de risco que incluem densidade mamográfica e variantes genéticas comuns. *Tratamento do câncer de mama Res.*, v.176, p.141–148, 2019.
6. Lorona, N.C.; Cook, L.S.; Tang, M.C.; Hill, D.A.; Wiggins, C.L.; LI, C.I. Uso recente de contraceptivos orais e risco de câncer de mama Luminal B, triplonegativo e super expressão de HER2. *Câncer de Horm.*, v.10, n.2, p.71-76, 2019.
7. BRASIL, INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Atlas de mortalidade por câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2021. base de dados. Disponível em: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numeros_site_cancer_mama_setembro2022.pdf. Acesso em: 02 out 2023.
- 8 Colombo, IR; Goldmeier, R; Tomasi, M. Contraceptivos orais e câncer de mama: sua relação com a classificação molecular. *Revista Foco*, v. 16, n. 3, p. e1327-e1327, 2023.
- 9 Del Pup, L. et al., Breast cancer risk of hormonal contraception: Counselling considering new evidence. *Crit Rev Oncol Hematol.*, v.137, p.123-130, 2019.
10. Chagay, N.B.; Mkrtumyan, A.M. Metabolismo estrogênio, distúrbios de metilação ao longo da vida e câncer de mama. *Problems of Endocrinology*, v.65, n3, p.161-173, 2019.
11. Lina, G. Novas idéias sobre estafilococos coagulase-negativos. *Clin Microbiol Infect.*, v.25, n.9, p.1063, 2019.
12. Laszlo, C.F. et al., A high resolution LC-MS targeted method for the concomitant analysis of 11 contraceptive progestins and 4 steroids. *J. pharm Biomed Anal.*, v.25, n.175, 2019.
13. Bhyan, S.B.; WEE, Y.; LIU, Y.; CUMMINS, S.; ZHAO, M. Análise integrativa de genes comuns e mutações causadoras de estímulos hormonais para quatro tipos de câncer em mulheres. *Peer J.*, 2019.
14. Temkin, S.M.; Mallen, A.; Bellavance, E.; Rubinsak, L.; Wenham, R.M. O papel da terapia hormonal na menopausa em mulheres com ou em risco de

- câncer de ovário e ama: equívocos e orientações atuais. *Câncer.*, v.125, n.4, p499-514, 2019.
15. Guedes I. P. de A. et al. Relações entre o uso de anticoncepcional hormonal e o desenvolvimento de câncer de mama: controvérsias na literatura. *Revista Eletrônica Acervo Médico*, 23(6), e12866, 2023. <https://doi.org/10.25248/reamed.e12866.2023>.
 16. Zolfaroli I, Tarín JJ, Cano, A. The action of estrogens and progestogens in the young female breast. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2018;230: 204–207.
 17. Byrne C, et al. Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. *Journal of the National Cancer Institute*, 2017; 109(9).
 18. Couto PLS, et al. Evidências dos efeitos adversos no uso de anticoncepcionais hormonais orais em mulheres: uma revisão integrativa. *Enfermagem em Foco*, 2020. 11(4).
 19. Costa LS, et al. Fatores de risco relacionados ao câncer de mama e a importância da detecção precoce para a saúde da mulher. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2021; 31: e8174
 20. Oliveira ALR, et al. Fatores de risco e prevenção do câncer de mama. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*, 2020; 2: 135-145.
 21. ACS. Cancer facts and figures 2015. Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-factsandstatistics/annualcancer-facts-and-figures/2015/cancer-facts-and-figures2015.pdf>>. Acesso em: 02 out 2023.
 22. Chuffa, L.G.A.; Reiter, R.J.; Lupi, L.A. Melatonina como agente promissor no tratamento do câncer de ovário: mecanismos moleculares. *Carcinogênese.*, v.38, n.10, p.945- 952, 2017.
 23. Huber D, et al. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2020; 301: 875–884.
 24. Schrijver L, et al. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk: Retrospective and Prospective Analyses from a BRCA1 and BRCA2 Mutation Carrier Cohort Study. *JNCI Cancer Spectrum*, 2018; 2: pky023
 25. Cardoso MPC. Associação entre câncer de mama e uso de contraceptivos orais de mulheres em idade fértil. Tese (Doutorado em Ciências MédicoCirúrgicas) -Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020, 58 p.

26. Bethea, T.N. et al. A case–control analysis of oral contraceptive use and breast cancer subtypes in the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium. *Breast Cancer Research*, v.17, n.22, p.1-13, 2015.
27. Beaber, E.F. et al. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, v. 23, n. 5, p. 755– 764, 2014.
28. Busund, M. et al. Progestin-Only and Combined Oral Contraceptives and ReceptorDefined Premenopausal Breast Cancer Risk: the Norwegian Women and Cancer Study. *Int J Cancer.*, v.142, n.11, p.2293–2302, 2018.
29. Wahidin, M.; Djuwita, R.; Adisasmita, A. Oral Contraceptive and Breast Cancer Risks: a Case Control Study in Six Referral Hospitals in Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev.*, v.19, n. 8, p.2199–2203, 2018.
30. Amat, L. et al., Additional non-contraceptive effects of contraception: CNGOF contraception Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol.*, v.46, n.12, p.883-888, 2018.
31. Schneyer, R.; Lerma, K. Health outcomes associated with use of hormonal contraception: breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.*, v.30, n.6, p.414-418, 2018.
32. Urban, M. et al. Injectable and Oral Contraceptive Use and Cancers of the Breast, Cervix, Ovary, and Endometrium in Black South African Women: Case– Control Study. *PLoS Med.* v. 9, n. 3, p. e1001182, 2012.
33. Williams, W.V. et al. Association of Combined Estrogen–Progestogen and ProgestogenOnly Contraceptives with the Development of Cancer. *Linacre Q.*, v.85, n.4, p.412-452, 2018.
34. Lovett, J.L. et al. Oral contraceptives cause evolutionarily novel increases in hormone exposure: A risk factor for breast cancer. *Evol Med Public Health.*, n.1, p.97-108, 2017.
35. Dorchak, J.A. et al. The Impact of Hormonal Contraceptives on Breast Cancer Pathology. *Horm Cancer.*, v.9, n.4, p.240–253, 2018.
36. Serfaty, D. Update on the contraceptive contraindications. *J. Gynecol Obstet Hum Reprod.*, v.48, n.5, p.297-307, 2019.
37. Batur, P.; Sikka, S.; MC Namara, M. Contraception Update: Extended Use of Long Acting Methods, Hormonal Contraception risks, and Over the Counter Access. *J Womens Health (Larchmt).*, v.27, n.12, p.1437-1440, 2018.

38. Bardaweel, S.K. et al., Oral contraceptive and breast cancer: do benefits the risk? A casecontrol study from Jordan. BMC Womens Health., v.19, n,72, 2019.
39. Borges, J.B.R.; Torresan, R.Z. Breast cancer and hormonal contraception: Should we rethink our concepts? Rev Assoc Med Bras., v.64, p.201-203, 2018.