



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - UNICEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ERISLEY CÁSSIA CASTRO SABINO

**O USO DE ANTICONCEPCIONAIS ORAIS COMBINADOS E SUA RELAÇÃO
COM O CÂNCER DE MAMA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado na forma de artigo ao UniCEUB como requisito para a conclusão do Bacharelado em Biomedicina sob orientação do professor Dr. Ranieri Oliveira.

BRASÍLIA – DF
2017

O uso de anticoncepcionais orais combinados e sua relação com o câncer de mama

ERISLEY CASSIA CASTRO SABINO*

RANIERI OLIVEIRA**

Resumo

Há anos, o anticoncepcional oral combinado é usado e aperfeiçoado, sua eficácia para o planejamento familiar e algumas vezes combater patologias o tornam bastante procurado. Porém, como boa parte dos fármacos, seus efeitos adversos trazem um transtorno entre as usuárias e há algum tempo tem se levantando a hipótese de ter associação também com o câncer de mama. O objetivo desse trabalho é investigar por meio de uma revisão narrativa da literatura, a possível relação desse medicamento com a formação de neoplasia mamária. Para concluir, alguns autores levantaram a hipótese de que o uso de anticoncepcionais pode ser um fator importante no desenvolvimento do câncer de mama, mas ainda indicam que requer mais investigação e que mulheres que usam anticoncepcionais devem ser mais atentas à prevenção.

Palavras-chave: Anticoncepcional. Câncer de mama. Mulher. Hormônios.

The use of combined oral contraceptives and their relation to breast cancer

Abstract

For years, combined oral contraceptives have been used and improved, their efficacy for family planning and sometimes treating pathologies have made them highly sought after. However, as a good part of the drugs, its adverse effects bring a disorder between the users and for some time has been raising the hypothesis of having association also with breast cancer. The objective of this study is to investigate the possible relation of this drug to the formation of breast cancer. Some authors have hypothesized that contraceptive use may be an important factor in the development of breast cancer, but it still indicates that it requires more research and that women using contraceptives should be more attentive to prevention.

Key words: Contraceptive. Breast cancer. Woman. Hormones.

* Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB.

** Veterinário, Doutor em Ciências da Saúde - UnB, Professor do curso de Biomedicina - UniCEUB

1. INTRODUÇÃO

Um movimento em defesa do planejamento familiar, surgiu na América Latina desde os anos 60, com ênfase especial para a assistência à anticoncepção. A anticoncepção hormonal oral corresponde ao uso de esteroides sexuais sintéticos -semelhantes aos produzidos pelo organismo-, isolados ou em associações, com a finalidade de impedir a concepção por meio de vários processos que modificam a função reprodutiva (FORMIGA; OCAMPO, 2007).

Ao findar dos anos 50, foi lançado nos Estados Unidos um medicamento voltado aos distúrbios da menstruação. Seu nome era Enovid, e a bula trazia uma advertência: pode causar suspensão temporária da fertilidade. Em pouco tempo o remédio começou a ser utilizado por mulheres que buscavam justamente esse efeito colateral. Em 1957 e 1960, a *Food and Drug Administration* (FDA), órgão norte-americano responsável por controlar os medicamentos, aprovou a venda da pílula como o primeiro anticoncepcional administrado por via oral (LAGE, 2015).

A utilização dos anticoncepcionais hormonais orais é um dos métodos de planejamento familiar mais utilizados no mundo. A popularidade desse medicamento aumentou com o decorrer dos anos devido sua alta eficácia, a facilidade de manipulação, uma reversão dos efeitos depois de interrompido o seu uso, bem como os efeitos benéficos no ciclo menstrual. Ao longo dos anos, o aperfeiçoamento dos contraceptivos hormonais orais deu-se no sentido de se descobrirem novos progestágenos que tivessem efeitos seletivos sobre os receptores de progesterona e na adequação de doses cada vez mais reduzidas dos esteroides, tanto de estrógenos quanto de progesterona visando a redução dos efeitos colaterais associados a estes medicamentos (FORMIGA; OCAMPO, 2007).

Os efeitos colaterais deixados pelos anticoncepcionais foram cada vez mais notados e questionados pelas usuárias, segundo Padovan e colaboradores (2015) o seu uso resulta em um aumento de trombose venosa e tromboembolismo pulmonar. A literatura também tem mostrado risco cardiovascular e hipertensão arterial sistêmica em mulheres jovens. Essas

doenças são graves e têm ocorrido cada vez mais nos últimos anos. Outra patologia associada aos anticoncepcionais hormonais foi o câncer de mama.

A cada 3 minutos uma mulher é diagnosticada com câncer de mama, totalizando 1 milhão de casos registrados por ano. Este é o segundo tipo mais comum de câncer no mundo. Mulheres com histórico familiar correm risco de desenvolver a doença, mas existem outras inúmeras causas que aumentam as chances de desenvolvimento do câncer, tais como fatores de risco não modificáveis que estão além do controle humano, fatores de risco modificáveis ou comportamentais, destacando o uso excessivo de álcool e fatores intermediários de riscos, apontando também a troca frequente de parceiros sexuais, hábitos que cresceram no decorrer dos anos (BALEKOUZOU et al., 2017).

No Brasil, notificações do Instituto Nacional de Câncer (Inca), relatam aumento da incidência desses casos, representando 156 diagnósticos por dia no país. O Sistema de Informações sobre Mortalidade, tem apresentado 14.206 mulheres que vieram à óbito por câncer de mama, até o ano de 2013 (INCA, 2015).

A associação entre o anticoncepcional hormonal e o câncer de mama tem sido debatida por décadas, sem que haja um consenso. Lançado nos anos 1960, o contraceptivo hormonal oral foi um marco histórico no padrão de vida da mulher moderna e seu uso popularizou-se mundialmente, sendo utilizado por milhares de mulheres em todo o mundo (SCHUNEMANN JUNIOR; SOUZA; DÓRIA, 2011).

Nesse contexto, o objetivo do presente trabalho foi investigar a possível relação do uso do anticoncepcional oral combinado (AOC) e o câncer de mama, por meio de uma revisão da literatura científica disponível.

2. METODOLOGIA

Essa pesquisa foi realizada como uma revisão literária narrativa, selecionando as informações mais atuais, publicadas entre 2012 e 2017, salvo algumas exceções onde dados históricos possuíam relevância para o desenvolvimento deste. Para isso buscou-se artigos científicos em bases de

dados bibliográficas e sites científicos, tais como SciELO, MDSaude, PubMed, BioMed Central, LILACS, EBSCO e Google Acadêmico. Com maior destaque de artigos encontrados nas plataformas SciELO e PubMed.

As palavras-chave utilizadas foram anticoncepcionais, hormônios combinados, saúde da mulher, câncer de mama. Pesquisou-se esses termos nos idiomas inglês e espanhol.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1. Contexto histórico do anticoncepcional

Os anticoncepcionais orais estão no mercado desde o início de 1960, há mais de 50 anos são utilizados, sendo responsável por uma das maiores revoluções dentro da ginecologia e pela mudança do padrão comportamental de mulheres no mundo todo. Os contraceptivos orais têm uma eficácia de 99,7% e mais de cem milhões de usuárias no mundo (SCHUNEMANN JUNIOR; SOUZA; DÓRIA, 2011).

A história dos anticoncepcionais começou há mais de 2000 anos, onde os primeiros tinham em sua composição arsênico, estricnina e mercúrio, que causaram complicações tóxicas, podendo levar até mesmo a morte. O hormônio progesterona, componente ativo no corpo lúteo, foi identificado em 1928 e aparentava ser eficaz para proteger a gestação. Seguiram-se observações sobre a função desses medicamentos, foi identificado outro hormônio, envolvido na fertilidade, o estrógeno. Pesquisas mostraram que ambos constituíam dois grupos hormonais. A partir de 1957, a injeção dos hormônios recém - isolados em um grupo de mulheres, mostrou inibições das ovulações frequentes. Assim começava o controle da fertilidade humana com o uso de esteroides (SILVA, 2006).

Segundo Correa, Andrade e Ranali (1998) o primeiro contraceptivo lançado continha 150 mg de estrógenos e 10 mg de progesterona, esses níveis eram altos o bastante para manter o nível contraceptivo eficaz. Os mesmos autores afirmam que visando diminuir os efeitos colaterais gerados pelo contraceptivo, as dosagens desses hormônios passaram a ser reduzidas desde então, para 30 mg de estrógeno e 1 mg de progesterona.

Os contraceptivos orais combinados contêm os hormônios femininos capazes de bloquear a ovulação e promover o revestimento do útero, quando usados de forma correta e regular. Eles agem com a finalidade de inibir a secreção dos hormônios folículo - estimulante (FSH) e luteinizante (LH), espessam o muco cervical dificultando a passagem dos espermatozoides e tornam o endométrio não receptivo à implantação (SZAREWSKI, 2003).

Segundo Rang e Dale (2016) o estrogênio inibe a secreção de FSH suprimindo o desenvolvimento do folículo ovariano e o progestogênio inibe a secreção do LH, ou seja, impede a ovulação. Ambos atuam juntos, alterando o endométrio para que não ocorra a implantação. Para Brunton (2012) doses pequenas de estrógenos ou progesterona estimulam a secreção de LH, porém doses regulares inibem a ovulação e os contraceptivos são uma associação entre esses hormônios que dificultam a migração dos espermatozoides. Essas concentrações são bastante efetivas, porém na presença de alguns medicamentos, como antimicrobianos e anticonvulsivos, os níveis hormonais, reduzidos, podem cair ainda mais, dessa forma perdendo parte da sua eficácia.

Os contraceptivos orais combinados são absorvidos no intestino, sofrem efeito de primeira passagem hepática, circulam na corrente sanguínea associados às proteínas do plasma, são metabolizados pelo fígado e excretados por via biliar e urinária. Além disso, por ação das enzimas da microbiota intestinal, estão sujeitos a circulação êntero-hepática, o que prolonga a meia vida destes medicamentos (GOLAN et al., 2014).

A perda da eficácia contraceptiva algumas vezes pela utilização de antibiótico ocorre por meio de dois mecanismos. Como a microbiota gastrointestinal aumenta o ciclo êntero-hepático e assim, a meia vida dos estrogênios, os agentes antimicrobianos que deprimem esses micro-organismos podem reduzir os níveis do anticoncepcional e logo sua eficácia. Além disso, a co-administração da rifampicina, pode aumentar o catabolismo hepático dos estrogênios ou dos progestágenos, reduzindo sua meia-vida e consequentemente sua eficácia (SANTOS et al., 2006).

3.2. Principais riscos e efeitos colaterais

Segundo Américo e colaboradores (2013) desde o início do uso dos contraceptivos orais, houve a intenção de reduzir as concentrações de estrogênios nas formulações visando minimizar seus efeitos colaterais. A eficácia do uso de Anticoncepcionais Orais Combinados (AOC) depende da forma como é usado, cabe à usuária controlar, fazendo seu uso diário, em horário regular e iniciando as cartelas nos dias corretos. A falha no método e os aumentos de efeitos colaterais promovidos pelo AOC estão relacionados ao uso incorreto dos mesmos.

Algumas usuárias podem não tomar devida atenção, mas existe a possibilidade de ocorrer diminuição do efeito contraceptivo quando o uso simultâneo com antibiótico. Esse item, dentre outros, é desconhecido entre elas e pode levar ao uso incorreto do anticoncepcional, falha que poderia ser evitada, mas algumas usuárias acabam optando por interromper o uso (SANTOS et al., 2006).

Informar adequadamente à usuária sobre o uso correto do AOC como: necessidade da ingestão em horário regular contínuo e efeitos colaterais comuns podem diminuir as chances de descontinuidade de uso, gravidez não planejada e aborto provocado. Algumas mulheres possuem falta de conhecimento sobre essas e outras instruções de uso e sobre as condutas a serem adotadas caso ocorra esquecimento de uma ou mais pílulas. Para melhor eficácia, o início deve se dar de preferência no primeiro dia do ciclo menstrual ou até o quinto dia e que seja dado um intervalo de sete dias entre uma cartela e a próxima, devendo a usuária iniciar as tomadas independentemente do dia do ciclo menstrual (AMERICO et al., 2013).

De acordo com Rang e Dale (2016) os anticoncepcionais orais combinados e com progestogênio são metabolizados pelas enzimas hepáticas do citocromo P450. Portanto, qualquer aumento de sua depuração por estes sistemas enzimáticos, pode resultar em falha contraceptiva. Por exemplo, alguns fármacos ou substâncias indutoras enzimáticas podem reduzir a eficácia dos AOC, por diminuição da meia vida dos mesmos.

Todos os anticoncepcionais orais que liberam hormônio acabam gerando efeitos colaterais em suas usuárias, um deles é a chance maior de desenvolver a Trombose Venosa Profunda (TVP), por conta do estrogênio e progesterona presentes nesses medicamentos, que podem afetar a coagulação sanguínea. Esse risco é proporcional à dosagem de estrogênios. As pílulas anticoncepcionais atuais apresentam níveis de estrogênio menor do que as antigas (PADOVAN et al., 2015).

Níveis elevados de estrogênio no plasma aumentam o risco de acidente vascular cerebral e de infarto do miocárdio, esses riscos ainda são agravados pelo uso de anticoncepcionais orais (FALLAH et al., 2012). Um estudo sobre os genes Fator Von Willebrand (VWF), ADAMTS13 e o uso dos contraceptivos orais associados ao aumento do risco de AVC isquêmico e infarto do miocárdio, concluiu que a aterosclerose é suscetível a desempenhar um papel menor em mulheres jovens e que nelas os níveis elevados de VWF e níveis baixos de ADAMTS13 estão diretamente associados a um risco aumentado de AVC isquêmico e infarto do miocárdio. Mostrou-se que o uso de contraceptivos orais pode aumentar esses riscos (ANDERSSON et al., 2017).

Muitas vezes médicos indicam anticoncepcional para o tratamento de ovários policísticos, diminuição de dores e cólicas menstruais, redução de sangramento menstrual, bem como casos de doença pélvica inflamatória e mioma uterino (SZAREWSKI, 2003). O uso prolongado dessa medicação produz aumento pequeno, no entanto significativo, na pressão sistólica e diastólica. Em pacientes hipertensas, mesmo um pequeno aumento da pressão arterial pode ser prejudicial (WANNMACHER, 2003).

Mulheres que iniciam o uso de anticoncepcionais com baixa idade, por tempo prolongado e antes da primeira gestação são o grupo de maior risco para desenvolver câncer de mama (SCHUNEMANN JUNIOR; SOUZA; DÓRIA, 2011). No caso de mulheres portadoras de hiperlipidemia, diabetes, doença hepática, câncer de colo do útero ou HIV (vírus da imunodeficiência humana), alguns contraceptivos podem aumentar o risco de efeitos adversos (TEPPER et al., 2012).

A rifampicina diminui os níveis de etinilestradiol pelo aumento da atividade enzimática do fígado, que aumenta a taxa do metabolismo de ambos os componentes hormonais dos anticoncepcionais combinados, há relatos de que 5 de 88 mulheres que usaram anticoncepcional e a rifampicina, ficaram grávidas. Na revisão literária de um trabalho foram identificadas 63 gestações relacionadas a essa interação, sendo de maior número a associação com penicilinas, cefalosporinas e sulfonamidas. Independente da dose hormonal ou da sua composição, alguns fármacos modificam o metabolismo do contraceptivo, seu uso com antibiótico de amplo espectro pode causar ciclos irregulares e reduzir sua eficácia, por isso é sugerido outro método para contracepção (SANTOS et al., 2006).

Os efeitos comuns geralmente são: ganho de peso decorrente da retenção de líquido, náusea discreta, vômitos e diarreia as vezes induzidos por antibióticos (o que também atrapalha na absorção do contraceptivo), rubor, tontura, depressão ou irritabilidade, alterações cutâneas como acne e amenorreia de duração variável com a suspensão da administração da pílula (RANG; DALE, 2016).

Alguns estudos farmacêuticos com outros antibióticos não têm apoiado a perda da eficácia, alguns autores postularam a existência de um subgrupo de mulheres com risco mais elevado de falha contraceptiva, mas não generalizaram (SANTOS et al., 2006).

3.3. Câncer de mama e os estrogênios

Existem evidências históricas da dependência hormonal do câncer de mama. A grande maioria dos estudos de terapia de reposição hormonal e câncer de mama mostra um aumento do risco, após o quinto ano de uso. O risco é ainda maior quando a reposição é feita com a associação de estrogênio e progesterona (SCHUNEMANN JUNIOR; SOUZA; DÓRIA, 2011).

O estrogênio em grandes quantidades no sangue de uma mulher aumenta o risco de câncer de mama. Desde o primeiro período menstrual até a menopausa, estrogênio e progesterona estimulam células mamárias. Durante seu tempo de vida, a mulher está exposta a esses hormônios, que vão

aumentando o risco desse tipo de câncer. Por exemplo, começar seu período em uma idade jovem ou passar pela menopausa em uma idade posterior aumenta seu risco (KOMEN, 2017).

Os riscos variam de acordo com a dose ou a formulação. Novas formulações foram desenvolvidas, com dosagens hormonais menores e exclusivas de progestágeno, outros métodos contraceptivos compostos de estrógeno natural (LIMA et al., 2017).

Em um estudo, aplicado em ratos, com objetivo de testar a hipótese de que a exposição contínua ao AOC não está associada ao aumento do risco do desenvolvimento do câncer de mama, podendo até proporcionar proteção contra esse câncer, Esteves e colaboradores (2014), esclareceram que a mama passa por ciclos de crescimento celular, diferenciação e regressão com cada ciclo menstrual, impulsionado pela estimulação hormonal. O número de ciclos ao longo da vida está positivamente associado ao risco de câncer de mama. Esse risco aumentado pode ser o resultado do crescimento epitelial estimulado por hormônios, processos de remodelação inflamatória do tecido durante a retirada de hormônios ou ambos. Nos resultados obtidos por esse estudo, a administração contínua de AOC, apesar dos maiores níveis de exposição hormonal, pode tornar a glândula mamária do rato menos suscetível ao crescimento de células tumorais transplantadas.

Parte das neoplasias mamárias são dependentes de hormônios, no entanto existem tumores mamários que não possuem receptor de estrógeno nem de progesterona. São tumores mais frequentes em pacientes jovens, possuem pior prognóstico e podem explicar porque alguns tipos de câncer de mama não são afetados pelas alterações hormonais, inclusive explicam porque a gestação e o uso de anticoncepcionais hormonais não aumentam o risco do surgimento de câncer de mama (SCHUNEMANN JUNIOR; SOUZA; DÓRIA, 2011).

De acordo com um estudo epidemiológico feito para descobrir fatores associados ao câncer de mama em mulheres jovens, escolhas de estilo de vida, patologias coexistentes e história reprodutiva, uma minoria desse estudo, divergiu significativamente entre mulheres jovens com e sem câncer de mama invasivo. O aleitamento materno, que tem sido associado com a redução do

risco de câncer de mama. Em contrapartida, a paridade e o uso de contraceptivos orais estão associados a aumentos transitórios desse risco. A idade avançada combinada com exposição prolongada aos anticoncepcionais orais pode criar um ambiente dentro da mama favorável à iniciação e progressão do tumor (TORO et al., 2016).

O câncer de mama é mais comum em mulheres na faixa de 45 a 65 anos. Muitos estudos apresentam associação positiva (as mulheres expostas aos contraceptivos orais têm mais chance de câncer de mama em relação as não expostas) quando se diz a respeito da idade. O número de filhos, doenças benignas de mama e história familiar de câncer de mama são variáveis que se associaram ao câncer de mama. O uso de contraceptivos orais ocorre, na maioria das vezes, em um período distante do surgimento do câncer de mama, as mulheres que o utilizaram contraceptivo oral por tempo inferior a quatro anos, não apresentaram associação significativa ao câncer de mama. E em mulheres com mais de 45 anos, o aumento do risco associado aos contraceptivos orais, não tem sido consistente, mas é demonstrado em alguns estudos de casos e controles, principalmente com controles-hospitalares. As mulheres com câncer de mama tendem a recordar mais os fatos relacionados à doença, podendo superestimar a referência ao uso de contraceptivos orais, o que poderia levar a um aumento da estimativa da medida de efeito (TESSARO et al., 2001).

Mulheres com histórico familiar correm risco de desenvolver a doença, mas existem outras inúmeras causas que aumentam as chances de desenvolvimento do câncer, tais como fatores de risco que aumentam a probabilidade de desenvolvimento do câncer, são eles: os fatores não modificáveis, que são os que estão além do controle do indivíduo, os fatores comportamentais ou modificáveis, que são biológicos ou químicos e há também os fatores de risco intermediários, que em relação à década anterior, aumentou gradativamente, como demonstrado na Tabela 1, abaixo (BALEKOUZOU et al., 2017).

Tabela 1: Fatores de riscos associados ao câncer de mama

Fatores de risco não modificáveis	Fatores de risco comportamentais	Fatores intermediários de risco
Gênero	Peso	Troca progressiva de parceiros sexuais
Idade	Atividade física	Gravidez tardia
Etnia	Tabagismo e alcoolismo	Período de amamentação
Gravidez	Uso de anticoncepcionais	Aborto induzido
Exposição do tórax	Ansiedade	Aborto espontâneo

Fonte: BALEKOUZOU et al., 2017

O câncer de mama pode ser classificado em vários subtipos de acordo com sua etiologia diferente, clínica patologia, apresentação, características moleculares e resposta para a terapia. Métodos biológicos moleculares são considerados como sendo o padrão-ouro para sua precisão no diagnóstico devido à natureza da característica biológica específica dos diferentes subtipos de câncer de mama. O receptor de estrogênio, de progesterona e de crescimento epidérmico humano são usados como marcadores para invasores na classificação do câncer de mama, para assim, prever o desfecho e selecionar as melhores estratégias terapêuticas para o gerenciamento desse câncer (LI et al., 2017).

De acordo com um estudo feito por Fenile, Nazario e Simoes (2017), onde visavam comparar a atividade proliferativa global da mama após três ciclos de anticoncepcional oral combinado com um ciclo natural e com a atividade verificada apenas após um ciclo, por meio da técnica de imuno-histoquímica de Ki 67. Quando se comparou três ciclos com apenas um, não foi observado diferença na atividade proliferativa, porém, notou-se que esses níveis foram maiores em mulheres que usaram anticoncepcionais por mais tempo. Isso representa aumento da carcinogênese e possível aumento do risco de câncer de mama. Os colaboradores ainda afirmam que mais estudos, incluindo a apoptose compensatória, devem ser considerados para confirmar essa hipótese.

O *breast triple-negative cancer* (TNBC) é um subtipo de câncer de mama, em que a expressão dos três marcadores moleculares, receptor de estrogênio,

receptor de progesterona e o receptor do fator 2, é negativa. Esse subtipo tem uma maior mortalidade e risco de metástase em comparação com os outros subtipos. Os resultados demonstraram que o uso de AOC aumenta o risco de TNBC, mas requer mais investigação e que mulheres que usam AOC devem ter mais atenção à triagem TNBC e prevenção (LI et al., 2017).

Existem diversos estudos que buscam mostrar o efeito dos anticoncepcionais orais combinados influenciando no desenvolvimento do câncer de mama, mas todos indicam que mais pesquisas devem ser realizadas, que, no entanto, não podem afirmar ou negar que há alguma chance de ter essa associação, sendo ela significativa ou não.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nessa revisão, não se encontrou associação entre o uso de contraceptivos orais e câncer de mama e nem para diferentes tempos de uso ou idades de início. Trabalhos mais recentes não demonstraram aumento do risco de câncer de mama com o uso de anticoncepção hormonal, mesmo em pacientes portadora de alteração genética do *Breast Cancer* (BRCA) 1 e 2.

Artigos científicos afirmam que a tendência atual é diminuir progressivamente a quantidade de etinilestradiol (estrógeno), as primeiras pílulas continham 150 mg e já temos, atualmente, pílulas com 15 mg. Então a ausência de maior risco pode ser devido a grande mudança na dosagem e formulação dos anticoncepcionais. A dose de etinilestradiol diminuiu e os progestágenos são totalmente diferentes, atualmente, algumas concepções possuem apenas progestágenos.

Para concluir, a maioria dos autores levantaram a hipótese de que o uso de anticoncepcionais pode ser um fator importante no desenvolvimento do câncer de mama, tornando isso bem relevante e um amplo campo para mais pesquisas. Os mesmos autores, ainda indicam que requer mais investigação e que mulheres que usam anticoncepcionais devem ser mais atentas à prevenção.

O assunto é bastante polêmico e a maioria dos trabalhos são observacionais, não permitindo conclusões definitivas.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

AMERICO, A.; NOGUEIRA, P.S.F.; VIEIRA, R.P.; BEZERRA, C.G.; MOURA, E.R.F.; LOPES, M.V.O. Conhecimento de usuárias de anticoncepcional oral combinado de baixa dose sobre o método. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 2, n. 4, p. 928-934, jul/ago. 2013.

ANDERSSON, H. M. et al. High VWF, low ADAMTS13, and oral contraceptives increase the risk of ischemic stroke and myocardial infarction in young women. **Blood**, Washington, v. 119, n. 6, fev. 2012.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer de Mama**. Disponível em <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/cancer_mama>. Acesso em: 09 maio 2017.

BRUNTON, L. L. et al. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. 2112p.

CORRÊA, E.M.C.; ANDRADE, E.D.; RANALI, J. Efeito dos antimicrobianos sobre a eficácia dos contraceptivos orais. **Revista de Odontologia da Universidade de São Paulo**, São Paulo, v. 12, n.13, p. 237-240, jul. 1998.

BALEKOUZOU, A. et al. Reproductive risk factors associated with breast cancer in women in Bangui: a case–control study. **BMC Women's Health**, London, UK, v.17, n.1, p.14, mar. 2017.

ESTEVES, E. et al. Effects of continuous combined oral contraceptives on mouse mammary gland structure and tumor progression. **American Association for Cancer Research**, San Diego, v. 74, n. 19, abr. 2014.

FALLAH, S. et al. Influence of Oral Contraceptive Pills on Homocysteine and Nitric Oxide Levels: As Risk Factors for Cardiovascular Disease. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 26, n. 2, p. 120–123, fev. 2012.

FENILE, R.; NAZARIO, A. C. P.; SIMOES, C. M. Breast cancer increased risk on women using combined oral contraceptive. **American Association for Cancer Research**, New Orleans, v. 77, n. 4, fev. 2017.

FORMIGA FILHO, J. F. N.; OCAMPO, H. T. **Guia clínico de anticoncepção**. Brasília: Thesaurus, 2007.

GOLAN, D. E. et al. **Princípios de Farmacologia – A Base Fisiopatológica da Farmacologia**. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

KOMEN, S. G. **How hormones affect breast cancer**. Disponível em <https://ww5.komen.org/uploadedFiles/_Komen/Content/About_Breast_Cancer/Tools_and_Resources/Fact_Sheets_and_Breast_Self_Awareness_Cards/How%20Hormones%20Affect%20Breast%20Cancer.pdf> Acesso em: 29 mar. 2017.

LAGE, A. **Como a pílula anticoncepcional moldou o mundo em que vivemos hoje**. Disponível em <<http://revistagalileu.globo.com/Revista/noticia/2015/05/55-anos-da-pilula-anticoncepcional-como-ela-moldou-o-mundo-em-que-vivemos-hoje.html>>. Acesso em: 28 mar. 2017.

LI, L. et al. Association between oral contraceptive use as a risk factor and triple-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. **Molecular and Clinical Oncology**, London, v. 7, n. 1, p. 76-80, jul. 2017.

LIMA A. C. S, et al. Influence of hormonal contraceptives and the occurrence of stroke: integrative review. **Revista Brasileira de Enfermagem**, Asa Norte, v. 70, n. 3, p. 645–655, maio/jun. 2017.

PADOVAN, F.T.; FREITAS, G. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, Maringá, v. 9, n. 1, p. 73 – 77, fev. 2015.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 8.ed. Editora Elsevier, 2016.p.500-736.

SANTOS, M. V. et al. A eficácia dos contraceptivos orais associados ao uso de antibióticos. **Revista de Ciências Médicas**, Campinas, v. 15, n. 2, p. 143-149, mar/abr. 2006.

SILVA, P. Anticoncepcional. In: SILVA, P. **Farmacologia**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 847-857.

SCHUENEMANN JUNIOR, E.; SOUZA, R. T.; DÓRIA, M. T. Anticoncepção hormonal e câncer de mama. **Femina**, São Paulo, v. 39, n. 4, p. 231-235, abr. 2011.

SZAREWSKI, A. A pílula contraceptiva combinada. **Practitioner**, London, v. 21, n. 247, p. 458, jun. 2003.

TEPPER, N. K. et al. Laboratory screening prior to initiating contraception: a systematic review. **Contraception**, New York, v. 87, n. 5, p. 645-649, maio 2013.

TESSARO, S. et al. Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controles. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n.1, p. 32-38, fev. 2001.

TORO, A. et al. Epidemiological factors associated with breast cancer in young women. **American Association for Cancer Research**, New Orleans, v. 76, n. 14, jul. 2016.

WANNMACHER, L. Anticoncepcionais Orais: o que há de novo. **Ministério da Saúde**, Brasília, v. 1, n. 1, dez. 2003.

