



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRURGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICO-CIRÚRGICAS**

**MARIA DOS PRAZERES CARNEIRO CARDOSO**

**ASSOCIAÇÃO ENTRE CÂNCER DE MAMA E USO DE CONTRACEPTIVOS**  
**ORAIS DE MULHERES EM IDADE FÉRTIL**

**FORTALEZA**

**2020**

MARIA DOS PRAZERES CARNEIRO CARDOSO

ASSOCIAÇÃO ENTRE CÂNCER DE MAMA E USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS  
DE MULHERES EM IDADE FÉRTIL

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médico-cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências Médico-cirúrgicas. Área de concentração: Comportamento Biocelular em Neoplasias.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro.

Coorientador: Prof. Dr. José Reginaldo Pinto.

FORTALEZA

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal do Ceará  
Biblioteca Universitária

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

- C1a CARDOSO, MARIA DOS PRAZERES CARNEIRO.  
ASSOCIAÇÃO ENTRE CÂNCER DE MAMA E USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS DE  
MULHERES EM IDADE FÉRTIL / MARIA DOS PRAZERES CARNEIRO CARDOSO. – 2020.  
58 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação  
em Ciências Médico-Cirúrgicas, Fortaleza, 2020.

Orientação: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro..

Coorientação: Prof. Dr. José Reginaldo Pinto.

1. Câncer de mama. 2. Contraceptivos orais. 3. Fatores de risco. I. Título.

CDD 617

---

MARIA DOS PRAZERES CARNEIRO CARDOSO

ASSOCIAÇÃO ENTRE CÂNCER DE MAMA E USO DE CONTRACEPTIVOS ORAIS  
DE MULHERES EM IDADE FÉRTIL

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médico-cirúrgicas da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Ciências Médico-cirúrgicas. Área de concentração: Comportamento Biocelular em Neoplasias.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof.º Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro (Orientador)  
Universidade federal do Ceará (UFC)

---

Prof.ª Dra. Lara Burlamaqui Veras  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof.º Dr. José Reginaldo Pinto.  
Secretaria Estadual de Saúde (SESA)

---

Prof.ª Dra. Pollyanna Martins  
Universidade Estadual Vale do Acaraú (UVA)

---

Prof.º Dr. Gilberto Santos Cerqueira  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Aos meus pais Luiz Alves da Silva “*in memorian*” e Valderice Carneiro da Silva, pelo apoio, exemplo e dedicação.

Ao meu esposo, Jeovah Cardoso de Oliveira, pelo incentivo e carinho.

As minhas filhas Gabriela Carneiro Cardoso e Ana Luiza Carneiro Cardoso, amigas da paciência, tolerância e amor.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Luiz Gonzaga Porto Pinheiro, pela disponibilidade, competência e gentil orientação.

Ao Prof. Dr. José Reginaldo Pinto, pela disponibilidade e gentil coorientação.

À Enfermeira Dra. Cristina Poliana Rolim Saraiva dos Santos, preceptora do ambulatório de mastologia MEAC-UFC, pela disponibilidade nas orientações dos dados para coleta.

À Enfermeira Gabriela Carneiro Cardoso, pela sua amizade e contribuição desde o início da coleta, até a finalização deles.

Ao Estatístico Me. Antônio Brazil Viana Junior, Gerente de Ensino e Pesquisa do complexo HUs/UFC/Ebserh, pela contribuição e disponibilidade nos dados estatísticos da pesquisa.

As Senhoras Maria Luciene Vieira de Oliveira e Magda Maria Gomes Fontenele, secretárias do Programa de Pós-graduação do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, pela dedicação e auxílio constantes.

“Todas as vitórias ocultam uma abdicação.”  
(Simone de Beauvoir)

## RESUMO

A Associação entre contraceptivo oral (ACO) e câncer de mama, tem sido debatida por décadas, sem que haja um consenso. No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados. Estimam-se para o biênio 2018-2019, 59.700 novos casos de câncer de mama e 15.593 óbitos, sendo 187 homens e 15.443 mulheres no Brasil. As pílulas anticoncepcionais estão entre os métodos contraceptivos mais populares, mas o medo do câncer e doenças cardiovasculares ofusca seu uso contínuo em mulheres. Este estudo teve como objetivo investigar se o uso de contraceptivo oral antes dos 20 anos é fator determinante para o aparecimento do câncer. A Abordagem desse estudo foi epidemiológico, observacional, analítico do tipo caso-controle. A população estudada foi pesquisada de prontuários hospitalares, provenientes do setor de arquivamento SAME da MEAC no período de agosto de 2015 a outubro de 2018, a população do estudo foi de 612 prontuários hospitalares, e foram excluídos 292 prontuários não preenchidos. Foi utilizado um formulário padronizado. As análises dos dados foram apresentadas em tabelas, utilizando-se as variáveis categóricas utilizou-se o teste qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher. Adotou-se um nível de significância de 5%. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico JAMOVI e *Microsoft Excel* 2016. Constatou-se que o uso de ACO associado com câncer de mama,  $p < 0,001$ , sendo a maior prevalência de uso de ACO dentre os casos de neoplasia (100%) com chance 76 vezes maior de ter câncer, OR (IC95%) e antecedentes familiares (25) 22,5% com valor significante ( $p = 0,001$ ). Com relação a variável imuno-histoquímica apresentou RP negativo (47) 52,2% com valor significante ( $p = 0,001$ ). Dessa forma, conclui-se que mais estudos são necessários, para uma melhor compreensão do papel dos contraceptivos orais como fator desencadeante do câncer de mama.

**Palavras-chave:** Câncer de mama. Contraceptivos orais. Fatores de risco.

## ABSTRACT

The association between oral contraceptives (ACO) and breast cancer has been debated for decades, without consensus. In Brazil, breast cancer mortality rates remain high, most likely because the disease is still diagnosed in advanced stages. For the 2018-2019 biennium, 59,700 new cases of breast cancer and 15,593 deaths are estimated, 187 men and 15,443 women in Brazil. Birth control pills are among the most popular contraceptive methods, but fear of cancer and cardiovascular disease overshadows their continued use in women. This study aimed to investigate whether the use of oral contraceptives before the age of 20 is a determining factor for the onset of cancer. The approach of this study was epidemiological, observational, analytical case-control. The studied population was searched from hospital records, from the SAME filing sector of MEAC from August 2015 to October 2018, the study population was 612 hospital records, and 292 unfilled records were excluded. A standardized form was used. Data analyzes were presented in tables, using categorical variables, Pearson's chi-square test and Fisher's exact test were used. A significance level of 5% was adopted. Statistical analyzes were performed using the statistical program JAMOVI and Microsoft Excel 2016. It was found that the use of OCA associated with breast cancer,  $p < 0.001$ , with the highest prevalence of OCA use among cases of neoplasia (100%) 76 times more likely to have cancer, OR (95% CI) and family history (25) 22.5% with a significant value ( $p = 0.001$ ). Regarding the immunohistochemical variable, it presented a negative PR (47) 52.2% with a significant value ( $p = 0.001$ ). Thus, it is concluded that more studies are needed to better understand the role of oral contraceptives as a triggering factor for breast cancer.

**Keywords:** Breast Cancer. Oral contraceptives. Risk factors.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Representação espacial das taxas de incidência do Câncer de Mama no Brasil por 100 mil mulheres estimadas para o biênio 2018-2019.....	19
Figura 2 -	Delineamento do Estudo Caso-Controle do Uso de Contraceptivos Orais Associados a Neoplasia Mamária.....	38

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição sócio demográfica dos casos de câncer de mama em mulheres atendidas no MEAC de 2015 a 2018. Fortaleza-CE, Brasil, 2020.....	40
Tabela 2 -	História reprodutiva e hormonal dos casos de câncer de mama em mulheres atendidas no MEAC de 2015 a 2018. Fortaleza-CE, 2020.....	41
Tabela 3 -	Hábitos de vida das mulheres com câncer de mama atendidas no MEAC de 2015 a 2018. Fortaleza-CE, Brasil, 2019.....	42
Tabela 4 -	Características clínico laboratoriais das mulheres com câncer de mama atendidas no MEAC de 2015 a 2018. Fortaleza-CE, Brasil, 2019.....	42

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO	Contraceptivo Oral
ACS	<i>American Câncer Society</i>
AVE	Acidente Vascular Encefálico
COC	Contraceptivos Orais Combinados
CONEP	Conselho Nacional de Saúde
ER	Estrogênio
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i>
IHQ	Imuno-histoquímica
MEAC	Maternidade Escola Assis Chateaubriand
MRI	Ressonância Magnética
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIB	Produto Interno Bruto
PR	Progesterona
RM	Ressonância Magnética
SAMEAC	Sociedade de Assistência à Maternidade
SRAA	Sistema Renina- Angiotensina-Aldosterona
TC	Tomografia Computadorizada
TEV	Tromboembolismo Venoso
TRH	Terapia de Reposição Hormonal
TRM	Terapia de Reposição Hormonal
UFC	Universidade Federal do Ceará

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	15
1.1	Câncer de Mama.....	17
1.2	Epidemiologia.....	18
1.3	Fatores de Risco para o Câncer de Mama .....	21
1.4	Diagnóstico Precoce e Tratamento .....	23
1.5	Contraceptivo Oral .....	26
1.5.1	Tipos de Contraceptivos .....	27
1.5.2	Fatores que contraindicam o uso do Contraceptivo Oral .....	29
1.5.3	Carcinogênese Hormonal .....	30
1.5.4	Estilo de vida durante o Câncer de Mama .....	32
2	OBJETIVOS .....	34
2.1	Objetivo Geral .....	34
2.2	Objetivo Especifico .....	34
3	MATERIAL E MÉTODOS.....	35
3.1	População e Amostra.....	35
3.2	Aspectos Éticos.....	35
3.3	Delineamento do Estudo.....	35
3.4	Critérios de Inclusão e Exclusão .....	36
3.5	Cenário do Estudo .....	37
3.6	Procedimentos e Instrumentos da Coleta.....	38
3.7	Variáveis do Estudo.....	38
3.8	Análise dos Dados .....	39
4	RESULTADOS .....	40
5	DISCUSSÃO .....	44
6	CONCLUSÃO.....	50

REFERÊNCIAS .....	51
APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA PESQUISA DE PRONTUÁRIOS MEAC .....	58
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND .....	60

## 1 INTRODUÇÃO

As Neoplasias malignas constituem sério problema de saúde pública, pelo fato de serem o segundo maior fator de mortalidade em todos os países desenvolvidos e por contribuírem para 34% dos óbitos, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares, que junto a pulmão e próstata em homens, são os cânceres mais frequentemente diagnosticados no mundo (CHO, 2018).

O aumento da incidência de câncer de forma geral é resultado do envelhecimento da população associado a estilos de vida de risco como tabagismo, inatividade física, dietas “ocidentais” ricas em açúcares, gorduras e sódio e pobre em vegetais, agentes infecciosos, substâncias e processos ocupacionais e ambientais (AZEVEDO *et al.*, 2009). De acordo com estimativas mundiais da Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (IARC, do inglês *International Agency for Research on Cancer*), da Organização Mundial da Saúde (OMS), houve 14,1 milhões de casos novos e um total de 8,2 milhões de mortes por câncer em todo o mundo em 2012 (INCA, 2019).

A mudança no estilo de vida da população, destacando-se a adoção de hábitos de vida não saudáveis, é significativa para o aumento de casos de câncer na população mundial e, dentre estes, destaca-se a neoplasia mamária entre as mulheres (LUMACHI *et al.*, 2018).

Segundo tipo mais frequente no mundo, o câncer de mama é o mais comum entre mulheres, respondendo por 22% dos casos novos a cada ano. Se diagnosticado e tratado oportunamente, o prognóstico é relativamente bom. No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, muito provavelmente porque a doença ainda é diagnosticada em estágios avançados. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61% (INCA, 2014; JEMAL, 2016).

A OMS adverte que, para se ter controle eficaz do câncer de mama, são necessárias medidas que garantam um diagnóstico da doença nas fases iniciais, assim ressalta-se a importância das ações de detecção precoce. De fato, essas estratégias de prevenção reduzem, significativamente, a mortalidade por câncer de mama e as repercussões físicas, psíquicas e sociais causadas por esse tipo de neoplasia (GONÇALVES *et al.*, 2018).

Relativamente raro antes dos 35 anos, porém, acima desta faixa etária sua incidência cresce rápida e progressivamente. Estatísticas indicam aumento de sua incidência tanto nos países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), nas décadas de 60 e 70 registrou-se um aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes (JEMAL; INCA, 2016).

O Ministério da Saúde define como fatores de risco para o aparecimento do câncer de mama aqueles que estão relacionados à vida reprodutiva da mulher. Entretanto o fator idade continua sendo importante, pois a incidência de câncer de mama aumenta rapidamente até os 50 anos (JEMAL; INCA, 2016).

Na América Latina, no início dos anos 90, 75% das mulheres com menos de 29 anos de idade eram usuárias de contraceptivos orais e respondiam por 43,8% dos métodos de contracepção (SCHNEYER; LERMA, 2018).

Os métodos contraceptivos em geral, estão cada vez mais sendo utilizados por mulheres e adolescentes em todo o mundo. A contracepção hormonal pode ser alcançada utilizando tanto métodos combinados (estrogênio + progesterona) quanto os que contém somente progesterona (PRAGOUT *et al.*, 2018).

O contraceptivo oral (ACO) é uma das maiores fontes de hormônios exógenos utilizadas pelas mulheres. Estudos apontam que seu uso aumenta ligeiramente o risco de desenvolvimento do câncer de mama e outra fonte exógena de estrogênio é a terapia de reposição hormonal (TRH), que aumenta a proliferação das células mamárias (WESTHOFF; PIKE, 2018).

A contracepção é uma prática amplamente realizada por mulheres de todas as partes do mundo, atualmente existem vários métodos contraceptivos no mercado, sendo o ACO o método mais utilizado e bastante eficaz, se usado de forma correta (STECKERT; NUNES; ALANO, 2016).

Existem diversos estudos na literatura em relação ao uso de contraceptivos orais e câncer de mama, com relação a idade em mulheres na faixa etária de 35 a 45 anos no momento do diagnóstico (TESSARO, 2001). O estudo de Newcomb *et al.*, (2016) encontrou risco de câncer de mama somente entre usuárias de ACO com idade inferior a 35 anos. Nas outras faixas etárias, não foi evidenciadas associação ao tempo de uso de ACO, segundo Rosenberg *et al.*, (2006). Em geral, muitos estudos com controles hospitalares têm mostrado associação positiva quando relacionam o uso de ACO e câncer de mama (CHO, 2018).

Apesar dos avanços dramáticos no cenário da pesquisa sobre o câncer, o de mama continua ser um grande problema de saúde e representa atualmente uma das principais prioridades da pesquisa clínica. Dessa maneira garantir o acesso aos métodos contraceptivos conhecidos é tão importante quanto assegurar que os indivíduos recebam orientações adequadas sobre indicações, contraindicações e implicações do uso (ANASTASIADI, 2017).

## 1.1 Câncer de Mama

As doenças neoplásicas representam um problema de saúde pública mundial provocando impactos psicossociais e econômicos importantes. Especificamente o câncer de mama, que vem apresentando taxas de mortalidade crescentes nos últimos quarenta anos, implica em vários aspectos na vida da mulher (ARRIAGA *et al.*, 2019).

O câncer de mama é uma doença progressiva, representando, em sua trajetória, diferentes situações de ameaça aos seus portadores, como aquelas relacionadas à integridade psicossocial, à incerteza do sucesso no tratamento, à possibilidade de recorrência, à morte, entre outros (NELSON, 2018).

Apesar de sua etiologia desconhecida, pesquisas nesse campo têm tentado identificar grupos ou subgrupos de mulheres com maior probabilidade de apresentar a doença. Assim, o aumento do risco para determinado fator é indicado pela frequência em que a doença aparece entre mulheres que apresentam o fator em questão, dividida pela frequência da doença naquelas sem o fator, que é o risco relativo (RITCH, 2019).

Apesar do grande número de pesquisas já realizadas sobre câncer, seu controle é reduzido, e, nos programas de saúde existentes, dificilmente tem êxito a redução de suas taxas de mortalidade. Dessa forma, é necessário um amplo esforço na óptica da saúde pública, para que as pesquisas sejam direcionadas na identificação dos fatores de risco e no mecanismo de ação do câncer (KHINCHA *et al.*, 2019).

O câncer de mama é um câncer metastático e pode ser transferido para órgãos distantes, como ossos, fígado, pulmões e cérebro, o diagnóstico precoce da doença pode levar a um bom prognóstico e a uma alta taxa de sobrevida. Na América do Norte, a taxa de sobrevida relativa de 5 anos de pacientes com câncer de mama está acima de 80% devido à detecção oportuna desta doença (DE SANTIS *et al.*, 2016). A mamografia é uma abordagem de rastreamento amplamente utilizada na detecção do câncer de mama e provou ajudar a reduzir a mortalidade de forma eficaz. Outros métodos de triagem, como a ressonância magnética (MRI), que é mais sensível que a mamografia, também foram implementados e estudados durante a última década (LORONANC *et al.*, 2019).

A heterogeneidade tumoral do carcinoma da mama é um dos maiores desafios a serem enfrentados, tendo em vista que tumores com os mesmos tipos histológicos, mas com estádios e graus de diferenciação diferentes podem apresentar desfechos distintos em relação aos fatores prognósticos e às respostas aos tratamentos instituídos. O espectro de anormalidades proliferativas nos lóbulos e ductos da mama inclui hiperplasia, hiperplasia atípica, carcinoma

*in situ* e carcinoma invasivo. O carcinoma ductal infiltrante é o tipo histológico mais comum e compreende entre 80 e 90% do total de casos (INCA, 2011; CINTRA *et al.*, 2012).

A maior parte das neoplasias mamárias ocorre nos ductos (carcinoma ductal) ou nos lóbulos (carcinoma lobular), sendo o ductal o mais comum (80% dos casos). À medida que a doença progride e ultrapassa a membrana basal, atingindo os tecidos em volta, passa a se chamar infiltrativo ou invasor. Quando a lesão é restrita ao epitélio, não ocorrendo infiltração do estroma, ou seja, quando a doença é local, é chamado de carcinoma *in situ*. É considerada uma lesão precursora do câncer de mama (BRASIL, 2019).

## 1.2 Epidemiologia

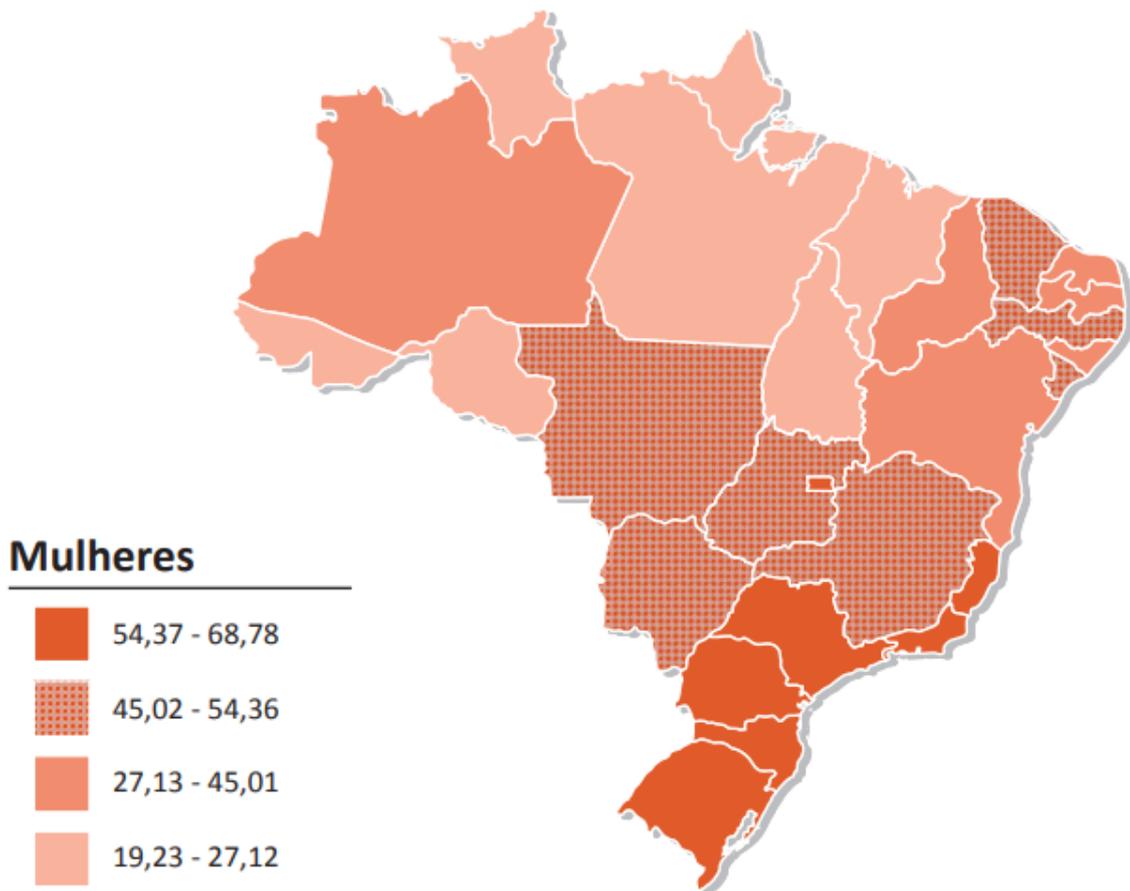
O câncer mamário diminuiu a taxa de incidência quase 7% entre mulheres brancas no período de 2002 a 2009, registrado pelo *American Cancer Society* (ACS, 2015). Esta queda é atribuída às reduções do uso de terapia hormonal da menopausa, previamente conhecida como TRH, após a divulgação, em 2002, de que o uso combinado de estrogênios e progesterona estava associado com crescente risco de câncer mamário e doença coronariana. De 2004 a 2013, os mais recentes 10 anos para os quais os dados são disponíveis, as taxas de incidência nas mulheres brancas permaneceram estáveis e aumentaram cerca de 0,5% por ano nas mulheres negras (BRINTON *et al.*, 2018).

Esta neoplasia apresenta-se com incidências diferentes nas regiões do mundo tendo mostrado taxas que variam de 27/100.000 na África Central e Ásia Oriental a 92/100.000 na América do Norte. Embora a taxa de incidência de câncer de mama nos Estados Unidos aumente ano após ano, a taxa de mortalidade diminuiu devido às avaliações iniciais generalizadas e terapias médicas avançadas. Terapias biológicas foram desenvolvidas nos últimos anos e provaram ser benéficas para o câncer de mama (GLOBOCAN, 2012).

Estimam-se para o biênio 2018-2019, 59.700 novos casos de câncer de mama e 15.593 óbitos, sendo 187 homens e 15.443 mulheres no Brasil. O câncer de mama é a maior causa de morte por câncer nas mulheres em todo o mundo. No Brasil, corresponde a cerca de 29,5% dos casos novos a cada ano. Apesar de ser considerado um câncer de bom prognóstico, se diagnosticado e tratado precocemente, as taxas de mortalidade continuam elevadas, aproximadamente 12,9 a cada 100 mil mulheres (INCA, 2019). A maioria dos cânceres de mama ocorre em mulheres e o número de casos é 100 vezes maior em mulheres do que em homens (SIEGEL *et al.*, 2017).

Excetuando os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama é o mais frequente nas mulheres das regiões Sul (73,07/100 mil), Sudeste (69,50/100 mil), Centro-Oeste (51,96/100 mil) e Nordeste (40,36/100 mil). Na região Norte é o segundo tumor mais incidente (19,21/100 mil), de acordo com a Fig. 1 (INCA, 2018).

Figura 1 - Representação espacial das taxas de incidência do Câncer de Mama no Brasil por 100 mil mulheres estimadas para o biênio 2018-2019.



Fonte: INCA (2018).

A distribuição da incidência por Região geográfica mostra que as Regiões Sul e Sudeste concentram 70% da ocorrência de casos novos; sendo que, na Região Sudeste, encontra-se quase a metade dessa incidência. Existe, entretanto, grande variação na magnitude e nos tipos de câncer entre as diferentes Regiões do Brasil. Nas Regiões Sul e Sudeste, o padrão da incidência mostra que predominam os cânceres de próstata e de mama feminina, bem como os cânceres de pulmão e de intestino. A Região Centro-Oeste, apesar de semelhante, incorpora em seu perfil os cânceres do colo do útero e de estômago entre os mais incidentes. Nas Regiões Norte e Nordeste, apesar de também apresentarem os cânceres de próstata e mama feminina entre os principais, a

incidência dos cânceres do colo do útero e estômago tem impacto importante nessa população. A Região Norte é a única do país onde as taxas dos cânceres de mama e do colo do útero se equivalem entre as mulheres (INCA, 2019).

Nos países de baixa e média rendas, o diagnóstico do câncer de mama ocorre em estágios mais avançados da doença, aumentando a morbidade relacionada ao tratamento, comprometendo a qualidade de vida e reduzindo a sobrevida dos pacientes. No intuito de modificar esse cenário, o controle do câncer de mama tem sido uma das prioridades na agenda da Política Nacional de Saúde do Brasil (INCA, 2018). A mamografia bienal para as mulheres na faixa etária de 50 a 69 anos é a estratégia de rastreamento indicada, enquanto o diagnóstico precoce é formado pelo tripé: população alerta para os sinais e sintomas suspeitos; profissionais capacitados e serviços de saúde preparados para garantir a confirmação diagnóstica oportuna e com qualidade (BRASIL, 2017).

Inúmeros fatores estão envolvidos na etiologia do câncer de mama: idade da primeira menstruação menor do que 12 anos, menopausa após 55 anos; uso de alguns anticoncepcionais; consumo de bebida alcoólica e TRH (ACS, 2017; INCA, 2017).

Os sinais mais comuns de câncer de mama são o aparecimento de nódulo, geralmente indolor, duro e irregular, mas há tumores que são de consistência branda, globosos e bem definidos. Outros sinais de câncer de mama são edema cutâneo semelhante à casca de laranja; retração cutânea; dor, inversão do mamilo, hiperemia, descamação ou ulceração do mamilo; e secreção papilar, especialmente quando é unilateral e espontânea. A secreção associada ao câncer geralmente é transparente, podendo ser rosada ou avermelhada devido à presença de glóbulos vermelhos. Podem também surgir linfonodos palpáveis na axila (AL-AJMI *et al.*, 2018).

A história familiar de câncer mamário está associada a um aumento do risco para esta neoplasia. Em particular, famílias portando mutações dos genes BRCA1, BRCA2 e p53 têm risco mais elevado para desenvolver este tumor. No entanto, estas mutações são raras e representam pequena parcela no total de cânceres mamários. Aproximadamente nove em cada 10 casos ocorrem em mulheres que não têm história familiar (YOUNG, 2009; ALIBEK, 2013; WHO, 2015; INCA, 2016).

Apesar da ampliação das ações de rastreamento e do considerável avanço no diagnóstico definitivo e tratamento, o câncer de mama representa permanente desafio, pois aproximadamente metade dos casos é detectada já em fase sintomática e esta ainda é a principal causa de óbito feminino por câncer (SIEGEL *et al.*, 2012).

Evidências científicas sugerem que o autoexame das mamas não é suficiente para a detecção precoce e não contribui para a redução da mortalidade por câncer de mama (BARBARA, 2013). O Ministério da Saúde preconiza como principais estratégias de rastreamento o exame mamográfico a cada 2 anos para mulheres de 50 a 69 anos e exame clínico anual das mamas para mulheres de 40 a 49 anos (INCA, 2019). A Mamografia permite a detecção do câncer de mama antes que se torne palpável, ainda em fase inicial, garantindo melhor prognóstico e boa resposta ao tratamento. Uma mamografia suspeita é indicação de biopsia da lesão mamária (BRASIL, 2019).

### **1.3 Fatores de Risco para o Câncer de Mama**

O Ministério da Saúde define como fatores de risco bem estabelecidos para o desenvolvimento do câncer de mama aqueles que se encontram relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, antes dos 11 anos, nuliparidade, primeira gestação acima dos 30 anos, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia, após os 50 anos, e utilização de terapia de reposição hormonal). Entretanto, o fator idade será sempre um dos mais importantes, sendo que a incidência do câncer de mama aumenta rapidamente até os 50 anos e, posteriormente, o mesmo ocorre de forma mais lenta (BRINTON *et al.*, 2018).

Estudos epidemiológicos identificaram condições individuais, de estilo de vida ambientais que aumentam a probabilidade de desenvolvimento do câncer de mama. Alguns fatores de risco, como os hereditários, hormonais e reprodutivos, certos tipos de doença benigna da mama, idade e raça, não podem ser alterados (JARDINES *et al.*, 2002; SINGLETARY, 2003; WORSHAM *et al.*, 2007; LEVY-LAHAD; FRIEDMAN, 2007; APOSTO; FOSTIRA, 2013). Outros fatores ambientais ou comportamentais, tais como reposição hormonal, ingestão de bebidas alcoólicas, excesso de gordura corporal, radiação ionizante em tórax e uso de tabaco podem ser reduzidos (VAN DEN BRANT *et al.*, 2000; JARDINES *et al.*, 2002; SINGLETARY, 2003; AL-DELAIMY *et al.*, 2004; LUO *et al.*, 2011).

A prática regular de atividade física e a amamentação também são formas de se proteger do câncer de mama (SINGLETARY, 2003; KYU *et al.*, 2016). Alguns desses fatores afetam o risco de desenvolver câncer de mama mais do que outros e podem mudar ao longo do tempo, como o envelhecimento populacional ou as mudanças culturais em estilos de vida.

Alguns fatores podem estar associados ao aumento de risco para o câncer de mama, como a prescrição de anticoncepcionais orais e a terapia hormonal (INCA, 2014). A prevenção

primária do câncer de mama não é possível, uma vez que o fator de risco associado à vida produtiva e características genéticas está ligado à sua etiologia (INCA, 2014).

Muitos estudos foram publicados descrevendo fatores de riscos pessoais e clínicos associados com câncer de mama. No entanto, os estudos incluem mulheres de várias idades, onde se registram fatores de risco de diferentes maneiras, fornecendo ampla gama de estimativas de risco, conseqüentemente os resultados epidemiológicos podem não ser aplicáveis clinicamente às decisões de triagem em mulheres (LUMACHI *et al.*, 2018).

Existem inúmeros fatores de risco, como sexo, envelhecimento, estrogênio, história familiar, mutações gênicas e estilo de vida pouco saudável, que podem aumentar a possibilidade de desenvolver câncer de mama (SUN, 2017). A maioria dos cânceres de mama ocorre em mulheres e o número de casos é 100 vezes maior em mulheres do que em homens (SIEGEL *et al.*, 2017).

O fato de nunca ter tido filhos ou de ter o primeiro parto após os 30 anos são também condições de aumento de risco para o câncer mamário (BECKER, 2015; ACS, 2017). No entanto, todos estes eventos representam apenas 20-50% das causas deste tumor, sendo esta uma das razões do aumento de interesse dos pesquisadores na busca de outros fatores que possam levar ao câncer de mama (DE LIMA *et al.*, 2016; CHUFFA *et al.*, 2017). Também aumentam o risco, fatores da vida reprodutiva como a prolongada exposição aos estrógenos endógenos (que incluem longa história menstrual com períodos que se iniciam muito cedo - menarca precoce, e terminam tarde - menopausa tardia) na vida da mulher, o uso recente de contraceptivos orais.

A despeito das inúmeras pesquisas conduzidas sobre o câncer de mama, ainda não está totalmente esclarecida sua etiologia, sendo a mesma atribuída a uma interação de fatores considerados determinantes no desenvolvimento da doença (PHIPPS; LI, 2010; BATISTON *et al.*, 2011). Existem vários fatores de risco para o câncer de mama, apesar de a etiologia ser desconhecida. Os fatores de risco compõem uma rede inter-relacionada que precisa ser levada em conta, quando se avalia a paciente com câncer de mama (NELSON, 2018).

Entre os fatores de risco destacam-se:

- Risco muito elevado: mãe ou irmã com câncer de mama na pré-menopausa, antecedente de hiperplasia epitelial atípica ou neoplasia lobular in situ, e sustentabilidade genética comprovada (mutação de BRCA 1 e 2).
- Risco mediano elevado: mãe ou irmã com câncer de mama na pós-menopausa, nuliparidade, antecedente de hiperplasia epitelial sem atipia ou macrocistos apócrinos.

- Risco pouco elevado: menarca precoce (até 12 anos), menopausa tardia (após 55 anos), primeira gestação de termo depois de 34 anos, obesidade, dieta gordurosa e sedentarismo, terapia de reposição hormonal por mais de 5 anos, ingestão alcoólica excessiva (BARBARA *et al.*, 2016).

Os fatores potencialmente modificáveis associados ao aumento do risco de câncer de mama incluem o ganho de peso após os 18 anos e/ou sobrepeso ou obesidade (para o câncer mamário da pós-menopausa); o uso de terapia hormonal da menopausa (com estrógenos e progestogênio combinados); inatividade física e consumo de álcool. O tabagismo crônico intenso aumenta o risco de câncer mamário, particularmente entre mulheres que começam a fumar antes da primeira gravidez. O trabalho por turnos, principalmente à noite (que quebra os padrões do sono) pode também ser associado com um risco aumentado para o câncer de mama (ACS, 2015; CHUFFA *et al.*, 2017).

#### **1.4 Diagnóstico Precoce e Tratamento**

A estratégia de diagnóstico precoce contribui para a redução do estágio de apresentação do câncer, sendo conhecida algumas vezes como *down-staging* (WHO, 2016). Nessa estratégia, destaca-se a importância da educação da mulher e dos profissionais de saúde para o reconhecimento dos sinais e sintomas do câncer de mama, bem como do acesso rápido e facilitado aos serviços de saúde.

Na década de 1950, nos Estados Unidos, o autoexame das mamas surgiu como estratégia para diminuir o diagnóstico de tumores de mama em fase avançada. Ao final da década de 1990, ensaios clínicos mostraram que o autoexame não reduzia a mortalidade pelo câncer de mama. A partir de então, diversos países passaram a adotar a estratégia de *breast awareness*, que significa estar alerta para a saúde das mamas (THORNTON; PILLARISSETTI, 2008).

A política de alerta à saúde das mamas destaca a importância do diagnóstico precoce e busca orientar a população feminina sobre as mudanças habituais das mamas em diferentes momentos do ciclo de vida e os principais sinais do câncer de mama. O sistema de saúde precisa adequar-se para acolher, informar e realizar os exames diagnósticos adequados em resposta a essa demanda estimulada. Prioridade na marcação de exames deve ser dada às mulheres sintomáticas, que já apresentam alguma alteração suspeita na mama. Essa estratégia mostrou ser mais efetiva do que o autoexame das mamas, isto é, a maior parte das mulheres com câncer de mama identificou o câncer por meio da palpação ocasional em comparação com

o autoexame (aproximadamente 65% das mulheres identificam o câncer de mama casualmente e 35% por meio do autoexame mensal) (INCA, 2019).

Em países que implantaram programas efetivos de rastreamento, com cobertura da população-alvo, qualidade dos exames e tratamento adequado, a mortalidade por câncer de mama vem diminuindo. As evidências do impacto do rastreamento na mortalidade por essa neoplasia justificam sua adoção como política de saúde pública, tal como recomendado pela OMS (INCA, 2019).

Importantes avanços na abordagem do câncer de mama aconteceram nos últimos anos, principalmente no que diz respeito a cirurgias menos mutilantes, assim como a busca da individualização do tratamento. O tratamento varia de acordo com o estadiamento da doença, suas características biológicas, bem como as condições da paciente (idade, status menopausal, comorbidades e preferências). O prognóstico do câncer de mama depende da extensão da doença (estadiamento), assim como das características do tumor. Quando a doença é diagnosticada no início, o tratamento tem maior potencial curativo. Quando há evidências de metástases (doença a distância), o tratamento tem por objetivos principais prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida (BRASIL, 2019).

Nos últimos anos, a oncoplastia mamária (cirurgias oncológicas associadas a técnicas de cirurgia plástica) vêm ganhando terreno. As mastectomias com preservação de pele e mamilo também vem ganhando espaço como tratamento, principalmente nas doenças iniciais, quando não é possível um tratamento conservador, caso de microcalcificações extensas, por exemplo. Após a cirurgia, o tratamento complementar com radioterapia pode ser indicado em algumas situações. Já a reconstrução mamária deve ser sempre considerada nos casos de mastectomia (INCA, 2019).

A imuno-histoquímica (IHQ) descreve a positividade de receptores de estrogênio e progesterona, com percentual de acometimento, e quantifica a positividade de receptores HER-2 (0/3 cruces, 1/3 cruces, 2/3 cruces ou 3/3 cruces). A superexpressão do HER-2 deve ser demonstrada por técnica molecular (FISH) com resultado (razão de amplificação) maior que 2 (dois). O exame molecular está indicado para casos em que foi detectada por técnica imuno-histoquímica a expressão tumoral HER-2 em intensidade de duas ou de três cruces (BRASIL, 2018).

Os receptores de estrogênio (ER) e progesterona (PR) encontram-se no tecido mamário e em outros tecidos como: endométrio, ovário, testículo, córtex cerebral, miocárdio e tireoide (BARRETT, 2017; ROMAGNOLO, 2019). Aproximadamente 70 % de todos os casos de câncer expressam receptores de estrogênio positivo (DONOVAN *et al.*, 2019). Entretanto,

ambos receptores são comumente usados como alvo terapêutico e marcadores prognósticos para o câncer de mama. Pacientes com tumores que expressam receptores de estrogênio tem um melhor prognóstico, porque tendem a ser de grau mais baixo e menos agressivos (MOHAMMEDI; DOULA; MESLI; SENHADJIS, 2019).

A tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome superior pode ser solicitada quando o paciente apresentar doença locorregional avançada. A ressonância magnética (RM) é utilizada para complementar o diagnóstico de doença metastática (LORIOT *et al.*, 2017). Por ser mais sensível que a mamografia, tem vantagens na detecção de câncer de mama primário oculto, metástases axilares, tumores residuais após quimioterapia neoadjuvante ou outros tumores pequenos (HERMAWAN; PUTRI; UTOMO, 2019).

A ultrassonografia é usada principalmente em casos de mamas mais densas, para complementar outros exames de diagnóstico, bem como realizar biópsia. Este exame permite a diferenciação e a avaliação de lesões suspeitas, no período pré-operatório e durante o período de seguimento, após o término do tratamento (JAFARI *et al.*, 2018).

Zhang *et al.* (2018), descrevem que o método de cirurgia utilizado é um fator significativo, que influencia a percepção de uma mulher sobre seu próprio corpo. Assim, como a mastectomia é o mais invasivo dos tratamentos, pode trazer sérias implicações para a vida da mulher, envolvendo repercussões emocionais importantes, alterando a percepção de corpo, mundo, tempo, espaço e da relação com o outro (BAKER *et al.*, 2017).

O tratamento quimioterápico pode ser realizado de forma neoadjuvante ou adjuvante. O neoadjuvante refere-se ao tratamento sistêmico antes da cirurgia e o adjuvante refere-se ao uso de quimioterapia após a cirurgia (THAKUR; KUTTY, 2019). O objetivo do tratamento neoadjuvante é reduzir o tamanho do tumor, permitindo uma cirurgia menos extensa, melhores resultados estéticos e redução das complicações pós-operatórias (SUMKIN *et al.*, 2019). Já o adjuvante tem como objetivo erradicar focos microscópicos de células cancerosas que, se não tratadas, poderão crescer e metastizar (MONGALIAN *et al.*, 2019). Essas modalidades terapêuticas combinadas podem ter caráter curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo (MANNIQUE *et al.*, 2019).

Em geral, o tratamento quimioterápico para câncer de mama envolve diminuição na autoestima, mudança na imagem corporal e distúrbios emocionais, uma vez que está associado à perda de cabelo, náuseas e vômitos, perda de apetite, fadiga, insônia, excesso de peso, rubor e ansiedade, ocasionando um impacto negativo na qualidade de vida (RUDOLPH; MOORE; PESTANA, 2019).

A radioterapia é um tratamento de caráter local-regional, que tem como objetivo promover cura, remissão e profilaxia, por meio da incidência de radiações ionizantes sobre a área afetada e nas cadeias ganglionares adjacentes, impedindo, assim, a disseminação das células cancerígenas. Porém, os efeitos colaterais deste tratamento também são conhecidos e caracterizam-se por: queimaduras, linfedema do braço, radionecrose e fibrose pulmonar. Devido a estes efeitos, as pacientes podem apresentar alteração nos escores de qualidade de vida (BOEHM; CHEN; TRICHTER, 2019).

A incidência de câncer de mama continua a aumentar em todo o mundo. A triagem baseada na população está disponível em muitos países, mas pode não ser o uso mais eficiente dos recursos; portanto, o interesse na triagem com base no risco / estratificação aumentou significativamente nos últimos anos. Uma parte importante da triagem baseada no risco é a incorporação da densidade mamográfica (MD) e polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos modelos de previsão de risco a serem combinados com os fatores de risco clássicos (HARKNESS; ASTLEY; EVANS, 2019).

De modo geral, o tratamento do câncer de mama afeta o funcionamento emocional da paciente. A retirada da mama resulta em reações emocionais negativas, como ansiedade, angústia e medo. O sentimento de incerteza do futuro próximo, a perda de controle sobre a própria vida e a insuficiente informação sobre a doença e os métodos de tratamento contribuem para o aumento do senso de desamparo, o que impacta na qualidade de vida (RUDOLPH; MOORE; PESTANA, 2019).

## **1.5 Contraceptivo Oral**

No ano de 1950, Pincus, Rock e Garcia desenvolveram o primeiro contraceptivo oral, o qual foi comercializado em 1960, nos Estados Unidos com o nome comercial de Enovial (HANS, 1990; LONG, 2010). Posteriormente, surgiram os contraceptivos orais sequenciais, desenvolvidos por Rudel e Martinez, em 1967. Seguiram-se os combinados de maior dose de estrogênio e progesterona, existindo atualmente os combinados, cujas dosagens de estrogênio e progesterona variam de 50mg até 30 mg e de 1,0 mg até 0,75 mg, respectivamente (HANS, 1990; LONG, 2010).

A prevalência da contracepção está aumentando em todo o mundo. Em muitos países, mais de 75% dos casais usam métodos efetivos, porém, as alternativas existentes não são perfeitas, apresentando efeitos adversos e inconveniência, limitando sua aceitabilidade (KHINCHA *et al.*, 2019).

A possibilidade de que o uso de contraceptivos hormonais possa aumentar o risco de câncer de mama foi levantada há muitos anos. No passado, essa hipótese foi descartada com base no fato de que os dados disponíveis eram geralmente derivados de estudos "antigos", nos quais doses hormonais relativamente altas haviam sido usadas (DEL PUP; CODACCI; PECCATORI, 2019).

A escolha do método anticoncepcional deve ser livre opção da mulher e de seu parceiro. No entanto, alguns elementos devem ser considerados no intuito de reduzir as chances da usuária se expor ao risco de uma complicação grave. Para tanto, os “Critérios Médicos de Elegibilidade para o Uso de Métodos Anticoncepcionais” apresentados pela OMS representam um guia técnico para o profissional de saúde orientar os usuários na escolha do método de forma segura, com pouco ou nenhum risco para a saúde da mulher (OMS, 2015).

A progesterona e seus análogos podem exercer efeitos opostos na proliferação celular, apoptose e transição epitelial-mesenquimal, levando a maior motilidade celular e metástase (SHCHELKUNOVA; MOROVI, 2016). A oncogênese pode ser causada por um aumento na atividade de genes responsáveis pelo crescimento tumoral em células tronco, a exposição endógena ao estrogênio está associada a um risco aumentado de câncer de mama em mulheres na pré e pós-menopausa (CHAGAY; MKRTUMYAN, 2019).

O Risco de câncer de mama é maior entre mulheres que usaram anticoncepcionais hormonais contemporâneos do que entre mulheres que nunca usaram o contraceptivo oral, esse risco aumenta em períodos mais longos de usos (NORDISK, 2018). Estima-se que 140 milhões de mulheres em todo o mundo usam contraceptivos hormonais, representando 13% das mulheres em idade dos 15 os 49 anos (LINA *et al.*, 2019).

Existe uma relativa homogeneidade na prevalência contraceptiva nas regiões do país, nas áreas urbanas e rurais, nos diversos níveis de escolaridade e em relação à raça/cor. As diferenças ficam mais evidentes com a diversidade de métodos contraceptivos (BRASIL, 2019).

### **1.5.1 Tipos de Contraceptivos**

Os ACO tem sido motivo de continua investigação, pois constituem o mais efetivo método reversível e o de maior prevalência de uso entre os medicamentos. A eficácia e o contínuo uso, verificadas em estudos clínicos controlados, costumam ser maiores que as observadas na prática diária (LUBIANCA; WANNMACHER, 2010).

Os ACO podem ser combinados (estrógenos + progestógenos), mono, bi e trifásicos, apresentando eficácia de 99,9% e efetividade de 97-98%. Podem ainda só conter progestogênio (minipílulas). Os Combinados são ditos monofásicos quando as mesmas concentrações de estrógeno e progestogênio estão presentes em todos os comprimidos da cartela (OMS, 2003; BRASIL, 2018).

De maneira geral, a ação dos ACO consiste basicamente no bloqueio da ovulação por meio da inibição da liberação de alguns hormônios (folículo-estimulante e luteinizante). Além disso, ele dificulta tanto o trajeto do espermatozoide até as tubas uterinas ao provocar o espessamento do muco cervical, quanto a preparação do endométrio para que haja a nidação (SERFATY, 2019).

Os Contraceptivos orais combinados (COC), são indicados para mulheres saudáveis, não fumantes com menos de 35 anos de idade, os efeitos adversos se expressam em condições de risco como: fumo, obesidade, hipertensão e idade acima de 35 anos (WHO, 2004).

Os Contraceptivos Orais Combinados (COC) são considerados de baixa dosagem quando apresentam 30 microgramas (0,03 mg) ou menos de etinilestradiol e de média dosagem quando contêm 50 microgramas (0,05 mg) de etinilestradiol. As primeiras formulações constituíram as pílulas de primeira geração e possuíam altas doses de estrogênio (75 a 150 mcg). Na tentativa de minimizar os eventos adversos, foram desenvolvidas pílulas de segunda geração com 50 mcg de estrógeno. Na década de 1970 houve avanço na produção deste método ao reduzir o componente estrogênico para 30 mcg e associá-lo ao uso de progestágeno, constituindo as pílulas de terceira geração (BRASIL, 2010).

O uso de ACO diminuem os sintomas das alterações funcionais benignas da mama, principalmente a sintomatologia dolorosa (WILLIAN, 2017). Vários dados sustentam que os ACO têm efeito protetor contra o câncer de ovário e contra o câncer do endométrio (WEISS, 2018).

Efeitos adversos como o aumento do risco para tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral também estão descritos (BONNAR, 2018). Tais efeitos não são independentes, mas associados a outros fatores de risco, principalmente com o tabagismo (GASPARD, 2019). Também já foi encontrada associação de risco para litíase biliar nas usuárias de ACO (KAY, 2019). Entretanto, existem controvérsias a respeito do uso dos contraceptivos orais e o câncer de mama (GOLDZIEHER, 2016; HERBST, 2018).

As pílulas combinadas atuam basicamente por meio da inibição da ovulação, além de provocar alterações nas características físico-químicas do endométrio e do muco cervical. São métodos muito eficazes quando usados corretamente e consistentemente, podendo sua taxa de

falha ser da ordem de 0,1%, no primeiro ano de uso. Em uso habitual, atinge valores de 6 a 8% (BRASIL, 2019).

Os contraceptivos orais de progestogênio tem taxa de falha de 0,5% no primeiro ano de uso. Em uso contínuo a falha é de 1%, são comprimidos que contém baixa dose de progestogênio, promovendo o espessamento do muco cervical e inibindo a ovulação (BRASIL, 2019). As substâncias presentes nestes anticoncepcionais tentam reproduzir as propriedades dos esteroides endógenos. No entanto, o ER, pela sua elevada potência biológica comparado ao estradiol (1.000 vezes mais potente), intensifica a produção de angiotensinogênio hepático, que, por sua vez, causa elevação da pressão arterial pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Além disso, o progestogênio associado ao ER presente nos CHCs é similar, porém não reproduz todas as características da progesterona natural (RIBEIRO, 2018).

### **1.5.2 Fatores que contraindicam o uso do Contraceptivo Oral**

Devido ao uso contínuo de ACO sem prescrição, é provável o desconhecimento do uso contraindicado, isso leva a efeitos a saúde. Estudos recentes avaliaram o conhecimento de mulheres sobre os efeitos do ACO a saúde em cinco cidades brasileiras e mostrou que usuárias conhecem pouco o método contraceptivo que utilizam (CORREA *et al.*, 2017).

Mesmo diante dos vários benefícios que esse método pode oferecer, como regularização do ciclo menstrual e a prevenção de alguns tipos de câncer, o uso de ACO na presença de algumas condições como a hipertensão arterial pode aumentar o risco de acidente vascular encefálico (AVE), infarto agudo do miocárdio (IAM) e outros desfechos adversos em mulheres. Além da hipertensão arterial, contraindicam o uso de ACO: diabetes mellitus com doença vascular, tabagismo em mulheres com 35 anos ou mais, doenças cardiovasculares, tromboembolismo, enxaqueca com aura, dentre outros. Em resposta a essa situação, o Ministério da Saúde e outras agências internacionais adotaram recomendações para seu uso (GROSMAN *et al.*, 2011).

Os critérios de elegibilidade para o uso de ACO podem ser determinados por detalhada avaliação, com história clínica e familiar da mulher e medida da pressão arterial. Em alguns países, o acesso ao método é condicionado à avaliação prévia. Nos Estados Unidos, além das contraindicações serem pouco frequentes em mulheres em idade reprodutiva, a prevalência de uso na presença de contraindicação é de aproximadamente 5,0% (XU *et al.*, 2014).

O risco de tromboembolismo venoso (TEV) em usuários de contraceptivo oral combinado é cerca de três vezes maior, a dose de estrogênio é a principal causa de TEV. Doses

de estradiol em contraceptivos orais combinados é de 50mg e estar associado a elevação de TEV (SERFATY, 2019).

Mulheres que sofrem mutações deletérias no câncer de mama de gene de suscetibilidade como BRCA1 e BRCA2, tem um grande risco de desenvolver CA. Não se recomenda o uso de contraceptivo oral combinado, nestes pacientes. De acordo com a OMS, atualmente as evidências não sugerem risco de CA entre portadores da mutação BRCA, modificada por anticoncepcionais combinados (BONKOFF *et al.*, 2018).

Evidências contemporâneas, relatam que o anticoncepcional oral combinado, considerado como referência, corresponde a associação monofásica de etinilastradiol (menos de 35 microgramas) e Levonorgestrel (0,1mg) (LASZLO *et al.*, 2019).

Os anticoncepcionais orais apresentam efeitos benéficos sobre a saúde, aliviando dismenorrea mastodinia e tensão pré-menstrual, diminuindo a incidência de hiperplasia e neoplasia endometriais, doença inflamatória pélvica, gravidez ectópica, endometriose, doença fibrocística benigna da mama, cistos funcionais e câncer de ovário. A incidência nestas localizações decai em 50% após dois anos de emprego e o efeito protetor perdura por quinze anos depois da suspensão dos anticoncepcionais (DOCI; FOSTER, 2019).

### 1.5.3 Carcinogênese Hormonal

A Carcinogênese caracteriza-se por mutações genéticas herdadas ou adquiridas pela ação de agentes ambientais, químicos, hormonais, radioativos e virais, denominados carcinógeno (CHAGAY; MKRTUMYAN, 2019). A progressão e a conversão maligna das células compõem respectivamente o terceiro e o quarto estádios da carcinogênese. Neles, as células transformadas apresentam autonomia para proliferar e pela perda da coesão e obtenção da mobilidade, tornam-se invasivas (BHYAN; WEE; LIN; CUMMINS; ZHAO, 2019).

Atualmente estima-se que cem milhões de mulheres em todo o mundo usam contracepção oral, mas a influência da contracepção hormonal na carcinogênese da mama ainda não está totalmente esclarecida. Estudos anteriores sobre o risco de câncer de mama mostram resultados inconsistentes de elevação zero ao aumento de aproximadamente de 30% a 40% no risco (NAQYKALNAI; LANDHER, 2018).

A progesterona e seus análogos podem esclarecer efeitos opostos na proliferação celular, apoptose e transição epitelial – mesenquimal, levando a maior motilidade celular e metástase. Seu efeito final é determinado por vários fatores desde a estrutura e concentração do esteroide, até enzimas metabolizadoras (SCHELKUNOVA; MOROZOV, 2016).

Os Genes BRCA-1 e BRCA-2 são supressões tumorais. A função desses genes não é totalmente conhecida, mas acredita-se que estejam envolvidos no controle da transcrição. Mutações nesses genes predisõem ao desenvolvimento do câncer de mama, ovário, próstata, cólon, pâncreas e de laringe (DOCI; FOSTER, 2019).

Os genes específicos envolvidos na progressão das neoplasias hormônios-dependentes permanecem desconhecidos, contudo, acredita-se que os oncogenes, os genes supressores tumorais e os genes do reparo do DNA estejam envolvidos na carcinogênese hormonal, principalmente naquela induzida pelos esteroides sexuais (BONKOOFF *et al.*, 2018).

A reposição hormonal aumenta o risco de câncer de mama principalmente em mulheres com história familiar dessa neoplasia. Os contraceptivos orais aumentam a atividade mitótica das células da glândula mamária à semelhança do que ocorre no ciclo menstrual normal (LASZLO, 2019). Entretanto o uso precoce de contraceptivos e a vida reprodutiva tardia parecem aumentar o risco, já que o tecido mamário fica mais tempo exposto ao estímulo hormonal (BHYAN *et al.*, 2019). O risco de câncer de mama associado com a utilização da terapia de reposição hormonal contendo testosterona foi avaliada no estudo de *Nurses Health* (acompanhando 1.359.323 pessoas em 24 anos), esse estudo verificou-se que o risco de câncer de mama foi cerca de 2,5 vezes maior entre os que fazem uso de estrogênio e testosterona do que em comparação com terapias que nunca utilizaram a TRM.

Para as mulheres candidatas à TRM, o estrogênio pode aliviar a menopausa sintomática, diminuir as taxas de doenças crônicas e melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde. No entanto, envolve evidências sobre o impacto do estrogênio e progesterona exógenos na mama e no ovário. Os dados disponíveis sobre os riscos de TRM (estrogênio e/ ou progestina) relacionados ao desenvolvimento de câncer de mama e ovário são frequentemente inconsistentes ou incompletos. Técnicas moleculares e genéticas modernas melhoraram nossa compreensão da heterogeneidade do câncer de mama e ovário. Essa compreensão aprimorada da doença afetou nossa compreensão da carcinogênese (TEMKIN; MALLEEN; RUBINSAK, 2019).

As formas de tratamento evoluíram para serem mais direcionadas à terapia hormonal para alguns subtipos de doenças, enquanto a quimioterapia citotóxica continua sendo o padrão para outros subtipos histológicos e moleculares. O papel da TRH na sobrevivente de câncer de mama e ovário, bem como em mulheres com alto risco para o desenvolvimento de câncer de mama e ovário hereditário, permanece controverso, apesar das evidências de que esse tratamento pode melhorar a qualidade de vida e os resultados de sobrevivência (TEMKIN; MAILEEN; RUBINSAL, 2019).

#### 1.5.4 Estilo de vida durante o Câncer de Mama

Existem muitas evidências mostrando a influência do estilo de vida e fatores ambientais no desenvolvimento de câncer de glândula mamária (dieta rica em gordura, consumo de álcool, falta de exercício físico), cuja eliminação (prevenção primária) pode contribuir para uma diminuição da morbidade e mortalidade. A prevenção secundária, compreendendo testes de diagnóstico (por exemplo, mamografia, ultrassonografia, ressonância magnética, auto-exame das mamas, bem como métodos de imagem modernos e mais precisos), ajuda na detecção precoce de tumores ou lesões que predisõem a tumores (KOLAK *et al.*, 2017).

A maioria dos cânceres humanos parece ter uma alta proporção de tumores que são causados por acidentes da natureza aleatórios e inevitáveis, porém ainda outros fatores parecem intervir para aumentar dramaticamente o número total de casos. Os dois fatores contribuintes são hereditariedade e ambiente. O ambiente, de maneira ampla, inclui tanto o ar quanto a água consumidos pelo organismo, assim como estilo de vida, escolha da dieta, hábitos de reprodução e tabagismo (WESTHOFF, 2018).

Segundo o INCA (2018), maior parte dos casos de câncer (80%) está associada ao meio ambiente, no qual se encontra inúmeros fatores de risco. Entende-se por ambiente o meio em geral (água, terra e ar), o ambiente ocupacional (indústrias químicas e afins), o ambiente de consumo (alimentos, medicamentos), o ambiente social e cultural (estilo e hábitos de vida). As modificações desencadeadas no meio ambiente pelo próprio homem, os “hábitos” e o “estilo de vida” adotados pelas pessoas, podem determinar vários tipos de câncer.

O câncer de mama é o câncer mais comum em mulheres em todo o mundo, para o qual a taxa de sobrevivência está aumentando ao longo do tempo. Evidências crescentes estão mostrando que o efeito do estilo de vida pode ter o mesmo peso do efeito dos fatores de risco clínico-patológicos usuais na taxa de sobrevivência (GIANFREDI, 2020).

O câncer de mama é um dos grandes problemas de saúde pública em todo o mundo, sendo provavelmente o mais temido pelas mulheres devido a sua alta mortalidade e pelas suas repercussões psicológicas e no seu estilo de vida (MACÊDO, 2011).

O Estudo da tendência epidemiológica do câncer de mama no Brasil evidencia sua relevância no âmbito da saúde em geral e reforça a necessidade de continuas pesquisas sobre o tema, para apontar a importância de questões sociodemográficas, reprodutivas, hormonal e clínico laboratorial que podem estar relacionadas ao risco na sobrevivência (LOPES, 2018).

Nesse contexto foram elaboradas as seguintes questões: O uso de contraceptivo oral constitui-se em fator de risco para o câncer de mama? O uso desse método por tempo prolongado, aumentaria o risco de câncer de mama? para responder a estas indagações foram elaboradas os objetivos da pesquisa que se apresentam a seguir.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Investigar se o uso de contraceptivo oral dos 17 a 50 anos é fator determinante para o aparecimento do câncer de mama.

### **2.2 Objetivo Especifico**

Descrever os fatores de riscos do câncer de mama e contraceptivo oral;

Descrever os fatores sociodemográficos de mulheres com 20 anos ou mais com suspeita de neoplasia mamária;

Verificar a história reprodutiva e hormonal de mulheres atendidas no MEAC;

Identificar as características clínicas e laboratoriais das mulheres selecionadas no estudo.

## **3 MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1 População e Amostra**

Foi realizado um estudo do tipo caso-controle, o qual é um tipo de estudo observacional que se inicia com a seleção de um grupo de pessoas portadoras de uma doença ou condição específica (casos), e um outro grupo de pessoas que não sofrem dessa doença ou condição (controles). O propósito desse estudo é identificar características (exposições, ou fatores de risco) que ocorrem em maior (ou menor) frequência entre casos do que entre controles. A proporção de expostos a um fator de risco é medida nos dois grupos e comparada (MEDRONHO, 2009). Os dados secundários para realização desse estudo foram obtidos por meio de levantamento dos prontuários preenchidos, provenientes do ambulatório de mastologia clínica da Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), da Universidade Federal do Ceará (UFC).

### **3.2 Aspectos Éticos**

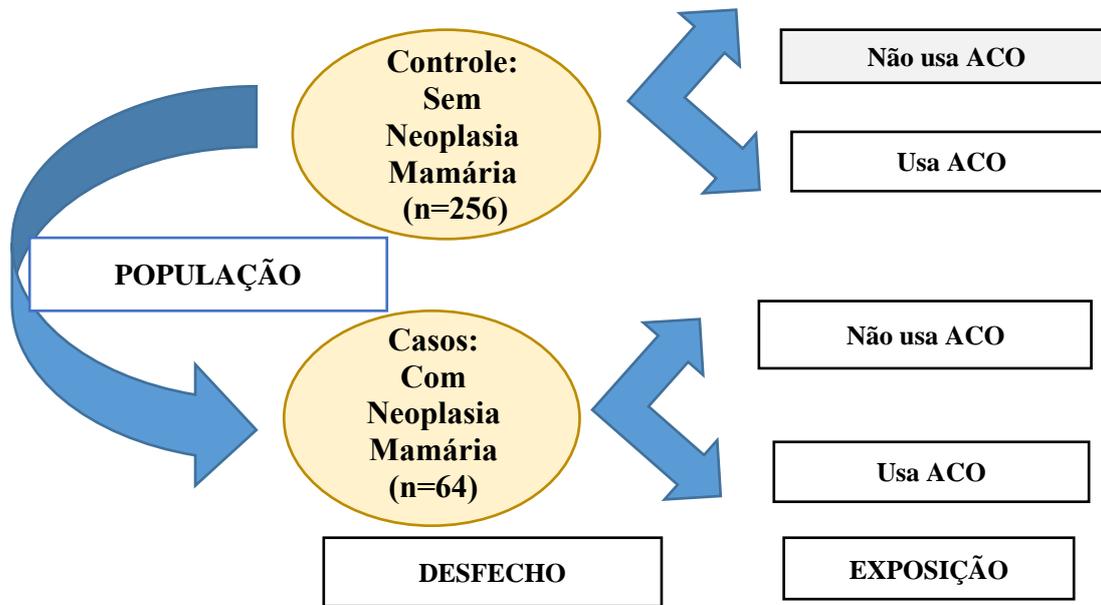
Este projeto foi submetido à Plataforma Brasil tendo sido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Maternidade Escola Assis Chateaubriand da Universidade Federal do Ceará (UFC) pelo Parecer Consubstanciado de número 1.148.024, respeitando desta forma os preceitos éticos que estabelecidos pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CONEP), (BRASIL, 2012).

Esta pesquisa não contemplou benefícios financeiros ou qualquer forma de gratificação. Os riscos envolvidos nesta pesquisa foram mínimos, por não utilizar de elementos contaminantes e/ou perfurocortantes. Além disso, podem ser incluídos entre os riscos o vazamento de informações colhidas dos prontuários. Foi garantido todo o sigilo das informações pessoais que forem colhidas do prontuário.

### **3.3 Delineamento do Estudo**

Foram pesquisado 612 prontuários de mulheres atendidas no MEAC durante os anos de 2015 a 2018, o que representou a população do estudo.

Figura 2 - Delineamento do Estudo Caso-Controle do Uso de Contraceptivos Orais Associados a Neoplasia Mamária.



Fonte: Autora da pesquisa (2020).

A partir da figura 01 verifica-se que foram colhidos dados de pacientes que faziam o uso de contraceptivos orais (exposição) em pacientes com suspeita de neoplasia mamária atendidas no MEAC entre 2015 a 2018 (desfecho). Após o cálculo da amostra aleatória simples ficou definido 320 pacientes a serem analisadas, onde 256 mulheres serviram como controle e 64 como casos, aplicando-se um poder estatístico de 82,1% com percentual de exposição de controle de 40% e percentual de exposição casos de 60% por meio da calculadora estatística EpiInfo.

### 3.4 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram inclusos nesse estudo mulheres em idade fértil de 17 a 50 anos com antecedentes familiares de câncer de mama, que usavam contraceptivos orais, com tempo de uso de ACO com no mínimo 30 dias. Os prontuários foram selecionados utilizando todos esses critérios.

Definiram-se mulheres com neoplasia mamária aquelas que fizeram exames anatomopatológicos de confirmação diagnóstica e positivaram, de acordo com recomendações da Sociedade Brasileira de Mastologia (VIEIRA, 2018).

Foram excluídos desse estudo os prontuários de mulheres que não apresentavam todas as informações clínicas necessárias para análise.

### **3.5 Cenário do Estudo**

A investigação foi realizada na cidade de Fortaleza, capital do Estado do Ceará. A cidade situada entre os maiores mercados consumidores do país, localizada na região nordeste, quinta cidade mais populosa do estado com quase 2.669.342 habitantes, onde em 2016 foi considerada a décima cidade mais rica do país em Produto Interno Bruto (PIB) e a segunda mais rica do Nordeste. Tem uma população com 53,19% habitantes do sexo feminino. É o polo de referência em saúde para diversos municípios e a primeira colocada no ranking das cidades brasileiras em saúde (BRASIL, 2016).

Administrativamente o município é dividido em seis Macrorregiões. No setor saúde, apresenta ampla infraestrutura de assistência em oncologia, dispondo de serviços especializados em terapia oncológica, tanto no setor público (três serviços), quanto no setor privado (três serviços), sendo somente para a assistência oncológica.

A unidade de análise para coleta de dados foi a Maternidade Escola Assis Chateaubriand (MEAC), que é um hospital de referência terciária para gestação de alto risco e neonatologia, para os 184 municípios do Estado do Ceará. A Maternidade Escola está situada no município e faz parte dos complexos assistenciais de ensino da Universidade Federal do Ceará. Desenvolve suas atividades através da SAMEAC (Sociedade de Assistência à Maternidade). A Maternidade Escola presta serviços assistenciais à comunidade por meio de convênio com o SUS, tanto para internações como para o atendimento ambulatorial. Dotada de 169 leitos para adultos e 54 na neonatologia, oferece à população um alto padrão de qualidade nos serviços de Obstetrícia, Ginecologia, Pré-Natal de Alto Risco, Banco de Leite e Planejamento Familiar (UFC, 2019).

A MEAC também é um hospital de ensino, pesquisa, extensão e assistência. A instituição é constituída originalmente por dois blocos, que foram agrupando-se a outros anexos construídos, gerando uma grande massa edificada que ocupa atualmente quase toda a área do terreno, destacando-se no conjunto apenas o bloco principal com sua linearidade e verticalidade original, desenvolvido em quatro pisos e uma cobertura. Essa unidade hospitalar credenciou suas atividades vinculadas ao Sistema de Saúde: Saúde da Mulher, Saúde da Criança e Aleitamento Materno e Política Nacional de Humanização. Atualmente é uma maternidade vinculada à Rede Cegonha, estratégia do Ministério da Saúde que tem como objetivos:

promover a implementação de novo modelo de atenção à saúde da mulher e a saúde da criança com foco na atenção ao parto, ao nascimento, ao crescimento e ao desenvolvimento da criança, organizar a Rede de Atenção à Saúde Materna e Infantil. Também é referência em Mastologia, com destaque em cirurgia mastológica oncológica, para todo o município de Fortaleza, como para o estado do Ceará (EBSERH, 2017).

### **3.6 Procedimentos e Instrumentos da Coleta**

Para a coleta de dados foi encaminhado ofício ao setor de Mastologia do MEAC para que a pesquisadora tivesse acesso a todos os prontuários das mulheres avaliadas na investigação. Também foi elaborado um formulário padronizado e validado (Apêndice A) para preenchimento das variáveis para análise. O formulário continha dados de identificação, socioeconômico, reprodutivos, antecedentes pessoais e familiares, hábitos de vida, uso de contraceptivo oral e clínico-laboratoriais.

Os prontuários foram agrupados e analisados em um total de (dez) por dia, para leitura e os dados foram transcritos para o formulário. Ao final de toda a transcrição, os dados foram tabulados em uma planilha Excel em forma numérica.

### **3.7 Variáveis do Estudo**

As variáveis constituídas para esse estudo foram classificadas em variáveis dependentes, de acordo com diagnóstico final nos laudos, sendo categorizadas em: pacientes com neoplasia e pacientes sem neoplasia.

As variáveis independentes foram elencadas da seguinte forma:

a) Características sócio demográficas: idade, estado civil, cor e raça, data de realização de exames.

b) Características de história reprodutiva e hormonal: idade da menarca, idade da menopausa, uso de terapia de reposição hormonal (THR), tempo de uso da THR, usando contraceptivos orais (ACO), tempo de uso de ACO, antecedentes de câncer familiar, com e sem HPV.

c) Características sobre os hábitos de vida: tabagistas ou não, etilistas ou não.

d) Características clínico e laboratoriais dos casos avaliados: realização de imunohistoquímica, presença ou ausência de marcadores C-ERB –B2/ Ki-67/ p53, resultado da biópsia e classificação do diagnóstico final.

### **3.8 Análise dos Dados**

Os dados das variáveis do estudo foram apresentados em frequência e prevalência. O teste do qui-quadrado de Pearson e teste exato de Fisher foram utilizados para verificar a existência de associação significativa entre variáveis categóricas. A análise estatística foi realizada com o programa JAMOVI e Microsoft Excel 2016 for Windows. O nível de significância adotado neste estudo foi de 5%.

## 4 RESULTADOS

Após coleta e tabulação de dados, foi possível inicialmente realizar as análises extraídas da pesquisa por meio de tabelas, que expressaram dados absolutos e percentuais e testes de significância estatística. É importante ressaltar que da população encontrada de mulheres suspeitas de câncer de mama, foi selecionada uma amostra de 320 pacientes, sendo excluída da análise 292 pessoas, cujos dados se encontravam incompletos no banco ou continham informações incorretas sobre a patologia.

Tabela 1 - Distribuição sócio demográfica dos casos de câncer de mama em mulheres atendidas no MEAC de 2015 a 2018. Fortaleza-CE, Brasil, 2020.

VARIÁVEIS	Total	Com CA	Sem CA	P
IDADE				0.057d
15-19	6 (2%)	0 (0%)	6 (3.1%)	
20-34	46 (15.6%)	11 (11.1%)	35 (17.9%)	
35-49	113 (38.4%)	46 (46.5%)	67 (34.4%)	
50-64	129 (43.9%)	42 (42.4%)	87 (44.6%)	
ESTADO CIVIL				0.652c
Com companheiro	144 (49.1%)	48 (51.1%)	96 (48.2%)	
Sem companheiro	149 (50.9%)	46 (48.9%)	103 (51.8%)	

Dados expressos em n (%); c: Teste Quiquadrado de Pearson; d: Teste Exato de Fisher.

Quando se cruzou os dados socio demográficos das mulheres que tinham ou não diagnóstico de câncer de mama, foi possível identificar que, nas mulheres com câncer, 46,5% estavam na faixa etária de 35 a 49 anos. Destas, 51,1% tinham companheiro fixo. Os testes não revelaram significância estatística, como demonstra a Tabela 1.

A Tabela 2 explana a relação existente entre histórico reprodutivo e hormonal das mulheres com suspeita de câncer de mama que procuraram atendimento no MEAC nos anos de 2015 a 2018, onde foi possível verificar que 56,2% das pacientes com câncer tiveram sexarca (primeira relação sexual); 30,7% desenvolveram câncer de mama na menopausa; 91% não fizeram terapia de reposição hormonal (TRH); 100% das mulheres que estavam com diagnóstico de neoplasia mamária estavam em uso ou usaram contraceptivos orais; 60,6% tinham de 1 a 10 anos de uso de contraceptivos orais; 22.5% apresentaram A.F.C. câncer; 100% não tinham o HPV associado ao câncer. As associações que apresentaram significância estatística foram: TRH (p=0.001d); uso de ACO (p<0.001d); A. F. C. câncer (p<0.001).

Tabela 2 - História reprodutiva e hormonal dos casos de câncer de mama em mulheres atendidas no MEAC de 2015 a 2018. Fortaleza-CE, 2020.

VARIÁVEIS	Total	Com CA	Sem CA	P
SEXARCA				0.303d
Sim	59 (19.8%)	50 (56.2%)	9 (4.3%)	
Não	2 (0.7%)	1 (1.1%)	1 (0.5%)	
Ignorado	237 (79.5%)	38 (42.7%)	199 (95.2%)	
MENOPAUSA				>0.999d
Sim	34 (11.4%)	27 (30.7%)	7 (3.3%)	
Não	1 (0.3%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	
Ignorado	262 (88.2%)	60 (68.2%)	202 (96.7%)	
TRH				0.001d
Sim	12 (3.8%)	10 (9.0%)	2 (1.0%)	
Não	307 (96.2%)	101 (91.0%)	206 (99.0%)	
TEMPO DE USO TRH				0.228d
Ausência	314 (98.1%)	107 (96.4%)	207 (99.0%)	
1 mês a 1 ano	3 (0.9%)	2 (1.8%)	1 (0.5%)	
1 ano a 5 anos	2 (0.6%)	1 (0.9%)	1 (0.5%)	
5 anos a 10 anos	1 (0.3%)	1 (0.9%)	0 (0.0%)	
10 anos a 15 anos	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
15 anos a 20 anos	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
A.C.O.				<0.001d
Sim	267 (83.4%)	111 (100.0%)	156 (74.6%)	
Não	53 (16.6%)	0 (0.0%)	53 (25.4%)	
Ausência	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Tempo Uso de ACO Cat				0.309c
Menor que 1 ano	62 (24.8%)	23 (22.1%)	39 (26.7%)	
Entre 1 e 10 anos	154 (61.6%)	63 (60.6%)	91 (62.3%)	
Maior que 10 anos	34 (13.6%)	18 (17.3%)	16 (11.0%)	
A.F.C. CÂNCER				<0.001d
Sim	32 (10.0%)	25 (22.5%)	7 (3.3%)	
Não	17 (5.3%)	0 (0.0%)	17 (8.1%)	
Ignorado	271 (84.7%)	86 (77.5%)	185 (88.5%)	
HPV				>0.999d
Sim	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	
Não	319 (99.7%)	111 (100.0%)	208 (99.5%)	

Dados expressos em n (%); c: Teste Quiquadrado de Pearson; d: Teste Exato de Fisher.

O uso de ACO foi associado com CA,  $p < 0,001$ , onde a maior prevalência de uso de ACO foi dentre os casos com CA (100%), de tal forma que a paciente que o utiliza tem uma chance 76 vezes maior de ter câncer, OR (IC95%) = 76 (4 – 1247).

Tabela 3 - Hábitos de vida das mulheres com câncer de mama atendidas no MEAC de 2015 a 2018. Fortaleza-CE, Brasil, 2019.

VARIÁVEIS	Total	Com CA	Sem CA	P
TABAGISMO				<0.001c
Sim	31 (9.7%)	30 (27.0%)	1 (0.5%)	
Não	289 (90.3%)	81 (73.0%)	208 (99.5%)	
ETILISMO				<0.001d
Sim	14 (4.4%)	14 (12.6%)	0 (0.0%)	
Não	306 (95.6%)	97 (87.4%)	209 (100.0%)	

Dados expressos em n (%); c: Teste Quiquadrado de Pearson; d: Teste Exato de Fisher.

Em relação as variáveis dos hábitos de vida, observou-se, na Tabela 3, que o tabagismo está associado com CA,  $p < 0,001$ , onde a maior prevalência de fumantes ocorreu dentre as pacientes com CA, 27. O mesmo ocorreu com o etilismo,  $p < 0,001$ , com maior prevalência de etilismo no grupo CA, 12,6%.

Tabela 4 - Características clínico laboratoriais das mulheres com câncer de mama atendidas no MEAC de 2015 a 2018. Fortaleza-CE, Brasil, 2019.

VARIÁVEIS	Total	Com CA	Sem CA	P
IMUNOHIST				<0.001d
Positivo	43 (14.4%)	43 (47.8%)	0 (0.0%)	
Negativo	256 (85.6%)	47 (52.2%)	209 (100.0%)	
MARCADOR				<0.001d
0	238 (79.1%)	30 (32.6%)	208 (99.5%)	
1	1 (0.3%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	
2	42 (14.0%)	41 (44.6%)	1 (0.5%)	
3	2 (0.7%)	2 (2.2%)	0 (0.0%)	
4	17 (5.6%)	17 (18.5%)	0 (0.0%)	
5	1 (0.3%)	1 (1.1%)	0 (0.0%)	
BIÓPSIA				>0.999d
Carcinoma invasivo	50 (15.6%)	48 (43.2%)	2 (1.0%)	
Carcinoma inavsiivo grau 1	7 (2.2%)	7 (6.3%)	0 (0.0%)	
Carcinoma invasivo grau 2	22 (6.9%)	22 (19.8%)	0 (0.0%)	
Carcinoma invasivo grau 3	14 (4.4%)	14 (12.6%)	0 (0.0%)	
Carcinoma invasivo bilateral	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Carcinoma infiltrante	6 (1.9%)	6 (5.4%)	0 (0.0%)	
Carcinoma in situ	7 (2.2%)	7 (6.3%)	0 (0.0%)	
Carcinoma papilar	2 (0.6%)	2 (1.8%)	0 (0.0%)	
Ignorado	212 (66.3%)	5 (4.5%)	207 (99.0%)	

H. DIAGNÓST				-
Calcificação	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	
Ca de mama	111 (34.7%)	107 (96.4%)	4 (1.9%)	
Nódulo mama	5 (1.6%)	1 (0.9%)	4 (1.9%)	
Ignorado	203 (63.4%)	3 (2.7%)	200 (95.7%)	
DIAG FINAL				-
CA MD	50 (15.6%)	50 (45.0%)	0 (0.0%)	
CA ME	57 (17.8%)	57 (51.4%)	0 (0.0%)	
CA Bilateral	4 (1.3%)	4 (3.6%)	0 (0.0%)	
Fibroadenoma	7 (2.2%)	0 (0.0%)	7 (3.3%)	
Microcalcificação	2 (0.6%)	0 (0.0%)	2 (1.0%)	
Sem CA	200 (62.5%)	0 (0.0%)	200 (95.7%)	

Dados expressos em n (%); c: Teste Quiquadrado de Pearson; d: Teste Exato de Fisher

Na Tabela 4 foram analisadas as características clínico laboratoriais, a imuno-histoquímica positivo mostrou-se associada com CA,  $p < 0.001$ , onde a prevalência de imuno-histoquímica positivo foi maior no grupo com CA, 47.8%. O marcador também se mostrou associado com CA,  $p < 0.001$ , onde valores de marcadores foram elevados no grupo com CA. O H. DIAGNÓST foi ignorado em 95% dos pacientes do grupo sem CA, impedindo assim o cálculo de sua associação com CA.

## 5 DISCUSSÃO

O câncer de mama é um dos tumores mais estudados no mundo inteiro, mas ainda existem muitas questões e controvérsias sobre os seus determinantes. A maioria dos estudos enfatiza a questão das variáveis associadas em grupos que já desenvolveram a doença.

Nesse estudo, quando foi avaliado o fator socio demográfico, verificou-se que a faixa de aparecimento desse tipo de neoplasia se encontrava predominantemente na faixa etária das mulheres em idade fértil. Outros estudos demonstram também que a prevalência desse câncer é mais alta entre as mulheres na pré-menopausa do que entre as mulheres na pós-menopausa. Estudos anteriores observaram associações do uso de contraceptivos com risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa e na pós-menopausa, mas não está bem definida a faixa etária mais prevalente (BETHEA *et al.*, 2015).

Dados laboratoriais apoiam o efeito proliferativo de contraceptivos no tecido mamário; mais notavelmente, estudos entre mulheres na pré-menopausa demonstram um aumento na proliferação de células epiteliais da mama ao usar contraceptivos em relação ao não uso. Meta-análises ou análises agrupadas atualizadas que estratificam o risco por subtipo molecular são necessárias para confirmar possíveis diferenças de risco devido aos grandes tamanhos de amostra necessários (BEABER *et al.*, 2014). Algumas investigações apontam que o risco do desenvolvimento do câncer mamário ocorre principalmente se o uso do contraceptivo for usado por mais de cinco anos, aumentando 78% a chance de a mulher ter câncer de mama (BEABER *et al.*, 2014; BETHEA *et al.*, 2015; BUSUND *et al.*, 2018).

Alguns tumores benignos da mama podem sofrer mutação para serem malignos / câncer de mama. As mulheres que diagnosticaram certo tumor benigno da mama podem ter aumentado o risco de câncer de mama. Outros fatores como maior duração da vida aumenta o risco de câncer de mama, assim como a duração mais longa da amamentação pode reduzir o risco de câncer de mama devido à diminuição do nível de estrogênio e secreção de substâncias cancerígenas durante a amamentação (WAHIDIN; DJUWITA; ADISASMITA, 2018).

Há evidências científicas de que mulheres que têm menarca precoce e estabelecem um ciclo regular tem um risco maior em relação aquelas com menarca precoce e longos ciclos irregulares (AMAT *et al.*, 2018).

Mulheres, cuja mãe ou irmã tem câncer de mama, são propensas a esta doença. Foi realizado um estudo de mais de 133 mulheres no Reino Unido, e foi demonstrado que as mulheres com parente de primeiro grau com câncer de mama têm 1,75 vezes maior risco de

desenvolver esta doença do que mulheres sem parentes afetados (SCHNEYER; LERMA, 2018).

Quando se analisou a associação do uso do contraceptivo à neoplasia mamária foi notado uma relação de significância estatística bem evidente nesta investigação. Sobre esse fato, é importante ressaltar que os contraceptivos hormonais estão entre os medicamentos mais comumente usados globalmente. Desta forma, foi estimado que no ano de 2007, 9% das mulheres de 15 a 49 anos usavam pílula contraceptiva oral e 4% usavam contraceptivos ou implantes injetáveis, totalizando mais de 210 milhões de mulheres expostas a esses tipos de contraceptivos. Evidências epidemiológicas em larga escala mostraram que o uso de contraceptivos orais afeta significativamente o risco de câncer no fígado e no sistema reprodutivo feminino, especificamente câncer de mama, colo do útero, ovário e endométrio (URBAN *et al.*, 2012).

Estima-se que 15,9% de todas as mulheres nos Estados Unidos com idades entre quinze e quarenta e quatro, ou dez milhões de mulheres, estejam atualmente usando contraceptivos, enquanto outros 2,6% estão usando contraceptivos somente de progestogênio. Das mulheres de quinze a quarenta e quatro anos, 79,3% já usaram esse medicamento (WILLIAMS *et al.*, 2018).

Em um estudo realizado na África, o risco de câncer de mama aumentou significativamente (OR 1,66, IC 95% 1,28-2,16,  $p < 0,001$ ) em mulheres que usaram contraceptivos orais ou injetáveis nos últimos 10 anos e não diferiram significativamente (OR 1,11, 0,91-1,36,  $p = 0,3$ ) naqueles que cessaram o uso  $\geq 10$  anos antes, em comparação com mulheres que nunca usaram contraceptivos hormonais. Não houve diferença significativa no risco entre usuários de contraceptivos orais exclusivamente, usuários de contraceptivos injetáveis exclusivamente e usuários de ambos nos últimos 10 anos, com ORs de 1,57 (1,03-2,40), 1,83 (1,31-2,55) e 1,50 (1,04-2,17), respectivamente (URBAN *et al.*, 2012).

Destaca-se que a idade, histórico familiar de câncer de mama, IMC ( $> 30$ ) e duração do uso de contraceptivos orais estão sob vigilância em pesquisas porque podem aumentar o risco de câncer de mama. A duração do uso de contraceptivos orais ( $> 25$  anos) também foi associada à patologia do câncer de mama e isso está de acordo com os achados anteriores que descobriram que o risco de câncer de mama tem relação direta com o número de comprimidos ingeridos por cada paciente (DORCHAK *et al.*, 2018).

No caso do Brasil, a maioria da população feminina em idade reprodutiva é atendida nas unidades básicas de saúde, onde o planejamento familiar é monitorado pelo uso de dois principais contraceptivos orais (levonorgestrel com etinilestradiol) e injetáveis

(medroxiprogesterona). Tendo em vista esta proposição, Lovett *et al.* (2017), deixa claro que a necessidade urgente de uma avaliação mais aprofundada das exposições hormonais absolutas e relativas de vários contraceptivos. A forma das concentrações ao longo de um ciclo difere dos hormônios endógenos e exógenos, que podem influenciar se as células pré-malignas sofrem apoptose após a retirada dos hormônios. Assim, são necessárias mais pesquisas sobre a segurança das várias formulações agora usadas por milhões de mulheres. As várias formulações que foram estudadas produzem exposições surpreendentemente diferentes, levando-nos a prever que elas também diferem umas das outras em seus riscos de câncer (LOVETT *et al.*, 2017; DORCHAK *et al.*, 2018).

O receptor de progesterona é expresso em 50-70% dos tumores primários, e há evidências de que a exposição à progesterona desempenha um papel na carcinogênese da mama, embora os mecanismos precisos permaneçam indeterminados. Não se pode considerar apenas a quantidade de análogo do hormônio nas várias formulações. Também é preciso considerar as diferenças de potência, e essas informações não são fornecidas nas bulas que acompanham as prescrições de contraceptivo, nem estão prontamente disponíveis para os prestadores de serviços de saúde (LOVETT *et al.*, 2017).

Além dos fatores de risco já mencionados sobre o risco de desenvolvimento da patologia, ainda é necessário comentar que a obesidade e sobrepeso também tem carga contributiva para sua ocorrência. A obesidade pode alterar os parâmetros farmacocinéticos dos contraceptivos, o que poderia prolongar a exposição ao estrogênio em mulheres obesas devido a um aumento na meia-vida do estradiol circulante, um aumento na taxa de absorção do hormônio ou um aumento na biodisponibilidade dos compostos químicos deles (BETHEA *et al.*, 2015).

Além da obesidade, o álcool é um fator de risco estabelecido para câncer de mama, com estudos mostrando risco elevado naqueles com os mais altos níveis de ingestão. Há evidências de que os padrões de bebida diferem por raça nos Estados Unidos, com os negros relatando menos bebida do que os brancos. Informações sobre diferenças de risco por raça apoiariam mensagens direcionadas à saúde pública relacionadas ao consumo de álcool. A ingestão de álcool de mais de 7 doses por semana no período mais próximo ao diagnóstico aumentou significativamente o risco de câncer de mama invasivo entre mulheres (WILLIAMS *et al.*, 2016). Nessa pesquisa, não houve uma associação direta entre o uso do álcool com o aparecimento de tumores da mama.

No entanto, é importante relatar que o álcool contribui para o risco de câncer de mama através do efeito carcinogênico dos metabólitos reativos, como o acetaldeído. Ele funciona

como solvente para melhorar a penetração de agentes cancerígenos nas células ou a interferência no metabolismo do estrogênio, influenciando os níveis hormonais e receptores de estrogênio. Os consumidores de altos níveis de álcool podem ser mais suscetíveis à carcinogênese devido à deficiência de nutrientes essenciais em sua dieta. Na população do estudo de Kim et al., (2017), entre as mulheres mais jovens, no entanto, não foi observada associação entre consumo de álcool e risco de câncer de mama, o que foi consistente com os resultados encontrados entre as mulheres mais jovens nos estudos anteriores. Isso pode ser devido à possibilidade de que mulheres diagnosticadas com câncer em idades mais jovens possam ser mais afetadas pela suscetibilidade genética do que por fatores ambientais (KIM *et al.*, 2017).

A pesquisa sobre fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama em indivíduos com predisposição genética (BRCA1 e BRCA2) hereditária envolve variáveis comprovadamente associadas ao câncer de mama, condições provavelmente associadas e ainda condições cujas evidências científicas ainda são escassas (INCA, 2018). O Estudo da imuno-histoquímica tem sido utilizada em diferentes situações da patologia mamária, como fatores preditivos e prognósticos. No estudo de Coddaci-Pisanelli (2019) foi avaliado a coexpressão dos receptores hormonais em tumores RE+/RP+, 624 casos (57%); RE+/RP- em 105 casos (9,6%); RE-/RP+ em 33 casos (3%) e RE-/RP- em 331 casos (30,4%). Nesta pesquisa a variável imuno-histoquímica apresentou RE+ 47,8% (43) e RP- 52,2% (47), com significância estatística de ( $p < 0,001$ ). Os receptores hormonais mais estudados em carcinomas de mama são os receptores de progesterona RP, encontraram positividade de 50 a 60% para RE e RP, respectivamente no tumor primário e somente 25 a 30% nas lesões recidivas (RITCH *et al.*, 2019).

O Câncer de mama é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada em mulheres em fase da menopausa, quanto a utilização de terapia de reposição hormonal. Conforme esse estudo encontrou-se percentual de 9,0% (10), mulheres, que responderam sim, corroborando como o estudo de Serfaty (2019), em mulheres no Canadá com uso do TRH e foi estimado em 4,4% em um total de 135 casos. No estudo de Zolfaroli e Cano (2018) em pacientes que fizeram uso da terapia de reposição hormonal, reitera que o risco de câncer de mama aumenta com o uso de TRH, em 4,4%(50), já no estudo de Schneyer (2018) o risco de câncer de mama aumentou significamente  $p=0,001$  em mulheres de 40 a 79 anos que usaram o estrogênio isolado e um grupo controle que usou estrogênio associado à progesterona quando comparadas à mulheres na pós menopausa que nunca fizeram uso de TRH.

O estrogênio é um dos hormônios utilizado na terapia de reposição hormonal, tem papel importante no desenvolvimento do câncer de mama, pois induz o crescimento das células do tecido mamário (BRINTON, 2018).

Com relação ao atraso na menopausa, aumenta-se o risco de câncer de mama em 3%, e o atraso em 1 ano da menarca, diminui o risco de câncer de mama de 5% ou 10% (BATUR; SIKKA; NAMARA, 2018).

A relação entre CO e o risco de câncer de mama ainda permanece controverso, alguns estudos tem sugerido que o COC aumenta o risco de câncer de mama em 24% em comparação com mulheres que não usaram (YI-SHENG, 2017). O estudo em questão apresentou 100,0% (111) mulheres que relataram fazer uso do CO, enquanto que 74,6% (156) mulheres fizeram uso de CO e não apresentaram câncer de mama, apresentando significância estatística de  $p < 0,001$ . Esses achados corroboram com o estudo de Bardaweel (2019), que indicam que o uso regular de CO, apresentam associação com risco aumentado de câncer de mama 2,25% ( $p = 0,002$ ). Já no estudo de Grevers (2016), indicou que o uso de contraceptivo oral combinado expõe as mulheres a um risco 1,24 de desenvolver câncer de mama, tal risco permanece por até 10 anos após a interrupção do uso.

A explicação biológica para esse é que os contraceptivos orais aumentam a proliferação de células epiteliais normais e também de células malignas já presentes no tecido mamário (BORGES, 2018). No estudo de (MARCH *et al.*, 2017) na Dinamarca, foram avaliadas mulheres de 15 a 49 anos, e que fizeram uso do contraceptivo oral com mais de 10 anos de uso, apresentou (IC de 95% 1, 26-1)  $p < 0,002$ .

Observando o estudo de Nagykalnai (2018) na Hungria, realizou-se uma pesquisa com mulheres, com idade média de 52 anos, variando de 19 a 90 anos, sendo que a maior porcentagem 30,26% dos casos, encontram-se na faixa etária de 41-50 anos. Conforme resultados desse estudo, apresentou no grupo com câncer de mama 46,5% (46) mulheres na faixa etária de 35-49 anos, não apresentando significância estatística. No estudo de Wahidin (2018) na Indonésia com mulheres acima de 15 anos, realizou-se uma pesquisa com 381 pessoas diagnosticadas com câncer de mama e 381 sem câncer de mama, e que fizeram uso de contraceptivo oral obteve-se o resultado de 1,93%  $p < 0,000$  e OR (IC 95% 1,65-5,09).

No estudo de Nu (2019) na Jordânia foi realizada uma pesquisa com mulheres no total de 2120 (4,3%) que foram diagnosticadas com câncer de mama primário, 1268 (84%) relataram uso de contraceptivo oral e 254 foram a óbito em 10 anos, após o diagnóstico os resultados indicaram que o uso regular de contraceptivo oral, apresentou associação com maior risco de câncer de mama (OR=2,25, IC 95%  $p < 0,002$ ).

No estudo de Dorchak *et al.* (2018) no Irã, realizou-se uma pesquisa com (99) mulheres com câncer de mama (78%) e (400) mulheres sem câncer de mama (21,4%), que fizeram uso de contraceptivo oral e história familiar com câncer de mama 34,3% (34), apresentando resultados estatisticamente significantes (OR=3,17 IC 95% p< 0,001).

Não foi possível obter amostragem significativa das variáveis, sexarca, menopausa, tempo de uso TRH, HPV, em decorrência do não preenchimento dos dados pelos profissionais de saúde.

Diversos artigos discutem sobre a importância de se estudar os fatores de risco para o câncer de mama, porém, até hoje as pesquisas não elucidam claramente a associação de todos os fatores de risco encontrados com incidência desse câncer. Apesar de a etiologia do câncer de mama ser desconhecida e multicausal, a melhor forma de controlar sua evolução é conhecendo seus fatores de risco. Dessa forma mais estudos são necessários, para uma melhor compreensão do papel dos contraceptivos orais como fator desencadeante do câncer de mama.

## 6 CONCLUSÃO

Nesse estudo foi observado, a associação do contraceptivo oral com antecedentes familiares, apresentando significância estatística ( $p=0,001$ ). Não foi possível obter uma amostragem significativa das variáveis, tempo de uso TRH e HPV, em decorrência do não preenchimento dos dados pelos profissionais de saúde.

Os resultados desse estudo têm implicação na prática clínica. Dessa forma mais estudos são necessários, para uma melhor compreensão do papel dos contraceptivos orais como fator desencadeante do câncer de mama. No futuro poderão ser evidenciadas perspectivas que permitam a aplicação de estratégias de saúde do que somente a prevenção do câncer de mama.

Nesse estudo foi observado a associação do contraceptivo oral e câncer de mama, com os fatores de risco ACO, TRH e AFC apresentando significância estatística  $p<0,001$ . Não foi observado resultado do uso do contraceptivo oral e câncer de mama antes dos 20 anos, em decorrência da variável idade apresentar apenas o intervalo de 35 a 49 anos  $p<0,057$ .

O uso do contraceptivo oral antes dos 20 anos não se mostrou fator determinante para o aparecimento do câncer de mama. O uso de ACO e câncer de mama estão associados aos fatores de risco ACO, TRH e AFC.

## REFERÊNCIAS

- ACS. **Cancer facts and figures 2015**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-andstatistics/annual-cancer-facts-and-figures/2015/cancer-facts-and-figures-2015.pdf>>. Acesso: 22/12/2019.
- AL-AJMI, K. *et al.*, Risk of breast cancer in the UK biobank female cohort and its relationship to anthropometric and reproductive factors. **Plos One.**, v.26, n.13, 2018.
- AL-DELAIFY, W. K. *et al.* A prospective study of smoking and risk of breast in young adult women. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 13, n. 3, p. 398-404, 2004.
- ALIBEK, K.; KAKPENOVA, A.; MUSSABEKOVA, A.; SYPABEKOVA, M.; KARATAYEVA, N. Role of viruses in the development of breast cancer. **Infectious Agents and Cancer**, v.8, p.1-6, 2013.
- 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.
- ANASTASIADI, Z; LIANOS, G.D.; IGNATIADOU, E.; HARISSIS, H.V.; MITSIS, M. Câncer de mama em mulheres jovens: uma visão geral. **Atualizações Surg**, v.69, n.3, p.313-317, 2017.
- APOSTOLOU, P.; FOSTIRA, F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. **BioMed Research International**, v. 2013, Article ID 747318, 2013. Available at: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/747318>. Access in: 27 fev. 2017.
- 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.
- AZEVEDO, G. *et al.* **Tendências e controle do câncer e os 20 anos do Sistema Único de Saúde no Brasil**. In. BRASIL. Ministério da Saúde. Saúde Brasil, 2008 – 20 anos do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília: Ministério da Saúde, 2009. p. 366-383.
- BAKER, D.; MARTA, M.; PRYCE, G.; GIOVANNONI, G.; SCHMIERER, K. As células da memória B são os principais alvos para a imunoterapia eficaz na esclerose múltipla recorrente. **EBioMedicine.** , v.16, p.41-50, 2017.
- BÁRBARA, A.P.N. *et al.* Perfil epidemiológico dos pacientes diagnosticados com câncer de mama em Campos dos Goytacazes (RJ), Brasil. **Rev Bras Mastologia.**, v.22, n.4, p.117-123, 2013.
- BARDAWEEL, S.K. *et al.*, Oral contraceptive and breast cancer: do benefits the risk? A case-control study from Jordan. **BMC Womens Health.**, v.19, n,72, 2019.
- BARRETT, S.; SUNDBER, G.; CHRISTOPHER, W. Visual feedback array to achieve reproducible limb displacements and velocities in humans. **Biomed Sci Instrum**, v.53, p.100-105, 2017.

BATTISTON, K.G.; MCBANE, J.E.; LABOW, R.S.; PAUL SANTERRE, J. Diferenças na ligação às proteínas e liberação de citocinas dos monócitos no poliestireno da cultura de tecidos de origem comercial. **Acta Biomater.**, v.8, n.1, p.89-98, 2011.

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.

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.

BECKER, S. A historic and scientific review of breast cancer: The next global healthcare challenge. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v.131, 2015.

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.

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.

BOEHM, K.M.; CHEN, J.; TRICHTER, S. *et al.* Caracterização das Recidivas Após Segunda Cirurgia de Conservação da Mama com Radioterapia Intraoperatória. **Ann Surg Oncol**, 2019.

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.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP. **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012.** Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso: 22/12/2019.

\_\_\_\_\_. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Projeção de Instituições capacitadas para o tratamento oncológico.** 2016. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/CE>>. Acesso: 22/12/2019.

\_\_\_\_\_. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil.** Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/wcm/connect/câncer/site/tratamento/>. Acesso: 22/12/2019.

BRINTON, L.A. *et al.*, Breast cancer risk among womwn under 55 years of age by joint effects of usage of oral contraceptives and hornone replacement therapy. **Menopause.**, v.25, n.11, p.1195-1200, 2018.

BUSUND, M. *et al.* Progestin-Only and Combined Oral Contraceptives and Receptor-Defined Premenopausal Breast Cancer Risk: the Norwegian Women and Cancer Study. **Int J Cancer.**, v.142, n.11, p.2293–2302, 2018.

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.

CHO, M.K. Use of Combined Oral Contraceptives in Perimenopausal Women. **Chonnam Med j.** v.54, p.153-158, 2018.

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.

CINTRA, J.R.D. *et al.* Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 58, n. 2, 2012.

CODDACCI-PISANELLI, G.; PECCATORI, F.; DEL PUB, L. Breast cancer risk of hormonal contraception: Counselling considering new evidence. **Crit Rev Oncol Hematol.**, v.137, p.123-130, 2019.

CORRÊA, D.A.S. *et al.* Factors associated with the contraindicated use of oral contraceptives in Brazil / Fatores associados ao uso contraindicado de contraceptivos orais no Brasil. **Rev. saúde pública**, v.51, n.1, 2017.

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.

DeSANTIS, C.E.; FEDEWA, S.A.; SAUER, A.G.; KRAMER, J.L.; SMITH, R.A.; EVANS, D.G.R.; HARKNESS, E.F.; BRENTNALL, A.R. *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.

DONOVAN, M.G.; SELMIN, O.I.; DOETSCHMAN, T.C.; ROMAGNOLO, D.F. Epigenetic Activation of BRCA1 by Genistein In Vivo and Triple Negative Breast Cancer Cells Linked to Antagonism toward Aryl Hydrocarbon Receptor. **Nutrients.**, v.11, n.11, 2019.

DORCHAK, J.A. *et al.* The Impact of Hormonal Contraceptives on Breast Cancer Pathology. **Horm Cancer.**, v.9, n.4, p.240-253, 2018.

EBSERH (Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares). **Plano Diretor Estratégico 2018-2020: Maternidade Escola Assis Chateaubriand.** Fortaleza: EBSEH, 2017.

GLOBOCAN. **Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012**, 2012. World Health Organization. Disponível em: <[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)>. Acesso em: 18 de dez. de 2019.

GIANFREDI, V. *et al.* E-Coaching: o estudo DianaWeb para prevenir recorrências de câncer de mama. **Clin Ter.**, v.170, n.1, 2020.

GROSSMAN, D. *et al.* Contraindications to combined oral contraceptives among over-the-counter compared with prescription users. **Obstet Gynecol.**, v.117, n.3, p.558-65, 2011.

HARKNESS, E.F.; ASTLEY, S.M.; EVANS, D.G.R. A patologia e o estágio do câncer de mama são melhor previstos por modelos de estratificação de risco que incluem densidade mamográfica e variantes genéticas comuns. **Tratamento para câncer de mama**, v.176, n.1, p.141-148, 2019.

HERMAWAN, A.; PUTRI, H.; UTOMO, RY. Estudo abrangente de bioinformática revela alvos e mecanismo molecular da hesperetina na superação da quimiorresistência do câncer de mama. **Mol Divers**, 2019.

INCA – INSTITUTO NACIONAL DO CANCER (Brasil). **Programa Nacional de Controle do Câncer de Mama**. Rio de Janeiro: INCA. 2011.

INCA. Incidência de Câncer no Brasil, 2014. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/2014>>. Acesso em: 18 de dez. de 2019.

INCA. Incidência de Câncer no Brasil, 2019. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/introducao.asp>>. Acesso em: 10 de jan. de 2020.

INCA. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (Brasil). **Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2015**. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf> Acessado em: 24 de dezembro de 2019.

JAFARI, N.; DRURY, J.; MORRIS, A.J.; ONONO, F.O.; STEVENS, P.D.; GAO, T. *et al.* De Novo Fatty Acid Synthesis-Driven Sphingolipid Metabolism Promotes Metastatic Potential of Colorectal Cancer. **Mol Cancer Res.**, 2018.

JARDINES, L. *et al.* **Breast cancer overview: risk factors, screening, genetic testing and prevention**, 2002. Available at: <https://www.cancernetwork.com/cancer-management/breast-cancer-overview-risk-factors-screening-genetic-testing-and-prevention>. Access in: 07 dez. 2019.

JEMAL, A. Breast Cancers Statistics, 2015: Convergence of Incidence Rates Between Black and White Women. **CA: A cancer Journal for Clinicians**, v. 66, p.31-42, 2016.

KHINCHA, P.P. *et al.* Reproductive factors associated cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. **Eur j cancer.**, v.15, n.116, p.199-206, 2019.

KIM, H.J. *et al.* Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk in Younger Women According to Family History of Breast Cancer and Folate Intake. **Am J Epidemiol.**, v.186, n.5, p.524-531, 2017.

KOLAK, A. *et al.* Prevenção primária e secundária do câncer de mama. **Ann Agric Environ Med.**, v.24, n.4, p.549-553, 2017

- KYU, H.H. *et al.* Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **British Journal of Cancer**, v. 354, p. i3857, 2016.
- 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.
- LEVY-LAHAD, E.; FRIEDMAN, E. Cancer risks among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. **British Journal of Cancer**, v. 96, n. 1, p. 11-15, 2007.
- LINA, G. Novas idéias sobre estafilococos coagulase-negativos. **Clin Microbiol Infect.**, v.25, n.9, p.1063, 2019.
- 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, triplo-negativo e superexpressão de HER2. **Câncer de Horm.**, v.10, n.2, p.71-76, 2019.
- 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.
- LUBIANCA, J.N. **Anticoncepcionais orais**. In: FUCHS F.D.; WANNMACHER, L. (Ed). *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 1040-1052, 2010.
- LUMACHI, F. *et al.* Bone Mineral Density as a Potential Predictive Factor for Luminal-type Breast Cancer in Postmenopausal Women. **Anticancer Res.**, v.38, n.5, p.3049-3054, 2018.
- LUO, J. *et al.* Association of active and passive smoking with risk of breast cancer among post-menopausal women: a prospective cohort study. **British Medical Journal**, v. 342, p. d1016, 2011.
- MEDRONHO, R. *et al.* **Epidemiologia**. 2ª Ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2009.
- MOHAMMEDI, L.; DOULA, F.D.; MESLI, F.; SENHADJI, R. Superexpressão de ciclina D1 em mulheres com câncer de mama na Argélia: correlação com a amplificação do CCND1 e parâmetros clínico-patológicos. **Afr Health Sci.**, v.19, n.2, p.2140-2146, 2019.
- NAGYKÁLNAI, T.; LANDHERR, L. Contraceção oral e risco de câncer de mama. Revisão da literatura. **Magy Onkol.**, v.62, n.4, p.258-263, 2018.
- NELSON, B. Birth control and breast cancer: An unclear connection. **Cancer Cytopathol.**, v.126, n.9, p.751-752, 2018.
- PHIPPS, A.I.; LI, C.I. Breast Cancer Biology and Clinical Characteristics. In. Li, C.I. (ed.). **Breast Cancer Epidemiology**. New York: Springer, p.21-49, 2010.
- PRAGOUT, D. *et al.*, Contraception and cancer: CNGOF Contraception Guidelines. **Gynecol Obstet Fertil Senol.**, v.46, n.12, p.834-844, 2018.

RIBEIRO, C.C.M. *et al.* Efeitos dos diferentes anticoncepcionais hormonais nos valores de pressão arterial da mulher. **Rev. Bras. Enferm.**, Brasília, v. 71, supl. 3, p. 1453-1459, 2018.

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.

ROMAGNOLO, D.F.; DONOVAN, M.G.; DOETSCHMAN, T.C.; SELMIN, O.I. n-6 Linoleic Acid Induces Epigenetics Alterations Associated with Colonic Inflammation and Cancer. **Nutrients**, v.11, n.1, 2019.

RUDOLPH, M.; MOORE, C.; PESTANA, I.A. Operative risk stratification in the obese female undergoing implant-based breast reconstruction. **Breast J.**, v.25, n.6, p.1182-1186, 2019.

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.

SERFATY, D. Update on the contraceptive contraindications. **J. Gynecol Obstet Hum Reprod.**, v.48, n.5, p.297-307, 2019.

SHCHELKUNOVA, T.A.; MOROZOV, I.A. Progestinas e Carcinogênese. **Mol Biol (Mosk)**, v.50, n.1, p. 10-26, 2016.

SIEGEL, R.L.; WARD, E.M.; JEMAL, A. Tendências nas taxas de incidência de câncer colorretal nos Estados Unidos por localização e estágio do tumor, 1992-2008. **Biomarcadores de Epidemiol de Câncer Anterior.**, v.21, p. 411-416, 2012.

SIEGEL, R.L.; MILLER, K.D.; JEMAL, A. Estatísticas do Câncer, 2017. **CA Cancer J Clin.**, v.67, n.1, p.7-30, 2017.

STECKERT, A.P.P.; NUNES, S.F.; ALANO, G.M. Contraceptivos hormonais orais: utilização e fatores de risco em universitárias. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, [S.l.], v.45, n.1, p.78-92, set. 2016.

SUMKIN, J.H. *et al.* Imagem molecular da mama e mamografia com contraste em mulheres com câncer de mama recém-diagnosticado. **Radiology**, v.293, n.3, 2019.

THAKUR, S.; LAHIRY, S. Research ethics in the modern era. **Indian J Dermatol Venereol Leprol**, v.85, n.4, p. 351-354, 2019.

SUN, L.; ZHOU, P.; HUA, Q.; JIN, C.; GUO, C.; MÚSICA, B. Efeitos da glicemia, lipídios e controle da pressão arterial na recuperação de pacientes com câncer gástrico complicados com síndrome metabólica após gastrectomia radical. **Exp Ther Med.**, v.15, n.6, p.4785-4790, 2018.

SYNGLETARY, E.S. Rating the risk factors for breast cancer. **Annals of Surgery**, v.237, n.4, p.474-482, 2003.

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 mama: equívocos e orientações atuais. **Câncer.**, v.125, n.4, p.499-514, 2019.

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

THORNTON, H.; PILLARISSETTI, R.R. 'Breast awareness' and 'breast self-examination' are not the same. What do these terms mean? Why are they confused? What can we do? **European Journal of Cancer**, Oxford, v. 44, n. 15, p. 2118-2121, 2008.

UFC. **Maternidade Escola Assis Chateaubrian**. Disponível em: <http://portal.mec.gov.br/sesu/arquivos/pdf/huassisc.pdf>. Acesso: 12/12/2019.

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.

VAN DEN BRANT, P.A. *et al.* Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight and breast cancer risk. **American Journal of Epidemiology**, v. 152, n. 6, p. 514-527, 2000.

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.

WESTHOFF, C.L.; PIKE, M.C. Hormonal contraception and breast cancer: **Am Obstet Gynecol.**, v.98, n.3, p.171-173, 2018.

WILLIAMS, L.A. *et al.* Alcohol intake and invasive breast cancer risk by molecular subtype and race in the Carolina Breast Cancer Study. **Cancer Causes Control.** v. 27, n. 2, p. 259–269, 2016.

WILLIAMS, W.V. *et al.* Association of Combined Estrogen–Progestogen and Progestogen-Only Contraceptives with the Development of Cancer. **Linacre Q.**, v.85, n.4, p.412-452, 2018.

WHO. **Cancer - Breast cancer: prevention and control** – Disponível em <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/> - Acessado em 19/11/2019.

WORSHAM, M.J. *et al.* Multiplicity of benign breast lesions is a risk factor for progression to breast cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 13, n. 18, p. 5474-5479, 2007.

XU, H. *et al.* Medical contraindications in women seeking combined hormonal contraception. **Am J Obstet Gynecol.**, v.210, n.3, 2014.

YOUNG, S.R.; PILARSKI, R.T.; DONENBERG, T.; SHAPIRO, C; HAMMOND, L.S.; MILER, J.; BROOKS, K.A.; COHEN, S.; TENENHOLZ, B.; DESAI, D.; ZANDVAKILI, I.; ROYER, R.; LI, S.; NAROD, S.A. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. **BioMed Central Cancer**, v. 9, p. 86-90, 2009.

ZHANG, C.Y.; SUN, Z.J.; ZHU, L.; LANG, J.H.; CHENG, N.H.; WANG, W.Z. Analysis of clinical characters of female vulvar Paget disease. **Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi**, v.53, n.8, p.540-546, 2018.

ZOLFAROLI, I.; TARIN, J.J.; CANO, A. Hormonal contraceptives, breast cancer and I: clinical data. **Eur j Obstet Gynecol Reprod Biol.**, v.230, p.212-216, 2018.

## **APÊNDICE A – FORMULÁRIO PARA PESQUISA DE PRONTUÁRIOS MEAC**

## FORMULÁRIO PARA PESQUISA PRONTUÁRIOS HOSPITALARES

<b>Nº DO PRONTUÁRIO:</b>	
NOME: _____	
ENDEREÇO: _____	
BAIRRO _____	
IDADE: _____	DATA DE NASCIMENTO: _____
ESTADO CIVIL _____	
COR/RAÇA: _____	
ESCOLARIDADE: _____	
DATA DO EXAME: _____	
MUNICIPIO: _____	
QUEIXA PRINCIPAL: _____	

<b>HISTÓRIA GINECO-OBSTETRA</b>	
MENARCA _____ anos; CICLO _____	SEXARCA _____
MENOPAUSA _____ anos T.R.H ( ) SIM ( ) NÃO	TEMPO DE USO _____
A.C.O. SIM ( ) NÃO ( )	TEMPO DE USO _____
ANTECEDENTES FAMILIARES COM CANÇER SIM( ) NÃO( ) QUAL _____	
H.P.V. SIM ( ) NÃO ( )	
HÁBITOS:	
TABAGISMO: SIM ( ) NÃO ( ) ETILISMO: SIM( ) NÃO ( )	
<b>EXAMES COMPLEMENTARES:</b>	
ANÁTOMO PATOLOGICO: DATA _____	
IMUNO-HISTOQUIMICO: R.E.positivo ( ) negativo ( ) percentual ( _____ )	
C-ERB-B2( ) , ki-67 ( ) , p53 ( )	
MAMOGRAFIA: DATA _____	
ULTRASOM: DATA _____	
ECOGRAFIA MAMÁRIA: _____	
BIÓPSIA: _____	
HIPÓTESE DIAGNÓSTICA: _____	
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO: _____	
TRATAMENTO: _____	

**ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA  
MATERNIDADE ESCOLA ASSIS CHATEAUBRIAND**

MATERNIDADE ESCOLA ASSIS  
CHATEAUBRIAND/ MEAC/ UFC



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** associação entre câncer de mama e uso prolongado de contraceptivos orais em estudo de caso e controle em hospital

**Pesquisador:** maria dos prazeres carneiro cardoso

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 44963715.8.0000.5050

**Instituição Proponente:** Maternidade Escola Assis Chateaubriand / MEAC/ UFC

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 1.148.024

**Data da Relatoria:** 02/07/2015

**Apresentação do Projeto:**

Conforme parecer emitido anteriormente em 20/05/2015 o projeto apresentava inconsistências tais como: a princípio declarava que os dados seriam colhidos apenas em prontuário mas não havia sido anexado o instrumento de coleta de dados, além de apresentar um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, dando a entender que a paciente também seria entrevistada. O pedido do relator foi atendido no que se referia ao instrumento da coleta de dados e outro TCLE mais detalhado também foi anexado. No entanto, não foi prestado esclarecimento sobre onde seriam realizadas as entrevistas, visando a escolha de local reservado para este fim

**Objetivo da Pesquisa:**

A pesquisa tem por objetivo investigar a associação entre o uso de contraceptivos orais e câncer de mama em mulheres de 17 a 50 anos de idade e a influência do uso contínuo do medicamento antes dos 20 anos no surgimento da patologia. O estudo também contempla um grupo controle para comparação de dados.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Insistimos na determinação do local reservado para que sejam feitas entrevistas com mulheres portadoras de câncer de mama para evitar o constrangimento das entrevistadas, já expostas a uma patologia, que por si mesma é suficiente dolorosa.

**Endereço:** Rua Cel Nunes de Melo, s/n

**Bairro:** Rodolfo Teófilo

**CEP:** 60.430-270

**UF:** CE

**Município:** FORTALEZA

**Telefone:** (85)3366-8569

**Fax:** (85)3366-8528

**E-mail:** meloventura@uol.com.br