

ASSOCIAÇÃO ENTRE FÁRMACOS ANTICONCEPCIONAIS E NEOPLASIAS DA MAMA: revisão integrativa

Bruno Neves da Silva¹; Maísa Galdino Pereira²; Sara Samirys Santana Alves³; Gerlane Cristinne Bertino Vêras⁴

1: Graduando em enfermagem pelo Centro de Formação de Professores da Universidade Federal de Campina Grande. <ufcgbruno@gmail.com>.

2: Graduanda em enfermagem pelo Centro de Formação de Professores da Universidade Federal de Campina Grande. <maisagaldinop@gmail.com>.

3: Graduanda em enfermagem pelo Centro de Formação de Professores da Universidade Federal de Campina Grande. <samiryssara@gmail.com>.

4: Mestranda em enfermagem. Docente do curso de enfermagem do Centro de Formação de Professores da Universidade Federal de Campina Grande. <gerlaneveras2@gmail.com>.

RESUMO: As neoplasias mamárias constituem-se em um atual problema de saúde pública. As manifestações desse grupo de doenças se dá mediante diferentes apresentações morfológicas e clínicas. Ainda que figure de forma controversa, dentre os fatores predisponentes das neoplasias da mama, tem-se apontado o uso de fármacos anticoncepcionais. O objetivo desse estudo foi sintetizar as associações entre fármacos anticoncepcionais e adoecimento por neoplasias da mama descritas na literatura. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura realizada no mês de setembro de 2017 por meio das bases de dados LILACS e do Portal de Periódicos da CAPES/MEC utilizando-se dos descritores “neoplasias da mama” AND “anticoncepcionais”. Incluíram-se artigos científicos disponíveis na íntegra, escritos nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa e sem delimitação temporal. Foram excluídos estudos em duplicata e de revisão e demais publicações, como monografias, resumos, dissertações e teses. Os artigos foram pré-selecionados e analisados mediante leitura minuciosa de seus títulos e resumos e, após a pré-seleção, a leitura do texto completo possibilitou o recrutamento de quatro artigos como amostra final. Constatou-se divergências quanto a associação entre os fármacos anticoncepcionais e o surgimento de neoplasias mamárias. Alguns dos estudos apontaram associação significativa entre o uso dos fármacos e o desenvolvimento de neoplasias mamárias malignas e uma maior expressão de genes relacionados a proliferação de fibroadenomas mamários em mulheres que utilizaram contraceptivos contendo o hormônio estriol. Outros estudos, em contrapartida, não evidenciaram associação significativa entre o uso dos fármacos e o desenvolvimento de neoplasias. Sugere-se o desenvolvimento de novas pesquisas clínicas bem-delineadas acerca da temática para investigar tal associação.

Descritores: Anticoncepcionais, Neoplasias da mama, Saúde Pública.

INTRODUÇÃO

As neoplasias mamárias constituem-se em um grupo de doenças heterogêneas, que se manifestam pelas diferentes apresentações morfológicas e clínicas, variadas formas genéticas e, conseqüentemente, variações nas respostas terapêuticas; sendo resultados de uma proliferação descontrolada de células anormais decorrentes de alterações genéticas (hereditárias ou adquiridas), que podem causar mudanças na multiplicação celular ou na apoptose destas, o que leva ao surgimento de tumores (BRASIL, 2013).

Dentre os fatores predisponentes desse grupo de doenças, tem-se apontado o uso de fármacos anticoncepcionais. Esta associação ainda figura-se como controversa, visto que alguns estudos apontam significância entre o uso da medicação e o aparecimento de câncer no tecido mamário (JUNG et al., 2014; LAUTER et al., 2014; SILVA et al., 2014); ainda que outros estudos destaquem que a associação se dá em valores pouco significativos ou que a predisposição existente pode ser temporária ou ainda que o aumento do risco se dá apenas em mulheres com menos de 20 anos de idade (LUCARELLI; MARTINS; ALDRIGHI, 2015). Outras pesquisas apontam que o uso destes fármacos pode propiciar um aumento de tumores benignos no tecido mamário (ESTEVÃO et al., 2007).

Mediante número incipiente de publicações acerca da temática em discussão, não se pode afirmar que existe relação direta entre carcinomas mamários e o uso de anticoncepcionais; sabe-se, entretanto, que nem todos os cânceres de mama são hormônio-dependentes, e há mulheres que apresentam histórico familiar da doença, podendo esta estar atrelada a este fator (ALMEIDA; ASSIS, 2017).

À medida que possibilita caracterizar estudos relacionados ao tema proposto, de forma a conhecer as possíveis associações entre o aparecimento de neoplasias de mama e os fármacos contraceptivos descritas na literatura, destaca-se a relevância desse estudo, que pode contribuir para adequações nas práticas de planejamento familiar e, quiçá, nortear a tomada de decisão acerca da contracepção; justificando-se, assim, o seu desenvolvimento. Objetivou-se sintetizar as associações entre fármacos contraceptivos e adoecimento por neoplasias da mama descritas na literatura.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que objetiva agrupar e resumir resultados de estudos acerca de determinado assunto, de forma metódica e ordenada (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008). A construção deste estudo foi operacionalizada pelas seguintes fases: elaboração do questionamento norteador; amostragem da literatura; coleta de dados; análise crítica dos estudos selecionados; discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A questão norteadora selecionada foi: “Como as associações existentes entre neoplasia mamárias e o uso de fármacos contraceptivos são descritas na literatura?”.

A amostragem na literatura incluiu artigos científicos primários disponíveis na íntegra, escritos nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola e sem delimitação temporal.

Foram excluídos estudos em duplicata e de revisão e demais publicações, como monografias, resumos, dissertações e teses. A coleta dos dados se deu em setembro de 2017 e foi realizada na base de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e no Portal de Periódicos CAPES/MEC utilizando-se os descritores controlados “Anticoncepcionais” AND “Neoplasias da mama”.

Os artigos foram pré-selecionados e analisados mediante leitura minuciosa de seus títulos e resumos, buscando identificar se estes respondiam à questão norteadora e se enquadravam nos critérios de seleção estabelecidos. A avaliação crítica dos estudos levou em consideração os níveis de evidência científica destes, a saber: Nível 1: evidências resultantes de meta-análise de múltiplos estudos clínicos controlados e randomizado; Nível 2: evidências resultantes de estudos individuais com delineamento experimental; Nível 3: evidências resultantes de estudos quase-experimentais; Nível 4: evidências resultantes de estudos descritivos ou com abordagem qualitativa; Nível 5: evidências resultantes de relatos de caso ou de experiência; Nível 6: evidências baseadas em opiniões de especialistas (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A estratégia de busca definida resultou em 67 resultados. Destes, 37 foram desconsiderados por não apresentarem-se disponíveis na íntegra. Dos 30 resultados restantes, dois foram excluídos por não se tratarem de artigos científicos. As 28 publicações restantes foram analisadas baseando-se na leitura do título, resumo e texto completo, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1 – Seleção dos estudos que compuseram a revisão integrativa, por bases de dados. 2017.

BASE DE DADOS	Artigos encontrados (n)	Seleção baseada no título	Seleção baseada no resumo	Seleção baseada no texto completo	Excluídos por repetição	Artigos selecionados
LILACS	19	6	3	3	0	3
PERIÓDICOS CAPES/MEC	9	1	1	1	1	1

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A amostra foi constituída por quatro estudos, cujas características e níveis de evidência científica encontram-se apresentados no quadro abaixo:

Quadro 1- artigos levantados na base de dados LILACS e no Portal de Periódicos CAPES/MEC acerca da associação entre fármacos contraceptivos e neoplasias mamárias.

Título	Ano	Autores	Periódico	Tipo de estudo/ nível de evidência científica	Resultados
Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controles	2001	Tessaro et al.	Revista de Saúde Pública	Estudo de caso-controle/ nível 3	Não foi encontrada associação entre uso de anticoncepcionais orais e neoplasias mamárias em geral, assim como entre faixas etárias e tempo de uso do anticoncepcional. Após análise de todos os casos e controles conjuntamente, evidenciou-se um risco aumentado no subgrupo de mulheres usuárias por mais de cinco anos e com idade superior a 45 anos, porém não houve significância estatística, embora ela estivesse muito próxima ($p=0,05$).
Efficacy of estradiol inhibiting epithelial proliferation in mammary fibroadenoma: randomized clinical trial	2007	Estevão et al.	São Paulo medical journal	Ensaio clínico randomizado/ Nível 2	Observou-se uma tendência maior de expressão de genes relacionados a proliferação de fibroadenomas em pacientes que utilizaram contraceptivos com estriol, em comparação com pacientes que não fizeram esse uso, ainda que uma associação significativa não tenha sido encontrada.
Effect of oral contraceptive with and without associated estradiol on ultrasound measurements of breast fibroadenoma: randomized clinical trial	2007	Estevão, Nazarázio, Baracat	São Paulo medical journal	Ensaio clínico randomizado/ Nível 2	Encontrou-se diminuição da largura de fibroadenomas de mulheres que utilizaram anticoncepcionais orais sem estriol na sua composição, em comparação às que utilizaram, que não apresentaram nenhuma diminuição.
Câncer de mama: estudo caso controle no Sul do Brasil	2014	Lauter et al.	Revista Ciência & Saúde	Estudo de caso-controle/ Nível 3	Evidenciou-se uma frequência maior de uso de anticoncepcionais orais pelas mulheres do grupo caso e as mesmas obtiveram maior tempo de uso quando comparadas aos controles, apresentando associação significativa.

Quanto ao delineamento metodológico observado nos estudos, 100% destes tratavam-se de estudos quantitativos, dos quais 50% eram ensaios clínicos randomizados e 50% constituíam-se em estudos de caso e controle; os anos de publicação variaram entre 2001 a 2014. Quanto ao nível de evidência, 50% dos estudos eram do nível 3 e 50% do nível 2.

Quanto aos periódicos, 100% dos estudos haviam sido publicados em revistas voltadas à saúde pública. 50% dos estudos foram publicados em português e 50% em língua inglesa.

Lauter et al. (2014), encontraram em um estudo de caso e controle realizado na Região Noroeste do Rio Grande do Sul, associação estatística altamente significativa entre o uso dos fármacos anticoncepcionais e o desenvolvimento de câncer de mama, sobretudo nas mulheres que faziam uso das medicações há mais de 20 anos.

Outros estudos presentes na literatura, como o realizado por Schunemann Junior, Souza e Dória (2011) destacam uma associação entre o uso de contraceptivos orais e o câncer de mama, visto que a maior parte das neoplasias mamárias são do tipo Luminal A, dependentes de hormônios. Porém, existem tumores que não possuem receptor de estrogênio nem de progesterona, que ocorrem mais frequentemente, em pacientes jovens, sendo de pior prognóstico. Existe, assim, uma grande discussão se o hormônio seria causador ou promotor do câncer; caso seja promotor o seu uso irá estimular precocemente a neoplasia. Lubianca e Wannmacher (2011) apontam que o uso de fármacos contraceptivos combinados (estrógeno + progestógeno) aumentam levemente o risco de desenvolvimento de câncer de mama, o qual desaparece cerca de 5 a 10 anos após a interrupção do uso.

O uso de anticoncepcionais com gestagênios isolados podem apresentar certos benefícios para pacientes com histórico de câncer de mama, como inibição da proliferação do tecido mamário induzido por estradiol, indução da apoptose das células da mama com concomitante inibição da produção de proteínas antiapoptóticas e inibição das enzimas que elevam a concentração mamária de estrogênio; em contrapartida, a alta atividade mitótica no tecido mamário durante a fase lútea (onde predomina a progesterona), proliferação de algumas linhas de células cancerígenas provocada por gestagênios em culturas celulares, bem como o aumento do risco de câncer de mama em mulheres jovens ocasionado pelo uso de anticoncepcionais orais contendo progestogênios e medroxiprogesterona de depósito, e, ainda, o aumento do risco oncogênico provocado por esta última na reposição hormonal pós-menopausa são evidências que o uso destes contraceptivos favorecem o aparecimento das neoplasias mamárias (CASTELO-BRANCO et al., 2003).

Estevão et al. (2007) por meio de um ensaio clínico randomizado que estudou a atividade de proliferação de fibroadenomas mamários a partir da expressão da proteína Ki-67 e do oncogene c-myc (que indicam atividade tumoral em crescimento), observaram uma maior expressão destes em mulheres que utilizaram anticoncepcionais contendo estriol, quando comparadas àquelas que não utilizaram esse hormônio, ainda que não tenha sido constatada uma associação estatisticamente significativa.

A não utilização do estriol na contracepção também resultou em diminuição da largura de fibroadenomas presentes no tecido mamário de mulheres em um estudo realizado por Estevão, Nazário e Baracat (2007), que relataram que este hormônio pode ocasionar um bloqueio em uma possível função protetora de anticoncepcionais orais combinados sobre os fibroadenomas, visto que estes autores observaram a diminuição da largura dos tumores em pacientes que utilizavam anticoncepcionais orais combinados sem estriol e nenhuma diminuição em pacientes que utilizavam contraceptivos contendo-o. O aumento dos níveis séricos de estriol estão associados a um maior risco de desenvolvimento de neoplasias mamárias (SOBRAC, 2013).

Já Tessaro et al. (2001), em um estudo de caso e controle realizado no Rio Grande do Sul, não encontraram associação entre os fármacos contraceptivos de uso oral e o surgimento de neoplasias da mama; os autores observaram, entretanto, aumento do risco de desenvolvimento das neoplasias nas mulheres acima de 45 anos de idade e com um tempo de uso dos fármacos maior do que cinco anos; tal associação não apresentou associação estatística significativa, ainda que os valores de significância estivessem próximos de confirmar tal associação ($p= 0,05$). Outros estudos, como o de Kolling e Santos (2009) corroboram com esse achado.

CONCLUSÕES

Ainda que os questionamentos referentes aos benefícios e malefícios da utilização de anticoncepcionais hormonais sejam amplamente difundidos e discutidos em meio aos profissionais da área da saúde e na comunidade, nas pesquisas analisadas, a associação entre anticoncepcionais e neoplasias mamárias encontram-se divergentes em seus resultados, embora alguns autores afirmem que a utilização de anticoncepcionais hormonais por longo período de tempo facilite o aparecimento de câncer mamário e reafirme que a alta atividade do tecido favoreça o aparecimento de neoplasias e que estudos evidenciam que a maioria dos cânceres mamários são do tipo dependentes de hormônios, outros estudos desmistificam tal associação.

Em suma, existe a necessidade de mais estudos relacionados à temática, pesquisas bem delineadas que investiguem de forma rigorosa esse tipo de associação e evidenciem de forma clara o comportamento dos fármacos anticoncepcionais com as neoplasias da mama.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, A.P.F.; ASSIS, M.M. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais. **Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde**. v. 5, n. 5, p. 85-93, 2017.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CLIMATÉRIO (SOBRAC). Consenso sobre terapia hormonal e câncer de mama. **FEMINA**. v. 41, n. 2, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Controle dos cânceres do colo do útero e da mama**. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2013.

CASTELO-BRANCO F.C. et al . Utilidad de los anticonceptivos con gestagenos solos en pacientes con antecedentes personales de cancer de mama: influencia de los gestagenos en el desarrollo del cancer de mama. **Rev. chil. obstet. ginecol**. v. 68, n. 3, p. 265-273, 2003.

ESTEVAO, R.A.F. et al. Efficacy of estriol in inhibiting epithelial proliferation in mammary fibroadenoma: randomized clinical trial. **Sao Paulo Med. J**. v. 125, n. 6, p. 343-350, 2007.

ESTEVAO, R.A.F.; NAZARIO, A.CP.; BARACAT, E.C. Effect of oral contraceptive with and without associated estriol on ultrasound measurements of breast fibroadenoma: randomized clinical trial. **Sao Paulo Med. J**. v. 125, n. 5, p. 275-280, 2007.

JUNG, W. et al. Fatores de risco para câncer de mama no setor calçadista. **Revista Baiana de Enfermagem**. v. 28, n. 2, p. 145-155, 2014.

KOLLING, F.L.; SANTOS, J.F. A influência dos fatores de risco nutricionais no desenvolvimento de câncer de mama em pacientes ambulatoriais do interior do Rio Grande do Sul, Brasil. **Scientia Medica**. v. 19, n. 3, p. 115-121, 2009.

LAUTER, D.S. et al. Câncer de mama: estudo caso controle no Sul do Brasil. **Revista Ciência & Saúde**. v. 7, n. 1, p. 19-26, 2014.

LUBIANCA, J.N.; WANNMACHER, L. **Uso Racional de Contraceptivos Hormonais Orais**. Disponível em < <http://www.ufrgs.br/boletimcimrs/2011%20-%20Uso%20racional%20de%20contraceptivos%20hormonais%20orais.pdf>>. Acesso em 29 set. 2017.

LUCARELLI, A.P.; MARTINS, M.M.; ALDRIGHI, J.M. Fatores de risco controversos no câncer de mama. **RBM rev. bras. med**. v. 72, n. 6, p. 249-253, 2015.

MENDES, K.D.S.; SILVEIRA, R.C.C.P.; GALVAO, C.M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto - enferm.** v. 17, n. 4, p. 758-764, Dec. 2008.

SILVA, F.T.R. Perfil de mulheres com alteração mamária. In: Congresso Internacional da Rede Unida. 11., 2014, Fortaleza. **Anais do 11º Congresso Internacional da Rede Unida.** São Paulo: Interface (Botucatu) [online], supl. 3, 2014. Disponível em <<http://conferencias.redeunida.org.br/ocs/index.php/redeunida/RU11/paper/view/1679>>. Acesso em 14 set. 2017.

SCHUNEMANN JUNIOR, E.; SOUZA, R.T.; DÓRIA, M.T. Anticoncepção hormonal e câncer de mama. **FEMINA.** v. 39, n. 4, p. 231-235, 2011.

SOUZA, M.T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein.** v.8, p. 102-106, 2010.

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

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

I CONGRESSO BRASILEIRO
em Violência na Perspectiva da Saúde Pública: Experiências e Desafios
e
CONGRESSO REGIONAL
em Violência na Velhice: Abordagem em Saúde Pública

REALIZAÇÃO:

