



Relações entre o uso de anticoncepcional hormonal e o desenvolvimento de câncer de mama: controvérsias na literatura

Relationship between the use of hormonal contraceptives and the development of breast cancer: controversies in the literature

Relación entre el uso de anticonceptivos hormonales y el desarrollo de cáncer de mama: controversias en la literatura

Isabella Paraguassu de Almeida Guedes¹, Ádria Maria Nascimento Júnior¹, Ana Carolina Alves Meneses¹, Camila Moreira Silva¹, Éverton Chaves Correia Filho¹, Letícia Carvalho Guimarães¹, Lia Camurça Costa², Maria Fernanda Inocente Messias Pinheiro¹, Mariana Alcantara Feres¹, Paulo Lisbão de Carvalho Esteves³.

RESUMO

Objetivo: Analisar as controvérsias da relação entre o uso de anticoncepcional hormonal oral e o câncer de mama. **Revisão bibliográfica:** O anticoncepcional hormonal oral é um método contraceptivo eficaz, possui baixo custo e está disponível no sistema único de saúde. Entretanto, a atual propagação de notícias falsas nas redes sociais associam constantemente os anticoncepcionais hormonais ao aumento da incidência de câncer (CA) de mama, originando um medo irracional na população. A literatura científica demonstra como esse assunto é controverso: alguns estudos descrevem relação positiva; outros descrevem que não há nenhuma. Os artigos concordam que outros fatores de risco como idade, predisposição genética, obesidade e hábitos de vida possuem maior relevância no desenvolvimento de CA de mama do que o próprio anticoncepcional. Dessa forma, o profissional da saúde deve adaptar um plano singular, instruir sua paciente com as reais informações científicas sobre os métodos contraceptivos e escolher em conjunto de acordo com suas individualidades. **Considerações finais:** Há muitas controvérsias envolvendo os riscos do uso de anticoncepcional hormonal no desenvolvimento do câncer de mama, não sendo unânime essa relação na literatura estudada.

Palavras-chave: Anticoncepcional hormonal oral, Câncer de mama, Fatores de risco.

¹ Centro Universitário de Brasília (CEUB), Brasília - DF.

² Universidade de Fortaleza (UNIFOR), Fortaleza - CE.

³ Ginecologista e Obstetra da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF), Brasília - DF.

ABSTRACT

Objective: To analyze the controversies of the relationship between the use of oral hormonal contraceptives and breast cancer. **Bibliographic review:** The oral hormonal contraceptive is an effective contraceptive method, it has low cost and is available in the unified health system. However, the controlled flow of false news on social networks constantly associates hormonal contraceptives with an increase in the incidence of breast cancer (CA), giving rise to an irrational fear in the population. The scientific literature demonstrates how controversial this subject is: some studies describe a positive relationship; others describe that there are none. The articles agree that other risk factors such as age, genetic predisposition, obesity and lifestyle have greater resistance in the development of breast cancer than the contraceptive itself. In this way, the health professional must adapt a unique plan, instruct his patient with real scientific information about contraceptive methods and choose together according to their individualities. **Final considerations:** There are many controversies involving the risks of using contraceptive hormones in the development of breast cancer, not being unanimous among the analysed studies.

Keywords: Oral hormonal contraceptive, Breast cancer, Risk factors.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las controversias de la relación entre el uso de anticonceptivos hormonales orales y el cáncer de mama. **Revisión bibliográfica:** El anticonceptivo hormonal oral es un método anticonceptivo efectivo, de bajo costo y disponible en el sistema único de salud. Sin embargo, el flujo controlado de noticias falsas en las redes sociales asocia constantemente los anticonceptivos hormonales con un aumento en la incidencia del cáncer de mama (CA), generando un miedo irracional en la población. La literatura científica demuestra cuán controvertido es este tema: algunos estudios describen una relación positiva; otros describen que no los hay. Los artículos coinciden en que otros factores de riesgo como la edad, la predisposición genética, la obesidad y el estilo de vida tienen mayor resistencia en el desarrollo del cáncer de mama que el propio anticonceptivo. De esta forma, el profesional de la salud debe adaptar un plan único, instruir a su paciente con información científica real sobre los métodos anticonceptivos y elegir juntos de acuerdo a sus individualidades. **Consideraciones finales:** Existen muchas controversias que involucran los riesgos del uso de hormonas anticonceptivas en el desarrollo de cáncer de mama, no siendo unánime en la literatura estudiada.

Palabras clave: Anticonceptivo hormonal oral, Cáncer de mama, Factores de riesgo.

INTRODUÇÃO

Atualmente, com a propagação cada vez maior de notícias sem fundamento científico, os anticoncepcionais hormonais têm sido cada vez mais relacionados ao CA de mama nas redes sociais de maneira irresponsável, criando um medo irracional na população. É importante ressaltar que o AHCO é o método contraceptivo extremamente eficaz, sendo uma opção com excelente custo-benefício para a população brasileira e disponível no sistema único de saúde (SUS) (ROMANO F, et al., 2020).

Há diversos métodos anticonceptivos que possibilitam alternativas para que as mulheres evitem uma gravidez indesejada. Dentre as opções hormonais orais, existem as “minipílulas” e as “pílulas combinadas”. Nas primeiras, o hormônio sintético progesterona é isolado, enquanto nas segundas, denominadas de anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCOs), há uma combinação de progesterona e estrogênio (ROMANO F, et al., 2020).

O câncer (CA) de mama é o principal tipo de CA em mulheres, o segundo CA com maior mortalidade nessa população e possui aumento da prevalência em escala global, com mais de 2 milhões de mulheres diagnosticadas em 2020 (GLOBOCAN, 2020; DORCHACK JA, et al., 2018). Além disso, segundo a Agência Internacional para a Pesquisa em Câncer, as projeções atuais dão conta de que, em 2030, alcançaremos

mais de 2.7 milhões de casos diagnosticados com um número de 870.000 mortes (ŁUKASIEWICZ S, et al., 2021). A origem da neoplasia mamária é marcada pela proliferação exagerada e desordenada de células neoplásicas, as quais podem ser estrógeno-dependentes ou não. O estrógeno pode estimular a divisão celular, desencadeando a formação de mais células cancerígenas (OLIVEIRA AR, et al., 2020). O anticoncepcional hormonal oral (AHO), método contraceptivo mais utilizado atualmente, é marcado por sua composição isolada ou combinada de estrogênio e progesterona. Esse medicamento atua alterando o eixo neuroendócrino, obtendo efeito direto na divisão celular de células mamárias e no aumento do volume das mamas (JUREMA KC e JUREMA HC, 2021).

Ao analisar os fatores de risco para o desenvolvimento do CA, alguns já estão bem definidos pela literatura. Aspectos como história familiar, idade avançada, etnia, menarca precoce e obesidade estão relacionados ao aumento da incidência do CA de mama. Além disso, o uso dos anticoncepcionais hormonais (AH) e o seu tempo de uso estão cada vez mais sendo objeto de estudos e ensaios clínicos para determinar se há ou não relação com a neoplasia (COSTA LS, et al., 2021; OLIVEIRA AR, et al., 2020; DORCHACK JA, et al., 2018).

Atualmente, os dados ainda são controversos e inconclusivos em relação ao uso de AH e o desenvolvimento do CA de mama. Ao mesmo tempo que existem estudos que comprovam o aumento do risco de CA estrogênio-dependente após o uso de AH, também existem artigos que comprovam o aumento da incidência de CA não estrogênio-dependente com o uso de AH. Ainda, outros estudos comprovam que não há relação alguma entre o uso do AH e o CA de mama, atribuindo o aumento da prevalência a outros fatores de risco que teriam maior impacto na fisiopatologia (BONFIGLIO R e DI PIETRO ML, 2021; DORCHACK JA, et al., 2018).

Por exemplo, de acordo com Westhoff CL e Pike MC (2018), há um risco maior em mulheres que utilizam AHCO de desenvolverem CA de mama, independente da composição hormonal do anticoncepcional. Ainda, descrevem que esse risco pode aumentar de acordo com o tempo prolongado do uso e que, após a descontinuação da terapia, o risco de desenvolver câncer de mama não persiste a longo prazo. Por outro lado, Marsden J, et al. (2017), sugerem que essa relação é relativamente pequena e que não há evidências suficientes que confirmem os riscos do AH, principalmente os compostos somente por progestágenos.

Ademais, segundo Park J, et al. (2022), o aumento da incidência do CA estaria intrinsecamente relacionado à predisposição genética da paciente, como uma mutação no gene BRCA. Dessa forma, somente em pacientes com predisposição genética o uso de AHCO aumentaria o risco de CA de mama.

Por fim, o objetivo desta revisão é analisar as controvérsias da relação entre o uso de anticoncepcional hormonal oral e o câncer de mama, demonstrando que esse é um assunto muito questionado pela literatura e estimular mais ensaios clínicos prospectivos a analisarem um medicamento comumente prescrito ao redor do mundo.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Alterações fisiológicas com o uso do anticoncepcional hormonal

A ação do AHCO é pautada em um mecanismo de *feedback* negativo, no qual os altos níveis de progesterona e estrogênio inibem a liberação do hormônio folículo estimulante (FSH), responsável pela maturação do óvulo, assim como do hormônio luteinizante (LH), necessário para liberação do óvulo. Consequentemente, inibem a ovulação e desencadeiam reações secundárias como espessamento do muco cervical e diminuição do espessamento do endométrio, dificultando a locomoção do espermatozóide e implantação do zigoto, consecutivamente. Ademais, as minipílulas possuem um mecanismo semelhante, porém como a progesterona é isolada há a inibição apenas do LH (FEBRASGO, 2015).

Além das alterações no ciclo menstrual, a quantidade adicional de progesterona e estrogênio na circulação afeta outras estruturas, como as mamas. Fisiologicamente, ambos hormônios possuem papel fundamental para o desenvolvimento e diferenciação dos compartimentos das glândulas mamárias iniciando sua ação nas células epiteliais, onde encontram-se os receptores de ambos. Destaca-se que o estrogênio incita a divisão

celular mamária, ao passo que a progesterona tem um papel proliferativo favorecendo o aumento do volume das mamas e auxiliando ainda as glândulas na produção do leite materno (ZOLFAROLI I, et al., 2018).

Além disso, outros efeitos são descritos nas alterações mamárias, como aumento da densidade mamográfica, escape mamilar, aumento do tamanho e da sensibilidade das mamas. Por fim, alguns estudos defendem correlação entre o aumento do risco de neoplasia mamária estrógeno-dependente e o AHCO, principalmente após o quinto ano de uso (BYRNE C, et al., 2017; COUTO PL, et al., 2020).

Fatores de risco para o aumento da prevalência de câncer de mama

Os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento do CA de mama estão relacionados ao gênero feminino e idade avançada, o que pode ser explicado pela longa exposição ao estrogênio endógeno e aumento da densidade do tecido mamário, o que também constitui fator de risco (COSTA LS, et al., 2021). Ademais, a história pessoal e familiar de câncer de mama ou câncer ovariano, além de alterações benignas anteriores também devem ser pesquisadas (OLIVEIRA AR, et al., 2020).

As mutações dos genes BRCA1 E BRCA2 estão bem estabelecidas como fatores de predisposição e acometem uma a cada 1.000 mulheres com câncer de mama antes dos 50 anos (OLIVEIRA AR, et al., 2020). Além de alterações metabólicas como a ausência ou variações genéticas de enzimas glutationa-S-transferase (GST) (OLIVEIRA AR, et al., 2020), fatores ambientais como exposição às radiações ionizantes de altas doses entre a puberdade e 30 anos de idade e hábitos de vida como sedentarismo, obesidade, diabetes, tabagismo, consumo de alimentos com alto teor calórico e de bebidas alcoólicas acima de 60 gramas diárias, também aumentam o risco de desenvolvimento neoplásico (COSTA LS, et al., 2021).

As características reprodutivas também podem influenciar na incidência de CA estrogênio-dependente, como menarca antes dos 12 anos e menopausa após os 55 anos, além de nuliparidade ou primigesta aos 30 anos (OLIVEIRA AR, et al., 2020). Esses fatores aumentam a exposição estrogênica da paciente durante a sua vida, aumentando, conseqüentemente, o risco de CA de mama hormônio dependente. Por fim, Van Hoften C, et al., demonstraram que há relação entre o aumento da prevalência de CA de mama e o uso de longa duração do AHCO em pacientes maiores de 55 anos, comprovando que a idade é um dos fatores de risco mais importantes que deve ser avaliado.

Relação genética

Os genes BRCA 1 e 2 são genes supressores tumorais, os quais atuam no reparo de DNA lesado por radiações ionizantes e radicais livres. Mutações nesses respectivos genes estão associadas ao desenvolvimento e à característica hereditária de câncer de mama, ovário, próstata, cólon, pâncreas e laringe (MARSDEN J, et al., 2017). Dessa forma, conforme Marsden J, et al. (2017), mulheres com histórico familiar positivo, pesquisa genética positiva para tais mutações genéticas e acima de 40 anos, devem evitar o uso de anticoncepcionais orais, devido à elevação do risco de desenvolvimento de CA de mama.

Em um estudo publicado em 2019, estipulou-se que o uso isolado de anticoncepcional oral combinado já aumenta o risco de desenvolvimento de câncer na população geral, devido aos efeitos estimulantes dos hormônios sobre as células mamárias. Contudo, em pacientes que apresentam mutações no gene BRCA 1, sem o uso de anticoncepcional oral, tal risco aumenta para 72% em relação à população geral, e em pacientes com mutações no gene BRCA 2, o risco aumenta para 80%. Nesse estudo, levou-se em consideração a escassez de informação quanto à associação direta entre a presença dessas mutações e o desenvolvimento de câncer de mama em pacientes em uso de AHCO, mas considerou-se que a somatória do fator de risco proporcionado pela genética e do anticoncepcional oral combinado pudesse sim elevar o risco (HUBER D, 2020).

Já outro estudo com análise prospectiva e retrospectiva publicado pela *Oxford University Press* demonstrou que a elevação do risco de desenvolvimento de câncer de mama associado ao uso de anticoncepcional oral está associada à mutação que a paciente é portadora. A análise de coorte prospectiva incluiu mulheres com a mutação identificada, sem histórico de câncer e sem histórico de mastectomia bilateral, iniciando uso de AOC, e a análise retrospectiva incluiu mulheres sem mutação identificada que nunca tinham

sido diagnosticadas com câncer e nem feito uma mastectomia bilateral, também iniciando uso de AOC. Após análise das pacientes em ambos os grupos que desenvolveram câncer, concluiu-se que em pacientes com mutações em BRCA 1, não houve aumento do risco, enquanto em pacientes com mutações em BRCA 2, houve uma elevação considerável. A margem de erro de tal conclusão leva em conta o fato que o estudo não analisou as idades em que as pacientes iniciaram o uso de AHCO, nem o tempo de duração (SCHRIJVER L, et al., 2018).

Além disso, Cardoso MPC (2020) concluiu que o caráter hereditário do câncer de mama determina um risco elevado quando: mãe ou irmã diagnosticadas com CA de mama na pré-menopausa; quando há antecedente de hiperplasia epitelial atípica ou neoplasia lobular *in situ*; ou se houver comprovação de mutação em BRCA 1 ou 2. Assim, a terapia hormonal com estrógenos e progestágenos seria capaz de elevar esse risco, especialmente em mulheres com história familiar positiva (CARDOSO MPC, 2020).

Contudo, há uma escassez de estudos quanto à associação de mutações genéticas e uso de AHCO no desenvolvimento do CA de mama, e os poucos estudos que existem chegaram a conclusões controversas (HUBER D, 2020; SCHRIJVER L, et al., 2018). Assim, em análise clínica, mulheres com tais mutações devem ser alertadas quanto aos riscos e benefícios do uso de AHCO, sendo que não se pode excluir a possibilidade de ocasionar o câncer de mama nessas pacientes (HUBER D, 2020).

Controvérsias

Atualmente, é importante combater a desinformação com artigos e estudos que demonstram a realidade e as controvérsias sobre esse assunto na comunidade científica, ressaltando que não há consenso. Assim, o profissional de saúde deve avaliar individualmente outros fatores de risco que podem realmente aumentar a sinergia e conseqüentemente aumentar a incidência do CA, como história familiar, pessoal e obesidade. Somente dessa maneira, a prescrição será realizada de maneira responsável. De forma geral, muitos estudos associam o AHCO ao desenvolvimento de neoplasia de mama, entretanto, muitos artigos não diferenciam entre benignas ou malignas. Foi demonstrado que as variações em relação às formulações e ao tempo de uso podem ter alguma influência, mas o risco absoluto é baixo (KAMANI M, et al., 2022).

Nesse sentido, o uso de anticoncepcionais orais combinados não é recomendado para mulheres com histórico pessoal de CA de mama, mas não existem evidências suficientes para contraindicação absoluta às mulheres com mutações genéticas de suscetibilidade ou com histórico familiar da neoplasia de mama (KAMANI M, et al., 2022).

Em um estudo dinamarquês de coorte prospectivo de Mørch LS, et al. (2017), foi avaliada a associação entre o uso de contraceptivos hormonais com o risco de CA de mama invasivo. Utilizando o registro nacional de hormônios sexuais, os autores coletaram dados de todas as mulheres que viviam na Dinamarca de 15 a 49 anos de idade entre 1995 e 2012, que não tiveram câncer ou tromboembolismo venoso ou que não receberam tratamento para infertilidade, com um tamanho amostral total de 1,8 milhão de mulheres. Essas mulheres foram acompanhadas por uma média de 10,9 anos (total de 19,6 milhões de pessoas-ano), ocorrendo 11.517 casos de câncer de mama (MØRCH LS, et al., 2017).

O estudo observou que, o risco relativo (RR) de câncer de mama entre em usuárias atuais ou recentes (descontinuação nos 6 meses anteriores) foi aumentado (RR = 1,20; intervalo de confiança [IC] de 95% = 1,14 a 1,26) em comparação com mulheres que nunca utilizaram anticoncepcional hormonal. Analisando a relação do tempo de uso, foi demonstrado um aumento no risco de 1,09 (IC de 95% = 0,96 a 1,23) em menos de 1 ano de uso para 1,38 (IC 95% = 1,26 a 1,51) por mais de 10 anos de uso. Entre as mulheres que utilizaram contraceptivos hormonais por um longo período (5 anos ou mais), o risco de câncer de mama foi maior do que entre as que nunca usaram e, mesmo após a descontinuação da terapia, permaneceu elevado por pelo menos 5 anos (MØRCH LS, et al., 2017).

A pesquisa incluiu as diversas apresentações dos contraceptivos hormonais contemporâneos (novos progestágenos, dose baixa de estrogênio, dispositivos intrauterinos). A análise dos contraceptivos orais combinados não apontaram diferença no risco de câncer de mama entre as diferentes formulações. Nas

mulheres em uso atual ou recente do dispositivo intrauterino de levonorgestrel, notou-se um maior risco de câncer de mama do que as mulheres que nunca utilizaram contraceptivos hormonais (RR = 1,21; IC 95% = 1,11 a 1,33). O número absoluto aumento no risco de câncer de mama para todos os métodos, em usuárias atuais ou recentes foi de em 13 por 100.000 pessoas-ano (1 câncer de mama extra para cada 7.690 mulheres que utilizaram anticoncepcional hormonal) (MØRCH LS, et al., 2017).

Apesar dessas pesquisas indicarem aumento do número de casos de CA de mama após o uso de AHCO, a temática é extremamente controversa (CARDOSO MPC, 2020). Ainda que haja discordância, os riscos para o seu desenvolvimento, a influência na ocorrência, no prognóstico e na mortalidade das pacientes ainda precisam ser melhor analisadas e compreendidas (PEREIRA BM, et al., 2017).

Em um estudo acerca dos efeitos colaterais e das alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de AHCO, foi destacada a impossibilidade de se associar diretamente o medicamento com o CA de mama (ALMEIDA AP e ASSIS MM, 2017). Como justificativa para tal, destacou-se que nem todos os CA de mama são hormônio-dependentes, fazendo com que o histórico familiar, a vida reprodutiva tardia, o início precoce do uso de contracepção hormonal e o uso prolongado destes, representam os maiores fatores de risco para o desenvolvimento (ALMEIDA AP e ASSIS MM, 2017; CARDOSO MPC, 2020).

Outro trabalho publicado em 2020 demonstra que ainda não existem evidências suficientes para afirmar que o uso de contraceptivos hormonais orais pode acarretar câncer de mama. Isso se deve ao fato de que pacientes com mutação em genes supressores tumorais como BRCA não apresentam evidências de terem tido como causa os referidos medicamentos (CARDOSO MPC, 2020). Ademais, a revisão bibliográfica de Pereira BM, et al. (2017), apresenta a temática como controversa posto que os hormônios bioidênticos, que são os possuem composição similar à do organismo, apresentam mais segurança em detrimento a outros passíveis para uso. Nesse sentido, a avaliação dos hormônios, seus efeitos, via de administração e tempo de uso, por exemplo, tornam-se essenciais para melhor entendimento da problemática (PEREIRA BM, et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Finalmente, considera-se que ainda há muitas controvérsias envolvendo os riscos do uso de anticoncepcional hormonal no desenvolvimento do câncer de mama, não sendo unânime entre os estudos se realmente há alguma relação, visto que há uma junção de fatores que devem ser analisados no momento do estudo. Nesse sentido, outros fatores como o tempo de uso do medicamento; predisposição genética; histórico familiar e pessoal; e composição hormonal do medicamento são mais significativos na fisiopatologia da doença. Assim, cabe ao profissional de saúde instruir suas pacientes sobre as controvérsias da literatura e escolher, em conjunto, o melhor método contraceptivo de maneira singular. Ademais, é de suma importância que novos dados sejam apresentados para que os profissionais competentes possam apresentar as melhores opções para as pacientes, e, assim, as mulheres terão mais segurança do que de fato é melhor para elas ao fazerem escolhas em momentos de decisão.

REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA AP e ASSIS MM. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais. Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde, 2017; 5: 85-93.
2. BONFIGLIO R e DI PIETRO ML. The impact of oral contraceptive use on breast cancer risk: State of the art and future perspectives in the era of 4P medicine. Seminars in Cancer Biology, 2021; 72: 11–18.
3. BYRNE C, et al. Mammographic Density Change With Estrogen and Progestin Therapy and Breast Cancer Risk. Journal of the National Cancer Institute, 2017; 109(9).
4. BREAST. 2020. In: Global Cancer Observatory. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>. Acessado em: 8 de fevereiro de 2023.

5. CARDOSO MPC. Associação entre câncer de mama e uso de contraceptivos orais de mulheres em idade fértil. Tese (Doutorado em Ciências Médico-Cirúrgicas) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020, 58 p.
6. COSTA LS, et al. Fatores de risco relacionados ao câncer de mama e a importância da detecção precoce para a saúde da mulher. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2021; 31: e8174.
7. COUTO PLS, et al. Evidências dos efeitos adversos no uso de anticoncepcionais hormonais orais em mulheres: uma revisão integrativa. *Enfermagem em Foco*, 2020. 11(4).
8. DORCHAK JA, et al. The Impact of Hormonal Contraceptives on Breast Cancer Pathology. *Hormones & Cancer*, 2018; 9(4): 240–253.
9. HUBER D, et al. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2020; 301: 875–884.
10. JUREMA KKC e JUREMA, HC. Efeitos Colaterais a longo prazo associados ao uso de Anticoncepcionais Hormonais Orais. *Revista Cereus*, 2021; 13: 124-135.
11. KAMANI M, et al. Review of the literature on combined oral contraceptives and cancer. *ecancermedicallscience*, 2022; 16: 1416.
12. ŁUKASIEWICZ S, et al. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—an updated review. *Cancers*, 2021; 13: 4287.
13. MARSDEN J. Hormonal contraception and breast cancer, what more do we need to know? *Post Reproductive Health*, 2017; 23(3): 116–127.
14. MØRCH LS, et al. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017; 377: 2228–2239.
15. OLIVEIRA ALR, et al. Fatores de risco e prevenção do câncer de mama. *Cadernos da Medicina-UNIFESO*, 2020; 2: 135-145.
16. PARK J, et al. Oral contraceptives and risk of breast cancer and ovarian cancer in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis*, 2022; 43:231–242.
17. PEREIRA BMB, et al. Terapia hormonal e câncer de mama. *Rev Bras Mastologia*, 2017; 27: 15-20.
18. ROMANO F, et al. Estudo epidemiológico e intervencionista sobre uso de anticoncepcionais como método contraceptivo. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, 2020; 22: 4(146–50).
19. SCHRIJVER L, et al. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk: Retrospective and Prospective Analyses From a BRCA1 and BRCA2 Mutation Carrier Cohort Study. *JNCI Cancer Spectrum*, 2018; 2: pky023.
20. VAN HOFTEN C, et al. Long-term oral contraceptive use increases breast cancer risk in women over 55 years of age: the DOM cohort. *International Journal of Cancer*, 2000; 87(4): 591–594.
21. WESTHOFF CL, PIKE MC. Hormonal contraception and breast cancer. *Contraception*, 2018; 98: 171–173.
22. ZOLFAROLI I, et al. The action of estrogens and progestogens in the young female breast. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2018; 230: 204–207.