

A possível relação entre anticoncepcionais hormonais com o risco de desenvolvimento de câncer de mama: uma revisão integrativa

Ana Luiza Souza Medeiros¹, Bia Marquez Barra¹, Júlia Arantes Alvarenga¹, Maria Luiza Guimarães Ribeiro¹, Mariana Moraes Farina¹, Luciana Vieira Queiroz Labre².

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

2. Docente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás – UniEVANGÉLICA.

RESUMO: O câncer de mama é uma das principais causas de morte em mulheres em todo o mundo e pode estar associado aos hormônios sexuais femininos: estrogênio e progesterona. Nessa perspectiva, esta análise tem como objetivo avaliar as evidências científicas acerca da relação da neoplasia mamária com os anticoncepcionais, especialmente como os hormônios potencializam a proliferação celular anormal, a qual causa o câncer. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, cuja pesquisa utilizou os Descritores em Ciência e Saúde (DECS): “Breast cancer” (AND) “Hormonal contraception”, além de suas variações em português. Foram incluídos trabalhos em língua inglesa e portuguesa, publicados nos últimos sete anos nas plataformas Nacional Library of Medicine (NIH)- PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), disponíveis gratuitamente na íntegra e, ao total, foram usados 15 artigos e outros 2 trabalhos extras. A literatura demonstra que as mulheres que carregam um receptor hormonal positivo podem desenvolver o câncer de mama com mais facilidade caso sejam submetidas a um nível hormonal excedente, sendo os anticoncepcionais hormonais orais medicamentos responsáveis por expor as mulheres a esse risco. Ademais, o presente estudo também aponta a relevância de outros fatores para esse diagnóstico, como a composição hormonal do anticoncepcional, o tempo de uso e a idade da paciente. Em relação ao primeiro fator apresentado acima, o trabalho diferencia os impactos dos tipos de anticoncepcionais orais e, as evidências reunidas apontam um maior risco relacionado aos progestágenos do que às pílulas estrogênicas ou combinadas. Por outro lado, a revisão conta com a análise de artigos que discordam dessa relação entre a patologia e a medicação, os quais apontam mais a ligação da doença com fatores genéticos. Diante do exposto, concluiu-se que o excesso de hormônios artificiais contidos nos anticoncepcionais pode desencadear o desenvolvimento de neoplasia mamária, visto que, a proliferação desordenada de células aumenta as chances de mutações somáticas que dificultam a morte celular natural programada. Ainda sim, há lacunas na pesquisa atual, uma vez que a literatura ainda apresenta algumas divergências sobre este assunto, o que impede uma conclusão definitiva e torna imprescindível a realização de novas investigações.

Palavras-chave: anticoncepcionais hormonais; neoplasia mamária; progestágenos, estrógenos;

INTRODUÇÃO

Os anticoncepcionais hormonais são medicamentos voltados para prevenção de gravidez, formulados a partir de materiais sintéticos de hormônios femininos, com destaque para o estrogênio e a progesterona. Além da prevenção da gravidez, os contraceptivos hormonais possuem outras funções como: tratamento para endometriose, regulação do ciclo menstrual, redução de sintomas da tensão pré-menstrual (TPM), controle de acne e oleosidade, diminuição de cistos ovarianos, entre outras atribuições. Por isso, possui grande adesão por diversas mulheres em nível mundial¹.

Em contrapartida, um dos emblemáticos problemas acometidos por diversas mulheres é o câncer de mama - causado pela multiplicação desordenada de células neoplásicas mamárias, que formam tumores malignos¹. O Instituto Nacional de Câncer (INCA) afirma que possuem 73.610 casos novos estimados em 2023 e, 18.139 mortes em 2021, ou seja, uma doença que afeta a saúde de milhares de mulheres. Desse modo, sabe-se que existem fatores de risco para essa doença, como a menopausa ou a menarca precoce, as quais estão interligadas com fatores hormonais^{2,3}. Nesse viés, surge a dúvida se há relação com anticoncepcionais hormonais, já que são medicamentos compostos por hormônios que possuem ligação com esse câncer.^{1,2,3}

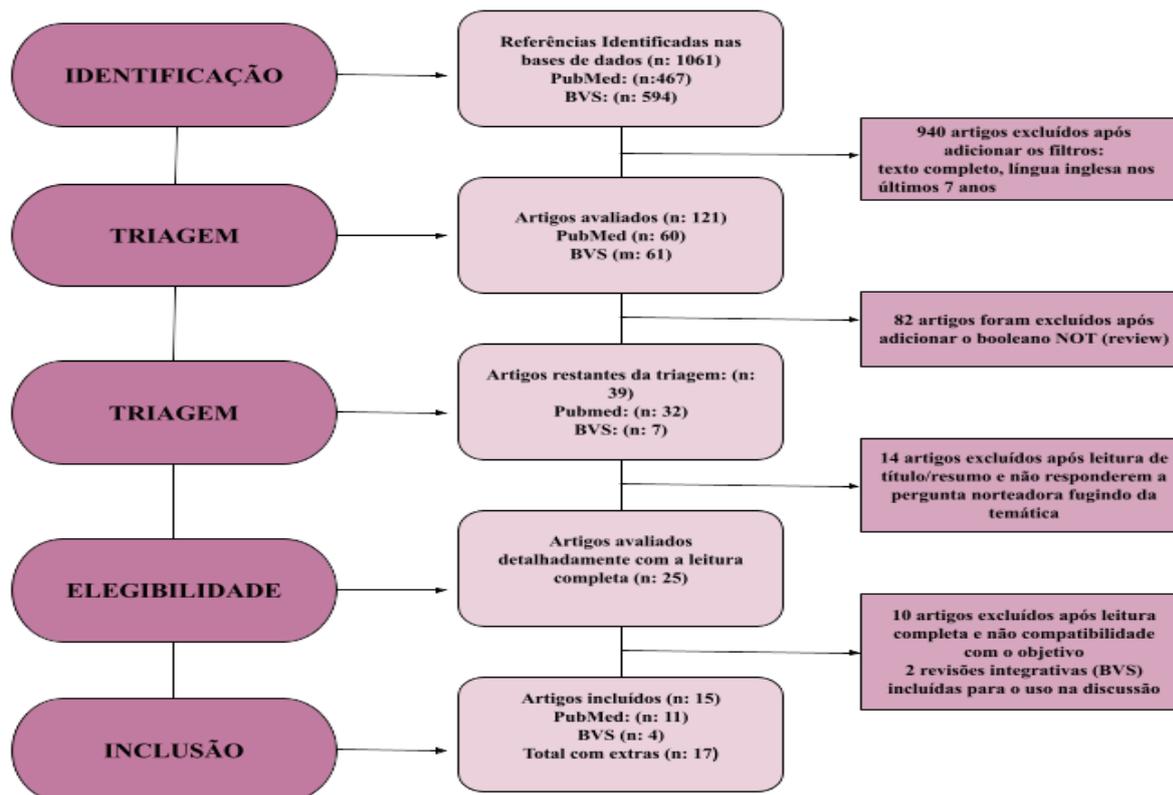
O desenvolvimento de pesquisas acerca da neoplasia mamária é de crucial relevância já que, conforme os dados apresentados anteriormente, o índice de diagnósticos tem crescido na população. Conforme dados do INCA, um dos fatores de risco para tal patologia, seria o uso de contraceptivos hormonais orais por tempo prolongado. Essa afirmação se baseia no fato dos anticoncepcionais possuírem em suas fórmulas estrogênio e progesterona, os quais têm papel protagonista nos processos de desenvolvimento e diferenciação de células da glândula mamária. Portanto, é válido investigar como os anticoncepcionais hormonais influenciam no risco de câncer de mama.

METODOLOGIA

A presente revisão integrativa buscou responder à questão norteadora: “Como os anticoncepcionais hormonais influenciam no risco de desenvolvimento de câncer de mama?”. Foi utilizada a estratégia PICO, sendo o P (população) “mulheres”, I (interesse) “anticoncepcionais hormonais” e Co (desfecho) “risco de desenvolvimento de câncer de mama”, e o modelo PRISMA para metodologia. Os artigos foram pesquisados na *National Library of Medicine* (NIH) – PubMed, utilizando os descritores: “hormonal contraception” (AND) “breast cancer” (NOT) “review”, filtrando as publicações dos últimos 7 anos. A outra busca foi feita na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e teve como descritores: “neoplasia mamária” (AND) “anticoncepcional hormonal”. Assim, foram encontrados 467 artigos no PubMed e 594 artigos no BVS, totalizando 1061 trabalhos, porém, 940 artigos foram excluídos com os seguintes filtros: texto completo, língua inglesa e publicação nos últimos 7 anos, restando 121 artigos. Na triagem, mais 82 artigos foram excluídos após adicionar o booleano NOT (review), restando 39 artigos.

Adiante, 14 artigos foram excluídos após a leitura do título/resumo pois não respondiam a pergunta norteadora e fugiam da temática ao abordarem, por exemplo, tratamento de câncer durante a pandemia da COVID-19, outros tipos de câncer; mulheres com câncer de mama prévio; apenas métodos contraceptivos sem serem hormonais; hábitos de vida e gravidez relacionados com o câncer de mama. Portanto, dos 25 artigos restantes, após a leitura completa, apenas 17 foram incluídos, uma vez que respondiam de maneira satisfatória à pergunta norteadora. (Figura 1).

FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA METODOLOGIA PRISMA.



RESULTADOS

Os artigos escolhidos para a seguinte revisão integrativa foram organizados em temas abordados, autor/ano, tipo de estudo e resultados. Após a leitura de todos os trabalhos na íntegra, a síntese de assuntos abordados abrange as seguintes categorias: relação existente entre anticoncepcionais hormonais orais e risco de desenvolvimento de câncer de mama, relação de maior risco do desenvolvimento de câncer de mama com anticoncepcionais com progestágenos, sem evidência de relação entre o uso de anticoncepcional hormonal oral com aumento de risco de câncer de mama e outras abordagens (Quadro 1).

QUADRO 1- ARTIGOS EM CADA CATEGORIA ELENCADOS NO ESTUDO.

TEMAS ABORDADOS	AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	RESULTADOS
Relação existente entre anticoncepcionais hormonais orais e risco de desenvolvimento de Câncer de Mama	¹⁴ HARRIES, Jane <i>et al</i> 2020	Qualitativo	Dentro de um grupo de 24 mulheres diagnosticadas com neoplasia mamária, o dispositivo intrauterino (DIU) não-hormonal foi o mais recomendado pelos médicos. A indicação médica reafirma a correlação entre contraceptivos hormonais e o câncer de mama, porém, o estudo não explica o porquê da relação e as pacientes afirmaram que os médicos não as explicaram.
	⁶ GALLEZ, Anne <i>et al</i> 2021	Ensaio Clínico: observacional	Estudo em camundongos investigou a relação entre os estrogênios E4 e E2 em fórmulas de anticoncepcionais hormonais e o câncer de mama. Os resultados mostraram que a administração de E4, isoladamente ou com progesterona (P4 ou DRPS), não induz o desenvolvimento ou a metástase do câncer de mama. Além disso, o E4 tem menor potência que o E2, mas quando combinado, atua de forma antiestrogênica, reduzindo os efeitos pró-tumorais do E2, evidenciando seu perfil seguro em relação ao câncer de mama. Doses terapêuticas (2-20 mg/dia) de E4 combinada com ou sem P4 ou DRSP apresentam um melhor perfil de benefício/risco, especialmente em relação ao risco de câncer de mama.
	⁵ ZOLFAROLI I., TARIN JUAN J., CANO A. 2018	Estudo experimental	O estrogênio e a progesterona têm participação no desenvolvimento de células da glândula mamária, atuam nas que expressam receptores de estrogênio e progesterona (ER- sendo alfa e beta e, PR). Quando se ligam aos receptores, a maquinaria transcricional celular é ativada. ERalfa é a principal isoforma mediadora da ação do estrogênio nas mamas, na tipificação do câncer de mama do tipo luminal. Logo, vincula o estrogênio com a tumorigênese devido à diferenciação das células-tronco mamárias. Entretanto, afirma-se que os progestágenos possuem maior papel no risco de câncer de mama.
Relação de maior risco do desenvolvimento de câncer de mama com anticoncepcionais	⁸ SHAMSEDDIN, Marie <i>et al</i> 2021	Estudo experimental pré-clínico	Levantaram a hipótese de que diferentes progestágenos podem afetar o risco de câncer de mama. A contracepção hormonal expõe as mulheres a agonistas sintéticos do receptor de progesterona e aumenta temporariamente o risco de câncer de mama.
	¹¹ HULTSTRAND, Jenny Niemeyer <i>et al</i> 2022	Observacional	Um estudo nacional acompanhou mulheres suecas. Usuárias atuais de anticoncepcionais hormonais combinados não apresentaram aumento significativo de risco, embora o risco tenha aumentado ligeiramente nos primeiros cinco anos de uso. Já o uso de métodos somente com progestógeno mostrou um risco elevado, com uma taxa de 29,8 casos por

com progestágenos			100.000 mulheres-ano, em comparação a 10,9 para usuárias de HC. Usuárias de pílulas somente de progestógeno apresentam um risco maior para desenvolvimento de neoplasia mamária do que aquelas que utilizam HC combinado
	⁹ CARTWRIGHT, M. <i>Et al</i> 2023	Observacional (experimental)	O estudo comparou as atividades agonistas de progestinas considerando as isoformas PR-A e PR-B em proporções semelhantes às encontradas em tumores de câncer de mama. A superexpressão de PR-A pode inibir a ação do PR-B, que normalmente tem efeitos benéficos em tratamentos. Conclui-se que as progestinas, embora projetadas para imitar a progesterona (P4), não têm efeitos idênticos a ela quando se ligam aos receptores PR-A e PR-B. Já que a eficácia dos progestágenos varia conforme o número de receptores. Esse estudo mostrou que a co-expressão desses receptores em tumores de câncer de mama afeta a eficácia e a potência das progestinas.
	⁴ LASZLO, Csaba Ferenc <i>et al</i> 2019	Quantitativo	Validaram um método direcionado de espectrometria líquida de alta resolução para 11 progestágenos sintéticos amplamente usados em contraceptivos orais e 4 hormônios esteroides endógenos. Menciona que o uso de anticoncepcionais hormonais combinado e diferentes progestinas conferem um risco relativo de câncer de mama. Uma metanálise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que o risco relativo é de 1.24.
	⁷ FITZPATRICK, Danielle <i>et al</i> 2023	Estudo observacional (com um desenho de caso-controle alinhado)	O estudo analisou 9.498 casos de câncer de mama e 18.171 controles, mostrando que 33% das usuárias atuais de contraceptivos hormonais apresentaram maior risco de desenvolver a doença em comparação com aquelas sem prescrição. O estudo revela novas evidências de que o uso de contraceptivos apenas com progestagênios está levemente associado a um aumento no risco de câncer de mama, com o risco absoluto sendo menor em mulheres mais jovens.
	¹⁰ Lina S. Morch, <i>et al</i> 2018	Estudo de coorte prospectivo	O estudo analisou a seletividade de mulheres dinamarquesas entre 15 e 49 anos, sem histórico de câncer, tromboembolismo ou que não receberam tratamento para infertilidade. Nessa pesquisa, entre 1,8 milhões de mulheres acompanhadas por 10,9 anos, foram registrados 11.517 casos de câncer de mama. Assim, a pesquisa comparou a taxa de incidência entre usuárias de anticoncepcionais hormonais e não usuárias, encontrando um aumento maior que 100% para câncer de mama, mesmo após a descontinuação da contracepção hormonal após 5 anos. Assim, sendo esses riscos influenciados pela duração do uso e pela composição dos progestágenos, como gestodeno.
Sem evidência de relação entre o uso de anticoncepcional	¹⁶ MOUH, Fatima Zahra <i>et al</i> 2020	Retrospectivo	Trabalho realizado com 905 pacientes com câncer de mama triplo-negativo, caracterizado pela falta de receptores hormonais de estrogênio e progesterona. Demonstra que alguns tipos de câncer de mama, no caso os de falta de receptores hormonais, não obtiveram influência de anticoncepcionais hormonais.

hormonal oral com aumento de risco de câncer de mama	¹⁷ MASSAROTTI, C. <i>Et al</i> 2022	Observacional (transversal)	O gene BRCA ½ está associado à predisposição para câncer de mama e ovário, mas portadores saudáveis podem ter menor risco de neoplasias. Além disso, 65,5% achavam que o uso de contracepção hormonal aumentava o risco de câncer de mama. O trabalho reforça a importância da conscientização das mulheres. Devido ao fato de, 236 das mulheres do estudo, 53,6% estavam insatisfeitas com as informações recebidas e, 27,7% acreditavam não poder usar anticoncepcionais hormonais.
	² KHINCHA, Payal P <i>et al.</i> 2019	Estudo observacional (retrospectivo)	Este estudo avaliou fatores reprodutivos em 152 mulheres com uma variante patogênica. A pesquisa foca em aspectos como idade da menarca, idade da primeira gravidez, número de gestações, experiências de fertilidade e uso de contraceptivos orais (OCP). Há um efeito protetor estatisticamente significativo da amamentação no risco de câncer de mama na LFS. A paridade e o uso de contraceptivos hormonais orais não foram vistos como fatores de risco independentes para câncer de mama.
Outras abordagens	¹⁵ WILLIAMS, William V <i>et al</i> 2021	Artigo original	Os contraceptivos hormonais combinados (COCs) têm uma variedade de efeitos sociologicamente maléficis. Levou a um grande número de doenças com um enorme impacto econômico, isso abrange mais de meio milhão de casos de diversos tipos de câncer, incluindo de mama. O risco relativo (RR) do uso de COCs para o desenvolvimento de câncer de mama é de 1,19–1,37. O uso generalizado de contraceptivos levou a um grande número de doenças médicas com um enorme impacto econômico.
	³ MORADINAZAR, M. <i>Et al</i> 2019	Estudo caso-controlado	O estudo analisou 620 mulheres do oeste do Irã, incluindo 212 com câncer de mama e 408 saudáveis, entre 25 e 49 anos. Os resultados mostraram que o risco de câncer de mama aumenta com a idade. Além disso, fatores como menarca precoce, gestações tardias e uso prolongado de anticoncepcionais (mais de 120 meses) também foram associados a um maior risco da doença. O artigo conclui enfatizando a importância de avaliar pacientes com base em fatores de risco diversos, além de incentivar a redução do uso de hormônios para vários fins e conscientizar mulheres independente da faixa etária.
	¹³ AZEVEDO A. <i>et al</i> 2019	Estudo quantitativo, descritivo e transversal.	Há uma forte preocupação com a falta de conhecimento das mulheres acerca da investigação do diagnóstico de câncer de mama. Na pesquisa, 224 mulheres participaram da avaliação no sul de Minas por meio de um questionário com perguntas variadas. O resultado demonstrou que eram desconhecidos fatores importantes, como: a necessidade de mamografia, do autoexame correto e da relação da neoplasia com o anticoncepcional hormonal.

DISCUSSÃO

A possível relação entre os anticoncepcionais e o câncer de mama é justificada por ambos terem ligação direta com hormônios, principalmente o estrogênio e a progesterona, sendo de grande relevância para a saúde pública e para o âmbito científico as pesquisas sobre essa pauta. A discussão dessa correlação é a estimulação dos receptores desses dois hormônios nas glândulas mamárias pelas pílulas, o que pode acarretar futuras alterações malignas. Assim, Zolfaroli, Tarin e Cano (2018) afirmam que os dois hormônios atuam no desenvolvimento de células da glândula mamária, influenciando no desenvolvimento de câncer de mama⁴. e vinculam o estrogênio à tumorigênese, através da diferenciação das células-tronco mamárias⁵. Além disso, Gallez *et al* (2021) expõem estudo em camundongos que reafirma que há relação dos hormônios com o risco de neoplasia mamária evidenciando os subtipos de estrógenos E4 e E2, com prevalência do último em comparação ao primeiro na progressão da doença⁶.

Ademais, a composição desses anticoncepcionais pode variar, uma vez que os medicamentos podem ser sintetizados com base somente em progestágenos, estrógenos ou combinado de ambos. Muitos são os estudos que demonstram maior influência dos progestágenos na pré-disposição do câncer de mama^{4,7} nestes casos, as mulheres são expostas a agonistas sintéticos do receptor desse hormônio⁸. Esse raciocínio foi comprovado no estudo observacional de Hults-trand (2022), que reafirma que os anticoncepcionais hormonais combinados não apresentaram aumento significativo de risco de desenvolvimento de neoplasia mamária em comparação com as pílulas feitas apenas com progesterona.

Em continuidade, a formação do hormônio progestina também tem efeitos no desenvolvimento de câncer a depender de qual é a isoforma principal expressa, pois o mecanismo de ação demonstra que a alta expressão da isoforma PR-A pode inibir o PR-B, o qual coopera positivamente em tratamentos. Logo, essa superioridade tende a agravar os quadros clínicos de mulheres que fazem o uso de remédios baseados nessa composição⁹.

Vale ressaltar que o tempo de uso dos anticoncepcionais deve ser levado em consideração, visto que influencia na taxa de incidência de neoplasia mamária¹⁰. O início do uso de medicamentos precocemente, prolongado e anterior a uma gestação contribui para uma maior chance de exposição à neoplasia, de acordo com Schunemann Junior, Souza e Dória (2011). Ainda sobre o uso prolongado das pílulas, existe uma divergência de literatura no que diz respeito à gravidade encontrada a partir de um certo tempo de uso dos anticoncepcionais, sendo uma delas mais de 10 anos³, e a outra, de 5 anos¹¹.

No estudo de Moradi-Nazar (2019), foram levantados outros fatores de risco de desenvolvimento de câncer de mama além do uso de anticoncepcionais. Embora não sejam meios contraceptivos, estão correlacionados com questões hormonais, como o maior índice de casos em mulheres mais velhas, que passaram pela menarca precoce ou com gestações tardias³, porque em todos esses eventos – climatério,

ciclo menstrual e gravidez – existe uma oscilação hormonal no organismo feminino, seja de aumento ou queda significativos. Entretanto, ainda há uma preocupação acerca do que os tratamentos hormonais podem causar em determinadas mulheres¹², e, por essa razão, muitas deixam de aderir aos protocolos previstos.

A desistência também é uma consequência da desinformação¹³ de mulheres que não sabem da importância da prevenção do câncer de mama tendem a negligenciar o autocuidado, incluindo o uso da terapia hormonal sem instruções médicas. Nesse sentido, até mesmo a comunicação entre médico e paciente pode interferir na desinformação, visto que os profissionais, quando não explicam o porquê do uso ou desuso de algum anticoncepcional às pacientes, contribuem para essa falta de conhecimento sobre a própria saúde¹⁴. O resultado disso implica questões para além da saúde, abrangendo o âmbito socioeconômico e as indústrias farmacêuticas mundiais¹⁵.

Todavia, existem fatores que não fomentam a relação do anticoncepcional hormonal com o desenvolvimento de câncer de mama². Entre eles, a falta de receptores hormonais¹⁶ e o gene BRCA 1 ou 2 em sua forma saudável, haja visto que, ao contrário de sua forma comum, grande influenciadora da predisposição genética do desenvolvimento de cancer de mama, a sua expressão saudável não necessariamente oferece os mesmos riscos, sendo essa outra informação desconhecida por muitas mulheres¹⁷.

CONCLUSÃO

Nesse estudo, foi apresentada a questão norteadora que rodeava a relação entre anticoncepcionais hormonais e o câncer de mama. Assim, através da interpretação e uso conjunto de diversos estudos, conclui-se que há ligação entre ambos. No entanto, essa relação não está presente em todas as mulheres, pois se apresenta apenas em pacientes com receptor hormonal positivo, uma vez que o câncer de mama que não possui o crescimento anormal de células da glândula mamária através de hormônios não apresenta agravamento do seu caso pelo uso dos contraceptivos de fórmulas com componentes de estrogênio e/ou progesterona.^{3,10}

Portanto, apesar de ser um assunto de extrema relevância, já que envolve uma patologia e um medicamento que são comuns, não há um grande número de estudos recentes e concretos sobre o agravamento da neoplasia mamária correlacionada ao uso de anticoncepcionais hormonais. Dessa forma, é de grande importância que sejam realizadas mais pesquisas que abordem sobre tal correlação para que haja maior interesse científico e popular sobre o assunto, visando diminuir a desinformação.

REFERÊNCIAS

- 1- GUEDES, I. P. DE A. *et al.* Relações entre o uso de anticoncepcional hormonal e o desenvolvimento de câncer de mama: controvérsias na literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 6, p. e12866, 2023. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.25248/reamed.e12866.2023>.
- 2- KHINCHA, P. P. *et al.* Reproductive factors associated with breast cancer risk in Li-Fraumeni syndrome. **European journal of cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 116, p. 199–206, 2019. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.05.005>.
- 3- MORADINAZAR, M. *et al.* Hormone therapy and factors affecting fertility of women under 50-year-old with breast cancer. **Breast cancer (Dove Medical Press)**, v. 11, p. 309–319, 2019. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.2147/bctt.s218394>.
- 4- LASZLO, C. F. *et al.* A high resolution LC-MS targeted method for the concomitant analysis of 11 contraceptive progestins and 4 steroids. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 175, n. 112756, p. 112756, 2019. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.07.004>.
- 5- ZOLFAROLI, I., TARÍN, J. J.; CANO, A. The action of estrogens and progestogens in the young female breast. **European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology**, v. 230, p. 204–207, 2018. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.03.057>.
- 6- GALLEZ, Anne *et al.* Estetrol combined to Progestogen for Menopause or Contraception Indication Is Neutral on Breast Cancer. **Cancer (Basel)**, v.13, n.10, p.2486, 2021. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.3390/cancers13102486>.
- 7- FITZPATRICK, D. *et al.* Combined and progestagen-only hormonal contraceptives and breast cancer risk: A UK nested case-control study and meta-analysis. **PLoS medicine**, v. 20, n. 3, p. e1004188, 2023. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004188>.
- 8- SHAMSEDDIN, M. *et al.* Contraceptive progestins with androgenic properties stimulate breast epithelial cell proliferation. **EMBO molecular medicine**, v. 13, n. 7, p. e14314, 2021. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.15252/emmm.202114314>.
- 9- CARTWRIGHT, M. *et al.* Progesterone receptor isoform ratios influence the transcriptional activity of progestins via the progesterone receptor. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 232, n. 106348, p. 106348, 2023. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106348>.
- 10- LS, M. *et al.* Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. **Yearbook of Pediatric Endocrinology**, 2018. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1700732>.
- 11- NIEMEYER HULTSTRAND, J. *et al.* Hormonal contraception and risk of breast cancer and breast cancer in situ among Swedish women 15-34 years of age: A nationwide register-based study. **The Lancet regional health. Europe**, v. 21, n. 100470, p. 100470, 2022. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2022.100470>.
- 12 - GRANDI, G. *et al.* Attitudes of women towards products containing hormones (hormonal contraceptives or hormone therapy): what changes from pre to postmenopause? **Annals of medicine**, v. 53, n. 1, p. 908–915, 2021. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1938662>.

- 13- AZEVEDO, A. *et al.* O conhecimento de mulheres acerca do rastreamento do câncer de mama e suas implicações. **Revista de Medicina**, v. 98, n. 3, p. 187–193, 2019. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v98i3p187-193>.
- 14 - HARRIES, Jane *et al.* Contraceptive needs and fertility intentions of women with breast cancer in Cape Town, South Africa: a qualitative study. **BMC Women's Health**, v. 6, n.20, p 224, 2020. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.1186/s12905-020-01094-3>.
- 15 - WILLIAMS, W. V. *et al.* Hormonally active contraceptives, part II: Sociological, environmental, and economic impact. **The Linacre quarterly**, v. 88, n. 3, p. 291–316, 2021. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.1177/00243639211005121>.
- 16 - MOUH, F. Z. *et al.* Clinicopathological, treatment and event-free survival characteristics in a Moroccan population of triple-negative breast cancer. **Breast cancer: basic and clinical research**, v. 14, p. 1178223420906428, 2020. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.1177/1178223420906428>.
- 17 - MASSAROTTI, C. *et al.* Contraception and hormone replacement therapy in healthy carriers of germline BRCA1/2 genes pathogenic variants: Results from an Italian survey. **Cancers**, v. 14, n. 14, p. 3457, 2022. Acesso em 28 de outubro de 2024. Disponível em <https://doi.org/10.3390/cancers14143457>.