

# Anticoncepção hormonal oral e câncer ginecológico

JOSÉ MENDES ALDRIGHI<sup>1</sup>, MAURÍCIO SIMÕES ABRÃO<sup>2</sup>, PAULO FERNANDO CONSTÂNCIO DE SOUZA<sup>3</sup>,  
SALIM WEHBA<sup>1</sup>, FAUZER SIMÃO ABRÃO<sup>4</sup>

Unitermos: Contraceptivos hormonais. Neoplasma ginecológico.

Key words: Hormonal contraceptives. Gynecologic neoplasma.

**RESUMO** — Estima-se que mais de 50 milhões de mulheres em todo o mundo são usuárias de contraceptivos hormonais orais. Os autores fazem uma revisão da relação entre o câncer de mama, endométrio, ovário, colo uterino e o uso dessas drogas, analisando as vantagens e desvantagens da sua administração em cada variedade tumoral.

## INTRODUÇÃO

Os contraceptivos orais constituem um dos maiores avanços em tocoginecologia desde sua comercialização no início da década de 60. Estima-se seu uso em mais de 50 milhões de mulheres em todo o mundo<sup>(28)</sup>, sendo método altamente eficaz de planejamento familiar. Enfoque especial tem sido dado à correlação entre o anticoncepcional hormonal e o câncer ginecológico, principalmente quanto ao efeito protetor que esta combinação hormonal pode exercer em alguns órgãos e o efeito deletério que pode determinar em outros.

Este artigo visa, através da revisão dos mais recentes estudos nessa área, discutir os principais efeitos desses fármacos no desenvolvimento do carcinoma de mama, endométrio, ovário e colo uterino.

## CÂNCER DE MAMA

Na grande maioria dos países industrializados, o carcinoma mamário constitui a primeira causa de mortalidade por câncer na mulher.

No Brasil, está em terceiro lugar dentre as localizações de câncer primário no sexo feminino, com percentual de 16,5%<sup>(1)</sup>. Quanto à sua etiopatogenia, fortes evidências indicam importante associação entre a função ovariana e o desenvolvimento do carcinoma de mama. Fatores como a precocidade da menarca, menopausa tardia, idade da primeira gestação e até a menor incidência desta neoplasia nas pacientes ooforectomizadas devem ser salientados.

Quanto à associação entre o contraceptivo oral e o câncer de mama, alguns tópicos devem ser relacionados.

O primeiro deles é o tempo de uso da droga e a época em que a mesma é utilizada. Em 1983, Mc Pherson *et al.*<sup>(8)</sup>, em estudo sobre anticoncepcionais hormonais e tumores malignos da mama, constataram que, independentemente da potência, mulheres usuárias destas drogas por mais de quatro anos antes da primeira gestação de termo apresentam risco três vezes maior de desenvolver carcinoma mamário antes dos 45 anos, em relação às não usuárias.

Outros autores compartilham dessa idéia, afirmando que, nas pacientes jovens, ciclos anovulatórios são comuns, sendo os níveis hormonais proporcionados pelos anticoncepcionais orais nesta faixa etária significativamente maiores que aqueles em jovens com ciclos normais para esta faixa etária<sup>(12,25)</sup>.

Em contrapartida, o CDC (*Centers for Disease Control Cancer and Steroid Hormone Study*), em 1983<sup>(22)</sup>, em estudo de 689 pacientes portadoras de câncer da mama, observou que a duração do uso do anticoncepcional

Recebido para publicação em 9/10/86. Aprovado em 1/12/86.

<sup>1</sup> Professor Assistente da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

<sup>2</sup> Médico Residente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

<sup>3</sup> Médico da Clínica Obstétrica do Hospital São Luiz, São Paulo.

<sup>4</sup> Diretor do Departamento de Ginecologia do Hospital A.C. Camargo, São Paulo.

hormonal, mesmo por mais de 11 anos, não influencia o risco de desenvolvimento desta patologia. Além disso, constatou que a única associação que se apresenta como fator de risco para o aparecimento da neoplasia maligna da mama é o uso da pílula antes da primeira gestação de termo, parecendo aumentar o risco do carcinoma mamário mais do que qualquer um dos métodos anticoncepcionais usados para postergar tal prenhez.

Em estudo recente, Pike *et al.* <sup>(11)</sup> (1983) coletou dados de 163 pacientes portadoras de câncer de mama, cujo diagnóstico foi realizado antes dos 37 anos, sugerindo que o uso do contraceptivo oral combinado com forte potência progestogênica, em pacientes com menos de 25 anos de idade, levaria a substancial risco de desenvolvimento dessa moléstia, ao passo que, em sendo o componente progestogênico de baixa potência, o risco seria mínimo ou nulo.

É sabido também que a atividade mitótica do tecido mamário de mulheres com ciclos menstruais normais atinge seu pico durante a fase lútea do ciclo menstrual, sendo este efeito atribuído à progesterona <sup>(10)</sup>. Por outro lado, as neoplasias mamárias hormoniodependentes parecem ter seu crescimento inibido pela progesterona <sup>(12)</sup>. Esse fato sugere que se, por um lado, a progesterona apresenta atividade mitogênica para células mamárias normais, por outro, ela pode apresentar atividade antimitogênica a células malignas mamárias.

Outros estudos indicam que os contraceptivos orais não influenciam, nem favorável, nem adversamente, o risco de aparecimento do câncer de mama <sup>(17,28)</sup>.

Quanto à associação entre o uso destas drogas e o aparecimento da doença fibrocística mamária, é descrito que os contraceptivos orais exercem efeito protetor apenas naquelas formas não relacionadas ao risco aumentado de carcinoma mamário e não contra as formas mais susceptíveis à malignização.

Da mesma forma, a incidência do aparecimento de fibroadenomas de mama são similares em mulheres usuárias e não usuárias de pílula, mostrando não haver correlação <sup>(27)</sup>.

Todos esses aspectos indicam que, apesar de muitos autores afirmarem não haver correlação entre a contracepção oral e o câncer de mama e outros indicarem fatores influentes desta associação, este campo permanece incerto, carecendo de informações concretas que nos levem a um caminho para desvendar a etiopatogenia desta enigmática moléstia.

## CÂNCER DE ENDOMÉTRIO

Diferente do carcinoma mamário, o carcinoma de endométrio não está entre as primeiras causas de mortalidade por câncer nas mulheres. Tem incidência maior na Europa e nos Estados Unidos, apresentando no Brasil percentual de 11,0% de todos os tumores malignos da genitália feminina <sup>(1)</sup>. Fatores de risco relacionados ao uso de anticoncepcional para este tumor são a nuliparidade e a menopausa tardia.

É mister frisar a correlação entre a atividade mitótica no endométrio com o ciclo menstrual. Em contraste com a neoplasia mamária, o pico da atividade mitótica na neoplasia de endométrio ocorre na fase folicular <sup>(8)</sup>. Dessa forma, logo após a ovulação há elevação dos níveis de progesterona, com rápido declínio da atividade mitótica.

Em 1983, o *Cancer and Steroid Hormone Study Group* <sup>(21)</sup> constatou que usuárias de pílula por menos de um ano apresentam o mesmo risco de desenvolver carcinoma de endométrio que as não usuárias. Em contrapartida, mulheres que usam essas drogas por mais de um ano apresentam risco relativo de 0,4. Tal fato deve-se à presença de progesterona nos contraceptivos hormonais, exercendo efeito protetor. Outros autores <sup>(4,28)</sup> acrescentaram ainda o conceito de que esse efeito benéfico persiste por alguns anos, mesmo após o término do uso. Esse efeito não é observado quando se utilizam pílulas com efeito estrogênico predominante e inadequada dose de progestágeno, pois pode acarretar predisposição a hiperplasia endometrial e a longo prazo levar a uma transformação maligna.

## CÂNCER DE OVÁRIO

O carcinoma de ovário constitui a quarta causa de mortalidade por câncer na mulher nos Estados Unidos <sup>(15)</sup>. No Brasil está em oitavo lugar dentre as localizações de câncer primário na mulher, situando-se em terceiro lugar entre os tumores da genitália feminina <sup>(1)</sup>.

Quanto à sua epidemiologia, crescentes evidências indicam significativa incidência maior entre as pacientes de baixa paridade, fazendo-nos crer que a gestação exerce efeito protetor contra essa neoplasia. Várias teorias foram propostas para explicar este fator. Uma das mais aceitas é aquela que supõe que as ovulações repetidas não interrompidas por ciclos gestacionais, favorecem a transformação maligna no epitélio germinativo <sup>(12)</sup>.

Stadel *et al.* (17), por sua vez, defendem a teoria segundo a qual níveis elevados de gonadotrofinas hipofisárias circulantes proporcionam risco aumentado de carcinoma ovariano (16). De uma forma ou de outra, o uso do anti-concepcional hormonal, através do *feedback* negativo exercido na hipófise e sua conseqüente supressão ovulatória, proporciona efeito protetor contra esta nefasta patologia.

No estudo realizado pelo *Cancer and Steroid Hormone Study Group* (21), é relatado que o uso destes fármacos por dez ou mais anos está associado à redução de 70% no risco de desenvolvimento do câncer ovariano. É também descrito que o efeito protetor persiste por longo tempo após findado o uso dos contraceptivos hormonais.

## CÂNCER DO COLO UTERINO

O carcinoma do colo uterino constitui no Brasil a principal localização de câncer primário na mulher, apresentando percentual de 23,7% entre todas as neoplasias malignas no sexo feminino (1). Sua epidemiologia difere radicalmente dos tumores anteriormente citados, estando entre os principais fatores de risco a multiparidade, variedade de parceiros e promiscuidade sexual.

Muitos estudos foram realizados correlacionando o uso do contraceptivo oral com o desenvolvimento dessa moléstia. Contudo, a maioria delas foi inconclusivo devido à grande variante de fatores epidemiológicos, dificultando a associação com este grupo de drogas.

Em 1977, Stern *et al.* (19) sugeriram a possibilidade de exacerbação das moléstias precursoras de carcinoma do colo uterino em usuárias de pílulas.

Já Vessey *et al.*, em 1983 (26), em estudo comparativo entre o uso da pílula e do dispositivo intra-uterino relacionado ao desenvolvimento do carcinoma de colo uterino, relataram risco significativamente maior do desenvolvimento dessa neoplasia em usuários de pílulas. Constatou-se também que a incidência combinada de displasia, carcinoma *in situ* e invasivo, em usuárias de anticoncepcionais orais por mais de oito anos, é duas vezes maior que aquela em usuárias de DIU ou anticoncepcional oral por menos de dois anos.

Devemos considerar ainda a inter-relação entre o adenocarcinoma do colo uterino com o uso de contraceptivos hormonais. Tem sido descrito efeito estimulante dos esteróides no epitélio endocervical de algumas pacientes (2,20). Contudo, os estudos realizados não nos per-

mitem estabelecer nítida correlação entre essa droga e o adenocarcinoma de colo uterino. Seu uso, a longo prazo, parece constituir fator etiológico na gênese dessa neoplasia (6,24,28).

Dessa forma, fica extremamente difícil atribuir ao contraceptivo hormonal um fator etiopatogênico de destaque entre os fatores de risco do carcinoma de colo uterino, pois o simples fato de a mulher usar o contraceptivo oral implica em maior atividade sexual, que se imiscui com outros fatores de risco relacionados ao desenvolvimento dessa neoplasia (11,24).

Além disso, muitos estudos que debateram essa associação depararam-se com problemas metodológicos conjugados ao fato de que o tempo de latência do carcinoma do colo uterino pode ultrapassar os 20 anos, tempo este equivalente ao aparecimento do contraceptivo oral (3,7,18).

Assim sendo, recomenda-se a prevenção mais acurada do carcinoma do colo uterino nas usuárias de pílula.

## SUMMARY

*It is estimated that more than 50 million women worldwide are users of oral hormonal contraceptives. The authors review the relationship among breast, endometrial, ovarian, uterine cervix cancer and these drugs, analyzing the advantages and disadvantages of their use in each tumor variety.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BRUMINI, R Câncer no Brasil: dados histopatológicos. Rio de Janeiro, Dataprev, 1982.
2. CANDY, J & ABELL, MR Progesterone induced adenomatous hyperplasia of uterine cervix. *JAMA* 203: 323-326, 1968.
3. COLETTE, HJ; LINTHORST, G; WAARD, F Cervical carcinoma and the pill. *Lancet*, 1: 441-442, 1978.
4. DON GAMBRELL Jr, R Hormones in the etiology and prevention of breast and endometrial cancer. *South. Med. J.* 12: 1.509-1.515, 1984.
5. FATHALA, MF Incessant ovulation: a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*, 2: 263, 1971.
6. GALLUP, DG & ABELL, MR Invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet. Gynecol.* 49: 596-603, 1977.
7. MELAMED, MR et al Prevalence rates of uterine cervical carcinoma in situ for women using the diaphragm or contraceptive oral steroids. *Br. Med. J.* 3: 195-200, 1969.
8. McPHERSON, K; NEIL, A; VESSEY, MP Oral contraceptives and breast cancer. *Lancet*, 2: 1.414-1.415, 1983.

9. NOVAK, ER & WOODRUFF, JD Novak's gynecologic and obstetric pathology: with clinical and endocrine relations. 8ª ed., Philadelphia. W.B. Saunders, 1979.
10. PIKE, MC Breast cancer and oral contraceptives. *Lancet*, 2: 1.180-1.181, 1985.
11. PIKE, MC et al Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: possible modifying effect of formulation and age at use. *Lancet*, 2:926-929, 1983.
12. PIKE, MC; SIITERI, PK; WELSCH, CW Hormones and breast cancer. New York, Cold Sping Harbor Laboratory (Banbury Reporter, 8), 1981, p. 57-69.
13. PIPER, JM Oral contraceptives and cervical cancer. *Gynecol. Oncol.* 22: 1-14, 1985.
14. SEIBERT, K & LIPPMAN, M Hormone receptors in breast cancer. *Clin. Oncol.* 1: 735-794, 1982.
15. SILVERBERG, E Cancer statistics: 1982. *CA* 22: 15-31, 1982.
16. STADEL, BV The etiology and prevention of ovarian cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 123: 772, 1975.
17. STADEL, BV et al Oral contraceptives and breast cancer in young woman, *Lancet*, 2: 970-973, 1985.
18. STERN, E; CLARK, VA & COEFFELT, CF Contraceptives and dysplasia: higher rate for pill choosers. *Science*, 169: 497-498, 1970.
19. STERN, E et al Steroid contraceptive and cervical dysplasia: increased risk of progression. *Science*, 196: 1.460-1.462, 1977.
20. TAYLOR, HB; IREY, NS; NORRIS, HJ Atypical cervical hyperplasia in women taking oral contraceptives. *JAMA* 202: 637-634, 1967.
21. THE CANCER AND STEROID HORMONE STUDY GROUP Oral contraceptives and breast, endometrial and ovarian cancers. *J. Obstet. Gynaecol.* 5: 83-87, 1985.
22. THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL CANCER AND STEROID HORMONE STUDY Long-term oral contraceptive use and the risk of breast cancer. *JAMA* 249: 1.591-1.595, 1983.
23. THE CENTERS FOR DISEASE CONTROL CANCER AND STEROID HORMONE STUDY Oral contraceptive use and the risk of ovarian cancer. *JAMA* 249: 1.596-1.599, 1983.
24. THOMAS, DB Relationship of oral contraceptives to cervical carcinogenesis. *Obstet. Gynecol.* 40: 508-518, 1972.
25. TRELOAR, AE et al Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int. J. Fertil.* 12: 77-126, 1967.
26. VESSEY, MP et al Neoplasia of the cervix uteri and contraception: a possible adverse effect of the pill. *Lancet*, 2: 930-934, 1983.
27. WALTERS, JH et al Oral contraceptives. Canadá, Minister of Supply and Services, 1985.
28. WOODS, KL Oral contraception and cancer of the female reproductive system. *J. Clin. Hosp. Phar.* 10: 123-135, 1985.
29. WORTH, AJ & BOYES, DA A case control study into the possible effects of birth control pills or pre-clinical carcinoma of the cervix. *J. Obstet. Gynaecol.* 79: 673-679, 1972.

## PERIGO PARA OS NÃO-FUMANTES

- 1º) A fumaça do cigarro afeta o não-fumante quase tanto quanto ao fumante.
- 2º) O fato de inalar a fumaça do vizinho apressa as batidas do coração, a pressão arterial e aumenta no sangue o nível de óxido carbônico.
- 3º) A fumaça que sobe de um cigarro e paira no ar contém mais alcatrão e nicotina do que a que é inalada.
- 4º) A quantidade de óxido de carbono existente no sangue do não-fumante dobra, quando este se acha numa sala mal ventilada e cheia de fumaça de cigarro. Mesmo depois de deixar a sala, a nocividade do carvão inalado, involuntariamente, ainda permanece 3 a 4 horas no seu organismo.
- 5º) O não-fumante é forçado a respirar a fumaça que sobe da extremidade do cigarro aceso, assim como a que é exalada pelo fumante.
- 6º) Pesquisadores descobriram que as molestias pulmonares são duas vezes mais comuns em crianças cujos pais fumam (sobretudo perto delas), em comparação com aquelas cujos pais não fumam de modo algum.
- 7º) Muitos são sensíveis à fumaça do tabaco e sofrem de asma, mesmo não sendo fumantes.