

## OS EFEITOS ADVERSOS A LONGO PRAZO CAUSADOS PELO USO DE ANTICONCEPCIONAIS EM MULHERES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

### LONG-TERM ADVERSE EFFECTS CAUSED BY CONTRACEPTIVE USE IN WOMEN: A LITERATURE REVIEW

Yasmin Monteiro Mandu<sup>1</sup>  
Oswaldo Aparecido Caetano<sup>2</sup>

**RESUMO:** Os contraceptivos orais são esteróides com intuito de impedir a gravidez indesejada e regular distúrbios menstruais. Disponíveis em grande diversidade no mercado e no Sistema Único de Saúde (SUS), são o método contraceptivo mais aceito pelas mulheres, porém trazem diversos efeitos colaterais prejudiciais à saúde. O objetivo dessa revisão foi analisar quais as principais repercussões dos anticoncepcionais orais na vida das mulheres a longo prazo. A abordagem metodológica deste trabalho se propõe a um compilado de pesquisa bibliográfica de caráter transversal, qualitativo e descritivo. Foram encontrados 25 artigos nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) nos últimos 11 anos após critérios de inclusão e exclusão. Os efeitos encontrados foram câncer de mama, câncer cervical, câncer endometrial, colangiocarcinoma, glioma, diabetes mellitus, triglicerídeos e lipoproteína de baixa densidade (LDL), hipertensão arterial sistêmica, tromboembolismo venoso, infertilidade, doença de Crhon, inflamação crônica e pericardite. Através dos estudos apresentados foi observado que o câncer é o efeito adverso mais predominante em mulheres que fazem uso da pílula anticoncepcional por vasto tempo, sendo o Câncer de mama o mais preeminente. Assim, analisou-se que os anticoncepcionais orais por tempo prolongado trazem diversos malefícios à saúde que podem ser irreparáveis por toda vida.

**Palavras-Chave:** Efeitos adversos a longo prazo. Anticoncepcionais orais. Mulheres.

**ABSTRACT:** Oral contraceptives are steroids intended to prevent unwanted pregnancies and regular menstrual disorders. Available in great diversity in the market and in the Unified Health System (SUS), they are the most accepted contraceptive method by women, but they have several harmful effects on health. The aim of this review was to analyze the main repercussions of oral contraceptives on women's lives in the long term. The methodological approach of this work offers a compilation of cross-sectional, qualitative and descriptive bibliographic research. Twenty-five articles were found in the National Library of Medicine (PubMed) and Virtual Health Library (VHL) databases in the last 11 years after inclusion and exclusion criteria. The effects found were breast cancer, cervical cancer, endometrial cancer, cholangiocarcinoma, glioma, diabetes mellitus, triglycerides and low-density lipoprotein (LDL), systemic arterial hypertension, venous thromboembolism, infertility, Crhon's disease, chronic inflammation and pericarditis. Through the studies obtained, it was observed that cancer is the most prevalent adverse effect in women who use the contraceptive pill for a long time, with breast cancer being the most prominent. Thus, it was analyzed that oral contraceptives for a long time bring several harms to health that may be irreparable for life.

**Keywords:** Long term adverse effects. Contraceptives oral. Women.

<sup>1</sup>Discente da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1142-2087>

<sup>2</sup>Docente da Universidade de Vassouras, Vassouras, RJ, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8960-7970>

## INTRODUÇÃO

As pílulas anticoncepcionais são esteroides utilizadas isoladamente ou em associação com a finalidade básica de impedir a concepção. Classificam-se em combinadas e apenas com progesterona ou minipílulas; as primeiras compõem-se de um estrogênio associado a progesterona, enquanto a minipílula é constituída por progesterona isolada. Esses hormônios agem impedindo o amadurecimento do óvulo e, como consequência, não ocorre a ovulação.<sup>1</sup>

As pílulas combinadas dividem-se ainda em monofásicas, bifásicas e trifásicas. As mais comuns são as monofásicas, em que a dose dos esteroides é constante nos 21 ou 22 comprimidos ativos, todos tem a mesma composição e dose. Já as bifásicas contêm dois tipos de comprimidos ativos, com os mesmos hormônios, mas em proporções diferentes, e a trifásica contém três tipos de comprimidos ativos, também com os mesmos hormônios e em proporções diferentes. A administração convencional remeda os ciclos naturais, causando privação de sangramento regular durante 21 dias consecutivos durante o ciclo menstrual, que geralmente é de 28 dias, associado a um intervalo livre de hormônio durante 7 dias.<sup>1,2</sup>

Atualmente, as pílulas hormonais são um dos métodos reversíveis mais eficientes disponíveis e ao mesmo tempo mais utilizados em todo o planeta. São consumidas regularmente por diversas mulheres em todo o mundo, sendo que 18% fazem uso desse método em países desenvolvidos, enquanto em países em desenvolvimento chega em torno de 75%. Sua eficiência e praticidade já são estabelecidas, contudo, seus efeitos colaterais são uma das preocupações entre as mulheres, seus resultados se estendem desde manifestações mais simples, como ansiedade e náuseas, até mais sérias como câncer e complicações vasculares cerebrais.<sup>3,4</sup>

No ano de 1960, as pílulas continham 150  $\mu$ g de estrogênio e 10 mg de progesterona. Esta alta dosagem causava diversos efeitos colaterais. Com o objetivo de diminuir tais efeitos e manter a segurança do método, as quantidades hormonais foram reduzidas e, atualmente, são compostas por menos de 50  $\mu$ g de estrogênio e 1,5 mg de progesterona. Apesar da redução dos efeitos indesejados, pode haver diferentes reações adversas, tais como: aumento de peso, depressão, exaustão, cansaço, queda da libido, crescimento das mamas, elevação do colesterol LDL (lipoproteína de baixa densidade), redução do HDL (lipoproteína de alta densidade), prurido e dor de cabeça.<sup>5,6</sup>

A realidade da anticoncepção tem engendrado diversas discussões nos últimos anos, as quais envolvem desde aspectos sociais, pois as mulheres estão inseridas em um quadro de desigualdade de direitos, de oportunidades e de recursos financeiros. O controle eficaz da concepção trouxe à sociedade um avanço inestimável, na medida em que facilitou a emancipação da mulher e sua participação no mercado de trabalho. Ao passar dos anos, as mulheres tem se tornado cada mais independentes e quando estão decididas a gerar filhos, os têm em idade mais avançada, justamente para não atrapalhar um possível estudo e crescimento profissional. É comum que o uso do anticoncepcional comece desde a adolescência e siga até a vida adulta, quando a mulher decide ter filhos, aumentando o tempo de uso de métodos contraceptivos.<sup>4,7</sup>

Os anticoncepcionais orais quando utilizados por muito tempo podem levar a sérias consequências. Dentre elas, o câncer de mama, a hipertensão arterial sistêmica e o tromboembolismo em mulheres que já possuem uma predisposição genética. Com isso, o que fica evidenciado é que, seja qual for o modo de ação do anticoncepcional, o seu uso contínuo pode levar a austeras complicações no organismo feminino.<sup>4</sup>

Os riscos do uso do anticoncepcional podem se intensificar conforme o tempo de uso, dose de estrogênio e tipo de contraceptivo, podendo aumentar riscos cardiovasculares.<sup>8</sup> Dessa forma, o objetivo desse estudo foi analisar quais os principais impactos dos anticoncepcionais na vida das mulheres. Assim como, avaliar a existência de efeitos adversos com o uso a longo prazo.

## METODOLOGIA

A abordagem metodológica do referente trabalho trata-se de um estudo de caráter transversal, qualitativo e descritivo por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizadas foram o National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A procura pelos artigos foi realizada por meio dos descritores: “Long Term Adverse Effects”, “Contraceptives Oral” e “Women” utilizando o operador booleano “and”. Os descritores citados foram usados apenas na língua inglesa e se encontram cadastrados na base de dados Descritores de Ciências da Saúde (DeCS). A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas;

análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados.<sup>9</sup> Após a pesquisa dos descritores, foram estabelecidos critérios de inclusão e exclusão. Foram inclusos no estudo artigos publicados nos últimos onze anos (2010-2021); nos idiomas inglês, espanhol e português; de acesso gratuito; sexo feminino e artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico controlado, estudo de prevalência, estudo de incidência, estudo observacional e relato de caso. Os critérios de exclusão foram artigos de Revisão de Literatura, resumos e meta-análise. Todos os artigos que constaram em duplicação ao serem selecionados pelos critérios de inclusão, foram excluídos. Os demais artigos excluídos não estavam dentro do contexto abordado, fugindo do objetivo da temática sobre os efeitos adversos causados pelo uso de anticoncepcionais orais.

**Quadro 1.** Principais efeitos adversos causados pelo uso de anticoncepcionais nos artigos avaliados.

AUTOR	ANO	N	TEMPO DE USO	IDADE	EFEITOS ADVERSOS
Afshari M, et al. <sup>10</sup>	2021	6.106	>10 anos	35-70anos	Hipertensão arterial sistêmica
Petrick JL, et al. <sup>11</sup>	2020	1.107.498	>9 anos	-	Colangiocarcinoma intra-hepático
Alipour S, et al. <sup>12</sup>	2019	99	≥10 anos	-	Câncer de mama
Michels KA, et al. <sup>13</sup>	2018	196.536	≥10 anos	50-71	Câncer de mama
Xu H, et al. <sup>14</sup>	2018	4522	≥ 15 anos	30-44	Câncer cervical
Sponholtz TR, et al. <sup>15</sup>	2018	689.546	≥10 anos	-	Câncer endometrial
Letourneau JM, et, al. <sup>16</sup>	2017	743	≥6 meses	-	Infertilidade
Khalili H, et al. <sup>17</sup>	2016	4036	>3 anos	16-51 anos	Doença de Chron
Suzuki N, et al. <sup>18</sup>	2016	1	=10 anos	34anos	Crise hipertensiva com papiledema após infecção respiratória superior

766

Sung-Woo K, et al. <sup>19</sup>	2016	50.405	≥6 meses	-	Diabetes Mellitus
Dilshad H, et al. <sup>20</sup>	2016	1391	=1 ano	-	Aumento dos triglicerídeos e LDL
Dinger J, et al. <sup>21</sup>	2016	318.784	=10 anos	-	Tromboembolismo venoso
Karim SM, et al. <sup>22</sup>	2015	192	≥10 anos	30-65 anos	Câncer de mama
Cadeddu G, et al. <sup>23</sup>	2015	1	-	29 anos	Pericardite com derrame pericárdico e eosinofilia
Beaber EF, et al. <sup>24</sup>	2014	1867	≥15 anos	20-44 anos	Câncer de mama
Vaisy A, et al. <sup>25</sup>	2014	363	-	46-49anos	Câncer cervical e câncer de mama
Andersen L, et al. <sup>26</sup>	2014	2443	≥5 anos	15-49anos	Glioma (tumor cerebral maligno)
Melhado-Kimura V, et al. <sup>27</sup>	2014	47	>1 ano	18-40	Diabetes Mellitus
Dinger J, et al. <sup>28</sup>	2014	206.296	24 dias	-	Tromboembolismo venoso
Petto J, et al. <sup>29</sup>	2013	44	-	18-28	Aumento dos triglicerídeos e LDL
Jung- Yun L, et al. <sup>30</sup>	2013	2225	>1 ano	20-50 anos	Aumento dos triglicerídeos e LDL
Piltonen T, et al. <sup>31</sup>	2012	54	>2 meses	20-33	Inflamação crônica
Bidgoli AS, et al. <sup>32</sup>	2011	150	> 5 anos	-	Câncer de mama
Deleskog A, et al. <sup>33</sup>	2011	4794 mulheres	=8 anos	36-56	Diabetes Mellitus
Marks M, et al. <sup>34</sup>	2010	1070	>6 anos	20-37	Câncer cervical

Fonte: Autores (2021).

## RESULTADOS

Após a associação de todos os descritores nas bases de dados pesquisadas, foram encontrados no total 1299 artigos. Sendo 638 no PubMed e 661 no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão foram selecionados 14 artigos na base de dados PubMed e 14 na base de dado BVS. Foram excluídos 3 artigos por estarem duplicados entre as plataformas, totalizando para análise completa 25 artigos selecionados, conforme apresentado na Figura 1.

Os efeitos adversos encontrados nos 25 artigos foram: câncer de mama, câncer cervical, câncer endometrial, colangiocarcinoma, glioma, diabetes mellitus, triglicerídeos e lipoproteína de baixa densidade (LDL), hipertensão arterial sistêmica, tromboembolismo venoso, infertilidade, doença de Crhon, inflamação crônica e pericardite. Foram avaliados os resultados dos trabalhos selecionados e construído um quadro comparativo, no qual é composto pelo nome do autor, ano de publicação, número de indivíduos abordados nos estudos, tempo de uso do anticoncepcional, idade e os efeitos adversos, segundo apresentado no quadro 1.

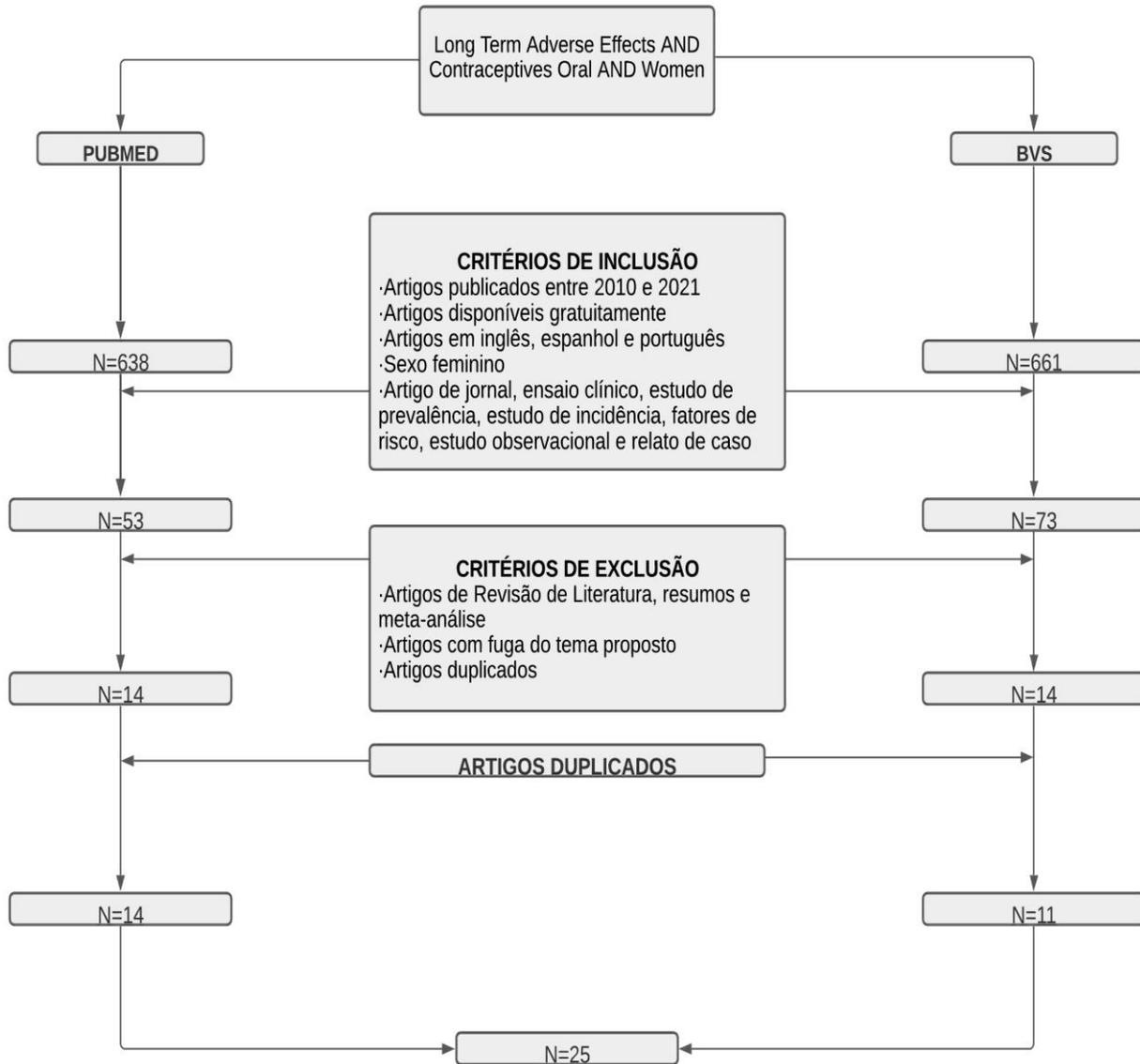
Dos 25 artigos selecionados, 11 (44%) relatam sobre o câncer ser o maior efeito adverso. Dentre eles, seis relatam sobre câncer de mama, três sobre câncer cervical, um sobre câncer endometrial, um sobre colangiocarcinoma e um sobre glioma. Já os demais artigos, três abordam sobre diabetes mellitus, três sobre aumento dos triglicerídeos e LDL, dois sobre hipertensão arterial sistêmica, dois sobre tromboembolismo venoso, um sobre infertilidade, um sobre doença de Crohn, um sobre inflamação crônica e um sobre pericardite.

Dentre os 25 artigos escolhidos, dois (8%) avaliaram o uso prolongado de anticoncepcional por 15 anos ou mais; sete (28%) por dez anos ou mais; um (4%) por mais de nove anos; um (4%) por oito anos; um (4%) por mais de seis anos; um (4%) por cinco anos ou mais; um (4%) por mais de três anos; três (12%) por um ano ou mais; dois (8%) por seis meses ou mais; um (4%) por mais de dois meses e um (4%) por 24 dias.

Foram apresentados nos estudos que o tempo exposto a essa droga é proporcional a chance de desenvolver certo tipo de doença. Dessa forma, o efeito adverso mais prevalente foi o câncer de mama presente em seis artigos (24%). Por contrário, o efeito adverso menos apresentado nos estudos foram infertilidade (4%), doença de Chron (4%), inflamação

crônica (4%) e pericardite (4%). É válido ressaltar também que três artigos (12%) não informaram sobre o tempo submetido ao anticoncepcional.

**Figura 1.** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos escolhidos nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Autores (2021).

## DISCUSSÃO

Os anticoncepcionais orais são acessíveis em grande variedade no Sistema Único de Saúde (SUS) e, segundo o Relatório da Organização das Nações Unidas – ONU (2015) são o método contraceptivo mais aprovado pelas mulheres brasileiras. Dessa forma, já foi

confirmado que o uso de anticoncepcionais orais podem desencadear diversos tipos de doenças, desde mais severas, como câncer, até mais brandas, como alterações de humor.<sup>35</sup>

Os resultados desse estudo mostraram uma prevalência do câncer de mama em mulheres que fazem uso do anticoncepcional e, segundo Borghersan DH et al.<sup>36</sup> é a neoplasia que mais mata e acomete a população feminina, sendo qualificada pelo acúmulo sucessivo de mutações na estrutura e/ou função do material genético, que resulta na multiplicação e propagação descontrolada de células cancerígenas do tecido mamário. A maioria dos casos de câncer de mama são tumores estimulados por hormônios, principalmente os estrogênios.<sup>36,37</sup>

Segundo Marchbanks PA et al.<sup>38</sup>, o uso prolongado de anticoncepcionais orais (por cerca de 10 anos) está associado ao risco aumentado de câncer de mama. Sendo assim, a utilização desse método contraceptivo apresenta relação com o surgimento de tumor mamário do tipo estrógeno negativo, que é considerado um dos mais agressivos. Além disso, mulheres jovens com mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2 que usaram anticoncepcionais orais podem ter um risco aumentado de câncer de mama.<sup>38</sup>

Sendo assim, corroborando com os resultados encontrados no presente estudo, de acordo com Gonçalves BS et al.<sup>8</sup>, os anticoncepcionais orais podem atuar como promotores de tumor, estimulando o crescimento de células já transformadas. Logo, quanto mais precoce e mais prolongado for seu uso, maior será o risco de câncer de mama.<sup>8</sup>

Já o câncer do colo do útero, também chamado de câncer cervical é a segunda consequência mais encontrada nesse estudo dentre as neoplasias apresentadas (27,27%), é causado pela infecção persistente por alguns tipos do Papilomavírus Humano (HPV).<sup>37</sup> Segundo Pessoa LS et al.<sup>39</sup>, dentre os fatores de risco para o câncer de colo de útero podemos citar o uso prolongado de contraceptivos orais (cerca de 5 anos ou mais). Além disso, mulheres que tomam contraceptivos orais têm maior tendência a serem sexualmente ativas e costumam ter menos relações sexuais com o uso de preservativos, tendo, conseqüentemente, maior risco de serem infectadas pelo HPV, o que poderia justificar a ocorrência deste tipo de cancer devido ao uso prolongado de anticoncepcionais.<sup>39</sup>

De acordo com Aldrighi JM et al.<sup>40</sup>, foi realizado um estudo transversal e quantitativo para estudantes e profissionais da área de saúde sobre o uso prolongado de anticoncepcionais orais como fator de risco para câncer de colo de útero. A análise do resultado mostra que mais da metade (61,11%) não sabia desse risco. Ademais, um estudo

multicêntrico realizado pelo International Agency for Research on Cancer em oito países, incluindo o Brasil, e publicado no Lancet (2002) revela que os contraceptivos hormonais orais podem atuar como um importante co-fator no risco do câncer de colo uterino em mulheres, consolidando os resultados obtidos nesse artigo.<sup>40</sup>

Além disso, segundo Ferreira LF et al.<sup>35</sup>, estudos feitos em ratos demonstram que o estrogênio influi nos receptores de insulina e causa danos ao metabolismo dos carboidratos e queda na sensibilidade da insulina. Isso ocorre devido a ação das progestinas (hormônios sintéticos) que tentam mimetizar a ação da progesterona, desencadeando alterações metabólicas que vão desde o aumento dos triglicerídeos até aumento da inflamação vascular. Essas mudanças levam ao aumento da produção de insulina para manter a glicemia em níveis adequados e o suprimento de glicose na célula muscular. O aumento da insulina circulante leva a maior taxa de triglicerídeos plasmáticos, VLDL e LDL circulantes. E, conseqüentemente, maior ganho de peso. Mesmo em baixas dosagens, os anticoncepcionais orais modificam o metabolismo das lipoproteínas, revigorando os resultados obtidos nessa revisão.<sup>35</sup>

Por sua vez, a presença de estrogênio exógeno na circulação sanguínea, proveniente dos anticoncepcionais orais, independente da dose, também estimula o sistema renina-angiotensina-aldosterona e causa o aumento das pressões sistólica e diastólica, devido à retenção de água e sódio, principalmente em mulheres já hipertensas.<sup>41</sup> Segundo Abrahão SB et al.<sup>42</sup> a hipertensão arterial ocorre em 5% das mulheres que usam contraceptivos por cinco anos. Além disso, corroborando os resultados observados nesse estudo, os contraceptivos podem afetar a pressão arterial, quando há uma predisposição genética e quando o tempo do uso de medicamento é feito de forma morosa.<sup>8,42</sup>

A trombose venosa profunda (TVP) também foi um dos efeitos colaterais encontrados nesse estudo, sendo definida como uma doença clínica grave, caracterizada pela formação de trombos dentro de veias profundas, mais comum em membros inferiores em 80 a 95% dos casos, mas também pode afetar braços, veias esplâncnicas e cérebro. Sua principal complicação é a embolia pulmonar (EP).<sup>43</sup> Para melhor elucidção, conforme Braga GC et al.<sup>44</sup>, o estrogênio, utilizado em contraceptivos orais está ligado à hipercoagulabilidade sanguínea e, dessa forma, é considerado fator de risco para a TVP. Esse hormônio induz alterações no sistema de coagulação, tendo como resultado final aumento na formação de trombina. Observou-se ainda que o risco é maior no primeiro ano

de uso do contraceptivo e que depende também do tipo de progesterona usada em associação. Em concordância, Pardovan FT et al.<sup>45</sup> relata que o uso de anticoncepcionais orais eleva em até três vezes mais o risco de um estado trombótico.<sup>45</sup>

## CONCLUSÃO

Este estudo reforçou que apesar do anticoncepcional oral ser o método mais utilizado pelas mulheres, ele apresenta diversos malefícios para a saúde, principalmente quando utilizados de forma prolongada. Seus efeitos colaterais levam a alterações nas vias metabólicas de lipídeos e proteínas, na cascata de coagulação, na sensibilidade à insulina, na pressão arterial e também pode levar ao desenvolvimento de diversos tipos de neoplasias. Dentre elas, a que mais se destacou foi o câncer de mama. Sendo assim, políticas públicas de saúde podem ser aperfeiçoadas para que outros métodos contraceptivos sejam disponibilizados de forma gratuita, como implante de etonogestrel e o sistema intrauterino de levonorgestrel, além da distribuição do DIU de cobre, que já é feita pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Ademais, ressalta-se a importância do acesso à informação quando o assunto é educação sexual. É imprescindível que as mulheres cresçam conscientes e saibam decidir sobre qual método contraceptivo deve-se utilizar, visto que os anticoncepcionais orais a longo prazo trazem diversos malefícios que podem ser irreparáveis por toda vida.

772

## REFERÊNCIAS

- 1- Ministério da Saúde. Assistência em planejamento familiar. 2002; 40(4): 61-82
- 2- Wiegratz I, Kuhl H. Long-Cycle Treatment with Oral Contraceptives. Springer Link. 2012 Sep; 64(8): 2447-62.
- 3- Bahamondes L, Pinho F, Melo NR, Oliveira E, Bahamondes MV. Fatores associados à descontinuação do uso de anticoncepcionais orais combinados. Ver. Bras. Ginecol. Obstet. 2011 Jun; 33(6): 303-39.
- 4- Brandt GP, Oliveira APR, Burci LM. Anticoncepcionais orais na atualidade: um novo paradigma para o planejamento familiar. Rev. Gestão e Saúde. 2018 Jun; 18(1): 54-62.
- 5- Almeida APF, Assis MM. Efeitos colaterais e alterações fisiológicas relacionadas ao uso contínuo de anticoncepcionais hormonais orais. Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde. 2017 Jun; 5(5): 85-93.

- 6- Mitre EI, Figueira AS, Rocha AB, Alves SMC. Avaliações audiométrica e vestibular em mulheres que utilizam o método contraceptivo hormonal oral. *Rev. Bras. de Otorrin.* 2006 Jun; 73(3): 350-54.
- 7- Schor N, Ferreira AF, Machado VL, França AP, Pirotta KCM, Alvarenga AT, et al. Mulher e anticoncepção: conhecimento e uso de métodos anticoncepcionais. *Cad. Saúde Pública.* 2000 Jun; 16(2): 377-84.
- 8- Gonçalves BS, Gomes GM. Consequências decorrentes do uso prolongado de Contraceptivos Medicamentoso. *Rev. Mult. e de Psi.* 2019 Jun; 13(45): 90-9.
- 9- Pereira AS, Shitsuka DM, Parreira FJ, Shitsuka R. Metodologia da pesquisa científica. 2018; 1(1): 101-13.
- 10- Afshari M, Alizadeh-Navaei R, Moosazadeh M. Oral contraceptives and hypertension in women: results of the enrolment phase of Tabari Cohort Study. *BMC Womens Health.* 2021 May; 21(1): 224-31.
- 11- Petrick JL, McMenamin ÚC, Zhang X, Zeleniuch-Jacquotte A, Wactawski-Wende J, Simon TG, et al. Exogenous hormone use, reproductive factors and risk of intrahepatic cholangiocarcinoma among women: results from cohort studies in the Liver Cancer Pooling Project and the UK Biobank. *Br J Cancer.* 2020 May; 123(2): 316-24.
- 12- Alipour S, Omranipour R, Malekzadeh R, Poustchi H, Pourshams A, Khoshnia M, et al. A Case-Control Study of Breast Cancer in Northerast of Iran: The Golestan Cohort Study. *Arch Iran Med.* 2019 Jul; 22(7): 355-60.
- 13- Michels KA, Brinton LA, Pfeiffer RM, Trabert B. Oral Contraceptive Use and Risks of Cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol.* 2018 Jan; 187(8): 1630-41.
- 14- Xu H, Egger S, Velentzis LS. Use of hormonal contraceptives and smoking as risk factors for high-grade cervical intraepithelial neoplasia in unvaccinated women aged 30-44 years: a case-control study in New South Wales, Australia. *Cancer Epidemiol.* 2018; 55: 162-69.
- 15- Sponholtz TR, Palmer JR, Rosenberg LA, Lynn A, Hatch E, Adams L, et al. Exogenous Hormone Use and Endometrial Cancer in U.S. Black Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2018 May; 27(5): 558-65.
- 16- Letourneau JM, Cakmak H, Quinn M, Sinha N, Cedars MI, Rosen MP. Long-term hormonal contraceptive use is associated with a reversible suppression of antral follicle count and a break from hormonal contraception may improve oocyte yield. *J Assist Reprod Genet.* 2017 Jul; 34 (9): 1137-44.

- 17- Khalili H, Granath F, Smedby KE, Ekblom A, Neovius M, Chan AT, et al. Association between Long-term Oral Contraceptive Use and Risk of Crohn's Disease Complications in a Nationwide Study. *Gastroenterology*. 2016 Feb; 150(7): 1561-67.
- 18- Suzuki N, Suzuki K, Mizuno T, Kato Y, Suga N, Yoshino M, et al. Hypertensive Crisis and Left Ventricular Thrombi after an Upper Respiratory Infection during the Long-term Use of Oral Contraceptives. *Intern Med*. 2016 Jan; 55(1): 83-8.
- 19- Sung-Woo K, Jae-Han J, Won-Kee L, Sungwoo L, Jung-Guk K, et al. Long-term effects of oral contraceptives on the prevalence of diabetes in post-menopausal women: 2007-2012 KNHANES. *Endocrine*. 2016 May; 53(3): 816-22.
- 20- Dilshad H, Ismail R, Naveed S, Usmanghani K, Alam M, Sarwar G. Effect of hormonal contraceptives on serum lipids: A prospective study. *Pak J Pharm Sci*. 2016 Jul; 29(4): 1379-82.
- 21- Dinger J, Möhner S, Heinemann K. Cardiovascular risks associated with the use of drospirenone-containing combined oral contraceptives. *Contraception*. 2016 May; 93(5): 378-85.
- 22- Karim SM, Baeshen W, Neamatullah SN, Bin B. Oral contraceptives, abortion and breast cancer risk: a case control study in Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015 May; 16(9): 3957-60.
- 23- Cadeddu G, Deidda A, Stochino ME, Velluti N, Burrai C, Zompo M. Clozapine toxicity due to a multiple drug interaction: a case report. *J Med Case Rep*. 2015 Apr; 9(77): 318-24.
- 24- Beaber EF, Malone KE, Tang MTC, Barlow WE, Porter PL, Daling JR, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Mar; 23(5): 755-64.
- 25- Vaisy A, Lotfinejad S, Zhian F. Risk of cancer with combined oral contraceptive use among Irianian women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014 Dec; 15(14): 5517-22.
- 26- Andersen L, Friis S, Hallas J, Ravn P, Kristensen BW, Gaist D. Hormonal contraceptive use and risk of glioma among younger women: a nationwide case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Oct; 79(4): 677-84.
- 27- Melhado-Kimura V, Alegre SM, Pavin E, Santos PNS, Bahamondes L, Fernandes A. High prevalence of insulin resistance assessed by the glucose clamp technique in hormonal and non-hormonal contraceptive users. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2014 Oct; 20(2): 110-18.

- 28- Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception*. 2014 Apr; 89(4): 253-63.
- 29- Petto J, Pereira LS, Santos ACN, Giesta BA, Melo, TA, Iadeia AMT. Subclinical inflammation in women taking oral contraceptives. *Rev. bras. cardiol. (Impr.)*. 2013 Nov; 26(6): 465-71.
- 30- Jung-Yun L, Seung-Yup K, Seok-Hyun K, Seung-Sik H, Hae-Won L, Min PS. Oral contraceptive use and measurable cardiovascular risk factors in Korean women aged 20-50 years: the Fourth Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2009 (KNHANES IV). *Gynecol Endocrinol*. 2013 Jun; 29(7): 707-11.
- 31- Piltonen T, Puurunen J, Hedberg P, Mutt SJ, Herzig KH, Morin-Papunen L, et al. Oral, transdermal and vaginal combined contraceptives induce an increase in markers of chronic inflammation and impair insulin sensitivity in young healthy normal-weight women: a randomized study. *Hum Reprod*. 2012 Jul; 27(10): 3046-56.
- 32- Bidgoli SA, Eftekhari T, Sadeghipour R. Role of xenoestrogens and endogenous sources of estrogens on the occurrence of premenopausal breast cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011 Sep; 12(9): 2425-30.
- 33- Deleskog A, Hilding A, Östenson CG. Oral contraceptive use and abnormal glucose regulation in Swedish middle aged women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Mar; 92(2): 288-92.
- 34- Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, Liaw KL, Kim E, Tadesse A, et al. The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. *Int J Cancer*. 2010 Aug; 128(12): 2962-70.
- 35- Ferreira LF, D-Avila AMFC, Safatle GCB. O uso de anticoncepcional e as alterações das principais vias metabólicas. *Femina*. 2019 Mai. 47(7): 426-32.
- 36- Borghesan DH, Pelloso SM, Carvalho MDB. Câncer de mama e fatores associados. *Cienc Cuid Saúde*. 2008 Fev. 7(1): 62-8.
- 37- Ministério da Saúde. Câncer de mama: é preciso falar disso. 2014; 1(1): 5-16.
- 38- Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jun. 346(26): 2025-31.
- 39- Pessoa LS, Terceiro CB, Santos EA, Filho JAM, Andrade OHA, Filho MOM. Uso prolongado de pílulas anticoncepcionais como fator de risco para câncer de colo de útero:

análise dos conhecimentos de estudantes e profissionais da área de saúde. Rev. Eletrôn. Atualiza Saúde. 2017 Nov. 2(1): 4070-78.

40- Aldrighi JM, Aldrighi APS, Petta CA. Contracepção hormonal oral, HPV e risco de câncer cérvico-uterino. Rev Assoc Med Bras. 2002 Out. 48(2): 93-117.

41- Ribeiro CCM, Shimo AKK, Lopes MMB, Lamas JLT. Efeitos dos diferentes anticoncepcionais hormonais nos valores de pressão arterial da mulher. Rev. Bras. Enferm. 2018 Set. 71(3): 1537-43.

42- Abrahão SB, Junior DM. Hipertensão arterial e contraceptivos orais. Rev Bras Hipertens. 2000 Out; 7(4): 392-95.

43- Barros MVL, Pereira VSR, Pinto DM. Controvérsias no diagnóstico e tratamento da trombose venosa profunda pela ecografia vascular. J Vasc Bras. 2012 Fev. 11(2): 137-43.

44- Braga GC, Vieira CS. Contracepção hormonal e tromboembolismo. Brasília Med. 2013 Mar. 50(1): 58-62.

45- Padovan FT, Freitas G. Anticoncepcional oral associado ao risco de trombose venosa profunda. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research. 2015 Fev. 9(1): 73-7.