



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**CONTRACEPÇÃO ORAL COMO AGENTE ETIOLÓGICO NA
CANCERIZAÇÃO HUMANA**

Trabalho submetido por
Rui Pedro Sousa Fernandes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2015



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**CONTRACEPÇÃO ORAL COMO AGENTE ETIOLÓGICO NA
CANCERIZAÇÃO HUMANA**

Trabalho submetido por
Rui Pedro Sousa Fernandes
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Ana Clara Ribeiro

Outubro de 2015

*A toda a minha família, à Carolina e aos meus amigos,
porque sem eles o meu sonho ficava muito mais difícil de alcançar.*

Agradecimentos

A finalizar esta jornada, uma das experiências mais enriquecedoras da minha vida, olho para trás e vejo tanto tempo investido, tanto trabalho realizado, tantas pessoas envolvidas nas minhas conquistas e nos meus objectivos que só me resta agradecer...

Ao longo destes anos aprendi que devemos lutar pelo que acreditamos, devemos ser objectivos e trabalhar muito, pois só isso nos vai conduzir ao sucesso. Contudo, mesmo que o sucesso não seja o esperado a nível profissional, pequenos sucessos secundários devem ser analisados, pois são esses pequenos detalhes que nos enriquecem enquanto seres humanos. Com isto falo das pessoas, das experiências e das memórias que ficam desta grande aventura.

A nível académico, os agradecimentos são dirigidos à minha orientadora de tese, a Prof. Doutora Ana Clara Ribeiro, pela paciência, dedicação e por ter acreditado que o barco iria chegar a bom porto. E quero agradecer a todos os Professores pelos conhecimentos e experiências que me transmitiram ao longo destes anos.

A nível pessoal, quero agradecer à minha família. Sem eles o meu sucesso não teria o mesmo significado. À minha mãe, pelas lágrimas que deitou, pela paciência, pelo apoio e por nunca ter desistido, quando até eu tinha dúvidas que o caminho acertado seria seguir em frente. Ao meu pai, o meu grande obrigado, também pelo apoio e paciência demonstrada ao longo dos anos. À minha avó, uma pessoa que direccionou toda a preocupação e carinho e que, sem sombra de dúvida, foi importante na conquista deste objectivo. Quero também agradecer à Carolina Rodrigues por todo o amor, dedicação, apoio e amizade demonstrado ao longo desta minha jornada. Um pilar importante da minha vida juntamente com a minha família.

Um grande obrigado ao meu grande amigo e colega Alexandre Rebocho, e a todos os outros amigos, Diogo Afonso, Rodrigo Costa, Stephanie Morgado, Mariana Salgueiro, Patrícia Ramos, Inês Branco, Ana Valério, Telma Manjerico, Catarina Fragata, Mário Moreira e muitos mais, um grande e sincero obrigado.

Resumo

Ao longo dos anos a incidência do cancro tem aumentando e é atualmente uma das doenças mais estudadas pela comunidade científica, no sentido de se compreender os mecanismos envolvidos na indução das alterações genéticas que induzem a transformação celular e conseqüente processo de cancerização.

Um dos métodos contraceptivos mais utilizados pelas mulheres em idade fértil são os contraceptivos orais. A Indústria Farmacêutica tem procurado reduzir as doses mínimas efetivas dos seus constituintes, o estrogénio e a progesterona, de modo a reduzir os efeitos adversos mais graves que se têm vindo a observar, como as doenças cardiovasculares e o cancro.

A Organização Mundial de Saúde classifica os contraceptivos orais como “carcinogénicos para os humanos”, baseando-se essencialmente no efeito carcinogénico na mama e no colo do útero. Contrariamente, ressalva o efeito protetor concedido pelos contraceptivos orais quanto ao desenvolvimento de cancro do ovário e do endométrio.

Atualmente na comunidade científica ainda não existe consenso sobre os mecanismos do estrogénio e da progesterona envolvidos no processo de carcinogénese. Várias hipóteses têm sido formuladas com o intuito de explicar alguns mecanismos moleculares capazes do desenvolvimento da doença.

A nível do cancro da mama, várias são as hipóteses que relacionam o aumento da atividade dos receptores de estrogénio, a ação carcinogénica do próprio estrogénio e dos seus metabolitos, e a indução de aneuploidia, como responsáveis pelo desenvolvimento da patologia. Quanto à progesterona, existem hipóteses que a relacionam com o aumento da proliferação celular devido à estimulação dos receptores de estrogénio e progesterona. Enquanto que outras, apontam para uma ação inibidora da proliferação celular, causada pela diminuição de promotores celulares, pela indução de genes inibidores do ciclo celular e alterações genéticas.

Palavras-Chave: Cancro, contraceptivos orais, estrogénio, progesterona

Abstract

Over the years the incidence of cancer has increased and is currently one of the most studied diseases by the scientific community, in order to understand the mechanisms involved in the induction of genetic alterations that induce cell transformation and subsequent process of cancerization.

One of the most utilized contraceptive methods by women during their fertile period are the oral contraceptives. The pharmaceutical industry has sought to reduce the minimum effective doses of its constituents, estrogen and progesterone, to reduce the most serious side effects that have been observed, such as cardiovascular disease and cancer.

The World Health Organization classifies oral contraceptives as "carcinogenic to humans", based essentially on the carcinogenic effects on the breast and cervix. Contrary, reserved is the protective effect provided by oral contraceptives for the development of ovarian cancer and endometrial cancer.

Currently in the scientific community there is no consensus on the mechanisms of estrogen and progesterone involved in the carcinogenesis process. Several hypotheses have been formulated in order to explain some molecular mechanisms capable of developing the disease.

In relation to Breast Cancer, there are several hypotheses that relate the increase of activity of estrogen receptors, the carcinogenic action of estrogen itself and its metabolites, and the induction of aneuploidy, as responsible for the development of pathology. When you have progesterone, there are cases that relate to increased cell proliferation due to stimulation of estrogen and progesterone receptors. While others point to an inhibitory effect of cell proliferation caused by decreased cellular promoters, by gene induction cell cycle inhibitors and genetic changes.

Key-words: Cancer, oral contraceptives, estrogen, progesterone

Índice Geral

Índice de Figuras	13
Índice de Tabelas	14
Índice de Abreviaturas e Siglas	15
1. Introdução	17
2. Cancerização humana	19
2.1. Ciclo celular	19
2.2. Agentes carcinogénicos.....	21
2.3. Processo de carcinogénese	22
2.3.1. Iniciação do cancro.....	22
2.3.1.1. Ativação de um proto-oncogene.....	23
2.3.1.2. A inativação de um gene supressor de tumor.....	25
2.3.1.3. Apoptose.....	28
2.3.2. Promoção do cancro	29
2.3.3. Progressão do cancro.....	29
3. Caracterização dos contraceptivos orais	31
3.1. Classificação dos contraceptivos orais.....	32
3.2. Composição química dos contraceptivos orais	33
3.3. Mecanismo de ação dos contraceptivos orais.....	34
3.3.1. Mecanismo de ação do estrogénio e da progesterona.....	34
3.4. Efeitos adversos relacionados com o uso dos contraceptivos orais.....	35
3.4.1. Efeitos carcinogénicos.....	35
3.4.1.1. Cancro da mama	35
3.4.1.2. Cancro do colo do útero.....	36
3.4.1.3. Cancro do fígado	37
3.5. Efeito protetor associado ao uso de contraceptivos orais	38

3.5.1. Cancro do ovário	39
3.5.2. Cancro do endométrio	39
3.5.3. Cancro do cólon e do reto.....	40
3.5.4. Cancro do pulmão.....	41
4. Ação carcinogénica dos contraceptivos orais no cancro da mama	43
4.1. Cancro da mama.....	43
4.2. Classificação do cancro da mama	44
4.3. Tipos de cancro da mama associados ao uso de contraceptivos orais	49
4.4. Fatores de risco no desenvolvimento do cancro da mama.....	50
4.4.1. Tipos de contraceptivos orais com maior risco de desenvolver cancro da mama	50
4.4.2. Raças humanas mais afetadas pelo aumento do risco de cancro da mama aquando do uso de contraceptivos orais	50
4.4.3. Idade e estado fisiológico mais propício ao desenvolvimento do cancro da mama aquando do uso dos contraceptivos orais.....	51
4.4.4. Susceptibilidade genética de desenvolver cancro da mama aquando do uso dos contraceptivos orais.....	51
4.5. Estrogénio e o seu efeito indutor na cancerização da mama	52
4.5.1. A exposição ao estrogénio como agente etiológico do cancro da mama	52
4.5.2. Mecanismo molecular do estrogénio envolvido na carcinogénese da mama.....	53
4.5.2.1. Aumento da atividade dos receptores de estrogénio	53
4.5.2.2. Efeitos genotóxicos do estrogénio e dos seus metabolitos	56
4.5.2.3. Indução de aneuploidia.....	57
4.6. Progesterona e o seu efeito indutor no cancro da mama	58
5. Conclusão	60
6. Referências Bibliográficas	63

Índice de Figuras

Figura 1- Fases do ciclo celular.	19
Figura 2- Fase M constituída pela mitose e a citocinese.....	20
Figura 3- Ativação do complexo CDK ao longo do ciclo celular.....	21
Figura 4- Fases do processo de carcinogénese.....	22
Figura 5- Esquematização do processo de ativação dos proto-oncogenes.....	23
Figura 6- Mecanismo de apoptose celular.....	28
Figura 7- Processo de metastização.....	30
Figura 8- O avanço tecnológico tem permitido a redução das doses dos princípios ativos e conseqüente redução dos efeitos adversos.....	31
Figura 9- Controlo do sistema reprodutor hormonal feminino.....	34
Figura 10- Anatomia da mama feminina.....	43
Figura 11- Vias de transdução de sinal dos receptores de estrogénio.....	55
Figura 12- Metabolitos do estrogénio.....	57

Índice de Tabelas

Tabela 1- Exemplos de fatores de crescimento.....	24
Tabela 2- Comparação da utilização dos métodos contraceptivos em Portugal entre o ano de 1997 e o período de 2005-2006.....	32
Tabela 3- Composição dos contraceptivos orais.....	33
Tabela 4- Caracterização dos subtipos de cancro da mama.....	48

Índice de Abreviaturas e Siglas

ADN - ácido desoxirribonucleico

CDK - ciclinas dependentes de quinases

CK – citoquinas

CL - corpo lúteo

COMT - catecol O-Metiltransferase

DIU - dispositivo intrauterino

EGF - fator de crescimento epidérmico

EGFR - receptor do fator de crescimento epidérmico

Erb - receptor tirosina cinase

FDA- *Food and Drug Administration*

FGF - fator de crescimento fibroblástico

FOXA1 - *forkhead box protein A1*

FSH - hormona estimuladora de folículo

GGH – *gamma-glutamyl hydrolase*

GnRH - hormona libertadora de gonadotrofinas

GTPases - hidrólases de GTP

HER - receptor do fator de crescimento epitelial

HPV - vírus do Papiloma Humano

IARC - *International Agency for Research on Cancer*

IC - intervalo de confiança

LH - hormona luteinizante

MAPK - proteínas quinases ativadas por mitógenos

mg - micrograma

mg – miligrama

NSEP1 - *nuclease sensitive element binding protein 1*

OMS - Organização Mundial de Saúde

OR - *odds ratio*

p21 - proteína 21

p27 - proteína 27

p53 - proteína 53

PDGF - fator de crescimento derivado de plaquetas

PELP1 - *proline, glutamate and leucine rich protein 1*

PGF - fator de crescimento de placenta

PI3K - *phosphatidylinositol 3-kinase*

PTEN - homólogo da fosfatase e tensina

Rb – retinoblastoma

RE - receptor de estrogénio

RP - receptor de progesterona

TGF - fator de crescimento tumoral

TIF2 - fator intermediário de transcrição 2

VEGF - fator de crescimento endotelial vascular

XBP1 - *X-box binding protein 1*

1. Introdução

A “Contraceção oral como agente etiológico na cancerização humana” foi o tema escolhido para a realização do trabalho final destinado à conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, no Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.

Nos últimos anos a incidência do cancro tem vindo a aumentar progressivamente e passou a ser considerada uma das principais doenças a nível Mundial. Segundo o World cancer factsheet (2014) publicado em 2014 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), com dados relativamente ao ano de 2012, estimaram que cerca de 14,1 milhões de novos casos de cancro surgiram nesse ano. Em termos de prevalência, foram relatados 32,5 milhões de pessoas diagnosticadas com cancro, das quais 6,3 milhões, na maioria mulheres, diagnosticadas com cancro da mama. Importa salientar que a projeção para o ano de 2030 aponta para um aumento de 68%, comparativamente aos números observados no ano de 2012.

O termo cancro corresponde à designação científica atribuída à patologia que resulta do crescimento descontrolado, desmedido e indefinido das células do organismo (Almeida *et al.*, 2005). A sua origem é monoclonal e para que ocorra a transformação fenotípica de uma célula normal numa célula cancerígena é necessário existir uma alteração genética no ADN celular (Civetta & Civetta, 2011). Essas mutações genéticas são o resultado de falhas dos mecanismos de reparação celular, envolvendo ou não a exposição aos agentes carcinogénicos, como os contraceptivos orais usados pela mulher ao longo da sua idade fértil (Guyton & Hall, 2006).

O uso dos contraceptivos orais desde a sua introdução no mercado até aos dias de hoje, permitiu à mulher realizar uma melhor gestão do planeamento familiar, devido à possibilidade de regular e controlar a fertilidade, impedindo assim a concepção e evitando a gravidez indesejada (Dhont, 2010; Sitruk-Ware, Nath & Mishell Jr, 2013). Este efeito é conseguido através dos mecanismos de ação dos princípios ativos da medicação, o estrogénio e a progesterona (Rang, Dale, Ritter, Flower, & Henderson, 2012).

Atualmente, os contraceptivos orais são considerados um dos métodos mais utilizados pelas mulheres em todo o Mundo (Szarewski, Mansour, & Shulman, 2010).

Ao longo dos últimos anos, vários estudos têm sido desenvolvidos com o intuito de perceber a relação entre os contraceptivos orais e o aumento do risco de desenvolvimento de vários tipos de cancro. Estes estudos conduziram a OMS a classificar os contraceptivos orais como “carcinogénicos para os humanos” (Carcinogenicity of combined hormonal contraceptives and combined menopausal treatment, 2005). Esta atribuição teve por base resultados que refletiam um aumento do risco de desenvolver cancro da mama e do colo do útero associados à utilização da medicação. No entanto, com base nessas investigações, a OMS ainda considerou a particularidade que atribuí aos contraceptivos orais uma ação protetora sobre o cancro do ovário e do endométrio (List of classifications by cancer site, 2015).

A crescente associação entre o uso de contraceptivos orais e vários tipos de cancro tem suscitado grande interesse por parte da Indústria Farmacêutica, pelo que tem apostado no desenvolvimento de novos estrogénios e progesteronas no sentido de maximizar os benefícios e minimizar os efeitos adversos (International Agency for Research on Cancer, 2012).

Apesar da indicação da OMS que associa o uso dos contraceptivos orais com o aumento da prevalência do cancro da mama, a comunidade científica ainda não está completamente elucidada em relação aos mecanismos envolvidos na indução da patologia. Deste modo, os investigadores continuam a desenvolver estudos que permitam formular hipóteses que visem compreender os mecanismos moleculares do estrogénio e da progesterona, envolvidos no desenvolvimento do cancro da mama (Yue *et al.*, 2010).

A presente monografia contempla como principais objectivos a realização de uma revisão da literatura sobre a temática dos contraceptivos orais e do cancro, abordando as fases do processo de cancerização e os mecanismos envolvidos, bem como a caracterização dos contraceptivos orais e dos seus efeitos adversos; Um levantamento estatístico de um conjunto de estudos que permitem identificar qual o papel da terapêutica no aumento do risco de diversos tipos de cancro; E para finalizar, demonstrar algumas das teorias que os investigadores apresentam como sendo responsáveis pelo processo de cancerização da mama associadas aos constituintes dos contraceptivos orais, o estrogénio e a progesterona.

A elaboração da presente revisão da literatura consiste em pesquisas bibliográfica em bases de dados electrónicas, tais como o *PubMed*, o *SciELO* e a *B-on*.

2. Cancerização humana

No decorrer da pesquisa bibliográfica deparei-me com a seguinte citação de Leland Hartwell que não pude deixar de transcrever na língua original:

“We now understand a lot about cancer. We know that it results from a series of genetic changes having to do with cell division and growth control and genetic instability, mortality, the suicide mechanism in cells; the ability of the cells to migrate; the ability of the cells to attract to them a blood supply. And so that’s pretty profound that in a few sentences one can summarize a sophisticated, fundamental understanding of what a cancer is.” (Cell Biology and Cancer, 2013).

2.1. Ciclo celular

O ciclo celular das células do organismo corresponde ao conjunto de processos que decorrem entre duas divisões celulares consecutivas. Durante o ciclo a célula divide-se, replica o ADN e cresce de forma coordenada e organizada para que se origine uma correta divisão celular e formação de duas células-filhas (Pinheiro & Sunkel, 2012).

Segundo vários investigadores, o ciclo celular dos eucariotas pode ser esquematizado em duas etapas fundamentais. A primeira etapa diz respeito à interfase. Nesta primeira etapa é possível verificar três momentos distintos: a fase G₁, a fase S e a fase G₂. A fase G₁ consiste na preparação da célula para a replicação do ADN. A fase S engloba todo o processo de replicação semiconservativa do ADN celular. Enquanto que a fase G₂ representa a preparação da célula para a entrada na etapa seguinte (Figura 1) (Lodish *et al.*, 2012a).

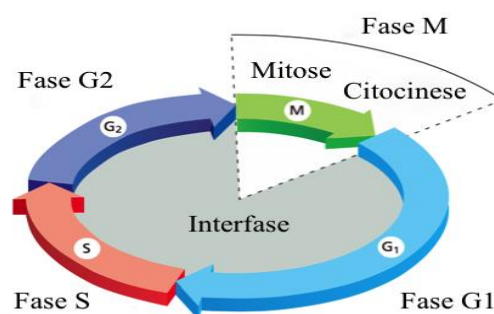


Figura 1- Fases do ciclo celular. Adaptado de Alberts *et al.*, (2010)

A segunda etapa denominada de fase M, tem como objectivo a divisão celular e a formação de duas células-filhas com a mesma composição genética, ou seja, com o mesmo número de cromossomas (Pines, 2006). Esta etapa abrange dois processos, a mitose e a citocinese. A mitose é composta por 4 fases: a prófase, a metáfase, a anafase e a telófase (Figura 2). Na prófase ocorre a formação do fuso acromático e a compactação do ADN. Na metáfase os cromossomas vão ser organizados no plano equatorial da célula, através da ligação dos centrómeros ao fuso acromático. Na anafase os cromátídeos separam-se pelos centrómeros e seguem para os polos opostos da célula. Na telófase os cromossomas começam a descondensar, existe a formação do envelope nuclear, do nucléolo celular, do complexo de Golgi e do retículo endoplasmático (Srivastava, Banerjee, Ganguly, Yadav, & Chauhan, 2006). Por fim, o processo de divisão celular completa-se com a citocinese responsável pela divisão do citoplasma e individualização das duas células-filhas (Fededa & Gerlich, 2012).

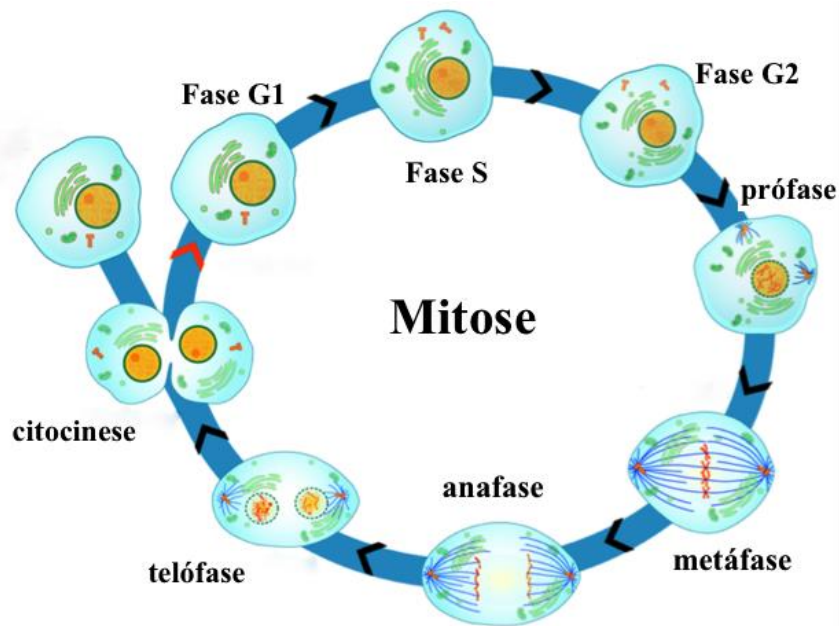


Figura 2- Fase M constituída pela mitose e a citocinese. Adaptado de Mitosis and cytokinesis, (2015).

O controlo e regulação do processo de divisão celular é da responsabilidade da ligação de genes reguladores a um complexo denominado ciclinas dependentes de quinases (CDK), composto por duas enzimas fundamentais, as quinases e as ciclinas (Saeed, Jalal, & Ashraf, 2012). Este complexo apenas cumpre a sua função quando as quinases são ativadas através da ligação às ciclinas. No entanto, esta interação só se inicia quando as ciclinas começam a ser produzidas na fase S da divisão celular, não

estando disponíveis durante todo o ciclo. Já as quinases apresentam os seus níveis constantes ao longo de todo o processo. Esta ligação atinge o pleno no final do período G₂, momento em que as quinases começam a fosforilar as proteínas permitindo a entrada na fase M da divisão celular. Mais tarde, quando o processo de divisão se encontra na anafase, as ciclinas degradam-se e as quinases deixam de estar ativas, ficando disponíveis para começar um novo ciclo celular (Figura 3) (Pinheiro & Sunkel, 2012; Shafer, 1998).

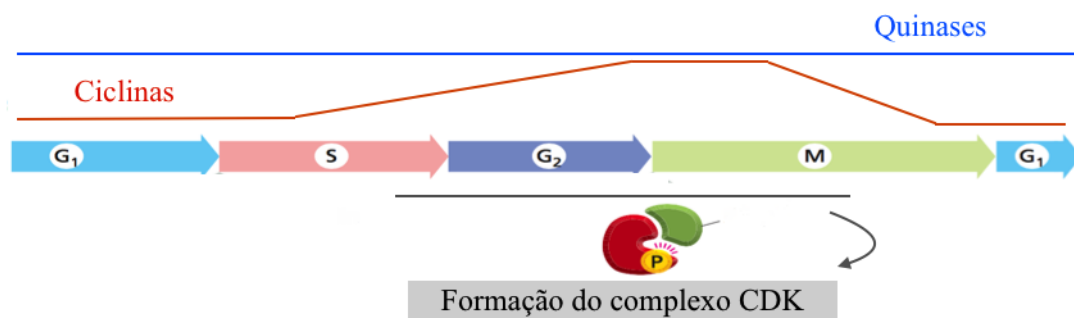


Figura 3- Ativação do complexo CDK ao longo do ciclo celular. Adaptado de Alberts *et al.*, (2010)

No entanto, existe um ponto-chave no final da fase G₁ que permite à célula detetar se o processo de divisão está a realizar um clone celular dentro da normalidade. Neste ponto, entram em ação os mecanismos reparadores do ADN que detetam os erros genéticos e os reparam. Caso exista alguma anormalidade genética as células normais apresentam a capacidade de induzir a sua autodestruição, ou seja, o processo de apoptose encabeçado pelo guardião do genoma, o gene p53 (Civetta & Civetta, 2011). Ao invés das células cancerígenas que contêm a habilidade de escapar a este mecanismo de defesa celular (Poggi & Zocchi, 2006).

2.2. Agentes carcinogénicos

Os agentes carcinogénicos são os responsáveis pelas mutações do ADN celular e pela formação fenotípica de células anormais com a capacidade de escaparem aos mecanismos de defesa celular (Civetta & Civetta, 2011).

A exposição aos agentes carcinogénicos são um fator de risco no desenvolvimento de doenças oncológicas (Radic, Stanojevic, & Dindic, 2004). Estes agentes podem ser de origem química, física ou biológica. Os agentes carcinogénicos

físicos podem provocar a abrasão de determinados tecidos. O organismo para fazer face a essa agressão acelera o processo de mitose celular para repor o equilíbrio do sistema. No entanto, se o problema acontecer durante largos períodos de tempo, a divisão celular pode ficar comprometida e originar mutações genéticas irreversíveis capazes de provocar células cancerígenas (Guyton & Hall, 2006).

Os agentes carcinogénicos biológicos têm por base propriedades infecciosas de agentes como os vírus e as bactérias, capazes de causar mutações genéticas e alterações epigenéticas, inibir os fenómenos de apoptose, aumentar a proliferação celular e estimular a angiogénese (Kutikhin, Yuzhalin, & Brusina, 2013).

E por fim, a exposição a certos agentes carcinogénicos químicos, como o caso dos medicamentos e mais concretamente dos contraceptivos orais, que apresentam a capacidade de provocar efeitos variados na célula, conduzindo a um processo gradual de cancerização (Oliveira, Colaço, Chaves, Guedes-Pinto, & De-La-Cruz P, 2007).

2.3. Processo de carcinogénese

O processo de carcinogénese é considerado pelos investigadores um processo *multistep* composto por três fases distintas: a iniciação, a promoção e a progressão do cancro (Figura 4) (Vincent & Gatenby, 2008).

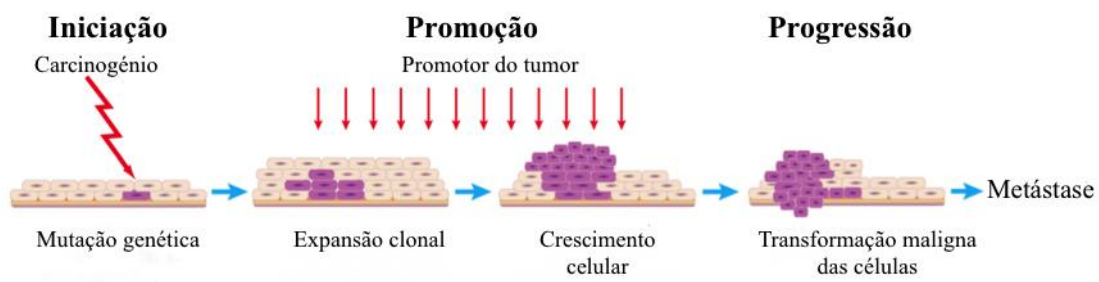


Figura 4- Fases do processo de carcinogénese. Adaptado de Rundhaug & Fischer, (2010)

2.3.1. Iniciação do cancro

Na fase inicial do processo de carcinogénese, a denominada etapa de iniciação do cancro, ocorre a transformação irreversível da estrutura genética das células, promovida pela ação dos agentes carcinogénicos. Estes agentes são responsáveis pela

lesão do ADN e por condicionar a função dos seus mecanismos de reparação celular (Markowitz & Bertagnolli, 2010).

O processo de transformação celular pode ser causado através de diversos acontecimentos, entre eles a ativação de um proto-oncogene, a inativação de um gene supressor de tumor, a alteração num dos genes reparadores do ADN e alterações nos genes que regulam a apoptose celular (Lodish *et al.*, 2012b).

2.3.1.1. Ativação de um proto-oncogene

Os proto-oncogenes são responsáveis pela codificação de proteínas que apresentam a função de estimular a divisão das células, de inibir o processo de diferenciação celular e de regular a apoptose (Lee & Muller, 2010). São elementos fundamentais no desenvolvimento e manutenção dos tecidos do organismo. No entanto, para exercerem a sua função os proto-oncogenes necessitam de ser ativados em oncogenes (Figura 5) (Shortt & Johnstone, 2012).

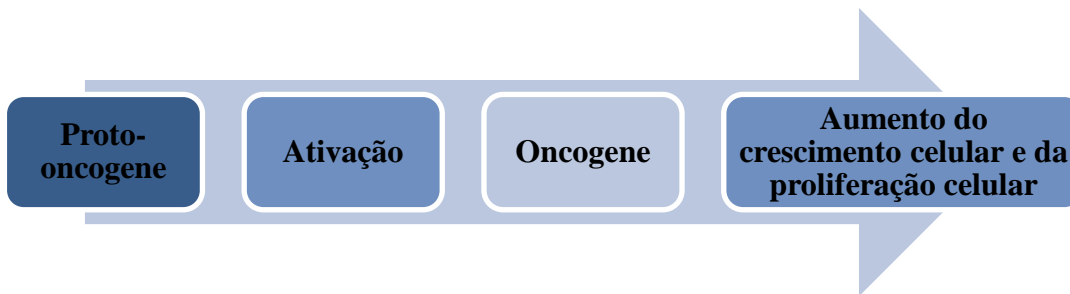


Figura 5- Esquematisação do processo de ativação dos proto-oncogenes. Fonte Lee & Muller, (2010)

O mecanismo de ativação de um proto-oncogene em oncogene pode ser o resultado da exposição a agentes carcinogénicos ou pode acontecer de forma espontânea. A sua transformação pode envolver três processos distintos, entre os quais as deleções e mutações pontuais, amplificação genética e rearranjos cromossómicos, como a translocação (Pierotti, Sozzi, & Croce, 2003).

Os oncogenes vão ter a capacidade de aumentar a expressão de diversas proteínas oncogénicas e torná-las mais eficientes do ponto de vista da sua atividade. As proteínas exercem a sua ação em diversas áreas celulares, incidindo nos fatores de crescimento, nos receptores de fatores de crescimento, na transdução de sinal e na regulação da transcrição celular (Croce, 2008).

- Fatores de crescimento:

Os fatores de crescimento são essenciais para a manutenção e regulação da homeostase celular (Tabela 1). No entanto, algumas mutações genéticas levam ao desenvolvimento de alterações nos genes e consequente formação de células cancerígenas. Desta forma, a expressão aumentada ou descontrolo da sua função podem ser responsáveis pela iniciação e progresso do tumor, potenciando de forma ativa processos de invasão tumoral, processos de angiogénese e metastização (Witsch, Sela, & Yarden, 2010).

Tabela 1- Exemplos de fatores de crescimento. Fonte Witsch *et al.*, (2010)

Fatores de crescimento	Sigla
Fator de crescimento epidérmico	EGF
Fator de crescimento fibroblástico	FGF
Fator de crescimento derivado de plaquetas	PDGF
Fator de crescimento endotelial vascular	VEGF
Fator de crescimento de placenta	PGF

- Receptores de fatores de crescimento:

- HER2 (erbB2):

O HER2 é um receptor de fatores de crescimento epitelial também denominado de erbB2. Nas células cancerígenas, mais concretamente no cancro da mama, a amplificação ou expressão alterada do gene podem conduzir ao agravamento e progressão dessa patologia (Moasser, 2007).

- Proteínas transdutoras de sinal:

- c-Src :

A proteína Src é uma importante proteína da família das tirosina quinases e desempenha uma ação fundamental na regulação da transdução de sinal de diversos fatores relacionados com a proliferação celular, adesão, migração e consequente

processo de invasão dos tecidos (Parsons & Parsons, 2004). Qualquer desregulação ou alteração genética nesta família de proteínas contribui para o avanço e disseminação do cancro (Kelley *et al.*, 2010).

- Proteínas Ras:

As proteínas Ras pertencem ao grupo das GTPases e são fundamentais no controlo de diversas transduções de sinal relacionadas com a regulação da proliferação celular, diferenciação, migração e adesão, manutenção da integridade do citoesqueleto e de sobrevivência celular (Rajalingam, Schreck, Rapp, & Albert, 2007).

As mutações genéticas nas proteínas Ras foram as primeiras alterações genéticas a serem estudadas e relacionadas com a cancerização humana, devido à sua presença em muitos tipos de cancros. Como consequência dessa desregulação de funções, a célula perde o controlo das vias de transdução de sinal reguladas pelas proteínas Ras, promovendo o desenvolvimento do tumor (Fernández-Medarde & Santos, 2011).

- Proteínas reguladoras de transcrição celular:

- c-Myc :

O c-Myc apresenta a capacidade de regular genes que são fundamentais nas transcrições celulares responsáveis por codificar proteínas que estimulam a proliferação, o crescimento, a transformação e o processo de apoptose celular (Miller, Thomas, Islam, Muench, & Sedoris, 2012). Nas células cancerígenas, é bastante comum encontrar uma expressão aumentada de c-Myc e consequente modificação da sua função de regulação celular. A alteração genética do c-Myc é justificada através de processos de amplificação genética, translocações cromossomais e aumento da sua expressão (Lin *et al.*, 2012).

2.3.1.2. A inativação de um gene supressor de tumor

Os genes supressores de tumor têm como principal função a regulação do crescimento celular e exercem a sua ação com base na inibição deste processo.

As mutações ao nível dos supressores de tumor podem acontecer em genes localizados na superfície celular, em proteínas que regulam a transdução de sinal e em proteínas que regulam a transcrição nuclear do ciclo celular (Sherr, 2004).

- Receptores de superfície celular:

- TGF- β :

A TGF- β é um importante receptor dos fatores de crescimento celular. Este receptor desempenha uma função importante na transcrição genética que conduz à inibição do crescimento celular. Quando acontecem mutações que não permitem a ativação do TGF- β pode acontecer a progressão tumoral (Katsuno, Lamouille, & Derynck, 2013).

- Caderina-E:

A caderina-E é uma importante molécula de adesão, dependente de cálcio, que permite fazer a junção entre as células epiteliais. A modificação genética leva à alteração da sua função viabilizando a evasão do cancro para outros tecidos, ou seja, facilita o processo de metastização (Roy & Berx, 2008).

- Reguladores da transdução do sinal:

- Gene APC:

O gene APC apresenta como função controlar o ciclo celular, a migração das células e a sua adesão. Ainda assim, para desempenhar a função é importante a interação com a β -catenina, promovendo a sua degradação. Deste modo, impede que os genes que induzem a divisão celular sejam ativados e aconteça um crescimento celular desmedido. Por isso, a ausência do gene APC pode resultar na progressão do tumor (Markowitz & Bertagnolli, 2010).

- Reguladores da transcrição nuclear e do ciclo celular:

- Proteína Rb:

A proteína Rb é fundamental no controlo do ciclo celular, pois permite a paragem do ciclo na fase G1 antes de entrar na fase S. Isto é conseguido através da repressão do fator de transcrição dos genes que codificam para proteínas que atuam na fase S e que permitem o avanço da divisão celular. Assim, se existirem mutações na proteína Rb, as células cancerígenas não são impedidas de continuar a proliferar (Giacinti & Giordano, 2006).

- Gene p53:

O gene p53 é um gene bastante importante no que respeita à reparação das células que apresentem alterações no ADN. Nas células normais, a ativação do gene p53 e a sua ligação ao ADN permite a transcrição de três genes fundamentais (Lain & Lane, 2005). Primeiramente, o gene p21 (CDK1), realiza um bloqueio da divisão celular na fase G1 para que a proteína reparadora de ADN, a GADD45, execute a sua função e repare o ADN celular (Tamura *et al.*, 2012). Caso este processo não seja bem conseguido, o gene p53 facilita a transcrição genética da proteína Bax, um importante indutor de apoptose celular, que será responsável pela destruição da célula em questão (Chipuk *et al.*, 2004).

Segundo os investigadores, é possível verificar que as mutações no gene p53 são bastante frequentes em muitos tipos de cancro. E nesta situação poderá não existir a vigilância do guardião do genoma (Muller & Vousden, 2014).

- Genes BRCA-1 e BRCA-2:

A função dos genes supressores tumorais BRCA-1 e BRCA-2, despertam na comunidade científica alguma incerteza na forma como atuam na regulação do processo de transcrição e reparação do ADN. Contudo, alguns estudos demonstram que indivíduos que desenvolvam mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2, apresentam uma predisposição para o desenvolvimento do cancro da mama e do cancro do ovário, visto que a capacidade de reparar ADN celular das células anormais fica condicionada (Yoshida & Miki, 2004).

2.3.1.3. Apoptose

A apoptose celular é um processo caracterizado pela morte programada das células do organismo humano. Ao contrário do que acontece com a necrose, as células que sofrem apoptose são reconhecidas pelas células fagocitárias e conseqüentemente destruídas. É um processo fundamental na manutenção do desenvolvimento do organismo humano, pois permite eliminar as células que apresentam mutações e que se encontram alteradas (Grivicich, Regner, & Rocha, 2007).

O processo de apoptose consiste numa seqüência de processos desde a fragmentação do ADN, à degradação das proteínas do citoesqueleto e das proteínas nucleares, à ligação cruzada de proteínas, à formação dos corpos apoptóticos, à síntese de ligandos que interagem com os receptores das células fagocitárias e à destruição das células defeituosas (Figura 6) (Elmore, 2007).

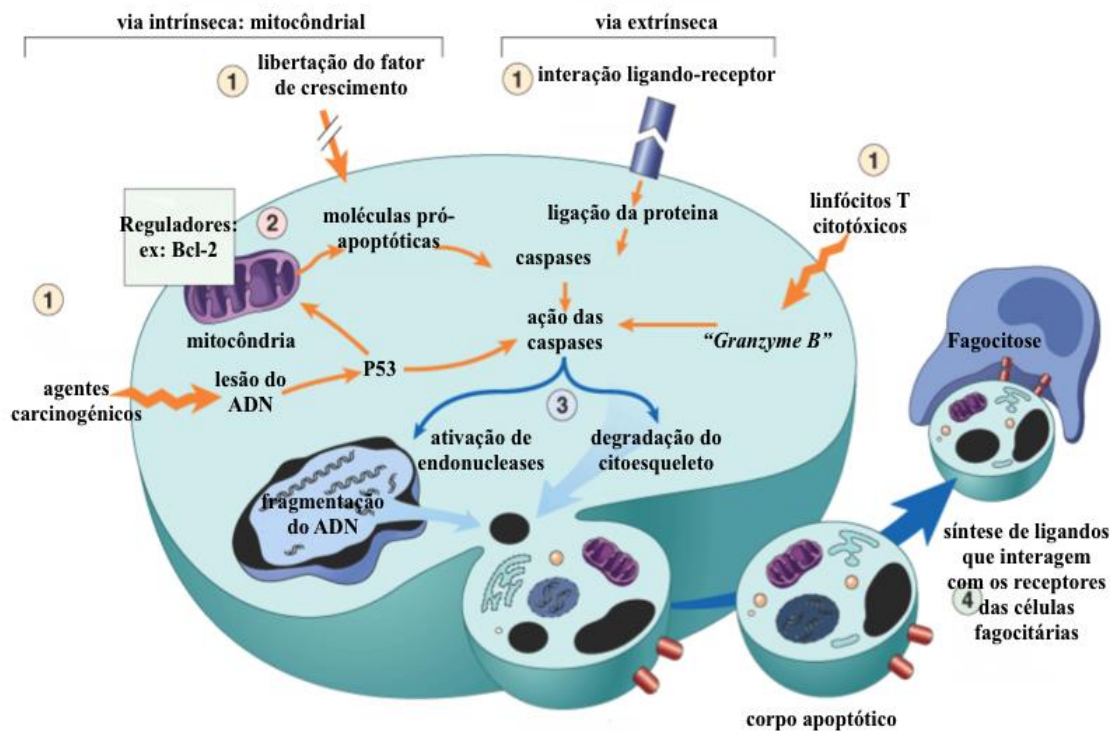


Figura 6- Mecanismo de apoptose celular. Adaptado de Kumar, Abbas, & Fausto, (2005)

Os genes que estão envolvidos na regulação da apoptose apresentam duas ações distintas, a de estimular o processo de autodestruição, como o Bax e o Bad, enquanto que existem genes que apresentam a ação contrária, ou seja, que impedem a apoptose, tais como o Bcl2 e Bcl-XL. (Croce, 2008; Pawlowski & Kraft, 2000)

As células cancerígenas são as únicas células com a capacidade de escaparem ao processo de apoptose e continuarem o ciclo de divisão celular e conseqüente progressão da patologia (Seliger, 2005).

2.3.2. Promoção do cancro

O normal funcionamento do processo de replicação do ADN ao longo do ciclo celular, é por si só um fator que, de algum modo, também pode contribuir para o aparecimento de erros nos genes. Igualmente, estas modificações no ADN podem levar à transformação maligna da célula, caso não sejam reparadas pelos processos anteriormente referidos (Moasser, 2011).

A segunda fase do processo de cancerização corresponde à fase da promoção do crescimento e proliferação celular (Franks & Knowles, 2005).

A ação dos agentes carcinogénicos é fundamental no estímulo inicial que permite o aparecimento das mutações genéticas nas células alteradas. No entanto, o responsável pela continuação do aumento da proliferação celular pode ser, por um lado, o resultado que essas mutações genéticas provocaram nos fatores responsáveis pela expressão dos genes, ou por outro, o resultado da continuação da exposição aos agentes carcinogénicos (Devi, 1989).

2.3.3. Progressão do cancro

A fase da progressão é fundamental na definição das células alteradas como células tumorais. Para que a aquisição da malignidade ocorra é necessário que as células apresentem heterogeneidade e a capacidade de invadir outros tecidos, ou seja, a capacidade de metastizar (Marusyk & Polyak, 2011).

Alguns autores sugerem a esquematização do processo de invasão e metastização em sete etapas fundamentais: a invasão local, a intravasão, a capacidade de sobrevivência na corrente sanguínea, a deslocação até um órgão distante, a extravasão, a formação de micrometástases e a colonização das metástases (Figura 7) (Valastyan & Weinberg, 2011).

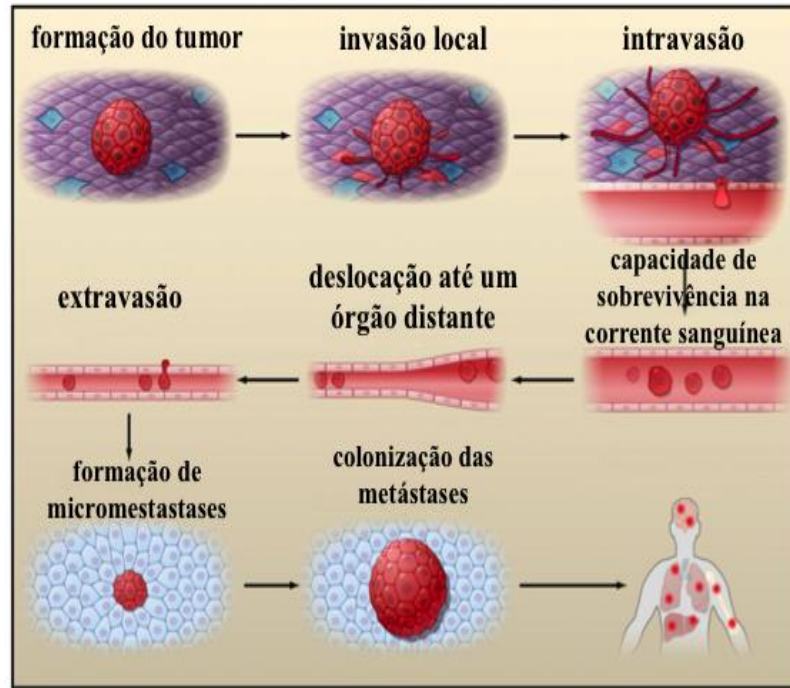


Figura 7- Processo de metastização. Adaptado de Valastyan & Weinberg, (2011)

No entanto, para que a disseminação do cancro e colonização da metástase seja bem sucedida é necessário que ocorra o processo de *homing* e de angiogénese por parte das células cancerígenas. O *homing* corresponde ao processo que permite a progressão das células cancerígenas pelo organismo, envolvendo a invasão da matriz extracelular e dos vasos sanguíneos, e consequente fixação no órgão alvo (Mishra, Shiozawa, Pienta, & Taichman, 2011). Enquanto que a angiogénese é um processo fisiológico bastante complexo característico das células cancerígenas. Este consiste na expansão de uma nova rede vascular a partir da ramificação de vasos sanguíneos preexistentes no organismo humano (Ichihara, Kiura, & Tanimoto, 2011; Oklu, Walker, Wicky, & Hesketh, 2010) O processo é fundamental na progressão do tumor, pois providencia os promotores necessários para o crescimento da massa tumoral e da disseminação das metástases, tais como o oxigénio e os nutrientes (Bridges & Harris, 2011). Contudo, para o normal desenvolvimento do processo de angiogénese é necessário que as células cancerígenas produzam fatores pró-oncogénicos, como o VEGF e o PDGF. Estes fatores vão ser responsáveis pela ativação das células endoteliais, conduzindo à formação dos novos vasos sanguíneos (Gavalas *et al.*, 2013).

3. Caracterização dos contraceptivos orais

Os contraceptivos orais são um método contraceptivo que visa mimetizar as hormonas fisiológicas produzidas pelas gónadas femininas, com o objetivo de impedir a ovulação e evitar a concepção (Rang *et al.*, 2012).

A capacidade de regular a fertilidade feminina através do uso dos contraceptivos orais é fundamental do ponto de vista da medicina preventiva, uma vez que permite gerir o planeamento familiar (Sitruk-Ware *et al.*, 2013).

Em contexto histórico, foi em 1961, nos Estados Unidos da América, que a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o primeiro medicamento contraceptivo, a pílula contraceptiva combinada (Evans & Sutton, 2015). A *Enovid*[®], nome comercial atribuído pela *Searle Company*, era constituída essencialmente por 5 mg de *norethynodrel* e 75 µg mestranol (Dhont, 2010).

Inicialmente, devido às elevadas dosagens de estrogénio e de progesterona que as pílulas contraceptivas apresentavam, surgiram diversos relatos de efeitos adversos, alguns potencialmente fatais, nas mulheres que as tomavam regularmente. Perante o sucedido, a Indústria Farmacêutica tem vindo a apostar no estudo e no desenvolvimento de novas preparações. O objectivo deste estudo consiste na pesquisa de novos componentes com maior biodisponibilidade, menores efeitos adversos e na procura da dose mínima efetiva de estrogénio e progesterona (Figura 8) (IARC, 2012).

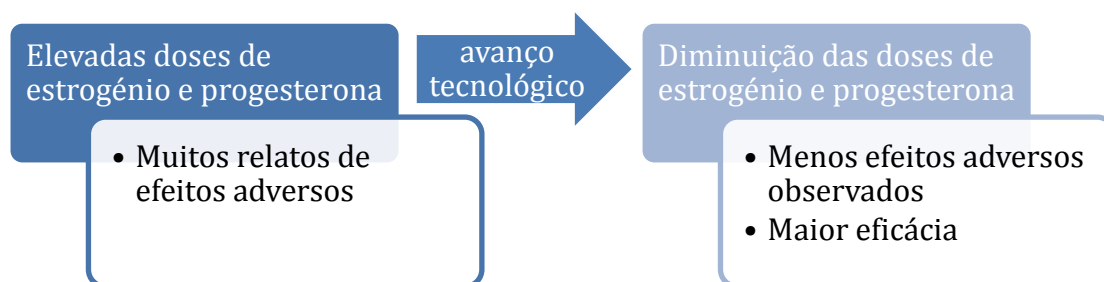


Figura 8- O avanço tecnológico tem permitido a redução das doses dos princípios ativos e consequente redução dos efeitos adversos. Fonte IARC, (2012)

Com base em dados recentes, é possível verificar que, por uma lado, a dose mais elevada de estrogénio existente nos contraceptivos orais, particularmente o etinilestradiol, sofreu uma diminuição bastante considerável de 150 µg para 50 µg

(Shoupe & Mishell Jr, 2006). Por outro, novos progestagénios têm sido desenvolvidos no sentido de melhorar alguns efeitos adversos e de melhorar a compatibilidade com os estrogénios (Sitruk-Ware & Nath, 2013).

Atualmente, os contraceptivos orais são um dos métodos mais utilizados pelas mulheres em todo o Mundo (Szarewski *et al.*, 2010).

Em Portugal, consoante os dados obtidos no 4º Inquérito Nacional de Saúde realizado no ano de 2009, cerca de 85,4% das mulheres em idade fértil utilizam métodos contraceptivos, das quais 65,9% utilizam a pílula como método contraceptivo (Tabela 2) (Pacheco *et al.*, 2011).

Tabela 2- Comparação da utilização dos métodos contraceptivos em Portugal entre o ano de 1997 e o período de 2005-2006. Fonte Pacheco *et al.*, (2011)

Método	Ano	1997 (%)	2005-2006 (%)
Pílula		62,3	65,9
Preservativo		14,6	13,4
DIU		9,7	8,8

3.1. Classificação dos contraceptivos orais

A contraceção oral pode ser dividida em dois grupos: a contraceção hormonal combinada, composta por estrogénio e progesterona, e a contraceção progestativa (Pacheco *et al.*, 2011).

As pílulas hormonais combinadas são as mais utilizadas e as mais eficazes na prevenção da gravidez (Strobl, 1997). Existem no mercado em combinações monofásicas e multifásicas. As monofásicas são formadas por *blisters* de 28 comprimidos, dos quais 7 são placebo. Os 21 comprimidos com ação terapêutica apresentam doses reduzidas de estrogénio (entre 0,02 mg e 0,15 mg) e de progesterona. As multifásicas são constituídas por comprimidos com doses fixas de estrogénio e variáveis de progesterona ao longo do ciclo (Prontuário terapêutico online, 2015).

3.2. Composição química dos contraceptivos orais

A composição química utilizada pela Indústria Farmacêutica nas preparações dos contraceptivos orais tem evoluído ao longo do tempo (Wright & Johnson, 2008). Inicialmente os derivados do estrogénio utilizados eram o etinilestradiol e o mestranol. Contudo, verificou-se que a metabolização hepática do mestranol formava quantidades reduzidas de etinilestradiol. Deste modo, a utilização de mestranol nas preparações de contraceptivos orais envolvia o uso de grandes doses para se alcançar o resultado pretendido, o que resultava também num aumento significativo de efeitos adversos (Trémollières, 2012).

Atualmente, as novas formulações dos contraceptivos orais são constituídas essencialmente por derivados de estrogénios, como o estradiol e o etinilestradiol (Pacheco *et al.*, 2011). Quanto aos compostos de progesterona utilizados nas preparações, existem dois grandes grupos sintéticos: os derivados da 17 α -hidroxiprogesterona, a dihidroprogesterona e a medroxiprogesterona, e os derivados da 19-nortestosterona, o desogestrel, gestodeno, levonorgestrel, linestrenol e o nomegestrol (Tabela 3) (Prontuário terapêutico online, 2015).

Em meados do ano de 2000, resultante do estudo desenvolvido pela Indústria Farmacêutica, comprovou-se que um derivado da espirolactona, a drospirenona, também era eficaz como contraceptivo oral, podendo ser utilizado isoladamente como progestativo ou associada ao estrogénio (Su, Lian, & Ge, 2012; Wu *et al.*, 2013).

Tabela 3- Composição dos contraceptivos orais. Fonte Prontuário terapêutico online, (2015)

Estrogénio	Progesterona		
	Derivados da 17 α -hidroxiprogesterona	Derivados da 19-nortestosterona	Derivados da 17 α -espirolactona
estradiol etinilestradiol mestranol	dihidroprogesterona medroxiprogesterona	desogestrel gestodeno levonorgestrel linestrenol nomegestrol	Drospirenona

3.3. Mecanismo de ação dos contraceptivos orais

O mecanismo de ação dos contraceptivos orais visa o controlo hormonal do sistema reprodutor feminino, através da inibição das hormonas estimuladoras de folículos (FSH) e das hormonas luteinizantes (LH) (Figura 9) (Strobl, 1997).

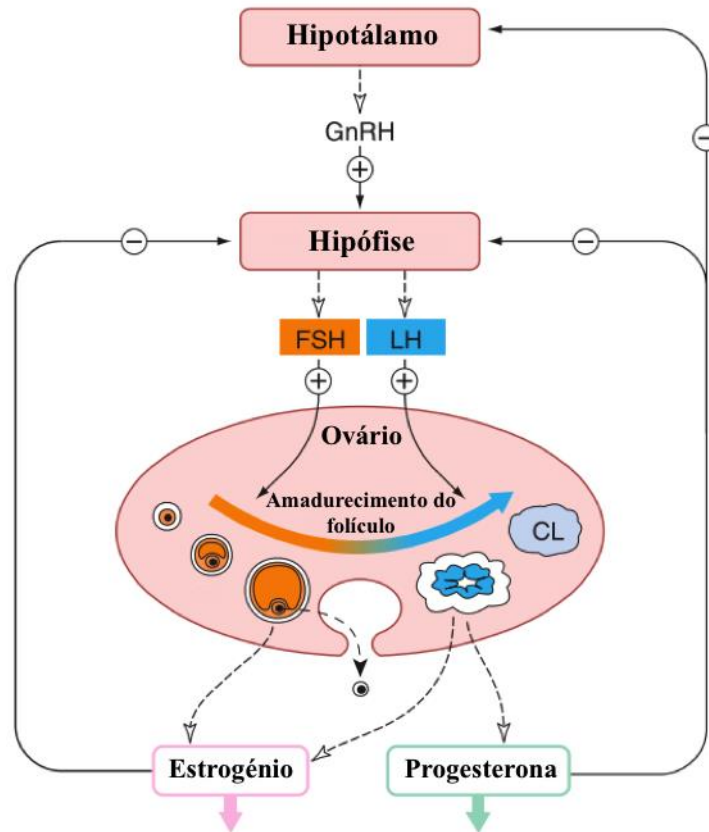


Figura 9- Controlo do sistema reprodutor hormonal feminino. Adaptado de Rang *et al.*, (2012)

3.3.1. Mecanismo de ação do estrogénio e da progesterona

A presença de estrogénio exógeno em grandes quantidades provoca a diminuição da secreção da hormona FSH produzida pela hipófise. Consequentemente, a maturação dos folículos fica condicionada, a secreção de estrogénio diminuída e a ovulação controlada (Molina, 2013).

A progesterona exógena utilizada nas preparações dos contraceptivos orais apresenta dois mecanismos de ação: atua na hipófise reduzindo a secreção de FSH e LH, levando à inibição da formação do corpo lúteo, um importante produtor de

estrogénio e progesterona (Levin & Hammes, 2011). E atua também ao nível da viscosidade do muco cervical, dificultando a permeabilização dos espermatozoides (Rang *et al.*, 2012).

3.4. Efeitos adversos relacionados com o uso dos contraceptivos orais

Existem vários efeitos adversos relacionados com o uso de contraceptivos orais, destacando-se como mais graves as doenças cardiovasculares, como o tromboembolismo venoso e arterial (enfarte do miocárdio e o acidente vascular cerebral) e diversos tipos de cancro (Brynhildsen, 2014; Pacheco *et al.*, 2011).

3.4.1. Efeitos carcinogénicos

Apesar dos riscos cardiovasculares representarem uma grande preocupação, a comunidade científica dedicou-se também ao estudo da relação entre o uso de contraceptivos orais e o desenvolvimento de diversos tipos de cancro.

Em 1999 nas monografias da IARC, a OMS classificou os contraceptivos orais como “carcinogénicos para os humanos” (Carcinogenicity of combined hormonal contraceptives and combined menopausal treatment, 2005). Nessa data, a OMS já apresentava provas suficientes para relacionar o uso de contraceptivos orais com o cancro da mama e o cancro do colo do útero (List of classifications by cancer site, 2015).

3.4.1.1. Cancro da mama

Apesar da OMS garantir o efeito carcinogénico dos contraceptivos orais no cancro da mama, nos últimos anos, vários estudos visam esclarecer esse assunto. E os estudos são perentórios, sendo possível identificar um aumento significativo do risco em mulheres que usam a terapêutica, comparativamente a mulheres que nunca a realizaram (Hilakivi-Clarke, Assis, & Warri, 2013).

Como exemplo, estão representados em anexo na tabela A alguns estudos que comprovam o aumento do risco de desenvolver cancro da mama nas mulheres que utilizam os contraceptivos orais.

O primeiro estudo, um caso-controlo realizado nos Estados Unidos da América entre 1990 e 2009, teve como objectivo avaliar o risco de desenvolvimento de cancro da mama em consumidoras de contraceptivos orais, num universo de 23054 mulheres. Dentro da amostra verificou-se que 1102 mulheres desenvolveram a patologia em estudo. A partir do resultado obtido, os autores chegaram à conclusão que as mulheres que usavam os contraceptivos orais apresentavam um risco aumentado de desenvolver cancro da mama, OR=1.5 e IC=1.3-1.9, comparativamente às mulheres que nunca utilizaram a medicação (Beaber *et al.*, 2014).

O segundo, um estudo coorte realizado na Islândia entre 1979 e 2006 com uma amostra de 16928 mulheres, teve como objetivo a avaliação do risco de desenvolver cancro da mama provocado pelo uso de contraceptivos orais combinados em mulheres com idades superiores aos 48 anos. Como foi demonstrado, os autores observaram um aumento bastante elevado do risco de desenvolver a patologia, OR=2.61 e IC=2.00-3.41 (Thorbjarnardottir, Olafsdottir, Valdimarsdottir, Olafsson, & Tryggvadottir, 2014).

O terceiro estudo evidencia a particularidade de uma estatística relativamente mais baixa, comparativamente aos exemplos anteriores. Estamos perante uma meta-análise de 44 estudos sobre contraceptivos orais e o cancro da mama, realizados entre os anos de 2000 e 2013. O valor obtido de OR=1.08 e IC=1.00-1.17, demonstra um aumento muito ligeiro, mas significativo do risco de cancro de mama nas utilizadoras dos contraceptivos orais (Gierisch *et al.*, 2013).

Por último, um estudo caso-controlo realizado pelo *Surveillance Study* entre 1993 e 2007, com a participação de 2618 mulheres. Este estudo também comprovou o aumento do risco de desenvolver cancro da mama nas mulheres que utilizam os contraceptivos orais. No entanto, notou ainda a particularidade de que quem utilizou a medicação por períodos de tempo superiores a um ano, apresentava um risco maior de desenvolver a patologia, face a quem a utilizava há menos de um ano, com OR=1.5 e IC=1.2-1.8 (Rosenberg, Zhang, Coogan, Strom, & Palmer, 2008).

3.4.1.2. Cancro do colo do útero

O cancro do colo do útero é uma patologia intimamente relacionada com o HPV (Vírus do Papiloma Humano), transmissível sexualmente. As mulheres que sejam portadoras do vírus, caso utilizem os contraceptivos orais estão a potenciar o

desenvolvimento de cancro do colo do útero através do estímulo da infeção provocada pelo vírus (Bosch, Qiao, & Castellsagué, 2006).

Apesar do HPV ser um dos principais agentes causadores deste tipo de cancro, a análise de vários estudos conduziu a OMS a não descartar a importância da ação dos constituintes dos contraceptivos orais, o estrogénio e a progesterona, como agentes importantes na causa da referida patologia (IARC, 2012).

Como se pode verificar na tabela B que se encontra nos anexos, vários estudos confirmam a associação dos contraceptivos orais ao cancro do colo do útero.

No primeiro estudo, uma meta-análise divulgada no ano de 2007, podemos constatar que as consumidoras de contraceptivos orais há mais de 5 anos apresentam um aumento do risco de desenvolver cancro do colo do útero, $OR=1.90$ e $IC=1.69-2.13$. Este estudo teve por base uma amostra composta por 52082 mulheres, verificando-se o desenvolvimento da patologia em 16573 casos (Appleby *et al.*, 2007).

O segundo estudo coorte, fundamentado numa standardização de uma base de dados da *Royal College of General Practitioners*, entre os anos 1968 e 2004, consistiu na avaliação de 47173 mulheres, em que 23377 eram consumidoras de contraceptivos orais, enquanto que 23796 nunca fizeram medicação. Quanto aos valores obtidos, verificou-se que as mulheres que tomaram contraceptivos orais apresentaram um risco aumentado de desenvolver cancro do colo do útero, $OR=1.33$ e $IC=0.92-1.94$, comparativamente às que nunca usaram a terapêutica (Hannaford *et al.*, 2007).

O último estudo apresentado na tabela, um estudo coorte que decorreu entre 1968 e 2004 no Reino Unido, com uma amostra de 17032 mulheres com idades compreendidas entre os 25 e os 39 anos, também associou o uso de contraceptivos orais ao risco de desenvolvimento de cancro do colo do útero. O resultado obtido apresentou um valor bastante elevado, $OR=6.1$ e $IC=2.5-17.9$, correlacionado com o uso prolongamento da terapêutica (Vessey & Painter, 2006).

3.4.1.3. Cancro do fígado

Apesar de o cancro do fígado não ser uma patologia referenciada pela OMS como resultado da exposição aos contraceptivos orais, vários estudos desenvolvidos ao longo dos anos têm demonstrado resultados interessantes quanto ao desenvolvimento de cancro.

Na tabela C que se encontra nos anexos, encontramos estudos que demonstram a associação entre o uso de contraceptivos orais e o aumento do risco de desenvolver cancro do fígado.

O primeiro estudo apresentado foi realizado em Xangai (China) e decorreu entre 1989 e 2000. Um estudo coorte composto por uma amostra de 267400 mulheres nascidas entre 1925 e 1958. Os resultados demonstraram que o uso de contraceptivos orais não representaram um aumento do risco de desenvolver cancro do fígado, uma vez que se obteve um $OR= 0.82$ e $IC=0.60-1.13$, nas mulheres que usaram a medicação (Rosenblatt *et al.*, 2009).

No segundo estudo, desenvolveu-se uma meta-análise que consistiu também na avaliação do risco de desenvolver cancro do fígado causado pelo uso de contraceptivos orais, a contar com a participação de 5962 mulheres. Os autores constataram que o uso da medicação aumentou o risco de cancro do fígado, $OR=1.57$ e $IC=0.96-2.54$. Contudo, devido à significância de 0.07 verificada no estudo, tiveram de considerá-lo inconclusivo (Maheshwari, Sarraj, Kramer, & El-Serag, 2007).

Quanto aos dois estudos seguintes, confirmaram um aumento bastante significativo no risco de desenvolver cancro do fígado aquando da toma de contraceptivos orais.

O terceiro estudo, um caso-controlo realizado num universo de 117 mulheres, demonstrou um risco aumentado, $OR=2.8$ e $IC=0.8-9.4$, nas mulheres que realizavam a medicação, comparativamente às que nunca a realizaram. (Scalori, Tavani, Gallus, Vecchia, & Colombo, 2002).

Por fim, o último estudo também um caso-controlo realizado numa amostra de 383 mulheres, desenvolvido na Alemanha entre 1990 e 1997, demonstrou a mesma conclusão anterior, com um aumento do risco de desenvolver cancro do fígado de $OR=1.96$ e $IC= 0.85-4.57$ (Heinemann *et al.*, 1998).

3.5. Efeito protetor associado ao uso de contraceptivos orais

Com o avanço da tecnologia, os estudos desenvolvidos têm relacionado o uso de contraceptivos orais com o efeito protetor em diversos tipos de cancro (IARC, 2012). No entanto, a OMS apenas considera o efeito de proteção conferido pelos contraceptivos orais ao ovário e ao endométrio (List of classifications by cancer site, 2015).

3.5.1. Cancro do ovário

Como podemos observar na tabela D localizada nos anexos, os estudos representados confirmam a classificação atribuída pela OMS em relação ao efeito protetor que os contraceptivos orais apresentam no ovário.

No primeiro caso estamos perante uma meta-análise que teve como base 9 estudos publicados. Os resultados obtidos levaram os autores a considerar o efeito protetor da terapêutica, visto que se obteve uma diminuição do risco do desenvolvimento desta patologia, $OR=0.58$ e $IC=0.35-0.94$, nas utilizadoras da medicação (Zhong, Cheng, Xu, & Wang, 2015).

O segundo estudo, também uma meta-análise de 55 estudos, envolvendo o período de tempo entre o ano 1990 e 2012, levou os investigadores a considerarem o efeito protetor conferido pelos contraceptivos orais ao ovário. Isto porque os valores $OR=0.73$ e $IC=0.66-0.81$, foram representativos de uma diminuição do risco de desenvolver a patologia (Havrilesky *et al.*, 2013).

No terceiro estudo, um estudo coorte realizado na Europa entre os anos de 1992 e 2000, os autores continuam a demonstrar o mesmo efeito protetor dos contraceptivos orais no ovário. Mais concretamente, para as mulheres que fazem a medicação há mais de 10 anos, $OR=0.55$ e $IC=0.41-0.75$. Este estudo contou com a participação de 327396 mulheres, sendo que apenas 878 mulheres desenvolveram cancro do ovário (Tsilidis *et al.*, 2011).

Por último, um estudo coorte realizado no Reino Unido entre 1968 e 2007 com a participação de 46112 mulheres. Neste estudo, também o efeito protetor dos contraceptivos orais no ovário se fez verificar, $OR=0.88$ e $IC=0.82-0.93$ (Hannaford *et al.*, 2010).

3.5.2. Cancro do endométrio

O cancro do endométrio foi um dos tipos de cancro referenciados pela OMS em que o uso dos contraceptivos orais confere um efeito protetor no desenvolvimento da patologia (List of classifications by cancer site, 2015).

Mesmo assim, no seguimento do que foi verificado em relação ao cancro do ovário, os investigadores continuam a tentar esclarecer esta associação com a realização de mais estudos.

Ao analisarmos a tabela E que se encontra nos anexos, verificamos a validação

da classificação atribuída pela OMS aos contraceptivos orais através dos resultados dos estudos apresentados.

O primeiro estudo representado na tabela, consiste numa meta-análise de 36 estudos desenvolvida no Reino Unido, com o objectivo de avaliar se a terapêutica apresenta algum efeito no risco de desenvolver cancro do endométrio. O estudo contou com a participação de 143019 mulheres, dos quais 27276 mulheres desenvolveram cancro do endométrio. O resultado obtido, $OR=0.76$ e $IC=0.73-0.78$, permitiu aos investigadores concluir a existência de um efeito protetor sobre o desenvolvimento da patologia. Isto, tendo em conta as mulheres que fizeram a medicação por longos períodos de tempo. (Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer, 2015)

O segundo estudo, um estudo coorte também desenvolvido no Reino Unido com início em 1968 e final a 2010, verificou o mesmo efeito protetor dos contraceptivos orais no endométrio. O estudo consistiu na avaliação de uma amostra de 17032 mulheres com idades compreendidas entre os 25 e os 39 anos. O resultado alcançado, $OR=0.5$ e $IC=0.3-0.7$, foi representativo de uma diminuição de risco de desenvolver a patologia (Vessey & Yeates, 2013).

Quanto ao terceiro estudo, os autores desenvolveram uma meta-análise que envolveu todos os estudos coorte e caso-controlo até à data de Dezembro de 2009. O resultado obtido não dista dos resultados dos estudos anteriormente apresentados. Desta forma, $OR=0.58$ e $IC=0.42-0.79$, demonstram o efeito protetor e consequente diminuição do risco de desenvolver cancro do endométrio (Mueck, Seeger, & Rabe, 2010).

Por último, o quarto estudo apresentado diz respeito a um estudo coorte realizado no Reino Unido entre 1968 e 2007. A amostra do estudo foi constituída por 46112 mulheres, sendo que em 1747 mulheres verificou-se o aparecimento de cancro do endométrio. De acordo com os resultados obtidos, $OR= 0.43$ e $IC=0.21-0.88$, os investigadores também concluíram sobre a existência de um efeito protetor conferido ao endométrio nas utilizadoras dos contraceptivos orais (Hannaforde *et al.*, 2010).

3.5.3. Cancro do cólon e do reto

O cancro do cólon e do reto apesar de não serem considerados pela OMS um dos

cancros em que os contraceptivos orais conferem um efeito de proteção, a comunidade científica tem ao longo dos tempos, através de vários estudos, demonstrado a existência desse mesmo efeito protetor.

Com base na tabela F que se encontra nos anexos, verificamos alguns exemplos desses estudos que evidenciam o efeito protetor aquando do uso dos contraceptivos orais.

O primeiro estudo foi publicado em 2014, na Suécia, e consistiu na avaliação do efeito dos contraceptivos orais no desenvolvimento do cancro do cólon e do reto, através de um estudo coorte. A amostra do estudo incluiu 17035 mulheres, em que foram diagnosticados 304 casos de cancro do cólon e reto. Dos resultados obtidos pelos investigadores, $OR=0.56$ e $IC= 0.44-0.71$, são representativos da redução do risco de desenvolver cancro do cólon e do reto. Contudo, numa análise realizada posteriormente, chegaram à conclusão que o resultado obtido anteriormente não era significativo, pelo que não se podia afirmar com certeza o efeito protetor da terapêutica no cólon e reto (Brandstedt *et al.*, 2014).

O segundo estudo, uma revisão sistemática de 11 estudos realizada entre 1990 e 2012, apresentou também uma redução do risco de desenvolver cancro do cólon e do reto aquando da toma dos contraceptivos orais. Esta conclusão foi retirada pelos autores após a análise do resultado, $OR=0.86$ e $IC=0.79-0.95$ (Gierisch *et al.*, 2013).

Quanto ao terceiro estudo, a conclusão mantêm-se a mesma. Ou seja, o valor obtido do estudo coorte em que foram incluídas 337802 mulheres foi de $OR=0.84$ e $IC=0.74-0.95$, permitindo assim aos investigadores concluir sobre o efeito protetor da terapêutica no cólon e reto. No entanto, com a particularidade de garantirem um efeito mais protetor em mulheres em pós-menopausa (Tsilidis *et al.*, 2010).

Por último, a meta-análise de 23 estudos datados até ao ano de 2008. Neste estudo, o risco observado registou um valor de $OR=0.81$ e $IC=0.72-0.92$ que se encontra no registo dos estudos anteriores, mantendo a associação dos contraceptivos orais com o efeito protetor no cólon e reto (Bosetti, Bravi, Negri, & Vecchia, 2009).

3.5.4. Cancro do pulmão

O cancro do pulmão é outro caso de tipos de cancro que desperta o interesse da comunidade científica, uma vez que existe alguma controvérsia em vários estudos sobre o efeito protetor conferido pelos contraceptivos orais a esta patologia.

Ao observar a tabela G dos anexos, é possível constatar alguma dessa controvérsia relativa ao efeito dos contraceptivos orais no pulmão.

O primeiro estudo, uma meta-análise de 14 estudos apresentada no ano de 2014, garante resultados de $OR=0.91$ e $IC=0.81-1.03$ quando se pretende avaliar o efeito da terapêutica relativamente ao cancro do pulmão. Isto significa que existiu um ligeiro efeito protetor no desenvolvimento da patologia, mas que os autores consideram não ser suficiente para generalizar e garantir o efeito protetor (Wu, Yin, Guan, Ren, & Zhou, 2014).

No segundo estudo, também ele uma meta-análise, publicada no ano de 2013, os investigadores relataram um efeito mais concreto do ponto de vista da proteção conferida pelos contraceptivos orais ao desenvolvimento do cancro do pulmão. O valor de $OR=0.81$ e $IC=0.68-0.97$ advêm da análise de 6 estudos com uma amostra de 4570 mulheres (Pesatori *et al.*, 2013).

O terceiro estudo foi realizado no Reino Unido e decorreu entre 1968 e 2004. Neste estudo coorte que contou com a participação de 47173 mulheres, os autores relatam o aparecimento de 23377 casos de cancro do pulmão. Isto permitiu concluir que as mulheres que utilizavam os contraceptivos orais apresentavam um risco de $OR=1.05$ e $IC=0.82-1.35$, ou seja, não se verificou uma variação significativa no aumento do risco de desenvolver cancro do pulmão (Hannaford *et al.*, 2007).

O último estudo foi realizado na Alemanha, decorreu entre 1990 e 1996, e relatou um risco de desenvolver cancro do pulmão na ordem dos $OR=0.69$ e $IC=0.51-0.92$. Este caso-controlo, que contou com a participação de 1733 mulheres, demonstrou que o uso dos contraceptivos orais pode ser considerado efetivo na redução do risco do cancro do pulmão (Kreuzer, Gerken, Heinrich, Kreienbrock, & Wichmann, 2003)

4. Ação carcinogénica dos contraceptivos orais no cancro da mama

4.1. Cancro da mama

O cancro da mama é uma patologia que se caracteriza pela formação de um tumor maligno nas células do tecido mamário. A sua prevalência é verificada no sexo feminino, embora também possa ser diagnosticado em menor número no sexo masculino (American Cancer Society, 2015).

Em termos de anatomia da mama feminina, este órgão apresenta três estruturas fundamentais: os lóbulos mamários, onde se encontram as glândulas mamárias responsáveis pela produção de leite; os ductos mamários, que consistem em canais que ligam as glândulas mamárias e que conduzem o leite até ao mamilo; e o estroma, constituído por todo o tecido adiposo, sistema linfático e vascular que garantem o suporte e o normal funcionamento da mama (Bernardes, 2011; Hamdi, Wuringer, Schlenz, & Kuzbari, 2005).

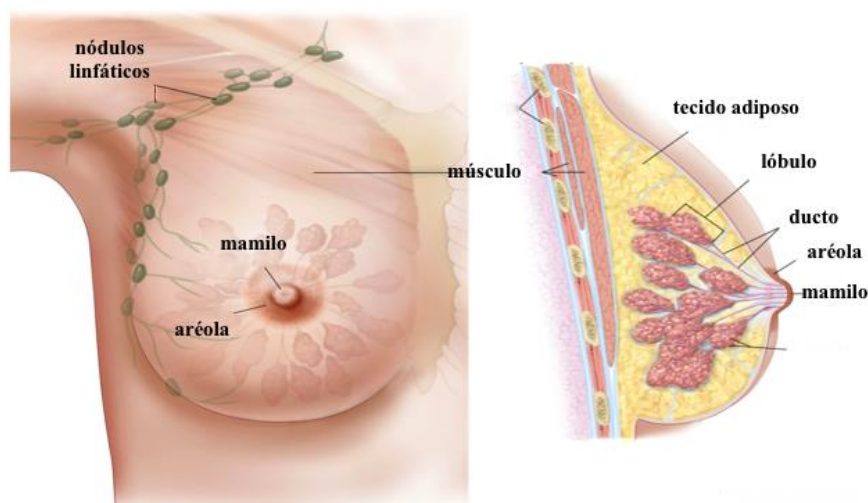


Figura 10- Anatomia da mama feminina. Adaptado de National Cancer Institute, (2015)

Na maior parte dos casos, a origem principal do cancro da mama está relacionada com a formação de células cancerígenas nos ductos mamários. No entanto, em menores proporções, outras estruturas mamárias podem dar suporte ao desenvolvimento da patologia, como é o caso dos lóbulos mamários (Malhotra, Zhao, Band, & Band, 2010).

4.2. Classificação do cancro da mama

Ao longo das últimas décadas, o sistema de classificação do cancro da mama tem evoluído consideravelmente. No passado, a classificação dos subtipos assentava unicamente nas aparências histológicas do tumor. No entanto, com o avançar da tecnologia, vários estudos têm permitido à comunidade científica o progresso nesta área e uma melhor compreensão do cancro da mama. Uma vez que existia alguma subjetividade na avaliação dos subtipos com as classificações anteriores, uma nova forma de classificação com base nos parâmetros clinicopatológicos, como o tamanho do tumor, o grau histológico, o envolvimento de nódulos linfáticos e a presença de metástases, tem sido fundamentais na classificação dos subtipos de cancro da mama (Guiu *et al.*, 2012). Contudo, a avaliação de biomarcadores moleculares, como os receptores de estrogénio (RE), de progesterona (RP) e o receptores do fator de crescimento HER2, também denominado *erbB2*, tem permitido desmistificar a heterogeneidade da doença a nível molecular. (Eroles, Bosch, Pérez-Fidalgo, & Lluch, 2012)

Com base na tecnologia de expressão de genes microarray, os investigadores distinguiram 6 subtipos moleculares intrínsecos de cancro da mama: o Luminal A, Luminal B, HER2 positivo, *Basal-like* (triplo negativo), *Normal breast-like* e mais recentemente o *Claudin-low* (Tabela 5) (Eroles *et al.*, 2012; Prat & Perou, 2010; Rivenbark, Connor, & Coleman, 2013; Yersal & Barutca, 2014).

- Luminal A:

O cancro da mama Luminal A é o subtipo molecular mais frequente com uma ocorrência entre 50 e 60% (Tabela 4). Quanto à sua caracterização, apresenta um aumento da expressão dos genes que normalmente são ativados pelo fator de transcrição dos RE, apresentando uma diminuição da expressão dos genes responsáveis pela proliferação celular (Eroles *et al.*, 2012).

A nível do perfil imunohistoquímico, este subtipo de cancro define-se pelo aumento da expressão das citoquinas 8 (CK8) e 18 (CK18), e de outros marcadores como o RE, FOXA1, XBP1, Bcl2, *erb3* e *erb4*. Sendo que o GATA3, um fator de transcrição que regula as células epiteliais, predomina neste subtipo de cancro (Yersal & Barutca, 2014).

O Luminal A pode ainda ser classificado como RE positivo e/ou RP positivo, apresentando um HER2 negativo. É importante referir ainda a particularidade relacionada com a diminuição da proliferação de Ki67, um antígeno nuclear de proliferação celular (Guiu *et al.*, 2012).

Os pacientes com este subtipo de cancro apresentam um bom prognóstico em comparação com os outros subtipos de cancro de mama. Contudo, se o prognóstico se agravar e existirem metástases, o mais comum é espalharem-se para os ossos. No entanto, em menor incidência, podem atingir o fígado, o pulmão e o sistema nervoso central (Eroles *et al.*, 2012).

- Luminal B:

O cancro do subtipo Luminal B é o responsável por 10 a 20% dos casos de cancro da mama (Tabela 4). Está relacionado com uma patologia mais agressiva e apresenta um grau histológico e proliferativo mais avançado (Eroles *et al.*, 2012).

A nível do perfil imunohistoquímico, a diferença existente entre os dois subtipos de cancro Luminal é que no subtipo Luminal B existe um aumento da expressão dos genes v-MYB, GGH, LAPTMB4, NSEP1 e da ciclina E1. Também é possível identificar um aumento da expressão de fatores de transdução de sinal (Yersal & Barutca, 2014).

Os investigadores apresentam duas formas de caracterizar o Luminal B. Por um lado, pode ser definido por um RE positivo / HER2 negativo. Por outro lado, pode ser um RE positivo / HER2 positivo, em que existe uma expressão aumentada de HER2. No entanto, a contrastar com o que se verifica no subtipo Luminal A, existe um aumento da proliferação de Ki67. Este pormenor tem possibilitado o desenvolvimento de tecnologias que permitem distinguir os dois subtipos de cancro (Guiu *et al.*, 2012).

Os pacientes com este subtipo de cancro da mama apresentam um prognóstico menos favorável comparativamente ao subtipo Luminal A. E em caso de existência de metástases, apesar de atingirem também com maior incidência os ossos, podem também atingir fortemente o fígado (Eroles *et al.*, 2012).

- HER2 positivo:

O cancro com o subtipo HER2 positivo representa 15 a 20% do total dos cancros da mama (Tabela 5). Está relacionado com o aumento da expressão do gene HER2 ou é o resultado do *amplicon*, ou seja, da ampliação de HER2 localizada no cromossoma 17q12 (Eroles *et al.*, 2012).

O oncogene HER2 faz parte da família das tirosina quinases de membrana HER. A sua amplificação ocorre na presença do subtipo de cancro que envolve o HER e é o principal responsável pela proliferação celular (Gutierrez & Schiff, 2011). Deste modo, morfologicamente podemos classificar este subtipo de cancro como bastante proliferativo. Sendo que 75% apresenta um grau histológico indiferenciado e cerca de 40% apresenta mutações no p53 (Eroles *et al.*, 2012).

A nível do perfil imunohistoquímico este subtipo pode ser classificado como RE negativo e HER2 positivo, porque expressa os RE em pequenas quantidades. Contudo, no seguimento da análise *microarray* nem todos os HER2 positivo se enquadram nesta caracterização de cancro. A expressão do HER2 pode ser encontrada em todos os subtipos de cancro da mama (Cancer Genome Atlas Network, 2012)

Os pacientes com este subtipo de cancro da mama apresentam um mau prognóstico, pois os cancros HER2 positivo apresentam uma grande capacidade invasiva, são facilmente metastizáveis e uma fraca resposta imunológica (Eroles *et al.*, 2012).

- Basal-like (triplo negativo):

O cancro da mama *Basal-like* é responsável por 10 a 20% dos carcinomas mamários (Tabela 4). A grande agressividade e o pobre diagnóstico do *Basal-like* é o resultado da elevada taxa mutacional do gene p53. No entanto, ao nível do tratamento, a quimioterapia garante uma elevada taxa de sucesso (Eroles *et al.*, 2012).

Apesar de serem vulgarmente associadas as duas designações, ou seja, caracterizarem o subtipo *Basal-like* como triplo negativo, vários estudos têm apresentado resultados que comprovam que não são exatamente semelhantes, existindo uma diferença quanto aos fenómenos biológicos que os representam (Seal & Chia, 2010). Apesar disso, a comunidade científica continua a atribuir a mesma classificação, identificando-os com ausência de expressão de RE e RP, e como HER2 negativo (Guiu *et al.*, 2012).

Os câncros da mama do subtipo *Basal-like* estão relacionados com um indiferenciado grau histológico, o aparecimento de muitas zonas necrosadas, um grande poder de mitose e proliferação. Quanto ao perfil imunohistoquímico, apresentam uma expressão aumentada de biomarcadores como as citoquinas 5 (CK5), citoquinas 14 (CK14), citoquinas 17 (CK17), laminina, P-caderina, fascina, caveolina 1 e 2, α - β -cristalina e, o receptor do fator de crescimento epidérmico, o EGFR (Yersal & Barutca, 2014).

Por outro lado, nem todos os carcinomas derivados de mutações do gene BRCA-1, responsável pela reparação do ADN, são classificados como *Basal-like* (Bosch, Eroles, Zaragoza, Viña, & Lluch, 2010). A instabilidade genética, aquando da mutação de BRCA-1, pode agravar o prognóstico da doença, uma vez que potencia o crescimento das células cancerígenas (Yoshida & Miki, 2004).

Em caso de progressão da doença, as metástases características deste subtipo de cancro acontecem nos órgãos viscerais, nos pulmões, no sistema nervoso central e nos nódulos linfáticos (Eroles *et al.*, 2012).

- Normal breast-like:

O cancro da mama do subtipo *Normal breast-like* suscita algumas dúvidas na comunidade científica quanto à sua verdadeira existência. Alguns estudos afirmam que este subtipo é o resultado de contaminações aquando da realização da sua determinação pela técnica de microarrays (Rivenbark *et al.*, 2013). Apesar das dúvidas existentes, atribuem uma taxa de 5 a 10% de responsabilidade no desenvolvimento do cancro da mama (Tabela 4) (Eroles *et al.*, 2012).

Quanto ao seu perfil imunohistoquímico, o *Normal breast-like* pode ser classificado pela expressão de genes característicos do tecido adiposo. Neste subtipo de cancro, existe uma ausência da expressão de RE, RP e HER2, mas não são classificados como triplo negativo devido à ausência de citoquina 5 (CK5) e EGFR (Yersal & Barutca, 2014).

Os pacientes com este subtipo de cancro da mama apresentam um prognóstico intermédio, entre os subtipos de cancro Luminal e *Basal-like* (Eroles *et al.*, 2012).

- Claudin-low:

O cancro da mama do subtipo *Claudin-low* foi em meados de 2007 o mais recente subtipo identificado pelos investigadores (Sabatier *et al.*, 2014). Em termos de percentagem de ocorrência, este subtipo apresenta uma taxa de 12 a 14% do total de todos os subtipos de cancro da mama (Tabela 4). Quanto ao grau histológico de diferenciação é caracterizado pela elevado grau de infiltração ductal (Eroles *et al.*, 2012).

O subtipo *Claudin-low* apresenta semelhanças com o subtipo de cancro *Basal-like*, visto serem ambos RE-/RP-/HER2-. No entanto, o primeiro apresenta maior atividade dos RE e RP, e menor atividade das vias de transdução de sinal de Myc e PI3K que o segundo (Sabatier *et al.*, 2014).

A nível do perfil imunohistoquímico, apresentam uma expressão aumentada de biomarcadores como o CD44 (Hennessy *et al.*, 2009).

Os pacientes com o subtipo de cancro da mama *Claudin-low* apresentam um prognóstico reservado, igualando os subtipos *Basal-like* (triplo negativo) e HER2 positivo em termos de gravidade. Alguns estudos, não relacionam o mau prognóstico com a facilidade na progressão do tumor, visto que este subtipo é caracterizado pela baixa taxa de expressão de genes relacionados com a proliferação celular (Prat & Perou, 2010).

Tabela 4- Caracterização dos subtipos de cancro da mama. Adaptado de Eroles *et al.*, (2012)

Subtipo molecular	RE/RP/HER2	Prolif. genética	Grau histológico	Mutação no TP53	Prognóstico
Basal-like 10-20 %	- / - / -	Elevada	Elevado	Elevada	Mau
HER2 positivo 10-15 %	- / - / +	Elevada	Elevado	Elevada	Mau
Normal breast-like 5-10 %	+ / / -	Baixa	Baixo	Baixa	Intermédio
Luminal A 50-60 %	+ / + / -	Baixa	Baixo	Baixa	Excelente
Luminal B 10-20 %	+ - / - / - +	Elevada	Intermédio /elevado	Intermédia	Intermédio/ Mau
Claudin-low 12-14 %	- / - / -	Elevada	Elevado	Elevada	Mau

4.3. Tipos de cancro da mama associados ao uso de contraceptivos orais

Os investigadores têm desenvolvido estudos que permitam identificar os subtipos de cancro da mama mais comumente associado ao uso dos contraceptivos orais.

No estudo coorte realizado entre 1995 a 2007, os investigadores tentaram perceber se o fundamento científico que identifica uma maior relação existente entre os contraceptivos orais e o RE negativo comparativamente ao RE positivo, era realmente um ponto credível. Os resultados obtidos neste estudo, realizado nos Estados Unidos da América a uma população de 53848 mulheres, permitiu concluir que os casos com RE-RP- estavam mais fortemente associados a um aumento do risco de desenvolver cancro da mama, com OR=1,65 e IC=1,19-2,30, comparativamente aos cancros com RE+ RP+, em que se obteve resultados de OR=1,11 e IC=0,86-1,42, respectivamente (Rosenberg, Boggs, Wise, Adams-Campbell, & Palmer, 2010).

No estudo seguinte, o AMBER *consortium* analisou um conjunto de estudos de diversas metodologias. Analisou dois grandes estudos caso-controlo, *Carolina Breast Cancer Study* e *Women's Circle of Health Study*, e um grande estudo coorte da *Black Women's Health Study*. Os investigadores contaram com uma amostragem de 1848 mulheres com cancros da mama do tipo RE+, 1043 mulheres com cancro da mama RE-, incluindo 494 casos de subtipo triplo negativo, e um controlo de 10044 mulheres. Relativamente ao resultado obtido, este estudo concluiu que a toma prolongada dos contraceptivos orais por períodos superiores a 5 anos aumentava o risco de desenvolver cancro da mama. No entanto, os riscos variavam de acordo com os receptores envolvidos. Para as mulheres que apresentavam RE+ o risco foi de OR=1,46 com um IC=1,18-1,81. Para as mulheres que apresentavam RE- o risco foi de OR=1,57 com IC=1,22-1,43. E por fim, onde se verificou o maior risco de desenvolver cancro da mama foi nos casos das mulheres com cancros do subtipo triplo negativo. Neste caso, os resultados apontaram para um aumento do risco no valor de OR=1,78 e um IC=1,25-2,53 (Bethea *et al.*, 2015).

Como a evidência de que o cancro do subtipo triplo negativo é o subtipo de cancro da mama mais associado ao uso de contraceptivos orais, várias publicações têm referenciado a caracterização das mulheres que estão mais suscetíveis de desenvolver esta patologia. Deste modo, as mulheres que sejam de raça negra, mulheres jovens, mulheres que estejam em estados de privação ou com histórico familiar de mutações

nos genes BRCA-1 são consideradas as mulheres com maior risco de desenvolver cancro da mama (Boyle, 2012).

4.4. Fatores de risco no desenvolvimento do cancro da mama

4.4.1. Tipos de contraceptivos orais com maior risco de desenvolver cancro da mama

Apesar do esforço realizado pela Indústria Farmacêutica para melhorar as preparações dos contraceptivos orais, existem estudos que divergem nas suas opiniões e relatam o aumento do risco de cancro da mama relacionado com as novas formulações. Segundo o estudo da *Nurses's Health*, realizado entre 1989 e 2001, a incidir sobre uma população de mulheres com idades compreendidas entre os 25 e os 42 anos, verificou-se que o uso da terapêutica antiga não representou um aumento significativo do risco de cancro da mama (OR=1,12 e IC=0,95-1,33). Pelo contrário, o uso da formulações mais recentes demonstrou um aumento significativo no risco de desenvolver cancro da mama (OR=1,33 e IC=1,03-1,73). Este aumento foi relacionado com o uso de levonorgestrel, uma progesterona utilizada nos contraceptivos orais trifásicos (OR=3,05 e IC=2,00-4,66) (Hunter *et al.*, 2010).

4.4.2. Raças humanas mais afetadas pelo aumento do risco de cancro da mama quando do uso de contraceptivos orais

Outro ponto pertinente da análise dos estudos prende-se com o aumento do risco de cancro da mama associado à etnia, ou seja, à raça da mulher. Como exemplo, os estudos *Carolina Breast Cancer* e *Womens's Interview* afirmam que a duração do uso dos contraceptivos orais aumenta o risco de cancro da mama nas mulheres de raça negra, quando comparado com mulheres de raça branca (Rosenberg *et al.*, 2008). A contrastar, o estudo da *Women's Contraceptive and Reproductive Experiences*, que envolveu a avaliação de um maior número de mulheres de raça negra, cerca de 1622, e 2953 mulheres de raça branca, afirmou não existirem diferenças significativas no aumento do risco de cancro da mama entre as diferentes raças (Marchbanks *et al.*, 2002).

4.4.3. Idade e estado fisiológico mais propício ao desenvolvimento do cancro da mama aquando do uso dos contraceptivos orais

Em relação à idade e ao estado fisiológico que a mulher apresenta quando inicia o uso de contraceptivos orais, os estudos também apresentam várias divergências de resultados.

Avaliando o caso-controlo da *Surveillance Study*, é possível constatar que a idade e o estado fisiológico da mulher, aquando da toma da medicação, não é significativamente relevante, se realizar um tratamento prolongado superior a 1 ano (Rosenberg *et al.*, 2008).

Contudo, outros estudos discordam dos resultados obtidos pela *Surveillance Study*. Se analisarmos o da *The Norwegian- Swedish Women's Lifestyle*, percebemos que existe um risco aumentado de desenvolver cancro da mama para as mulheres que começam a usar os contraceptivos orais desde a sua adolescência (OR=1,6 e IC=1,2-2,1) (Kumle *et al.*, 2002).

Relativamente ao estado fisiológico em que a mulher se encontra, ou seja, se está em pré-menopausa ou pós-menopausa, vários estudos remetem para a diferença de risco de cancro da mama. Segundo o caso-controlo de *Long Island*, que incidiu sobre uma amostra de 1478 casos e 1493 controlos com idades entre os 20 e os 98 anos, o risco de cancro da mama é superior para as mulheres em pré-menopausa face a mulheres em pós-menopausa (OR=1,37 e IC=1,04-1,81) (Shantakumar *et al.*, 2007).

Os resultados observados neste último estudo são representativos dos resultados alcançados pelo estudo prospectivo *Nurses' Health Study II*. Este estudo afirma existir para além do risco aumentado de cancro da mama aquando da utilização de contraceptivos orais, uma diminuição deste risco ao final de 10 anos após o término da terapêutica (Hunter *et al.*, 2010).

4.4.4. Susceptibilidade genética de desenvolver cancro da mama aquando do uso dos contraceptivos orais

A susceptibilidade genética que resulta num aumento do risco de desenvolver cancro da mama é em grande parte relacionada com alterações genéticas hereditárias (Mavaddat, Antoniou, Easton, & Garcia-Closas, 2010).

A nível do cancro da mama, a comunidade científica é clara em afirmar que as alterações genéticas relacionadas como os genes supressores de tumor BRCA-1 e BRCA-2 são importantes no desenvolvimento da patologia (Donovan & Livingston, 2010). No entanto, outras alterações genéticas nos genes TP53, PTEN e CDH1 também acarretam um aumento do risco de doença (Shannon & Ryan, 2010).

4.5. Estrogénio e o seu efeito indutor na cancerização da mama

4.5.1. A exposição ao estrogénio como agente etiológico do cancro da mama

A função do estrogénio no desenvolvimento do cancro da mama está relacionado essencialmente com a exposição ao estrogénio fisiológico e exógeno, proveniente do uso dos contraceptivos orais, nos tecidos mamários (Hilakivi-Clarke *et al.*, 2013).

A nível fisiológico, as mulheres que estão em contacto com o estrogénio por longos períodos de tempo apresentam um risco aumentado de desenvolver o cancro da mama. Deste modo, as mulheres que começam o seu ciclo menstrual mais cedo, com uma idade de menarca mais precoce, e que entrem em menopausa mais tardiamente, estão mais suscetíveis ao desenvolvimento da patologia do que as mulheres que apresentem um ciclo menstrual mais reduzido (Shantakumar *et al.*, 2007). No entanto, o grau de obesidade é fundamental no que respeita à exposição ao estrogénio endógeno. Isto porque, apesar do estrogénio endógeno ser produzido pelos ovários na sua maioria, existe uma pequena percentagem que deriva da aromatase. Este processo consiste na aromatização de androgénios em estrogénios (Bulun *et al.*, 2005). Como está diretamente relacionado com a quantidade de tecido adiposo presente no organismo, existe uma maior produção de estrogénio endógeno quando a mulher inicia a menopausa. Desta forma, a aromatase passa a ser o principal produtor de estrogénio feminino e irá produzir mais estrogénio consoante a quantidade de gordura corporal existente nos tecidos adiposos do organismo (Diorio, Lemieux, Provencher, Hogue, & Vachon, 2012).

O uso de contraceptivos orais representa uma fonte suplementar de entrada de estrogénio no organismo.

A mulher que use os contraceptivos orais por longos períodos de tempo, apesar dos benefícios contraceptivos concedidos, apresenta uma maior exposição ao estrogénio e um aumento do risco de desenvolver cancro da mama (Beaber *et al.*, 2014).

Uma vez demonstrado que a exposição ao estrogénio induz o desenvolvimento do cancro da mama, os investigadores centram-se agora na pesquisa dos mecanismos moleculares envolvidos no processo de carcinogénese.

4.5.2. Mecanismo molecular do estrogénio envolvido na carcinogénese da mama

O mecanismo molecular responsável pela indução do cancro da mama por parte do estrogénio ainda é um tema que não gera consenso no seio da comunidade científica (Yue *et al.*, 2010). Apesar do mecanismo molecular não estar totalmente elucidado, várias hipóteses surgem como possíveis explicações para a indução do cancro da mama. Primeiro, surge a hipótese que relaciona a proliferação celular com o aumento da atividade dos RE. Segundo, alguns investigadores acreditam nos efeitos genotóxicos do próprio 17 β -estradiol e dos seus respectivos metabolitos. Por último, a hipótese que associa a indução da aneuploidia ao desenvolvimento do cancro da mama (Chang, 2011; Russo & Russo, 2006).

4.5.2.1. Aumento da atividade dos receptores de estrogénio

A ativação dos RE são uma hipótese bastante válida na explicação de como os estrogénios induzem a cancerização da mama. A ação do estrogénio é conseguida através da interação com os RE intracelulares, o RE α e o RE β , pertencentes à família dos fatores de transcrição nucleares (Hewitt & Korach, 2002). Contudo, os estudos permitiram descobrir que a ação dos dois receptores não é semelhante, apresentando resultados distintos em relação à proliferação celular e à indução de apoptose (Heldring *et al.*, 2007).

O estrogénio para desempenhar a ação relacionada com o crescimento e proliferação celular no cancro da mama, necessita do envolvimento de várias vias de transdução de sinal que incluem os RE, mais concretamente o RE α (Liang & Shang, 2013).

Nas células do tecido mamário existem RE junto da membrana plasmática da célula e outros receptores capazes de atravessar o núcleo celular. No entanto, para que todo o processo aconteça é necessário existir uma ligação entre o estrogénio e o receptor, uma clássica interação ligando-receptor, capaz de formar um complexo que será responsável pelo processo de transcrição genética (Mohibi, Mirza, Band, & Band, 2011).

Após a formação do complexo com os receptores que apresentam a capacidade de atravessar o núcleo celular, existe a ligação de vários cofatores, tais como o SRC1, TIF2, AIB1, que são responsáveis por aumentar a capacidade de transcrição genética dos RE α ativados. No entanto, a transcrição é regulada por outro cofator, a ciclina D1. Nesta fase, três hipóteses podem acontecer. A primeira consiste na expressão de c-Myc e ciclina D1, através da ação do complexo formado pela β -catenina e TCF/LEF. Esta expressão sofre uma ação reguladora por parte dos RE α ativados. A segunda consiste na ligação do RE α ativado ao gene TP53 e consequente transcrição de genes capazes de alterar a própria função do gene TP53, promovendo a progressão do cancro da mama. A terceira consiste na transcrição de genes resultantes da própria expressão de RE α ativado com o cofator Stat. Contudo, nesta via de transdução de sinal a ação dos receptores ativados pela prolactina são fundamentais no processo de ativação, mediado por tirosina quinases, das Stat1, Stat3 e Stat5, que se vão ligar aos RE α e formar o complexo. No entanto, para que o complexo seja ativado é necessário a ativação das vias de transdução de sinal PI3K e Ras/MAPK. Estas vias para serem ativadas, necessitam da participação dos RE α ativados que se encontram na membrana celular, dos receptores de fatores de crescimento epitelial (EGFR) ativados pelo TGF- α , e do receptor de prolactina, para desempenhem a sua função (Figura 11) (Butt, Mcneil, Musgrove, & Sutherland, 2005; Mohibi *et al.*, 2011; Musgrove & Sutherland, 2009).

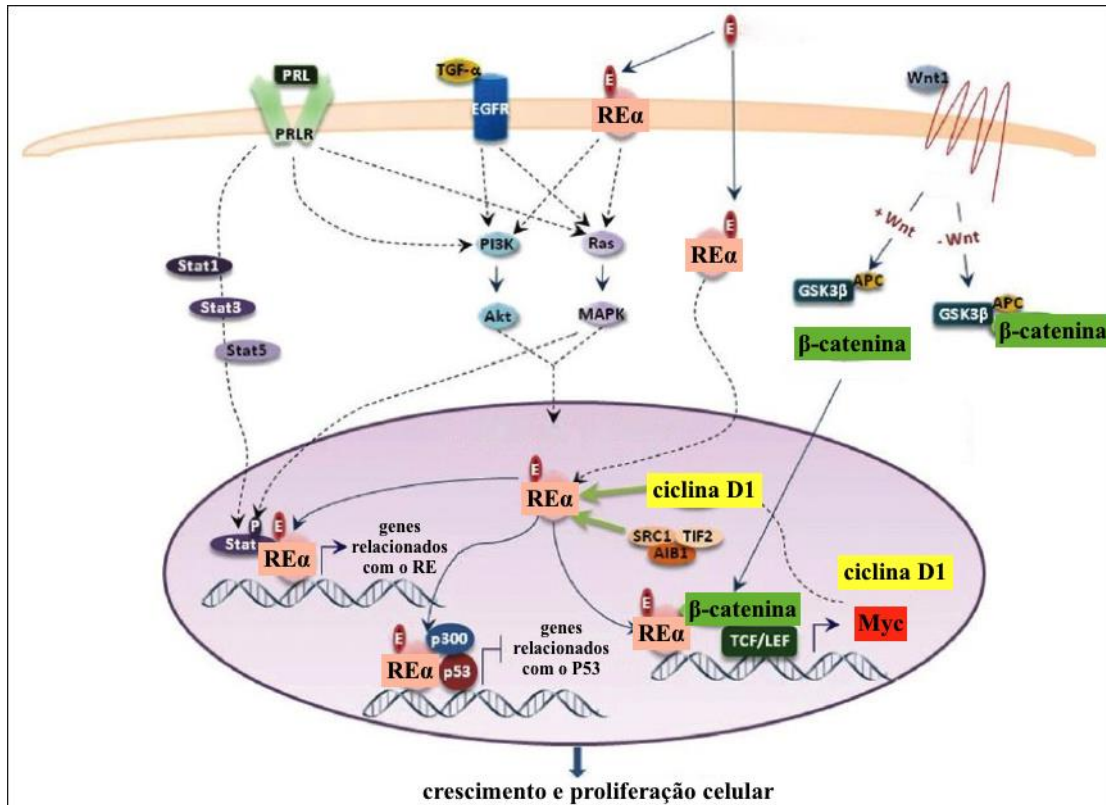


Figura 11- Vias de transdução de sinal dos receptores de estrogênio. Adaptado de Mohibi *et al.*, (2011)

A análise dos estudos permitem ainda verificar que o estrogênio é um importante promotor da apoptose celular, uma vez que é responsável por inibir a expressão de Bcl-2 e o Bcl-X1, fatores importantes na inibição do processo apoptótico (Liang & Shang, 2013).

Quanto ao processo de angiogênese, numa fase de crescimento celular, é fundamental para garantir o fornecimento de oxigênio e de nutrientes às novas células (Nishida, Yano, Nishida, Kamura, & Kojiro, 2006). Neste processo, o estrogênio é um indutor da formação dos novos vasos sanguíneos, através da estimulação da segregação de interleucinas 8 e de fatores de crescimento endotelial (Bendrik & Dabrosin, 2009).

A metastização é uma das principais causas do agravamento da patologia. E a ativação ligando-receptor, do estrogênio e dos RE α , é um fator importante na regulação dos fatores de transcrição epitelial, como o GATA3 e o FOXA1, e na promoção da diferenciação do epitélio mamário (McCune, Mehta, Thorat, Badve, & Nakshatri, 2010). No entanto, o estrogênio apresenta ainda um forte impacto na inibição da síntese de RelB, com consequente diminuição da expressão de caderinas e promoção da metastização (Xiaobo *et al.*, 2007). Ainda assim, a promoção do cancro da mama e da

própria metastização são reguladas por coreguladores dos RE, como o AIB1, SRC1 e o PELP1. (Roy & Vadlamudi, 2012)

4.5.2.2. Efeitos genotóxicos do estrogénio e dos seus metabolitos

No seguimento dos estudos envolvidos na pesquisa dos metabolitos indutores da cancerização da mama, dois metabolitos do estrogénio, o *4-hydroxyestrogens* e o *16 α -hydroxyestrone*, apresentaram características carcinogénicas. O metabolito *2-methoxyestradiol* apresentou resultados que apontam para uma ação anticarcinogénica (Figura 12) (Ziegler, Fuhrman, Moore, & Matthews, 2015).

O estrogénio, nomeadamente o 17β -estradiol, é responsável por induzir a transformação das células do epitélio mamário. Os estudos in-vitro são conclusivos neste aspecto devido à formação de tumores (Russo *et al.*, 2006).

O metabolito *4-hydroxyestrogens* apresenta a capacidade de estimular o crescimento celular do epitélio mamário, através da interação ligando-receptor via RE α (Yager & Davidson, 2006). Por outro lado, de um ponto de vista diferente e que não inclui os RE, existem evidências que relacionam o aumento do crescimento celular causado pela ligação deste metabolito a uma proteína instável. Desta ligação surge uma quinona bastante reativa, com a capacidade de se transformar numa semiquinona, numa etapa intermédia (Mueck & Seeger, 2007).

O resultado desta via não genómica, permite causar um dano oxidativo a nível do ADN celular. Isto acontece devido ao aparecimento de radicais superóxidos com a capacidade de lesar algumas macromoléculas essenciais. Como consequência a célula pode entrar em stress oxidativo ou avançar para o processo de apoptose celular do epitélio mamário. Este acontecimento representa um mecanismo importante na indução de cancro da mama, por parte do estrogénio (Bolton & Thatcher, 2008).

O estudo do metabolito *16 α -hydroxyestrone* revelou ser um marcador na avaliação de pacientes com alto risco de desenvolver cancro da mama. Contudo, a ação carcinogénica deste metabolito ainda permanece inconclusiva (Chang, 2011).

Por fim, o metabolito *2-methoxyestradiol* revelou uma ação anticarcinogénica bastante interessante, visto que apresenta uma ação inibitória do crescimento das células cancerígenas. Contudo, para que este metabolito exerça a ação antiproliferativa é necessário que a enzima COMT faça a sua conversão em *2-methoxyestradiol*, sendo este

o principal ator na ação anticarcinogénica (Mueck & Seeger, 2007).

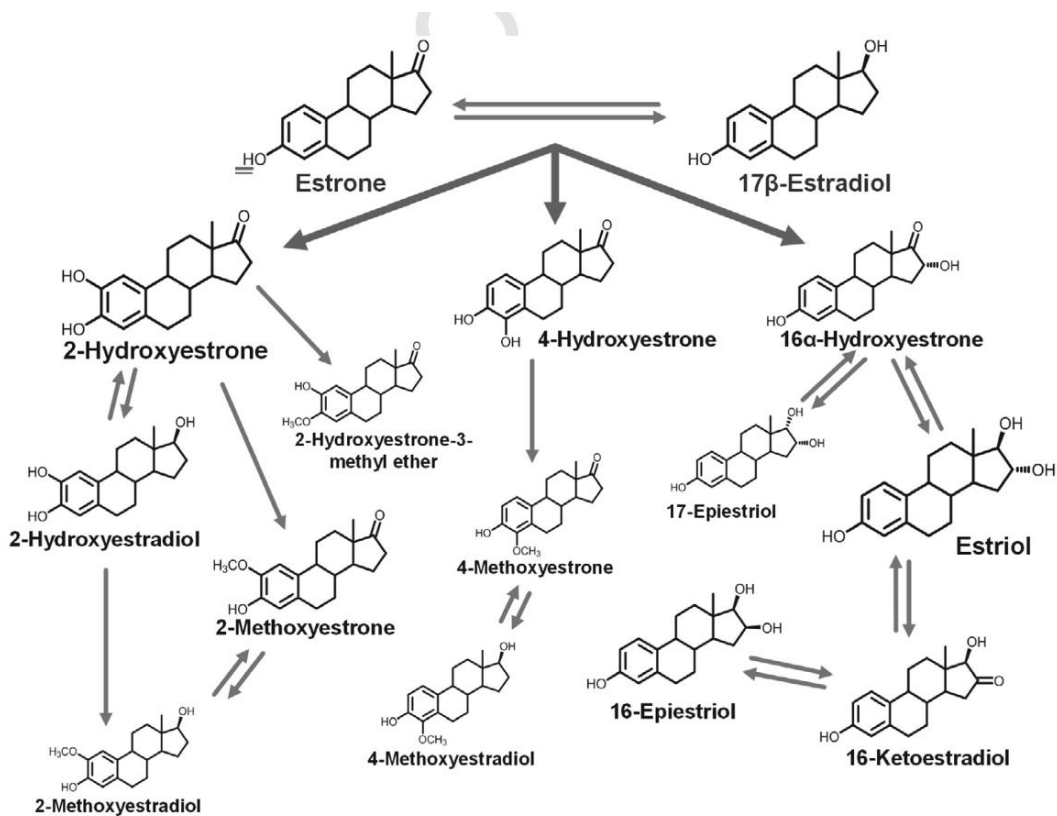


Figura 12- Metabólitos do estrogénio. Adaptado de Ziegler et al., (2015)

4.5.2.3. Indução de aneuploidia

As alterações no ADN, como a perda de heterozigotia e a aneuploidia, são fatores fundamentais no desenvolvimento da neoplasia e da progressão celular e podem ser detectadas em fases iniciais das alterações morfológicas (Russo & Russo, 2004).

A aneuploidia pode ser definida através da alteração do número normal de cromossomas. É um processo cumulativo e progressivo que se pode encontrar em praticamente todos os tumores sólidos (Kops, Weaver, & Cleveland, 2005).

Segundo diversos investigadores, existe concordância de que o processo de aneuploidia é responsável pela alteração da expressão genética. No entanto, a discórdia surge quando uns afirmam que a aneuploidia pode ser consequente do desenvolvimento da neoplasia, enquanto que outros a relacionam com a promoção do desenvolvimento da patologia (Russo & Russo, 2004).

Os estrogénios, como agentes carcinogénicos que são, estão relacionados com a modificação dos microtúbulos do citoesqueleto das células. Desta forma, condicionam o

processo mitótico de divisão celular e potenciam o aparecimento de aneuploidia (Kamath *et al.*, 2006).

4.6. Progesterona e o seu efeito indutor no cancro da mama

Assim como o estrogénio, a progesterona é uma hormona essencial no desenvolvimento da glândula mamária e é fundamental na promoção da proliferação celular (Briskin & O'Malley, 2010).

A ação da progesterona responsável pelo desenvolvimento do cancro da mama, continua a ser uma questão que não gera consenso na comunidade científica (Lange & Yee, 2008).

Os investigadores perceberam que existem diferentes vias de regulação da progesterona nas células normais do tecido mamário e nas células cancerígenas (Graham *et al.*, 2009).

A progesterona a nível da proliferação celular, desempenha um papel importante na inibição e na estimulação do desenvolvimento celular. A proliferação celular está relacionada com a presença de RE e RP positivos, por ativação dos receptores aquando da proliferação celular, tanto nas células normais com neoplasias circundantes, quer nas próprias neoplasias da mama. Os estudos mencionam ainda a transformação maligna das células no cancro da mama, como resultado da ação da progesterona em mudar o tipo de regulação parácrina para uma regulação autócrina (Kim, Kurita, & Bulun, 2013).

A expressão dos RP nas linhas celulares do cancro da mama são uma estratégia para demonstrar o efeito da progesterona e o mecanismo associado no desenvolvimento do cancro da mama. No entanto, a sua ação é bastante controversa, uma vez que exercem ações contraditórias, a de estimular e inibir a proliferação celular.

A nível da divisão celular, a progesterona é capaz de prolongar a fase G1 do ciclo celular devido à regulação exercida sobre as ciclinas. Por um lado, diminui a expressão de ciclinas D1, D3 e E. Por outro, suprime as ciclinas A e B. É também capaz de inibir o ciclo celular através da indução dos genes p21 e p27 (Groshong *et al.*, 1997).

De modo a entender a ação inibitória que os receptores de progesterona podem realizar na proliferação do cancro da mama, um estudo relaciona a indução da MAPK fosfatase 1 (MKP-1/DUSP1) com a desfosforilação e a inativação das MAPKs. A

diminuição da proliferação celular acontece devido à ligação da progesterona ao seu receptor e consequente promoção da atividade da MKP-1/DUSP1. Esta será responsável por interferir no início da transcrição e promover o aumento da sua expressão genética, condicionando a proliferação do tumor (Chen, Hardy, & Mendelson, 2011).

Estudos mais recentes, apontam para a interação entre os receptores de estrogênio α e os receptores de progesterona, no sentido de promover a ciclina D1 e o Myc com o objetivo de estimular a proliferação celular (Kim *et al.*, 2013).

A ação dos receptor de progesterona contribui para a ativação de várias vias de transdução de sinal, como a SRC/Ras/Erk, a PI3K/Akt, e a JAK/ Stat. No entanto, estas não são as únicas vias envolvidas no processo de cancerização, pois existe também a ativação da transcrição da ciclina D1 resultante da ativação da transcrição do fator Elk-1 (Kim *et al.*, 2013).

Outros estudos relacionados com a metastização do tumor sugerem que os RP, dependente ou independentemente da ligação à progesterona, podem impedir o processo através da manutenção da diferenciação do epitélio. Sendo portanto um importante inibidor ou supressor da proliferação tumoral. (Obr & Edwards, 2012).

A ação carcinogénica da progesterona depende sempre de vários fatores, como o estado da doença, os tecidos envolvidos e a singularidade que se verifica entre indivíduos.

5. Conclusão

Por todo o Mundo, as mulheres utilizam os contraceptivos orais como método preferencial na prevenção da gravidez. A ação terapêutica está relacionada com o mecanismo de ação do estrogénio e da progesterona. Devido à crescente utilização dos contraceptivos orais, a Indústria Farmacêutica apostou na pesquisa da dose mínima efetiva, de modo a diminuir os efeitos adversos potencialmente fatais, como as doenças cardiovasculares. No entanto, vários estudos conduziram a OMS a classificar os contraceptivos orais como agentes “carcinogénicos para os humanos”. Desta forma, associou a utilização dos contraceptivos orais com o aumento do risco de desenvolver cancro da mama e do colo do útero, mas por outro lado, considerou que existia uma ação protetora que diminuía o risco de desenvolver cancro do ovário e do endométrio.

O cancro é uma patologia que, ao longo das últimas décadas, tem demonstrado um aumento bastante significativo na sua incidência, afetando milhares de pessoas por todo o Mundo. Atualmente, é considerado uma das doenças mais preocupantes e que merece maior atenção por parte da comunidade científica. Desta forma, vários estudos tem sido desenvolvidos com o intuito de entender os seus mecanismos e perceber quais os agentes causadores desta patologia.

Os contraceptivos orais foram considerados agentes carcinogénicos químicos capazes de aumentar o risco de desenvolver vários tipos de cancro, através da indução de mutações do ADN celular e conseqüente alteração genética, transformando as células e capacitando-as de mecanismos que permitem escaparem aos processos de defesa celular.

O levantamento de estudos científicos permitiu validar o efeito carcinogénico dos contraceptivos orais na mama e no colo do útero, como definido pela OMS. No entanto, quando analisamos os estudos a nível do fígado, constatamos que existe um risco aumentado de desenvolver esta patologia. No futuro, é possível que a OMS reflita e pondere o alargamento da classificação também a nível do fígado.

No ovário e no endométrio, o levantamento dos estudos permitiu viabilizar a classificação atribuída pela OMS, sofre o efeito protetor conferido pelo uso dos contraceptivos orais. Este efeito protetor foi evidenciado também no cólon e reto. Os estudos sobre o pulmão apresentam resultados que apontam para a diminuição do risco

deste tipo de cancro. No entanto, é algo que deve ser mais investigado, pois a diminuição do risco não é tão evidente como nos anteriores.

Como demonstrado, o cancro da mama é efetivamente induzido pelo uso dos contraceptivos orais. Quando avaliamos o subtipo de cancro percebemos que as mulheres que apresentam RE e RP negativos apresentam maior facilidade em desenvolver a patologia, sendo o subtipo triplo negativo, com RE-, RP- e HER2-, o mais prevalente.

A revisão da literatura permitiu ainda concluir que a utilização das novas formulações de contraceptivos orais apontam para um aumento do risco de desenvolvimento de cancro da mama. Este aumento está relacionado com o uso dos contraceptivos orais trifásicos constituídos essencialmente por levonorgestrel.

Ainda sobre os fatores de risco, a designação da raça com maior susceptibilidade de desenvolver cancro da mama, aquando do uso de contraceptivos orais, ainda requer mais investigação, apesar de considerarem as mulheres de raça negra as mais propícias ao desenvolvimento da patologia. Em relação à exposição ao estrogénio, quanto maior for o período de exposição às hormonas sexuais, quer sejam endógenas ou exógenas, maior o risco de desenvolver cancro apresentado pela mulher. A nível da susceptibilidade genética, as utilizadoras com alterações genéticas hereditárias nos genes BRCA-1, BRCA-2, TP53, PTEN e CDH1 são consideradas de risco no que envolve o desenvolvimento do cancro da mama.

A comunidade científica tem desenvolvido diversos estudos com o objectivo de entender os mecanismos moleculares do estrogénio e da progesterona, envolvidos no desenvolvimento do cancro da mama.

Apesar de não existir consenso sobre o verdadeiro efeito do estrogénio, os investigadores sugerem três hipóteses que consideram válidas sobre o papel indutor do estrogénio na patologia. São elas o aumento da atividade dos receptores de estrogénio, o efeito carcinogénico do próprio estrogénio, 17β -estradiol, e dos seus metabolitos *4-hydroxyestrogens* e *16 α -hydroxyestrone*, bem como a indução de aneuploidia.

Quanto ao mecanismo de ação da progesterona envolvido no cancro da mama, a temática é controversa, não existindo consenso na comunidade científica quanto à sua verdadeira ação carcinogénica. Certos estudos, apontam para um papel importante na estimulação do desenvolvimento celular, envolvendo os RE e RP, promovendo a

expressão de ciclina D1e Myc, importantes promotores da proliferação celular. Outros estudos, explicam a capacidade de transformação celular através da mudança de regulação parácrina para uma regulação autócrina. Por fim, a hipótese que relaciona a ação da progesterona com a inibição da proliferação celular, envolve o prolongamento do período G1 da divisão celular, através da diminuição de ciclinas D1, D3 e E, a supressão de ciclinas A e B, bem como a indução da expressão dos genes p21 e p27, responsáveis pela inibição do ciclo celular. E a inativação de MAPKs que vão interferir nos processos de transcrição genética, condicionando a proliferação celular.

Segundo Leland Hartwell, prémio Nobel da Medicina em 2001, nos dias de hoje, existe uma melhor compreensão sobre os fundamentos do cancro. Os estudos permitiram descobrir que a patologia resulta de uma série de alterações genéticas que se relacionam com o processo de divisão e crescimento celular, com os mecanismos de apoptose e metástase. Contudo, contrastando com o que foi dito, os mecanismos que envolvem as modificações do ADN ainda não geram completo consenso na comunidade científica e existe ainda um grande trabalho de pesquisa a ser realizado, principalmente a nível da ação carcinogénica dos contraceptivos orais.

6. Referências Bibliográficas

- Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., ... Walter, P. (2010). The Cell Division Cycle. In *Essential cell biology* (3rd ed., pp. 609–650). Garland Science.
- Almeida, V. L. De, Leitão, A., Reina, L. del C. B., Montanari, C. A., Donnici, C. L., & Lopes, M. T. P. (2005). Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: uma introdução. *Quimica Nova*, 28(1), 118–129. doi:10.1590/S0100-40422005000100021
- American Cancer Society, (2015). Breast Cancer Facts & Figures 2015-2016. Disponível em: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-046381.pdf> recuperado a Setembro 28, 2015
- Appleby, P., Beral, V., González, A. B. de, Colin, D., Franceschi, S., Goodhill, A., ... Sweetland, S. (2007). Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet*, 370(9599), 1609–1621.
- Beaber, E. F., Buist, D. S. M., Barlow, W. E., Malone, K. E., Reed, S. D., & Li, C. I. (2014). Recent Oral Contraceptive Use by Formulation and Breast Cancer Risk among Women 20 to 49 Years of Age. *Cancer Research*, 74(15), 4078–4089. doi:10.1158/0008-5472.CAN-13-3400
- Bendrik, C., & Dabrosin, C. (2009). Estradiol Increases IL-8 Secretion of Normal Human Breast Tissue and Breast Cancer In Vivo. *The Journal of Immunology*, 182, 371–378. doi:10.4049/jimmunol.182.1.371
- Bernardes, A. (2011). Anatomia da mama feminina. In C. F. de Oliveira (Ed.), *Manual de Ginecologia volume II* (pp. 167–174). Permanyer Portugal.
- Bethea, T. N., Rosenberg, L., Hong, C.-C., Troester, M. a, Lunetta, K. L., Bandera, E. V., ... Palmer, J. R. (2015). A case–control analysis of oral contraceptive use and breast cancer subtypes in the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium. *Breast Cancer Research*, 17, 1–13. doi:10.1186/s13058-015-

0535-x

- Bolton, J. L., & Thatcher, G. R. J. (2008). Potential Mechanisms of Estrogen Quinone Carcinogenesis. *Chemical Research in Toxicology*, 21(1), 93–101. doi:10.1021/tx700191p
- Bosch, A., Eroles, P., Zaragoza, R., Viña, J. R., & Lluch, A. (2010). Triple-negative breast cancer : Molecular features , pathogenesis , treatment and current lines of research. *Cancer Treatment Reviews*, 36, 206–215. doi:10.1016/j.ctrv.2009.12.002
- Bosch, F. X., Qiao, Y., & Castellsagué, X. (2006). The epidemiology of human papillomavirus infection and its association with cervical cancer. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 94(1), 8–21.
- Bosetti, C., Bravi, F., Negri, E., & Vecchia, C. La. (2009). Oral contraceptives and colorectal cancer risk : a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 15(5), 489–498. doi:10.1093/humupd/dmp017
- Boyle, P. (2012). Triple-negative breast cancer : epidemiological considerations and recommendations. *Annals of Oncology*, 23(6), 7–12. doi:10.1093/annonc/mds187
- Brandstedt, J., Wangefjord, S., Nodin, B., Eberhard, J., Jirstrom, K., & Manjer, J. (2014). Associations of hormone replacement therapy and oral contraceptives with risk of colorectal cancer defined by clinicopathological factors , beta-catenin alterations , expression of cyclin D1 , p53 , and microsatellite-instability. *British Medical Journal*, 14, 1–12.
- Bridges, E. M., & Harris, A. L. (2011). The angiogenic process as a therapeutic target in cancer. *Biochemical Pharmacology*, 81, 1183–1191. doi:10.1016/j.bcp.2011.02.016
- Brisken, C., & O'Malley, B. (2010). Hormone Action in the Mammary Gland. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2(12), 1–15. doi:10.1101/cshperspect.a003178
- Brynhildsen, J. (2014). Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 5(5), 201–213. doi:10.1177/2042098614548857
- Bulun, S. E., Lin, Z., Imir, G., Amin, S., Demura, M., Yilmaz, B., ... Deb, S. (2005).

- Regulation of Aromatase Expression in Estrogen- Responsive Breast and Uterine Disease : From Bench to Treatment. *Pharmacological Reviews*, 57(3), 359–383. doi:10.1124/pr.57.3.6.359
- Butt, A. J., Mcneil, C. M., Musgrove, E. A., & Sutherland, R. L. (2005). Downstream targets of growth factor and oestrogen signalling and endocrine resistance : the potential roles of c-Myc , cyclin D1 and cyclin E. *Endocrine-Related Cancer*, 12, 47–59. doi:10.1677/erc.1.00993
- Cancer Genome Atlas Network. (2012). Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. *Nature*, 490(7418), 61-70. doi: 10.1038/nature11412
- Carcinogenicity of combined hormonal contraceptives and combined menopausal treatment, (2005). Disponível em: http://www.who.int/reproductivehealth/topics/ageing/cocs_hrt_statement.pdf recuperado em Agosto 14, 2015
- Cell Biology and Cancer, (2013). Disponível em: https://learner.org/courses/biology/support/8_cancer.pdf recuperado em Setembro 12, 2015
- Chang, M. (2011). Dual roles of estrogen metabolism in mammary carcinogenesis. *BMB Reports*, 44(7), 423–434. doi:10.5483/BMBRep.2011.44.7.423
- Chen, C.-C., Hardy, D. B., & Mendelson, C. R. (2011). Progesterone Receptor Inhibits Proliferation of Human Breast Cancer Cells via Induction of MAPK Phosphatase 1 (MKP-1/DUSP1). *The Journal of Biological Chemistry*, 286(50), 43091–43102. doi:10.1074/jbc.M111.295865
- Chipuk, J. E., Kuwana, T., Bouchier-hayes, L., Droin, N. M., Newmeyer, D. D., Schuler, M., & Green, D. R. (2004). Direct Activation of Bax by p53 Mediates Mitochondrial Membrane Permeabilization and Apoptosis. *Science*, 303, 1010–1014.
- Civetta, M. T. M. de, & Civetta, J. D. (2011). Carcinogénesis. *Salud Pública de México*, 53(5), 405–414.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. (2015). Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis

- of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *The Lancet Oncology*, 16(9), 1061-1070. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00212-0
- Croce, C. M. (2008). Oncogenes and Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 358(5), 502–511.
- Devi, P. U. (1989). Basics of carcinogenesis. *Health Administrator*, 17(1), 16–24.
- Dhont, M. (2010). History of oral contraception. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 15(2), 12–18. doi:10.3109/13625187.2010.513071
- Diorio, C., Lemieux, J., Provencher, L., Hogue, J. C., & Vachon, E. (2012). Aromatase inhibitors in obese breast cancer patients are not associated with increased plasma estradiol levels. *Breast Cancer Research and Treatment*, 136(2), 573–579. doi:10.1007/s10549-012-2278-z
- Donovan, P. J. O., & Livingston, D. M. (2010). BRCA1 and BRCA2 : breast / ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair. *Carcinogenesis*, 31(6), 961–967. doi:10.1093/carcin/bgq069
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495–516.
- Eroles, P., Bosch, A., Pérez-Fidalgo, J. A., & Lluch, A. (2012). Molecular biology in breast cancer: Intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treatment Reviews*, 38, 698–707. doi:10.1016/j.ctrv.2011.11.005
- Evans, G., & Sutton, E. L. (2015). Oral Contraception. *Medical Clinics of North America*, 99, 479–503.
- Fededa, J. P., & Gerlich, D. W. (2012). Molecular control of animal cell cytokinesis. *Nature Cell Biology*, 14(5), 440–447.
- Fernández-Medarde, A., & Santos, E. (2011). Ras in Cancer and Developmental Diseases. *Genes & Cancer*, 2(3), 344–358. doi:10.1177/1947601911411084
- Franks, L. M., & Knowles, M. A. (2005). What is cancer? In M. Knowles & P. Selby (Eds.), *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer* (4th ed., pp. 1–24). Oxford University Press.
- Gavalas, N. G., Lontos, M., Trachana, S.-P., Bagratuni, T., Arapinis, C., Liacos, C., ...

- Bamias, A. (2013). Angiogenesis-Related Pathways in the Pathogenesis of Ovarian Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 14, 15885–15909. doi:10.3390/ijms140815885
- Giacinti, C., & Giordano, A. (2006). RB and cell cycle progression. *Oncogene*, 25, 5220–5227. doi:10.1038/sj.onc.1209615
- Gierisch, J. M., Coeytaux, R. R., Urrutia, R. P., Havrilesky, L. J., Moorman, P. G., Lowery, W. J., ... Myers, E. R. (2013). Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 22(11), 1931–1943. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0298
- Graham, J. D., Mote, P. A., Salagame, U., Balleine, R. L., Huschtscha, L. I., & Clarke, C. L. (2009). Hormone-responsive model of primary human breast epithelium. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 14(4), 367–379. doi:10.1007/s10911-009-9160-6
- Grivicich, I., Regner, A., & Rocha, A. B. (2007). Morte Celular por Apoptose. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 53(3), 335–343.
- Groshong, S. D., Owen, G. I., Grimison, B., Schauer, I. E., Todd, M. C., Langan, T. A., ... Horwitz, K. B. (1997). Biphasic Regulation of Breast Cancer Cell Growth by Progesterone : Role of the Cyclin- Dependent Kinase Inhibitors , p21 and p27Kip1. *Molecular Endocrinology*, 11(11), 1593–1607.
- Guiu, S., Michiels, S., André, F., Cortes, J., Denkert, C., Leo, A. Di, ... Reis-Filho, J. S. (2012). Molecular subclasses of breast cancer : how do we de fi ne them? The IMPAKT 2012 Working Group Statement. *Annals of Oncology*, 23(12), 2997–3006. doi:10.1093/annonc/mds586
- Gutierrez, C., & Schiff, R. (2011). HER 2: Biology, Detection, and Clinical Implications. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 135(1), 55–62. doi:10.1043/2010-0454-RAR.1
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2006). Genetic Control of Protein Synthesis, Cell Function, and Cell Reproduction. In *Textbook of Medical Physiology* (11th ed., pp. 27–42). Elsevier.
- Hamdi, M., Wuringer, E., Schlenz, I., & Kuzbari, R. (2005). Anatomy of the Breast: A

- Clinical Application. In *Vertical Scar Mammoplasty* (pp. 1–10). Springer Science & Business Media.
- Hannaford, P. C., Iversen, L., Macfarlane, T. V., Elliott, A. M., Angus, V., & Lee, A. J. (2010). Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *British Medical Journal*, *340*, 1–9. doi:10.1136/bmj.c927
- Hannaford, P. C., Selvaraj, S., Elliott, A. M., Angus, V., Iversen, L., & Lee, A. J. (2007). Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *British Medical Journal*, *335*, 1–8. doi:10.1136/bmj.39289.649410.55
- Havrilesky, L., Moorman, P., Lowery, W., Gierisch, J., Coeytaux, R., Urrutia, R., ... Myers, E. (2013). Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, *122*(1), 139–147.
- Heinemann, L. A., Weimann, A., Gerken, G., Thiel, C., Schlaud, M., & DoMinh, T. (1998). Modern oral contraceptive use and benign liver tumors: the German Benign Liver Tumor Case-Control Study. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, *3*(4), 194–200.
- Heldring, N., Pike, A., Andersson, S., Matthews, J., Cheng, G., Hartman, J., ... Gustafsson, J. (2007). Estrogen Receptors: How Do They Signal and What Are Their Targets. *Physiological Reviews*, *87*, 905–931. doi:10.1152/physrev.00026.2006
- Hennessy, B. T., Gonzalez-Angulo, A.-M., Stemke-hale, K., Gilcrease, M. Z., Krishnamurthy, S., Lee, J., ... Mills, G. B. (2009). Characterization of a Naturally Occurring Breast Cancer Subset Enriched in Epithelial-to-Mesenchymal Transition and Stem Cell Characteristics. *Cancer Research*, *69*(10), 4116–4124. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-3441
- Hewitt, S. C., & Korach, K. S. (2002). Estrogen receptors: structure, mechanisms and function. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *3*(3), 193–200.
- Hilakivi-Clarke, L., Assis, S. D., & Warri, A. (2013). Exposures to synthetic estrogens at different times during the life, and their effect on breast cancer risk. *Journal of*

- Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 18(1), 25–42. doi:10.1007/s10911-013-9274-8
- Hunter, D. J., Colditz, G. A., Hankinson, S. E., Malspeis, S., Spiegelman, D., Chen, W., ... Willett, W. C. (2010). Oral Contraceptive Use and Breast Cancer: A Prospective Study of Young Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19(10), 2496–2503. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0747
- Ichihara, E., Kiura, K., & Tanimoto, M. (2011). Targeting Angiogenesis in Cancer Therapy. *Acta Medica Okayama*, 65(6), 353–362.
- International Agency for Research on Cancer. (2012). Combined Estrogen–Progestogen Contraceptives. In *Pharmaceuticals: a review of human carcinogens* (Vol. 100 A, pp. 283–318). IARC.
- Kamath, K., Okouneva, T., Larson, G., Panda, D., Wilson, L., & Jordan, M. A. (2006). 2-Methoxyestradiol suppresses microtubule dynamics and arrests mitosis without depolymerizing microtubules. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(9), 2225–2233. doi:10.1158/1535-7163.MCT-06-0113
- Katsuno, Y., Lamouille, S., & Derynck, R. (2013). TGF- β signaling and epithelial – mesenchymal transition in cancer progression. *Current Opinion in Oncology*, 25(1), 76–84. doi:10.1097/CCO.0b013e32835b6371
- Kelley, L. C., Ammer, A. G., Hayes, K. E., Martin, K. H., Machida, K., Jia, L., ... Weed, S. A. (2010). Oncogenic Src requires a wild-type counterpart to regulate invadopodia maturation. *Cell Science*, 123, 3923–3932. doi:10.1242/jcs.075200
- Kim, J. J., Kurita, T., & Bulun, S. E. (2013). Progesterone Action in Endometrial Cancer, Endometriosis, Uterine Fibroids, and Breast Cancer. *Endocrine Reviews*, 34(1), 130–162. doi:10.1210/er.2012-1043
- Kops, G. J. P. L., Weaver, B. A. A., & Cleveland, D. W. (2005). On the road to cancer: aneuploidy and the mitotic checkpoint. *Nature Reviews Cancer*, 5(10), 773–785. doi:10.1038/nrc1714
- Kreuzer, M., Gerken, M., Heinrich, J., Kreienbrock, L., & Wichmann, H. (2003). Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *International Journal of Epidemiology*, 32, 263–271. doi:10.1093/ije/dyg064

- Kumar, V., Abbas, A. K., & Fausto, N. (2005). Cellular Adaptations, Cell Injury, and Cell Death. In *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease* (7th ed., pp. 3–46). Elsevier Saunders.
- Kumle, M., Weiderpass, E., Braaten, T., Persson, I., Adami, H.-O., & Lund, E. (2002). Use of Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk: The Norwegian-Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, *11*, 1375–1381.
- Kutikhin, A. G., Yuzhalin, A. E., & Brusina, E. B. (2013). *Infectious Agents and Cancer*. Springer Science & Business Media.
- Laín, S., & Lane, D. P. (2005). Tumour suppressor genes. In M. Knowles & P. J. Selby (Eds.), *Introduction to the Cellular and Molecular Biology of Cancer* (4th ed., pp. 135–155). Oxford University Press.
- Lange, C. A., & Yee, D. (2008). Progesterone and breast cancer. *Women's Health*, *4*(2), 151–162. doi:10.2217/17455057.4.2.151
- Lee, E. Y. H. P., & Muller, W. J. (2010). Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *2*, 1–18.
- Levin, E. R., & Hammes, S. R. (2011). Estrogens and Progestins. In *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* (12th ed., pp. 1163–1194). McGraw Hill.
- Liang, J., & Shang, Y. (2013). Estrogen and cancer. *Annual Review of Physiology*, *75*, 225–240. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183708
- Lin, C. Y., Lovén, J., Rahl, P. B., Paranal, R. M., Burge, C. B., Bradner, J. E., ... Young, R. A. (2012). Transcriptional Amplification in Tumor Cells with Elevated c-Myc. *Cell*, *151*, 56–67.
- List of classifications by cancer site, (2015). Disponível em: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf> recuperado em Outubro 27, 2015
- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., ... Scott, M. P. (2012a). The eukaryotic cell cycle. In *Molecular Cell Biology* (7th ed., pp. 873–924). W.H. Freeman.

- Lodish, H., Berk, A., Kaiser, C. A., Krieger, M., Bretscher, A., Ploegh, H., ... Scott, M. P. (2012b). Cancer. In *Molecular Cell Biology* (7th ed., pp. 1113–1154). W.H. Freeman.
- Maheshwari, S., Sarraj, A., Kramer, J., & El-Serag, H. B. (2007). Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, *47*(4), 506–513.
- Malhotra, G. K., Zhao, X., Band, H., & Band, V. (2010). Histological , molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biology & Therapy*, *10*(10), 955–960. doi:10.4161/cbt.10.10.13879
- Marchbanks, P. A., McDonald, J. A., Wilson, H. G., Folger, S. G., Mandel, M. G., Daling, J. R., ... Weiss, L. K. (2002). Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *The New England Journal of Medicine*, *346*(26), 2025–2032.
- Markowitz, S. D., & Bertagnolli, M. M. (2010). Molecular Origins of Cancer: Molecular Basis of Colorectal Cancer. *The New England Journal of Medicine*, *361*(25), 2449–2460. doi:10.1056/NEJMra0804588
- Marusyk, A., & Polyak, K. (2011). Tumor heterogeneity: causes and consequences. *Biochimica et Biophysica Acta*, *1805*(1), 1–28. doi:10.1016/j.bbcan.2009.11.002
- Mavaddat, N., Antoniou, A. C., Easton, D. F., & Garcia-Closas, M. (2010). Genetic susceptibility to breast cancer. *Molecular Oncology*, *4*(3), 174–191. doi:10.1016/j.molonc.2010.04.011
- McCune, K., Mehta, R., Thorat, M., Badve, S., & Nakshatri, H. (2010). Loss of ER α and FOXA1 expression in a progression model of luminal type breast cancer: Insights from PyMT transgenic mouse model. *Oncology Reports*, *24*(5), 1233–1239.
- Miller, D. M., Thomas, S. D., Islam, A., Muench, D., & Sedoris, K. (2012). c-Myc and Cancer Metabolism. *Clinical Cancer Research*, *18*(20), 5546–5553. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-0977
- Mishra, A., Shiozawa, Y., Pienta, K. J., & Taichman, R. S. (2011). Homing of Cancer Cells to the Bone. *Cancer Microenvironment*, *4*(3), 221–235. doi:10.1007/s12307-011-0083-6

- Mitosis and cytokinesis, (2015). Disponível em: <http://www.ck12.org/user:anB5ZXJzQGN2c2Nob29scy5vcmc./book/CK-12-Biology-Concepts/section/2.35/> recuperado em Outubro 16, 2015
- Moasser, M. M. (2007). The oncogene HER2; Its signaling and transforming functions and its role in human cancer pathogenesis. *Oncogene*, 26(45), 6469–6487. doi:10.1038/sj.onc.1210477
- Moasser, M. M. (2011). Neoplasia. In S. J. McPhee & W. F. Ganong (Eds.), *Fisiopatologia da doença: uma introdução à medicina clínica* (5th ed., pp. 75–97). AMGH Editora.
- Mohibi, S., Mirza, S., Band, H., & Band, V. (2011). Mouse models of estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of Carcinogenesis*, 10(35), 1–28. doi:Mohibi S, Mirza S, Band H, Band V. Mouse models of estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of Carcinogenesis*. 2011;10:35. doi:10.4103/1477-3163.91116
- Molina, P. E. (2013). Female Reproductive System. In *Endocrine Physiology* (4th ed., pp. 213–248). McGraw Hill.
- Mueck, A. O., & Seeger, H. (2007). Breast cancer: are estrogen metabolites carcinogenic? *Climacteric: The Journal of the International Menopause Society*, 10(2), 62–65. doi:10.1080/13697130701598811
- Mueck, A. O., Seeger, H., & Rabe, T. (2010). Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: A systematic review. *Endocrine-Related Cancer*, 17(4), 263–271. doi:10.1677/ERC-10-0076
- Muller, P. A. J., & Vousden, K. H. (2014). Mutant p53 in Cancer: New Functions and Therapeutic Opportunities. *Cancer Cell*, 25, 304–317.
- Musgrove, E. A., & Sutherland, R. L. (2009). Biological determinants of endocrine resistance in breast cancer. *Nature Reviews Cancer*, 9(9), 631–643. doi:10.1038/nrc2713
- National Cancer Institute, (2015). Disponível em: <http://www.cancer.gov/types/breast> recuperado em Outubro 2, 2015
- Nishida, N., Yano, H., Nishida, T., Kamura, T., & Kojiro, M. (2006). Angiogenesis in

- cancer. *Vascular Health and Risk Management*, 2(3), 213–219.
- Obr, A., & Edwards, D. P. (2012). The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 357(1-2), 4–17. doi:10.1016/j.mce.2011.10.030
- Oklu, R., Walker, T. G., Wicky, S., & Hesketh, R. (2010). Angiogenesis and Current Antiangiogenic Strategies for the Treatment of Cancer. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 21(12), 1791–1805. doi:10.1016/j.jvir.2010.08.009
- Oliveira, P. A., Colaço, A., Chaves, R., Guedes-Pinto, H., & De-La-Cruz P, L. F. (2007). Chemical carcinogenesis. *Anais Da Academia Brasileira de Ciências*, 79(4), 593–616.
- Pacheco, A., Machado, A. I., Costa, A. R., Lanhoso, A., Cruz, E., Palma, F., ... Gomes, V. (2011). Consenso sobre contracepção 2011. In *Reunião de Consenso Nacional sobre Contracepção* (pp. 1–113). Estoril: Edições Frist News.
- Parsons, S. J., & Parsons, J. T. (2004). Src family kinases , key regulators of signal transduction. *Oncogene*, 23, 7906–7909. doi:10.1038/sj.onc.1208160
- Pawlowski, J., & Kraft, A. S. (2000). Bax-induced apoptotic cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(2), 529–531.
- Pesatori, A. C., Carugno, M., Consonni, D., Hung, R. J., Papadopoulos, A., Landi, M. T., ... Stucker, I. (2013). Hormone use and risk for lung cancer : a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *British Journal of Cancer*, 109, 1954–1964. doi:10.1038/bjc.2013.506
- Pierotti, M. A., Sozzi, G., & Croce, C. M. (2003). Oncogenes. In D. W. Kufe, R. E. Pollock, R. R. Weichselbaum, R. C. Bast Jr, T. S. Gansler, J. F. Holland, & E. Frei (Eds.), *Holland-Frei Cancer Medicine* (6th ed., pp. 68–85). BC Decker.
- Pines, J. (2006). Mitosis: a matter of getting rid of the right protein at the right time. *Trends in Cell Biology*, 16(1), 55–63.
- Pinheiro, D., & Sunkel, C. (2012). Mechanisms of cell cycle control. *Canal BQ* 9, 9, 4–17.
- Poggi, A., & Zocchi, M. R. (2006). Mechanisms of tumor escape : role of tumor microenvironment in inducing apoptosis of cytolytic effector cells. *Archivum*

Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 54, 323–333. doi:10.1007/s00005-006-0038-7

Prat, A., & Perou, C. M. (2010). Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. *Molecular Oncology*, 5, 5–23. doi:10.1016/j.molonc.2010.11.003

Prontuário terapêutico online, (2015). Anticoncepcionais. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/prontuario/navegavalores.php?id=204> recuperado em Setembro 3, 2015

Radic, S., Stanojevic, Z., & Dindic, B. (2004). The pathogenesis of neoplasia. *Archive of Oncology*, 12(1), 35–37.

Rajalingam, K., Schreck, R., Rapp, U. R., & Albert, Š. (2007). Ras oncogenes and their downstream targets. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1773, 1177–1195. doi:10.1016/j.bbamcr.2007.01.012

Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2012). The reproductive system. In M. Hyde, A. Mortimer, & K. Lowson (Eds.), *Rang and Dale's Pharmacology* (7th ed., pp. 417–431). Elsevier.

Rivenbark, A. G., Connor, S. M. O., & Coleman, W. B. (2013). Molecular and Cellular Heterogeneity in Breast Cancer Challenges for Personalized Medicine. *The American Journal of Pathology*, 183(4), 1113–1124. doi:10.1016/j.ajpath.2013.08.002

Rosenberg, L., Boggs, D. A., Wise, L. A., Adams-Campbell, L. L., & Palmer, J. R. (2010). Oral Contraceptive Use and Estrogen / Progesterone Receptor – Negative Breast Cancer among African American Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19(8), 2073–2080. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0428

Rosenberg, L., Zhang, Y., Coogan, P. F., Strom, B. L., & Palmer, J. R. (2008). A Case-Control Study of Oral Contraceptive Use and Incident Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology*, 169(4), 473–479. doi:10.1093/aje/kwn360

Rosenblatt, K. A., Gao, D. L., Ray, R. M., Nelson, Z. C., Wernli, K. J., Li, W., & Thomas, D. B. (2009). Oral Contraceptives and the Risk of All Cancers Combined and Site-Specific Cancers in Shanghai. *Cancer Causes Control*, 20(1), 27–34. doi:10.1007/s10552-008-9213-y

- Roy, F. V., & Berx, G. (2008). The cell-cell adhesion molecule E-cadherin. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *65*, 3756–3788. doi:10.1007/s00018-008-8281-1
- Roy, S. S., & Vadlamudi, R. K. (2012). Role of Estrogen Receptor Signaling in Breast Cancer Metastasis. *International Journal of Breast Cancer*, *2012*, 1–8. doi:10.1155/2012/654698
- Rundhaug, J. E., & Fischer, S. M. (2010). Molecular Mechanisms of Mouse Skin Tumor Promotion. *Cancers*, *2*, 436–482. doi:10.3390/cancers2020436
- Russo, J., Fernandez, S. V, Russo, P. A., Fernbaugh, R., Sheriff, F. S., Lareef, H. M., ... Russo, I. H. (2006). 17-Beta-estradiol induces transformation and tumorigenesis in human breast epithelial cells. *The FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *20*(10), 1622–1634.
- Russo, J., & Russo, I. H. (2004). The role of estrogen in breast cancer. In *Molecular Basis of Breast Cancer: Prevention and Treatment* (pp. 89–136). Springer Science & Business Media.
- Russo, J., & Russo, I. H. (2006). The role of estrogen in the initiation of breast cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *102*(1-5), 89–96.
- Sabatier, R., Finetti, P., Guille, A., Adelaide, J., Chaffanet, M., Viens, P., ... Bertucci, F. (2014). Claudin-low breast cancers: clinical, pathological, molecular and prognostic characterization. *Molecular Cancer*, *13*, 1–14.
- Saeed, B. U., Jalal, N., & Ashraf, M. (2012). Roles of Cyclin Dependent Kinase and Cdk- Activating Kinase in Cell Cycle Regulation: Contemplation of Intracellular Interactions and Functional Characterization. *Global Journal of Medical Research*, *12*(11), 46–52.
- Scalori, A., Tavani, A., Gallus, S., Vecchia, C. L., & Colombo, M. (2002). Oral contraceptives and the risk of focal nodular hyperplasia of the liver: a case-control study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, *186*(2), 195–197.
- Seal, M. D., & Chia, S. K. (2010). What is the difference between triple-negative and basal breast cancers? *Cancer Journal*, *16*(1), 12–16. doi:10.1097/PPO.0b013e3181cf04be
- Seliger, B. (2005). Strategies of tumor immune evasion. *BioDrugs*, *19*(6), 347–354.

- Shafer, K. A. (1998). The cell cycle: A review. *Veterinary Pathology*, 35(6), 461–478.
- Shannon, K. M., & Ryan, P. D. (2010). Identification of high-risk patients. In A. G. Taghian, B. L. Smith, & J. K. Erban (Eds.), *Breast Cancer: A Multidisciplinary Approach to Diagnosis and Management* (pp. 3–17). Demos Medical Publishing.
- Shantakumar, S., Terry, M. B., Paykin, A., Teitelbaum, S. L., Britton, J. A., Moorman, P. G., ... Gammon, M. D. (2007). Age and Menopausal Effects of Hormonal Birth Control and Hormone Replacement Therapy in Relation to Breast Cancer Risk. *American Journal of Epidemiology*, 165(10), 1187–1198. doi:10.1093/aje/kwm006
- Sherr, C. J. (2004). Principles of Tumor Suppression Review. *Cell*, 116(2), 235–246.
- Shortt, J., & Johnstone, R. W. (2012). Oncogenes in Cell Survival and Cell Death. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(12), 1–10.
- Shoupe, D., & Mishell Jr, D. R. (2006). Oral Contraceptives: History, Pharmacology, Metabolic effects, Side effects, and Health benefits. In *The Handbook of Contraception* (pp. 13–44). Humana Press.
- Sitruk-Ware, R., & Mishell Jr, D. R. (2013). Contraception technology: past, present and future. *Contraception*, 87(3), 319–330. doi:10.1016/j.contraception.2012.08.002
- Sitruk-Ware, R., & Nath, A. (2013). Characteristics and metabolic effects of estrogen and progestins contained in oral contraceptive pills. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 27, 13–24.
- Srivastava, A., Banerjee, K., Ganguly, G., Yadav, N., & Chauhan, R. (2006). Cell Cycle and Cell Division. In *Textbook for class XI Biology* (pp. 162–172). NCERT.
- Strobl, J. S. (1997). Estrogens, Progestins, and Specific Estrogen Receptor Modulators (SERMs). In *Modern Pharmacology with Clinical Applications* (5th ed., pp. 704–715). Little, Brown & Company.
- Su, Y., Lian, Q.-Q., & Ge, R.-S. (2012). Contraceptives with novel benefits. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 21(1), 83–90.
- Szarewski, A., Mansour, D., & Shulman, L. P. (2010). 50 years of “The Pill”: celebrating a golden anniversary. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 36(4), 231–238. doi:10.1783/147118910793048665

- Tamura, R. E., Vasconcellos, J. F. de, Sarkar, D., Libermann, T. A., Fisher, P. B., & Zerbini, L. F. (2012). GADD45 proteins: central players in tumorigenesis. *Current Molecular Medicine*, *12*(5), 634–651.
- Thorbjarnardottir, T., Olafsdottir, E. J., Valdimarsdottir, U. A., Olafsson, O., & Tryggvadottir, L. (2014). Oral contraceptives , hormone replacement therapy and breast cancer risk : A cohort study of 16 928 women 48 years and older. *Acta Oncologica*, *53*, 752–758. doi:10.3109/0284186X.2013.878471
- Trémollières, F. (2012). Contraception orale estro-progestative: quelle différence entre éthinylestradiol et estradiol? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, *40*, 109–115. doi:10.1016/j.gyobfe.2011.10.009
- Tsilidis, K. K., Allen, N. E., Key, T. J., Bakken, K., Lund, E., Berrino, F., ... Riboli, E. (2010). Oral contraceptives , reproductive history and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British Journal of Cancer*, *103*, 1755–1759. doi:10.1038/sj.bjc.6605965
- Tsilidis, K. K., Allen, N. E., Key, T. J., Dossus, L., Lukanova, A., Bakken, K., ... Riboli, E. (2011). Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British Journal of Cancer*, *105*(9), 1436–1442. doi:10.1038/bjc.2011.371
- Valastyan, S., & Weinberg, R. A. (2011). Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell*, *147*(2), 275–292. doi:10.1016/j.cell.2011.09.024
- Vessey, M., & Painter, R. (2006). Oral contraceptive use and cancer . Findings in a large cohort study, 1968 – 2004. *British Journal of Cancer*, *95*(3), 385–389. doi:10.1038/sj.bjc.6603260
- Vessey, M., & Yeates, D. (2013). Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception*, *88*(6), 678–683. doi:10.1016/j.contraception.2013.08.008
- Vincent, T. L., & Gatenby, R. A. (2008). An evolutionary model for initiation , promotion , and progression in carcinogenesis. *International Journal of Oncology*, *32*, 729–737.

- World cancer factsheet, (2014). Disponível em: http://publications.cancerresearchuk.org/downloads/product/CS_REPORT_WORLD.pdf recuperado em Julho 29, 2015
- Witsch, E., Sela, M., & Yarden, Y. (2010). Roles for Growth Factors in Cancer Progressions. *Physiology*, 25(2), 85–101. doi:10.1152/physiol.00045.2009
- Wright, K. P., & Johnson, J. V. (2008). Evaluation of extended and continuous use oral contraceptives. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4(5), 905–911.
- Wu, C. Q., Grandi, S. M., Filion, K. B., Abenhaim, H. A., Joseph, L., & Eisenberg, M. J. (2013). Drospirenone-containing oral contraceptive pills and the risk of venous and arterial thrombosis : a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 120, 801–811. doi:10.1111/1471-0528.12210
- Wu, W., Yin, Z.-H., Guan, P., Ren, Y.-W., & Zhou, B.-S. (2014). Association of Oral Contraceptives Use and Lung Cancer Risk among Women : an Updated Meta-analysis Based on Cohort and Case-control Studies. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(3), 1205–1210.
- Xiaobo, W., Belguise, K., Kersual, N., Kirsch, K. H., Mineva, N. D., Galtier, F., ... Sonenshein, G. E. (2007). Oestrogen signalling inhibits invasive phenotype by repressing RelB and its target BCL2. *Nature Cell Biology*, 9(4), 470–478.
- Yager, J. D., & Davidson, N. E. (2006). Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 354(3), 270–282.
- Yersal, O., & Barutca, S. (2014). Biological subtypes of breast cancer: Prognostic and therapeutic implications. *World Journal of Clinical Oncology*, 5(3), 412–425. doi:10.5306/wjco.v5.i3.412
- Yoshida, K., & Miki, Y. (2004). Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Science*, 95(11), 866–871.
- Yue, W., Wang, J.-P., Li, Y., Fan, P., Liu, G., Zhang, N., ... Santen, R. (2010). Effects of estrogen on breast cancer development: Role of estrogen receptor independent mechanisms. *International Journal of Cancer*, 127(8), 1748–1757. doi:10.1002/ijc.25207

- Zhong, G.-C., Cheng, J.-H., Xu, X.-L., & Wang, K. (2015). Meta-analysis of oral contraceptive use and risks of all-cause and cause-specific death. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 1–6. doi:10.1016/j.ijgo.2015.05.026
- Ziegler, R. G., Fuhrman, B. J., Moore, S. C., & Matthews, C. E. (2015). Epidemiologic studies of estrogen metabolism and breast cancer. *Steroids*, 99, 67–75.

Anexos

Tabela A: Efeito dos contraceptivos orais sobre o risco de desenvolvimento do cancro da mama:

Autores	Local e duração	Tipo de estudo	Amostra	OR	95% IC	Conclusão
(Beaber et al., 2014)	Estados Unidos da América (1990 a 2009)	caso-controlo	23054 mulheres (1102 casos de cancro invasivo e 21952 controlos) (20 a 49 anos)	1.5	1.3 - 1.9	O uso de contraceptivos orais mais recentes foi implicado no aumento do risco de desenvolver cancro da mama
(Thorbjarnardottir et al., 2014)	Islândia (1979 a 2006)	coorte	16 928 mulheres (48 anos ou mais)	2.61	2.00 - 3.41	O uso de contraceptivos orais combinados foi relacionado com um elevado risco de desenvolver cancro da mama em mulheres com idades superiores aos 48 anos
(Gierisch et al., 2013)	--- (2000 a 2013)	meta-análise	44 estudos	1.08	1.00 - 1.17	O uso de contraceptivos orais demonstrou um aumento ligeiro, mas significativo, do risco de desenvolver cancro da mama
(Rosenberg et al., 2008)	Estados Unidos da América (1993 e 2007)	caso-controlo	2618 mulheres (907 casos de cancro invasivo e 1711 controlos)	1.5	1.2 - 1.8	O uso de contraceptivos orais aumentou o risco de desenvolver cancro da mama nas mulheres que usam a terapêutica há 1 ano ou mais, face às que usam há menos de 1 ano.

Tabela B: Efeito dos contraceptivos orais sobre o risco de desenvolvimento do cancro do colo do útero:

Autores	Local e duração	Tipo de estudo	Amostra	OR	95% IC	Conclusão
(Appleby et al., 2007).	---	meta-análise	52082 mulheres (16573 casos de cancro e 35509 controlos)	1.90	1.69 - 2.13	O uso de contraceptivos orais representa um aumento do risco de desenvolver cancro do colo do útero para as utilizadoras que tomam a medicação há mais de 5 anos.
(Hannaford et al., 2007).	Reino Unido (1968 a 2004)	coorte	47173 mulheres (23377 consumidoras de CO e 23796 que nunca usaram CO)	1.33	0.92 - 1.94	O uso de contraceptivos orais mostrou ser responsável pelo aumento do risco de cancro do colo do útero nas mulheres que faziam a terapêutica, comparativamente às que nunca a fizeram.
(Vessey & Painter, 2006)	Reino Unido (1968 a 2004)	coorte	17032 mulheres (dos 25 aos 39 anos) (59 casos de cancro)	6.1	2.5 - 17.9	O uso de contraceptivos orais por longos períodos de tempo demonstrou ter uma forte ligação ao risco de desenvolver cancro do colo do útero.

Tabela C: Efeito dos contraceptivos orais sobre o risco de desenvolvimento do cancro do fígado:

Autores	Local e duração	Tipo de estudo	Amostra	OR	IC	Conclusão
(Rosenblatt <i>et al.</i> , 2009)	China (1989 a 2000)	coorte	267400 mulheres (nascidas entre 1925 e 1958)	0.82	0.60 - 1.13	O uso de contraceptivos orais não demonstrou um aumento do risco de desenvolver cancro do fígado nas mulher que tomam a medicação
(Maheshwari <i>et al.</i> , 2007)	--- ---	meta-análise	5962 mulheres (739 casos de cancro e 5223 controlos)	1.57	0.96 - 2.54	O uso de contraceptivos orais aumentar o risco de cancro do fígado. No entanto, a significância observada foi de 0.07 pelo que o estudo é considerado inconclusivo
(Scalori <i>et al.</i> , 2002)	--- ---	caso-controlo	117 mulheres (23 casos de cancro e 94 controlos)	2.8	0.8 - 9.4	O uso de contraceptivos orais foi responsável pelo aumento do risco de desenvolver cancro do fígado
(Heinemann <i>et al.</i> , 1998)	Alemanha (1990 a 1997)	caso-controlo	383 mulheres (143 casos de cancros e 240 controlos)	1.96	0.85 - 4.57	O uso de contraceptivos orais contribuiu para o aumento do risco de desenvolver cancro do fígado

Tabela D: Efeito dos contraceptivos orais sobre o risco de desenvolvimento do cancro do ovário:

Autores	Local e duração	Tipo de estudo	Amostra	OR	95% IC	Conclusão
(Zhong <i>et al.</i> , 2015)	--- ---	meta-análise	9 estudos	0.58	0.35 - 0.94	O uso de contraceptivos orais provocou uma diminuição do risco de desenvolver cancro do ovário
(Havrilesky <i>et al.</i> , 2013).	--- (1990 a 2012)	meta-análise	55 estudos	0.73	0.66 - 0.81	O uso de contraceptivos orais demonstrou proteger as utilizadoras através da redução do risco de desenvolver cancro do ovário
(Tsilidis <i>et al.</i> , 2011).	10 países Europeus (1992 a 2000)	coorte	327396 mulheres (878 casos de cancro do ovário)	0.55	0.41 - 0.75	O uso de contraceptivos orais por períodos superiores a 10 anos evidenciou uma redução do risco de desenvolver cancro do ovário
(Hannaford <i>et al.</i> , 2010).	Reino Unido (1968 a 2007)	coorte	46112 mulheres	0.88	0.82 - 0.93	O uso de contraceptivos orais promoveu a redução do risco de desenvolver cancro do ovário

Tabela E: Efeito dos contraceptivos orais sobre o risco de desenvolvimento do cancro do endométrio:

Autores	Local e duração	Tipo de estudo	Amostra	OR	95% IC	Conclusão
(Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer, 2015)	Reino Unido ---	meta-análise	36 estudos 143019 mulheres (27276 casos de cancro do endométrio e 115743 controlos)	0.76	0.73 - 0.78	O uso de contraceptivos orais por longos períodos de tempo permitiu a redução do risco de desenvolver cancro do endométrio
(Vessey & Yeates, 2013)	Reino Unido (1968 a 2010)	coorte	17032 mulheres (dos 25 aos 39 anos)	0.5	0.3 - 0.7	O uso de contraceptivos orais demonstrou diminuir o risco de cancro do endométrio
(Mueck et al., 2010).	--- (1969 a 2009)	meta-análise	Todos os estudos coorte e caso- controlo até Dezembro de 2009	0.58	0.42 - 0.79	O uso de contraceptivos orais representou uma descida do risco de cancro de endométrio
(Hannaford et al., 2010).	Reino Unido (1968 a 2007)	coorte	46112 mulheres (1747 com cancro do endométrio e 2864 controlos)	0.43	0.21 - 0.88	O uso de contraceptivos orais promoveu a redução do risco de desenvolver cancro do endométrio

Tabela F: Efeito dos contraceptivos orais sobre o risco de desenvolvimento do cancro do cólon e do reto:

Autores	Local e duração	Tipo de estudo	Amostra	OR	95% IC	Conclusão
(Brandstedt <i>et al.</i> , 2014).	Suécia (1991 a 2008)	coorte	17035 mulheres (304 cancros do cólon e reto e 16731 controlos)	0.56	0,44 - 0,71	O uso de contraceptivos orais reduziu o risco de desenvolver cancro do cólon e do reto. Contudo, numa análise ajustada a significância do estudo não se verificou
(Gierisch <i>et al.</i> , 2013).	--- (1990 a 2012)	revisão sistemática	11 estudos	0.86	0.79 - 0.95	O uso de contraceptivos orais foi associado ao decréscimo dos risco de desenvolver cancro do cólon e do reto
(Tsilidis <i>et al.</i> , 2010).	Europa ---	coorte	337802 mulheres (1878 casos e 335924 controlos)	0.84	0.74 - 0.95	O uso de contraceptivos orais diminuiu o risco de desenvolver cancro do cólon e reto, verificando-se um efeito protetor mais forte nas mulheres em pós-menopausa
(Bosetti <i>et al.</i> , 2009)	--- (até 2008)	meta-análise	23 estudos	0.81	0.72 - 0.92	O uso de contraceptivos orais demonstrou diminuir o risco de cancro do cólon e reto

Tabela G: Efeito dos contraceptivos orais sobre o risco de desenvolvimento do cancro do pulmão:

Autores	Local e duração	Tipo de estudo	Amostra	OR	95% IC	Conclusão
(Wu et al., 2014)	--- (até 2013)	meta-análise	14 estudos	0.91	0.81 - 1.03	O uso de contraceptivos orais diminuiu o risco de desenvolver cancro do pulmão. No entanto, o estudo não foi conclusivo.
(Pesatori <i>et al.</i> , 2013).	--- ---	meta-análise	6 estudos 4570 mulheres (1961 casos e 2609 controlos)	0.81	0.68 - 0.97	O uso de contraceptivos orais contribuiu para a redução do risco de desenvolver cancro do pulmão
(Hannaford et al., 2007).	Reino Unido (1968 a 2004)	coorte	47173 mulheres (23377 casos e 23796 controlos)	1.05	0.82 - 1.35	O uso de contraceptivos orais não registou uma variação significativa no aumento do risco de desenvolver cancro do pulmão.
(Kreuzer et al., 2003)	Alemanha (1990 e 1996)	caso-controlo	1733 mulheres (811 casos e 922 controlos)	0.69	0.51 - 0.92	O uso de contraceptivos orais mostrou ser efetivo na diminuição do risco de cancro do pulmão