

Combined oral contraceptive and its association with breast cancer: a systematic review

Contraceção oral combinada e sua associação ao cancro da mama: uma revisão sistemática

Beatriz Leite Caetano¹, Maria Margarida Gil Conde², Alda Pereira da Silva Oliveira³
Clínica Universitária de Medicina Geral e Familiar, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

Abstract

Breast cancer is the most frequently diagnosed malignant disease in women worldwide, with increasing incidence and mortality, therefore the knowledge of its risk factors is of great importance to be able to invest in effective primary prevention measures. The combined oral contraceptive (COC) is the most widely used contraceptive method in women of childbearing age, with an average use of 5 years. This systematic review aims to assess whether there is a higher incidence of breast cancer in women of childbearing age with exposure to COC for more than 5 years, compared to less than 5 years of exposure.

Keywords: Premenopausal women; Combined oral contraceptive; Breast cancer.

Resumo

O cancro da mama é a doença maligna mais frequentemente diagnosticada nas mulheres em todo o mundo, com incidência e mortalidade crescentes, pelo que o conhecimento dos seus fatores de risco é de grande importância para se poder investir em medidas de prevenção primária eficazes. O contraceptivo oral combinado (COC) é o método contraceptivo mais utilizado em mulheres em idade fértil, com utilização média de 5 anos. Esta revisão sistemática pretende avaliar se existe maior incidência de cancro da mama em mulheres em idade fértil com exposição a COC superior a 5 anos, comparativamente a exposição inferior a 5 anos.

Palavras-chave: Mulheres pré-menopausa; Contraceptivo oral combinado; Cancro da mama.

INTRODUÇÃO

O cancro da mama constitui uma preocupação global¹ dada a sua elevada incidência, 2,3 milhões de novos casos no mundo em 2020, e a mortalidade associada, 6,9% do total de mortes por cancro em 2020².

A maior incidência em países desenvolvidos reflete uma maior prevalência de exposição a fatores de risco hormonais e reprodutivos, bem como fatores de risco associados ao estilo de vida. Ademais, junta-se a crescente deteção de cancro da mama em estadios precoces da doença devido aos programas de rastreio³.

A história reprodutiva confere um risco aumentado de cancro da mama quando se verifica uma menarca precoce (<12 anos) e uma menopausa tardia (>55 anos)⁴, pelo maior período de exposição a estrogénios endógenos. A idade avançada aquando da primeira

1. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Lisboa, Portugal.

2. Mestre, Clínica Universitária de Medicina Geral e Familiar, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Comissão de Ética para a Saúde, Secção de Investigação, ARSLVT; USF Jardins da Encarnação, ACeS Lisboa Central, ARSLVT.

3. Alda Pereira da Silva Oliveira, Doutorada, Clínica Universitária de Medicina Geral e Familiar, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa; Instituto de Saúde Ambiental (ISAMB); Laboratório Associado TERRA.

QUADRO I. ESTRUTURA PICO¹³ E RESPECTIVAS PALAVRAS-CHAVES UTILIZADAS NA PESQUISA BIBLIOGRÁFICA.

População	Intervenção	Comparador	Outcome
Mulheres em idade fértil	Toma de COC durante mais de 5 anos	Toma de COC durante menos de 5 anos	Incidência neoplasia da mama
– woman – female	– contracept* – contraceptive use – MESH contraceptives oral combined – MESH contraceptives oral hormonal		– MESH breast neoplasms

gravidez (> 35 anos)⁵ e a nuliparidade – cada vez mais presente no mundo atual, associado à crescente presença das mulheres no mundo profissional –, tal como a não amamentação e obesidade, contribuem igualmente para um maior risco de desenvolver a doença⁶.

Os estrogénios, quer endógenos quer exógenos, aumentam o risco de cancro da mama⁶. O papel do componente progestativo na carcinogénese mamária continua a ser alvo de estudo, no entanto a exposição a progestativos combinados com estrogénios está associada a um aumento do risco de cancro da mama⁷. As principais fontes de estrogénios exógenos são a contraceção e terapia hormonais.

O contraceptivo oral combinado (COC) é amplamente usado desde a década de 1960^{5,8}, com uma utilização média de cerca de 5 anos⁹. Esta parece constituir um fator de risco para cancro da mama, o que motivou a reformulação da sua composição quer na dose de estrogénio, quer nas moléculas de progestativo disponíveis⁸.

Alguns estudos realizados indicam que a utilização de contraceptivos orais parece estar associada a um pequeno ou nenhum aumento no risco de cancro da mama^{10,11,12}. Esta associação parece aumentar com a duração do uso e desaparecer após a interrupção da contraceção. No entanto, estas revisões carecem da discriminação do tipo de contraceptivo oral, pelo que o presente trabalho se propõe avaliar a relação entre a duração da exposição a COC e o impacto na incidência de cancro da mama. Assim, realizou-se uma revisão sistemática para avaliar se existe maior incidência de cancro da mama em mulheres em idade fértil com exposição a COC superior a 5 anos, em comparação com mulheres com exposição a COC inferior a 5 anos.

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática, cuja formulação da questão de investigação obedece à estrutura PICO¹³ (Quadro I), tem como objetivo estudar a associação entre a exposição a COC em mulheres em idade fértil num período inferior ou superior a 5 anos e respetiva incidência de cancro da mama. O outcome definido, incidência de neoplasia da mama, será avaliado através das seguintes medidas de efeito: *Odds Ratio*, *Hazard Ratio*, *Relative Risk* e *Incidence Rate Ratio*.

A pesquisa bibliográfica foi efetuada através das bases de dados PubMed, Web of Science e Trip Database. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: “*woman*” or “*female*” and “*contracept**” or “*contraceptive use*” or “*contraceptives oral combined*” or “*contraceptives oral hormonal*” and “*breast neoplasms*”. Foram utilizados os operadores booleanos AND e OR para maximizar a pesquisa.

Selecionámos artigos publicados entre 2002 e 2022, incluindo ensaios clínicos, casos- controlo, estudos observacionais transversais e revisões, em língua inglesa e portuguesa, que consideraram o tempo de exposição a COC em mulheres em idade fértil. Foram excluídos os artigos sem versão em inglês ou português; em que a população incluía mulheres com mutação BRCA; e que não permitem avaliar a diferença entre a exposição de COC durante menos e mais de 5 anos.

A seleção de evidência bibliográfica foi realizada por 2 revisores de forma independente. Após este processo de seleção, a análise e recolha de dados foi efetuada pelo investigador principal, sendo revista pelos co-investigadores. Foi utilizada uma ferramenta de avaliação de risco de viés da Agency for Healthcare Research and Quality¹⁴, para avaliar o risco de viés, nomeadamente

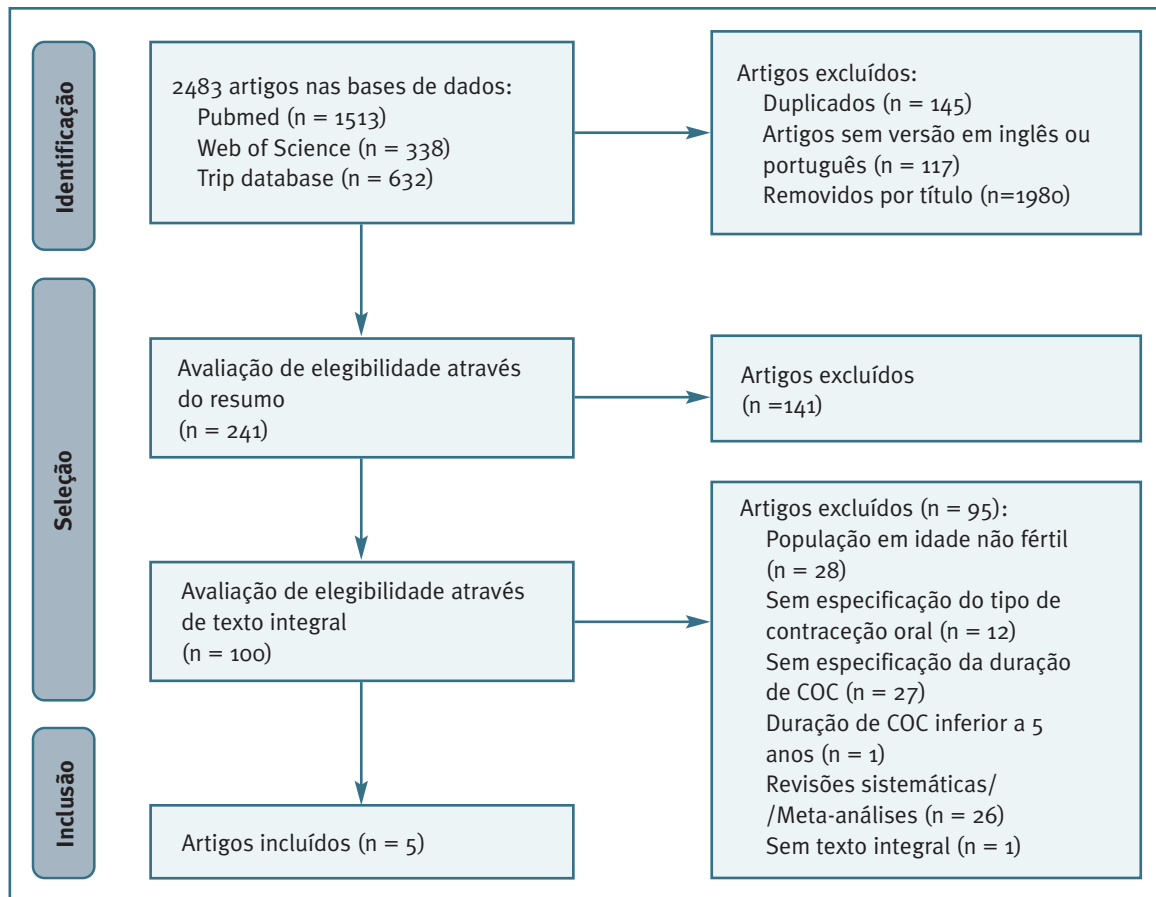


FIGURA 1. Prisma P-Fluxograma¹⁶ de estratégia de pesquisa e seleção de artigos.

viés de seleção e viés de reporte de dados, e também a Strength of Recommendation Taxonomy – SORT¹⁵ para estratificar o nível de evidência dos artigos selecionados.

Após a elegibilidade dos artigos que foram incluídos nesta revisão sistemática, os mesmos foram comparados entre si em termos de tamanho da população e resultados obtidos, cuja informação se encontra reportada, em forma de tabela, nos resultados.

RESULTADOS

Com o auxílio do “Rayyan”, uma ferramenta inteligente de software de revisão sistemática, a seleção de artigos foi realizada em duas fases, de acordo com a estrutura da PRISMA-P checklist¹⁶ (Figura 1), de modo a delinear o processo de pesquisa sistemática adotado, evi-

denciando as bases de dados analisadas e os motivos que justificaram a exclusão dos artigos.

Na primeira fase de pesquisa, de acordo com as palavras-chave definidas, foram obtidos 2483 resultados. Na segunda fase de seleção, obteve-se 241 artigos que foram analisados com base no resumo (*abstract*), dos quais 100 foram identificados como potencialmente elegíveis. Após a leitura integral dos 100 artigos, 5 artigos foram incluídos para extração de dados.

Foram incluídos artigos cuja população abrange mulheres com uma idade igual ou inferior a 40 anos. Na medida em que a menopausa, habitualmente, ocorre entre os 45 e 55 anos¹⁷, considerou-se o *cut-off* de 40 anos em conformidade com o objetivo desta revisão, estudar mulheres em idade fértil, e assim minimizar o enviesamento dos resultados obtidos, acautelando a possibilidade de haver estudos com informação omissa relativamente à fase reprodutiva da mulher. Para integrar

a informação disponível, foram analisados os dados referentes às mulheres a realizar apenas COC.

Estudos que parecem satisfazer os critérios de inclusão¹⁸⁻²⁰, mas não especificam o tipo de contraceptivo oral utilizado, não foram incluídos nesta revisão para não enviesar os dados obtidos. Estudos cujo *cut-off* na separação de dados pela idade da mulher ultrapassa os 40 anos²¹⁻²³ foram igualmente excluídos. O estudo de Yuan et al., 2019²⁴ analisa o uso de COC em mulheres pré-menopausa, porém considera um intervalo de tempo inferior a 5 anos (39 meses) e foi excluído por não permitir avaliar a diferença entre a exposição de COC durante menos e mais de 5 anos.

O Quadro II sumariza os artigos incluídos, descrevendo-os e fornecendo os seus principais resultados. Dos 5 estudos incluídos nesta revisão, encontram-se 2 estudos de caso-controlo e 3 estudos de coorte prospectivo. Verifica-se um predomínio americano nos artigos, sendo 3 dos Estados Unidos da América, 1 da Suécia e 1 do Japão.

Após aplicação da ferramenta de risco de viés da Agency for Healthcare Research and Quality¹⁴, verificou-se um viés de reporte no estudo de Hultstrand et al.²⁵, 2022, uma vez que os dados fornecidos se referem à população em pessoa-anos (no total foram incluídas 1 652 364 mulheres com um tempo médio de acompanhamento de 8,7 anos, resultando em 14 330 806 pessoa-anos). Para facilitar a leitura do Quadro I, procurou-se uniformizar os dados obtidos de modo a ter uma perceção geral da população estudada, pelo que estes dados foram convertidos para número de mulheres (através de uma regra de três simples), o que permitiu calcular a população estimada de mulheres a realizar somente COC (aproximadamente 300 837).

DISCUSSÃO

Três dos estudos incluídos²⁶⁻²⁸ nesta revisão demonstram uma associação positiva entre a duração do uso de COC superior a 5 anos e a incidência de cancro da mama. Contudo, atendendo ao período de seguimento de dois destes estudos (Claus et al.²⁶ e Hunter et al.²⁷), as doses de etinilestradiol utilizadas não seriam compatíveis com as doses utilizadas atualmente. No estudo de Beaber et al.²⁸, verifica-se um aumento do risco

com a duração de uso de COC ao longo de toda a vida da mulher superior a 15 anos e com o uso atual (uso de COC durante o ano imediatamente anterior à data de referência) igual ou superior a 5 anos.

No entanto, os restantes estudos^{25,29} analisados apresentam resultados contraditórios. No estudo de Hultstrand et al., 2022²⁵, demonstraram um aumento do risco de cancro da mama nos primeiros 5 anos de utilização de COC. Contudo, após os 5 anos de uso de COC, o risco de cancro da mama torna-se semelhante ao da restante população, inclusive torna-se inferior após os 10 anos de uso. Este resultado pode ser justificado pelo facto de nos primeiros 5 anos de utilização de COC as mulheres apresentarem idades mais precoces para o diagnóstico de cancro da mama e a exposição a estrogénio nesta fase poderá potenciar algum outro fator de risco existente para cancro da mama.

No estudo de Kawai et al., 2009²⁹, verifica-se uma diminuição do risco de cancro da mama que se acentua com o aumento da duração de uso de COC. Este estudo foi realizado no Japão e os resultados obtidos podem ser explicados, entre outros fatores, pelas características da população, uma vez que é conhecida a influência do perfil genético, como polimorfismos enzimáticos, associados ao metabolismo dos estrogénios. Assim, variações genéticas da catecol-O-metiltransferase (COMT), tais como a substituição do aminoácido valina por metionina no codão 158, conduzem à formação de um polimorfismo genético – COMT-L – na qual se verifica uma diminuição da atividade desta enzima, comparativamente com a *wild type*, comprometendo o metabolismo dos estrogénios. Estudos demonstram que a frequência da variante COMT-L é maior nas mulheres caucasianas comparativamente às mulheres asiáticas^{30,31}. Assim, na população asiática verifica-se um predomínio da COMT *wild type* que, ao converter o 4- hidroxiestradiol em metoxiestrogénio, diminui a disponibilidade deste estrogénio catecol (4- hidroxiestradiol) com ação lesiva no DNA e efeito carcinogénico (Figura 2)^{32,33}.

Embora os restantes três estudos pareçam estar de acordo com a premissa de que a exposição continuada a estrogénio superior a 5 anos está associada a um maior risco de cancro da mama em determinados tipos de população, as diferenças encontradas entre estudos podem ser potencialmente explicadas por diversas razões. As doses relativas dos componentes estrogénico

QUADRO II. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

Estudo	Tipo de estudo	Nível de evidência ^a	População	Intervalo duração de COC	Principais resultados
Claus et al., 2003 ²⁶	Estudo de caso-controlo	2	436 mulheres americanas em pré-menopausa utilizadoras de COC com alta dose de estrogénio (etinilestradiol $\geq 50 \mu\text{g}$ ou mestranol $\geq 75 \mu\text{g}$) 159 casos e 277 controlos Seguimento no período entre 15 de setembro de 1994 e 14 de março de 1998	<1 ano \rightarrow OR 0,9 (IC 95%: 0,6-1,5) 1-5 anos \rightarrow OR 1,1 (IC 95%: 0,6-2,2) ≥ 5 anos \rightarrow OR 1,2 (IC 95%: 0,6-2,5)	Aumento do risco de carcinoma ductal <i>in situ</i> com a duração de uso de COC superior a 1 ano, com acréscimo deste risco quando a duração de COC é superior a 5 anos.
Kawai et al., 2009 ²⁹	Estudo de coorte prospectivo	1	9131 mulheres japonesas em pré-menopausa (127 casos) Seguimento no período entre 1 de junho de 1990 e 31 de dezembro de 2003	<1 ano \rightarrow HR 0,77 (IC 95%: 0,24-2,44) 1-5 anos \rightarrow HR 0,28 (IC 95%: 0,04-2,02) ≥ 5 anos \rightarrow impossível calcular pela inexistência de casos	Associação inversa entre o cancro da mama e a duração de COC.
Hunter et al., 2010 ²⁷	Estudo de coorte prospectivo	1	116413 enfermeiras americanas em pré-menopausa Seguimento no período entre 1989 e 1 de junho de 2001	<8 anos \rightarrow RR 1,17 (IC 95%: 0,80-1,70) ≥ 8 anos \rightarrow RR 1,41 (IC 95%: 1,03-1,93)	Aumento do risco de cancro da mama com o uso atual de COC igual ou superior a 8 anos.
Beaber et al., 2014 ²⁸	Estudo de caso-controlo	2	729 mulheres americanas com 20-39 anos 374 casos e 355 controlos Seguimento no período entre junho de 2004 e junho de 2010	Ao longo da vida: <5 anos \rightarrow OR 0,9 (IC 95%: 0,5-1,5) 5-10 anos \rightarrow OR 1,1 (IC 95%: 0,6-1,8) 10-15 anos \rightarrow OR 1,0 (IC 95%: 0,6-1,7) ≥ 15 anos \rightarrow OR 1,9 (IC 95%: 1,0-3,7) Uso atual: <3 anos \rightarrow OR 1,1 (IC 95%: 0,6-2,4) 3-5 anos \rightarrow OR 1,0 (IC 95%: 0,5-1,8) ≥ 5 anos \rightarrow OR 2,5 (IC 95%: 1,2-5,1)	Aumento do risco de cancro da mama com a duração de uso de COC ao longo de toda a vida da mulher superior a 15 anos e com o uso atual (uso de COC durante o ano imediatamente anterior à data de referência) igual ou superior a 5 anos.
Hultstrand et al., 2022 ²⁵	Estudo de coorte prospectivo	1	300837 mulheres suecas com 15-34 anos Seguimento no período entre 1 de janeiro de 2005 e 31 de dezembro de 2017	0-5 anos \rightarrow IRR 1,39 (IC 95%: 1,14-1,69) 5-10 anos \rightarrow IRR 1,06 (IC 95%: 0,88-1,13) ≥ 10 anos \rightarrow IRR 0,78 (IC 95%: 0,61-1,0)	Aumento do risco de cancro da mama nos primeiros 5 anos de uso de COC, com diminuição de risco após os 10 anos de uso.

^aDe acordo com Strength of Recommendation Taxonomy – SORT¹⁵.

COC – contraceção oral combinada; IC – intervalo de confiança; OR – Odds Ratio; HR – Hazard Ratio; RR – Relative Risk; IRR – Incidence Rate Ratio.

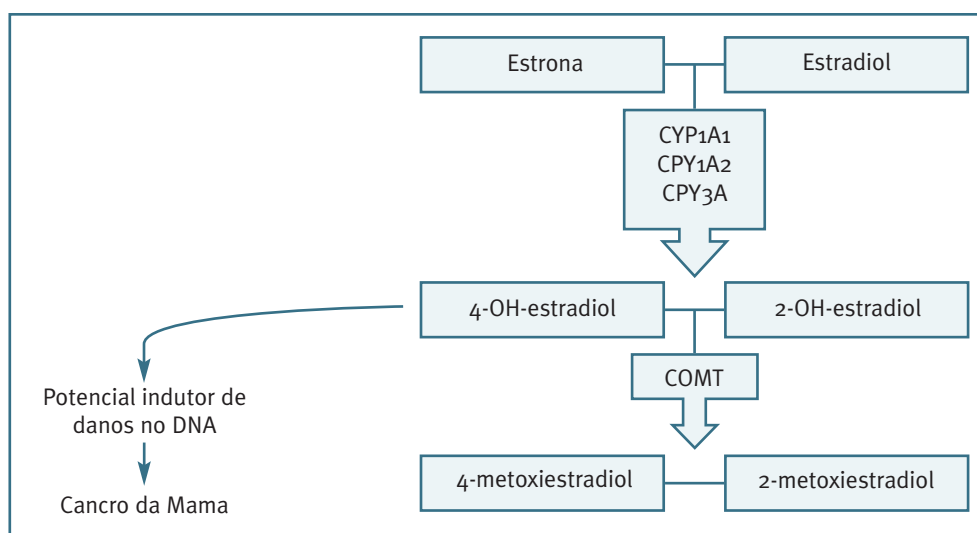


FIGURA 2. Via de metabolização do estrogénio. Adaptado de PHARMGKB³¹⁻³³.

e progestativo de COC variam entre os estudos, para além de existir uma variação temporal dado que ocorreram alterações, ao longo do tempo, nas pílulas comercializadas e que se encontram disponíveis na prática clínica atual – o tipo de estrogénio administrado tem sido alterado e a dose do mesmo tem diminuído^{8,35}. Por outro lado, tem que ser considerada a modalidade da utilização de COC não só em relação ao tempo de exposição global, mas também ao padrão da exposição, quer seja de forma contínua ou intercalada, havendo diferentes padrões de utilização que poderão condicionar o risco de cancro da mama³⁶. A avaliação da duração de uso de COC nos estudos é variável, sendo considerado o tempo de uso ao longo de toda a vida da mulher, mas também o tempo de uso somente no período de seguimento de cada estudo. Durante o *follow-up* dos estudos, mulheres consideradas como pré-menopausa podem ter evoluído para pós-menopausa e, desta forma, enviesar os resultados.

Como limitações desta revisão sistemática é importante referir a heterogeneidade de cada estudo analisado, cada um num intervalo de tempo específico, com uma duração de seguimento dos participantes variável e com formulação e padrão de utilização de COC diferentes. Outra das limitações deriva do facto de os estudos incluídos não apresentarem informação relativamente à idade e ao momento, durante ou após a toma de COC, em que foi feito o diagnóstico de cancro da

mama; além disso, o uso de COC durante o período pré-menopausa pode estar associado a um aumento do risco de cancro da mama que só terá expressão após a menopausa, dado a incidência de neoplasia da mama aumentar com o avançar da idade³⁷. Outra possível fonte de viés presente nesta revisão é a falta de uma definição uniforme de “duração de uso” de COC. Este termo contém um período diferente de exposição a COC, quer este seja realizado durante 5 anos de forma ininterrupta ou por 5 anos de forma intermitente; outra variável relevante é o momento da vida da mulher em que a mesma realiza a toma de COC. Deste modo, impõe-se a questão relativamente a estes dados serem comparáveis entre si, nomeadamente no que respeita à forma como os resultados são expressos (Quadro I). O número reduzido de artigos que cumpriram os critérios de inclusão constitui uma importante limitação desta revisão, à qual se acrescenta a necessidade de definir um *cut-off* de 40 anos de idade e o facto de os estudos analisados não indicarem a dose de cada componente de COC.

No que respeita aos pontos fortes da revisão, a questão de investigação a ser respondida tem relevância na prática clínica na medida em que os COC são amplamente utilizados pelas mulheres em idade fértil³⁸ e o conhecimento do seu papel na carcinogénese do cancro da mama é essencial não só no momento da sua prescrição, mas também para se poder investir em medidas eficazes de prevenção primária.

QUADRO III. PRISMA-P – CHECKLIST COM INDICAÇÃO DA PÁGINA EM QUE SE ENCONTRA A INFORMAÇÃO PARA CADA ITEM. RETIRADO DE http://www.prisma-statement.org			
Secção e Tópico	Item	Verificação do item	Página onde o item está
TÍTULO			
Título	1	Identifica a publicação como uma revisão sistemática.	1
RESUMO			
Resumo	2	Ver a lista de verificação PRISMA 2020 para Resumos.	1
INTRODUÇÃO			
Fundamentação	3	Fundamenta a revisão no contexto do conhecimento existente.	2-3
Objetivos	4	Apresenta explicitamente o(s) objetivo(s) ou questão(ões) respeitantes à revisão.	3
MÉTODOS			
Critérios de elegibilidade	5	Especifica os critérios de inclusão e exclusão para a revisão e forma como os estudos foram agrupados para as sínteses.	3
Fontes de informação	6	Especifica todas as bases de dados, registos, websites, organizações, listas de referências e outras fontes pesquisadas ou consultadas para identificação dos estudos.	3
Estratégia de pesquisa	7	Apresenta as estratégias de pesquisa completas para todas as bases de dados, registos e websites, incluindo todos os filtros e limites utilizados.	3
Processo de seleção	8	Especifica os métodos utilizados para decidir se um estudo satisfaz os critérios de inclusão da revisão, incluindo quantos revisores fizeram a triagem de cada registo e publicação selecionada, se trabalharam de uma forma independente e, se aplicável, os detalhes de ferramentas de automatização utilizadas no processo.	3
Processo de recolha de dados	9	Especifica os métodos utilizados para recolha de dados das publicações, incluindo quantos revisores recolheram a informação de cada publicação, se trabalharam de uma forma independente, todos os processos de obtenção ou confirmação de dados por parte dos investigadores do estudo e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automatização utilizadas.	3
Dados dos itens	10a	Lista e define todos os outcomes para os quais os dados foram pesquisados. Especifica se foram pesquisados todos os resultados compatíveis com cada outcome em cada estudo (p. ex. para todas as medidas, momentos, análises) e, se não, especifica os métodos utilizados para decidir quais resultados a recolher.	3
	10b	Lista e define todas as outras variáveis para as quais os dados foram pesquisados (p. ex. características dos participantes e intervenções, fontes de financiamento). Descreve os pressupostos utilizados sobre informação em falta ou pouco clara.	3
Avaliação do risco de viés nos estudos	11	Especifica os métodos utilizados para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos, incluindo detalhes sobre o(s) instrumento(s) utilizado(s), quantos revisores avaliaram cada estudo e se trabalharam de forma independente e ainda, se aplicável, detalhes de ferramentas de automatização utilizadas no processo.	4
Medidas de efeito	12	Especifica para cada resultado a(s) medida(s) de efeito (p. ex. risco relativo e diferença de média) utilizada(s) na síntese ou apresentação dos resultados.	3

(continua)

Relativamente a perspetivas futuras, o impacto cumulativo das numerosas mudanças nos COC no risco

de cancro da mama não é claro e, por esse motivo, a avaliação contínua do risco-benefício das formulações

QUADRO III. PRISMA-P – CHECKLIST COM INDICAÇÃO DA PÁGINA EM QUE SE ENCONTRA A INFORMAÇÃO PARA CADA ITEM. RETIRADO DE http://www.prisma-statement.org (continuação)			
Secção e Tópico	Item	Verificação do item	Página onde o item está
Método de síntese	13a	Descreve os processos utilizados para decidir os estudos elegíveis para cada síntese (p. ex. apresentar as características da intervenção apresentada no estudo e comparar com os grupos planeados para cada síntese).	3
	13b	Descreve todos os métodos necessários de preparação de dados para apresentação ou síntese, tais como lidar com os dados em falta no resumo da estatística, ou conversões de dados.	3
	13c	Descreve todos os métodos utilizados para apresentar ou exibir os resultados individuais de estudos e sínteses.	4
	13d	Descreve todos os métodos utilizados para resumir os resultados e fornece uma justificação para a(s) escolha(s). Se foi realizada uma meta-análise, descreve o(s) modelo(s) e método(s) para identificar a presença e extensão da heterogeneidade estatística, e de software utilizado(s).	4
	13e	Descreve todos os métodos utilizados para explorar possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo (p. ex. análise de subgrupos, meta-regressão).	4
	13f	Descreve todas as análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez dos resultados.	—
Avaliação do viés reportado	14	Descreve todos os métodos utilizados para avaliar o risco de viés devido à falta de resultados numa síntese (decorrente de viés de informação).	4
Avaliação do grau de confiança	15	Descreve todos os métodos utilizados para avaliar a certeza (ou confiança) no corpo de evidência de um resultado.	4
RESULTADOS			
Seleção dos estudos	16a	Descreve os resultados do processo de pesquisa e seleção, desde o número de registos identificados na pesquisa até ao número de estudos incluídos na revisão, idealmente utilizando um fluxograma.	4
	16b	Cita estudos que parecem satisfazer os critérios de inclusão, mas que foram excluídos, e explica as razões da exclusão.	4-5
Características dos estudos	17	Cita cada estudo incluído e apresenta as suas características.	5
Risco de viés nos estudos	18	Apresenta a avaliação de risco de viés para cada estudo incluído.	5
Resultados individuais dos estudos	19	Para todos os resultados de cada estudo, apresenta: (a) resumo da estatística para cada grupo (quando apropriado) e (b) uma estimativa do efeito e a sua precisão (p. ex. intervalo de confiança/credibilidade), utilizando idealmente tabelas ou gráficos estruturados.	5

(continua)

de COC usadas atualmente continua a ser de grande importância. Não obstante de difícil execução, trabalhos futuros que englobem subgrupos de populações

seriam de grande interesse à nossa questão de investigação, visto que os fenómenos epigenéticos associados ao metabolismo dos estrogénios podem modificar a

QUADRO III. PRISMA-P – CHECKLIST COM INDICAÇÃO DA PÁGINA EM QUE SE ENCONTRA A INFORMAÇÃO PARA CADA ITEM. RETIRADO DE http://www.prisma-statement.org (continuação)			
Secção e Tópico	Item	Verificação do item	Página onde o item está
Resultados das sínteses	20a	Para cada síntese, resumo das características e risco de viés entre os estudos selecionados.	5
	20b	Apresenta os resultados de todas as sínteses estatísticas realizadas. Se foi feita uma meta-análise, apresenta para cada resultado o resumo da estimativa e a sua precisão (p. ex. intervalo de confiança/credibilidade) e medidas de heterogeneidade estatística. Se forem comparados grupos, descreve a direção do efeito.	5
	20c	Apresenta os resultados de todas as investigações de possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo.	5
	20d	Apresenta resultados de todas as análises de sensibilidade realizadas para avaliar a robustez dos resultados sintetizados.	_____
Vieses reportados	21	Apresenta a avaliação do risco de viés devido à falta de resultados (resultantes de viés de informação) para cada síntese avaliada.	5
Nível de significância	22	Apresenta a avaliação de certeza (ou confiança) no corpo de evidência para cada resultado avaliado.	5
DISCUSSÃO			
Discussão	23a	Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto de outra evidência.	5-8
	23b	Discute todas as limitações da evidência, incluídas na revisão.	7
	23c	Discute todas as limitações dos processos de revisão utilizados.	7
	23d	Discute as implicações dos resultados para a prática, política e investigação futura.	7-8
OUTRAS INFORMAÇÕES			
Registo do protocolo	24a	Fornecer informação sobre o registo da revisão, incluindo o nome e número de registo, ou refere que a revisão não está registada.	8
	24b	Indica local de acesso ao protocolo da revisão, ou refere que o protocolo não foi preparado.	8
	24c	Descreve e explica todas as alterações à informação fornecida no registo ou no protocolo.	8
Apoios	25	Descreve as fontes de financiamento ou apoio sem financiamento que suportam a revisão, e o papel dos financiadores ou patrocinadores da revisão.	8
Conflito de interesses	26	Declara todos os conflitos de interesses dos autores da revisão.	8
Disponibilidade dos dados, códigos e outros materiais	27	Reporta quais dos seguintes materiais estão acessíveis publicamente e onde podem ser encontrados: modelo de formulários de recolha de dados extraídos dos estudos incluídos, dados utilizados para análise; código analítico, qualquer outro material utilizado na revisão.	_____

Traduzido por: Verónica Abreu*, Sónia Gonçalves-Lopes*, José Luís Sousa* e Verónica Oliveira / *ESS Jean Piaget – Vila Nova de Gaia – Portugal

A partir de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

formação de derivados carcinogênicos. Propõe-se a realização de um estudo de coorte na população portuguesa que avalie o impacto da duração, toma contínua ou intermitente, e diferentes formulações de COC no risco de desenvolver cancro da mama.

CONCLUSÃO

A evidência científica disponível até ao momento apresenta resultados contraditórios, encontrando-se várias hipóteses que podem, potencialmente, explicar os resultados obtidos. Deste modo, é necessária a realização de estudos adicionais nesta área, nomeadamente estudos de coorte prospetivos na população portuguesa, com especificação das doses hormonais utilizadas, do tempo e padrão de exposição a COC, os quais devem constituir uma prioridade clínica e de saúde pública.

Em conclusão, a associação entre COC e incidência de cancro da mama permanece ambígua, havendo aspetos contraditórios que merecem investigação adicional. No entanto, e uma vez que a análise dos estudos incluídos nesta revisão sistemática não permite concluir a existência de um maior risco de cancro da mama com uma duração de exposição a COC superior a 5 anos, a recomendação de utilização de COC num período quer superior quer inferior a 5 anos deverá ser acautelada, exigindo mais robustez científica em termos de segurança para a mulher.

Embora o cancro da mama seja menos frequente entre mulheres jovens, se a associação entre a duração de COC superior a 5 anos e o cancro da mama se confirmar em estudos futuros mais robustos, poderá contribuir para redefinir o perfil de risco-benefício de COC e, por conseguinte, normas de orientação clínica, permitindo um aconselhamento contraceutivo consciente e informado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kashyap, D., Pal, D., Sharma, R., Garg, V. K., Goel, N., Koundal, D. et al. Global Increase in Breast Cancer Incidence: Risk Factors and Preventive Measures. *Biomed Res Int.* 2022 Apr 18;2022:9605439. doi: 10.1155/2022/9605439.
2. American Cancer Society. Global Cancer Observatory. World Health Organization. 2020 Disponível em: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=29&type=0&statistic=0&prevalence=0
3. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
4. Samavat, H., Kurzer MS. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer Lett.* 2015 Jan 28;356(2 Pt A):231-43. doi: 10.1016/j.canlet.2014.04.018.
5. Bonfiglio, R., & di Pietro, M. L. The impact of oral contraceptive use on breast cancer risk: State of the art and future perspectives in the era of 4P medicine. *Semin Cancer Biol.* 2021 Jul;72:11-18. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.10.008.
6. Sun, Y. S., Zhao, Z., Yang, Z. N., Xu, F., Lu, H. J., Zhu, Z. Y. et al. Risk factors and preventions of breast cancer. *Int J Biol Sci.* 2017 Nov 1;13(11):1387-1397. doi:10.7150/ijbs.21635.
7. Trabert B, Sherman ME, Kannan N, Stanczyk FZ. Progesterone and Breast Cancer. *Endocr Rev.* 2020 Apr 1;41(2):320-44. doi: 10.1210/edrv/bnz001.
8. VARELA, Maria Gil – Contraceção. In OLIVEIRA, Carlos Freire de – Manual de Ginecologia Volume 1. Lisboa: Editorial Permanyer Portugal, 2009. ISBN 978-972-733-254-0. P. 257 – 267.
9. Tyrer J. Introduction of the pill and its impact. *Contraception.* 1999. Jan;59(1Suppl):115-16S. doi:10.1016/s0010-7824(98)00131-0
10. Burchardt NA, Eliassen AH, Shafir AL, Rosner B, Tamimi RM, Kaaks R et al. Oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk by subtype in the Nurses' Health Study II: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Jun;226(6):821.e1-821.e26. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.022.
11. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception.* 2013 Dec;88(6):678-83. doi: 10.1016/j.contraception.2013.08.008.
12. Westhoff CL, Pike MC. Hormonal contraception and breast cancer. *Contraception.* 2018 Sep;98(3):171-173. doi: 10.1016/j.contraception.2018.05.002.
13. Akobeng, A. K. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child.* 2005 Aug;90(8):837-40. doi: 10.1136/adc.2005.071761.
14. Viswanathan M, Ansari MT, Berkman ND, Chang S, Hartling L, McPheeters LM et al. Assessing the Risk of Bias of Individual Studies in Systematic Reviews of Health Care Interventions. Agency for Healthcare Research and Quality Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews. 2012. Disponível em www.effectivehealthcare.ahrq.gov/
15. Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, et al. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract.* 2004 Jan-Feb;17(1):59-67. doi:10.3122/jabfm.17.1.59.
16. Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M. et al. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (prisma-p) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ.* 2015 Jan 2;350:g7647. doi:10.1136/bmj.g7647.

17. Fatela, A. et al. (2021). Consenso Nacional sobre a Menopausa 2021. Ad Médic, Lda. ISBN 978-989-53489-1-6
18. Chollet-Hinton, L., Olshan, A. F., Nichols, H. B., Anders, C. K., Lund, J. L., Allott, E. H. et al. Biology and etiology of young-onset breast cancers among premenopausal African American women: Results from the AMBER Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Dec;26(12):1722-1729. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0450.
19. Bethea, T. N., Rosenberg, L., Hong, C. C., Troester, M. A., Lunetta, K. L., Bandera, E. V. et al. A case-control analysis of oral contraceptive use and breast cancer subtypes in the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium. *Breast Cancer Res.* 2015 Feb 21;17(1):22. doi: 10.1186/s13058-015-0535-x.
20. Dolle, J. M., Daling, J. R., White, E., Brinton, L. A., Doody, D. R., Porter, P. L. et al. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Apr;18(4):1157-66. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1005.
21. Gill, J. K., Press, M. F., Patel, A. V., & Bernstein, L. Oral contraceptive use and risk of breast carcinoma in situ (United States). *Cancer Causes and Control.* 2006 Nov;17(9):1155-62. doi: 10.1007/s10552-006-0056-0.
22. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002 Jun 27;346(26):2025-32. doi: 10.1056/NEJMoa013202.
23. Rosenberg, L., Zhang, Y., Coogan, P. F., Strom, B. L., & Palmer, J. R. A case-control study of oral contraceptive use and incident breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2009 Feb 15;169(4):473-9. doi: 10.1093/aje/kwn360.
24. Yuan, X., Yi, F., Hou, C., Lee, H., Zhong, X., Tao, P. et al. Induced abortion, birth control methods, and breast cancer risk: A case-control study in China. *J Epidemiol.* 2019 May 5;29(5):173-179. doi: 10.2188/jea.JE20170318.
25. Hultstrand, J. N., Gemzell-Danielsson, K., Kallner, H. K., Lindman, H., Wikman, P., Sundström-Poromaa, I. Hormonal contraception and risk of breast cancer and breast cancer in situ among Swedish women 15-34 years of age: A nationwide register-based study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Jul 29;21:100470. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100470.
26. Claus, E. B., Stowe, M., & Carter, D. Oral contraceptives and the risk of ductal breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat.* 2003 Sep;81(2):129-36. doi: 10.1023/A:1025728524310.
27. Hunter, D. J., Colditz, G. A., Hankinson, S. E., Malspeis, S., Spiegelman, D., Chen, W. et al. Oral contraceptive use and breast cancer: A prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Oct;19(10):2496-502. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0747.
28. Beaver, E. F., Malone, K. E., Tang, M. T. C., Barlow, W. E., Porter, P. L., Daling, J. R., et al. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 May;23(5):755-64. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0944
29. Kawai, M., Minami, Y., Kuriyama, S., Kakizaki, M., Kakugawa, Y., Nishino, et al. Reproductive factors, exogenous female hormone use and breast cancer risk in Japanese: The Miyagi Cohort Study. *Cancer Causes Control.* 2010 Jan;21(1):135-45. doi: 10.1007/s10552-009-9443-7.
30. Dawling, S., Roodi, N., Mernaugh, R. L., Wang, X., & Parl, F. F. Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-mediated Metabolism of Catechol Estrogens: Comparison of Wild-Type and Variant COMT Isoforms 1 *Cancer Res.* 2001 Sep 15;61(18):6716-22.
31. Miyoshi, Y., & Noguchi, S. Polymorphisms of estrogen synthesizing and metabolizing genes and breast cancer risk in Japanese women. *Biomed Pharmacother.* 2003 Dec;57(10):471-81. doi: 10.1016/j.biopha.2003.09.008.
32. Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human. *Cancer Lett.* 2005 Sep 28;227(2):115-24. doi:10.1016/j.canlet.2004.10.007.
33. Tolba MF, Omar HA, Hersi F, Nunes ACF, Noreddin AM. The impact of Catechol-O-methyl transferase knockdown on the cell proliferation of hormone-responsive cancers. *Mol Cell Endocrinol.* 2019 May 15;488:79-88. doi: 10.1016/j.mce.2019.03.007.
34. Desta, Z., Nguyen, A., Flockhart, D., Skaar, T., Fletcher, R. et al. (2005). Estrogen Metabolism Pathway. Disponível em <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA145011118>
35. VARELA, Maria Gil – Contraceção hormonal. In OLIVEIRA, Carlos Freire de – Manual de Ginecologia Volume 2. Lisboa: Editorial Permanyer Portugal, 2009. ISBN 978-972-733-254-0. P. 75 – 80.
36. Christin-Maitre, S. (2013). History of oral contraceptive drugs and their use worldwide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013 Feb;27(1):3-12. doi:10.1016/j.beem.2012.11.004.
37. Wilkinson, L., & Gathani, T. (2022). Understanding breast cancer as a global health concern. *Br J Radiol.* 2022 Feb 1;95(1130):20211033. doi: 10.1259/bjr.20211033.
38. Cooper DB, Patel P, Mahdy H. Oral Contraceptive Pills. Updated 2022 Nov 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430882/>

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Beatriz Leite Caetano – Pesquisa e seleção bibliográfica, redação do artigo. Maria Margarida Gil Conde – Supervisão e revisão crítica do artigo. Alda Pereira da Silva Oliveira – Supervisão e revisão crítica do artigo.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse. Os autores declaram a inexistência de apoio financeiro. Não foi concretizado um registo de protocolo desta revisão sistemática dado tratar-se de um estudo integrado no trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Beatriz Leite Caetano
E-mail: beatriz-caetano@campus.ul.pt
<https://orcid.org/0009-0008-4197-3753>

RECEBIDO EM: 23/05/2023

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 05/12/2023