



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

MARISA MICAELA PATEIRA ARAÚJO

***TRATAMENTOS DE ESTIMULAÇÃO OVÁRICA E
INCIDÊNCIA DE CANCROS
HORMONODEPENDENTES***

ARTIGO CIENTÍFICO

ÁREA CIENTÍFICA DE GENÉTICA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA ANA TERESA ALMEIDA SANTOS**

MARÇO/2012

Tratamentos de Estimulação Ovárica e Incidência de Cancros Hormonodependentes

Marisa Micaela Pateira Araújo*

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

*Endereço do autor (*e-mail*): mar15a_arauj0@msn.com

ÍNDICE:

Legenda de siglas.....	4
Índice de tabelas.....	5
Resumo.....	6
Abstract.....	7
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	12
3. RESULTADOS.....	15
4. DISCUSSÃO.....	20
5. REFERÊNCIAS.....	28
Agradecimentos.....	34
Anexos.....	35

LEGENDA DE SIGLAS:

OMS – Organização Mundial de Saúde

DGS – Direcção Geral de Saúde

FSH – Hormona Folículo-Estimulante

LH – Hormona Luteínica

hMG – Gonadotrofina Menopáusica Humana

FSHr – Hormona Folículo-Estimulante recombinante

PMA – Procriação Medicamente Assistida

FSHp – Hormona Folículo-Estimulante purificada

SIR – Taxa de Incidência Padronizada

INE – Instituto Nacional de Estatística

ROR – Registos Oncológicos Regionais

CC – Citrato de Clomifeno

LPCC – Liga Portuguesa Contra o Cancro

RR – Risco Relativo

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

IMC – Índice de Massa Corporal

CO – Contraceptivos Orais

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I: Ciclos totais realizados.....	15
Tabela II: Escala dos anos de <i>follow up</i>	16
Tabela III: Anos de uso de contracepção oral.....	16
Tabela IV: Valores-p para cada relação estatística estudada.....	18
Tabela V: Pessoas-ano, casos observados/casos esperados (O/E), SIR, intervalo de confiança a 95% (CI) e valor-p, para cada faixa etária.....	19

RESUMO

Introdução: Com o recente aumento da utilização dos tratamentos de fertilidade, torna-se importante avaliar os seus efeitos a longo prazo. Sabendo que os estrogénios estimulam a actividade mitótica do tecido endometrial e das células epiteliais da mama, uma associação entre os tratamentos de fertilidade e o risco de cancros hormonodependentes (endométrio e mama) é teoricamente possível.

Objectivos: Pretendeu-se avaliar a associação entre os tratamentos de estimulação ovária e o aparecimento de cancros hormonodependentes.

Métodos: Analisaram-se 216 mulheres que foram submetidas a estimulação ovária no Serviço de Reprodução Humana dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre 1987 e 2005.

Resultados: A taxa de incidência padronizada de cancro do endométrio após estimulação ovária esteve significativamente aumentada na nossa amostra. Relativamente ao risco de cancro da mama, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Quando foram considerados os tipos de fármacos usados, o número de ciclos, a dose cumulativa e o tempo de *follow up*, não se verificou nenhuma associação estatística tanto no cancro do endométrio como no cancro da mama.

Conclusão: Apesar da taxa de incidência padronizada de cancro do endométrio estar aumentada, este valor deve ser encarado com precaução, pois poderá ter sido devido ao acaso. Os nossos resultados não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos submetidos e as incidências de cancro. Outros estudos deverão ser conduzidos com maior número de mulheres, no sentido de validar as hipóteses colocadas.

Palavras-chave: infertilidade; estimulação ovária; tratamentos de fertilidade; cancro do endométrio; cancro da mama; citrato de clomifeno; gonadotrofinas.

ABSTRACT

Introduction: With the recent increase in the use of fertility treatments, it is important to evaluate their long term effects. Knowing that estrogens stimulate the mitotic activity of endometrial tissue and breast epithelial cells, an association between fertility treatments and the risk of hormone-dependent cancers (endometrium and breast) is theoretically possible.

Objectives: It was intended to evaluate the association between ovarian stimulation treatments and the emergence of hormone-dependent cancers.

Methods: We analyzed 216 women who underwent ovarian stimulation in the Department of Human Reproduction of the Hospitals of the University of Coimbra, between 1987 and 2005.

Results: The standardized incidence ratio of endometrial cancer after ovarian stimulation was significantly increased in our sample. Regarding the risk of breast cancer, we found no statistically significant differences. When we considered the types of drugs used, the number of cycles, the cumulative dose and the duration of follow up, there was no statistical association both in endometrial cancer as in breast cancer.

Conclusion: Although the standardized incidence ratio of endometrial cancer is increased, this value should be interpreted with caution as it may have been due to chance. Our results showed no statistically significant differences between submitted treatments and the incidences of cancer. Other studies should be conducted with more women, in order to validate the assumptions made.

Key-words: infertility; ovarian stimulation; fertility treatments; endometrium cancer; breast cancer; clomiphene citrate; gonadotrophins.

1. INTRODUÇÃO

A infertilidade foi reconhecida como um problema de saúde pública mundial pela OMS^[1]. Segundo esta organização, a infertilidade é definida pela incapacidade de conseguir uma gravidez clínica após 12 meses ou mais de relações sexuais regulares e desprotegidas^[2]. As evidências actuais indicam uma prevalência mundial de 9% de infertilidade^[1]. Em Portugal, a percentagem é semelhante (9-10%), ou seja, cerca de 270-290 mil mulheres (casais) têm infertilidade ao longo da vida^[3]. Apesar da incidência mundial de infertilidade não ter variado muito nos últimos 30 anos^[1], o uso de tratamentos de fertilidade cresceu substancialmente nas últimas décadas^[4]: em Portugal, 43-48% das mulheres com infertilidade ao longo da vida recorrem a auxílio médico^[3].

Segundo a DGS, na maioria dos casos, as etiologias da infertilidade estão distribuídas entre factores masculinos (30-40%), disfunção ovária (14-15%^[5]) e patologia ginecológica (30-40% das situações: doença tubária – 15%, endometriose – 5%, entre outras). Em aproximadamente 10% dos casais a causa é desconhecida e é referida como “infertilidade idiopática”^[6].

A infertilidade é agora frequentemente tratada com medicação e procedimentos que podem, por si próprios, modificar o ambiente hormonal e ser co-factores de alterações celulares que podem iniciar o desenvolvimento de cancro^[7], nomeadamente de cancros hormonodependentes: endométrio e mama.

O cancro do endométrio tem uma incidência baixa em idade pré-menopáusica e aumenta fortemente desde a menopausa até cerca dos 65-70 anos^[8]. Durante o período pré-menopáusico, o risco de cancro do endométrio pode ser atribuído à actividade mitótica do tecido endometrial, relacionada com maior probabilidade de acumular erros genéticos^[9]. Esta actividade é mais intensa na fase folicular do ciclo menstrual, quando os estrogénios estão elevados de forma isolada e persistente^[10]. Assim, é compreensível que qualquer factor que

aumente a exposição do endométrio aos estrogénios ou que diminuía a exposição deste à progesterona, aumente o risco de se desenvolver cancro do endométrio^[11]. São factores de risco reconhecidos: a nuliparidade, a menopausa tardia, a obesidade, o síndrome do ovário poliquístico^[9,12].

O cancro da mama é o cancro mais frequente nas mulheres nos países desenvolvidos (30-35% de todos os cancros)^[13].

Sabe-se que os estrogénios são factores mitogénicos das células epiteliais da mama e contribuem para a activação de proto-oncogenes, que medeiam a mitose celular normal^[14]. Sabe-se também que os níveis mais elevados de proliferação das células epiteliais mamárias ocorrem durante a fase lútea do ciclo menstrual, quando os níveis de estrogénios e progesterona são elevados^[11]. Assim, o risco de cancro da mama está associado à exposição a estrogénios e progesterona: menarca precoce, menopausa tardia^[9], nuliparidade, idade tardia da primeira gravidez^[15] e terapêuticas hormonais, nomeadamente a terapêutica hormonal de substituição e a contraceção oral^[16-19]. Há ainda outros factores que podem promover um risco acrescido de desenvolver cancro da mama, como história familiar em primeiro grau^[20], obesidade e hábitos alcoólicos^[9].

Como a indução de ovulação provoca o aumento dos níveis de estrogénios para níveis suprafisiológicos^[14] e sabendo que há uma ligação entre exposição a níveis de estrogénios e risco de cancro do endométrio e da mama, uma relação entre os tratamentos de fertilidade e estes cancros é teoricamente possível.

Os fármacos que estimulam a ovulação são muito utilizados, tanto como terapia isolada, como também durante ciclos para fertilização *in vitro*^[21]. São administrados durante a fase folicular do ciclo menstrual, de modo a aumentar a concentração sanguínea de gonadotrofinas, levando à maturação folicular e à ovulação^[11].

O citrato de clomifeno, apesar de ter sido muito mais usado no passado^[22], continua a ser considerado o melhor tratamento de primeira linha para a maioria das mulheres com infertilidade anovulatória^[21]. As razões que o sustentam são: administração oral, poucos efeitos secundários, o estar facilmente disponível e ter custos reduzidos^[23,24]. Tem sido igualmente usado entre os casais com infertilidade idiopática. O citrato de clomifeno é um antagonista dos receptores de estrogénio ao nível do hipotálamo^[14]. Quando administrado no início do ciclo menstrual (entre o dia 3 e 7), o citrato de clomifeno suprime os estrogénios circulantes^[11], despoletando a libertação de maior quantidade de FSH e LH pela hipófise anterior, estimulação dos folículos ovários e ovulação^[25].

Quando a anovulação não responde ao citrato de clomifeno, recorre-se às gonadotrofinas^[26]. A hMG consiste numa preparação purificada extraída da urina de mulheres pós-menopáusicas. Como são inactivas por via oral, administram-se por via intramuscular^[27]. O aumento da necessidade e os avanços da tecnologia molecular conduziram à produção de FSHr, tendo substituído parcialmente a hMG^[28]. Os tratamentos com hMG e com FSH podem aumentar o número de ovulações até aproximadamente 6 a 9 vezes mais que mulheres não tratadas com estes fármacos^[29].

Uma possível relação causa-efeito entre os tratamentos de infertilidade e o risco de cancro teria implicações importantes para os programas de PMA^[30].

Apesar do longo tempo de uso, a literatura fornece informações inconsistentes na associação entre a estimulação ovária e a incidência de cancros hormonodependentes (endométrio e mama). Um aumento do risco de cancro do endométrio após os tratamentos de estimulação ovária tem sido sugerido em estudos prévios^[30-34], enquanto outros sugerem não haver associação^[35-37]. Alguns autores também reportaram um aumento do risco de cancro da mama após o tratamento com citrato de clomifeno^[31,38-40]; contudo, outros estudos sugerem uma redução deste risco^[22,41] ou nenhum efeito sobre o risco^[17,22,42,43].

Pretende-se avaliar o aparecimento de cancros hormonodependentes em mulheres que recorreram a estimulação ovárica na nossa instituição.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Tipo de Estudo

A metodologia utilizada é denominada de quantitativa e tem como objectivo a generalização dos resultados obtidos numa determinada população partindo de uma amostra, estabelecendo possíveis relações de causa-efeito e previsão de fenómenos^[44]. Pressupõe-se então a observação de uma característica nesta população com o controlo de determinadas variáveis, verificando ou rejeitando as hipóteses estatísticas anteriormente enunciadas.

É um estudo longitudinal, uma vez que os dados são recolhidos no ponto inicial da exposição e num momento posterior. É também um estudo retrospectivo, uma vez que a selecção e a classificação das variáveis deste estudo foi feita no presente, mas o início do acompanhamento foi feito no passado, antes do momento de realização da pesquisa.

População em Estudo

Para alcançar os objectivos já enunciados, analisaram-se mulheres que foram submetidas a técnicas de PMA incluindo estimulação ovária no Serviço de Reprodução Humana dos Hospitais da Universidade de Coimbra, entre 1987 e 2005.

Recolha de dados

A recolha de dados, numa fase inicial, foi realizada através da consulta dos Processos Únicos destas mulheres. Recolheram-se dados relativos à causa e duração da esterilidade, aos fármacos utilizados, ao número de ciclos totais realizados e à dose cumulativa administrada de gonadotrofinas (hMG, FSH, hMG + FSH e outros – FSHr ou FSHp). Posteriormente, as mulheres receberam um convite por escrito para se apresentarem no Serviço de Reprodução Humana, responderem voluntariamente a um inquérito e realizarem uma ecografia.

Questionário

As mulheres foram interrogadas acerca de tratamentos de fertilidade realizados fora desta instituição, número de gravidezes e número de partos, uso e duração de contraceção oral, antecedentes pessoais relevantes e história familiar de cancros da mama e/ou endométrio. Foram ainda questionadas acerca da sua vigilância ginecológica, nomeadamente se já tinham realizado mamografia, e respectivos resultados. Realizou-se ainda uma ecografia endovaginal.

Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada através do software SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences), versão 20 para Windows®.

Efectuou-se a estatística descritiva dos dados, sumariando e apresentando, quando justificável, tabelas de distribuição de frequências^[45].

Para a realização do estudo entre variáveis, recorreu-se à estatística inferencial, alcançando assim conclusões para a população em estudo a partir da amostra. Para testes entre variáveis, por estarem contidas num nível de mensuração nominal, ou seja, que representam apenas categorias diferentes de resposta não se podendo realizar operações aritméticas entre as mesmas, e obedecendo às regras de Cochran, utilizou-se o Teste Exacto de Fisher, visto que mais de 20% das células têm valores esperados <5^[46]. A significância estatística será demonstrada caso o valor-p<0,05.

Calculou-se também a taxa de incidência por 100.000 habitantes, através da fórmula:

$$\text{Taxa de incidência} = \frac{\text{número de novos casos}}{\text{número de mulheres expostas x anos de follow up}} \times 100.000$$

Para poder comparar a taxa de incidência com a da população em geral, é necessário fazer a padronização da população. Ao calcular a taxa de incidência padronizada (SIR) da

nossa amostra, tiveram que ser considerados a população feminina portuguesa residente nos distritos da região Centro de Portugal (dados constantes no INE) nas faixas etárias correspondentes às da nossa amostra, e os dados presentes no ROR Centro de 2009 (Anexo 2), relativos ao C50 (cancro da mama: carcinomas invasivos e carcinomas *in-situ*) e ao C54 (corpo uterino). O cálculo do SIR é feito através do quociente entre os casos observados e os casos esperados^[46]. Os casos esperados são calculados aplicando as taxas de incidência do ROR Centro no número de pessoas-ano da nossa amostra, estratificando as idades por intervalos de 5 anos. Para cálculo do valor-p e dos intervalos de confiança a 95%, utilizou-se o software Microsoft® Office Excel® 2007 e recorreram-se às fórmulas descritas por Rosner B (2011)^[46].

3. RESULTADOS

Estatística Descritiva

A amostra é constituída por 216 mulheres que fizeram estimulação ovária, com uma média de idades à data da última consulta de $45 \pm 5,4$ anos.

Quando recorreram aos cuidados de saúde, em média, as mulheres tinham $32,3 \pm 3,5$ anos, já com $8,4 \pm 3,6$ anos de duração da esterilidade. A esterilidade era de causa hormonal (anovulatória) em 14 doentes (6,5%) e não-hormonal (mecânica, masculina ou idiopática) em 177 (81,9%).

No total, 11 mulheres (5,1%) foram tratadas com citrato de clomifeno, 79 (36,6%) com hMG, 84 (38,9%) com FSH, 10 (4,6%) com hMG + FSH e 10 (4,6%) com outros fármacos. Em 51 mulheres (23,6%) não se conseguiu apurar os tipos de fármacos administrados. O número de ciclos totais, sendo estes o somatório dos ciclos feitos dentro e fora desta instituição, está resumido na tabela I.

Tabela I. Ciclos totais realizados.

	Frequência	Percentagem	Percentagem válida
1	57	26,4	33,3
2	44	20,4	25,7
3	41	19,0	24,0
4	19	8,8	11,1
5	3	1,4	1,8
6	2	,9	1,2
7	2	,9	1,2
8	1	,5	,6
9	1	,5	,6
11	1	,5	,6
Total	171	79,2	100,0
Em falta	45	20,8	
Total	216	100,0	

Para melhor correlação estatística, o número de ciclos foi agrupado entre <6 e ≥ 6 . A dose cumulativa total de gonadotrofinas administradas foi dividida entre <2250 mg e ≥ 2250

mg, havendo 37 mulheres (17,1%) na primeira e 126 (58,3%) na segunda.

Os anos de *follow up* foram calculados pela diferença entre o ano da última consulta de vigilância e o ano do primeiro tratamento. A média destes foi de $12,9 \pm 3,6$ anos, e a sua distribuição por intervalos de <10 anos, 10-19 anos e ≥ 20 anos encontra-se na tabela II. Para melhor inferência estatística, os anos de *follow up* foram agrupados em <10 anos e ≥ 10 anos.

Tabela II. Escala dos anos de *follow up*.

	Frequência	Percentagem	Percentagem válida
<10 anos	31	14,4	18,1
10-19 anos	135	62,5	78,9
≥ 20 anos	5	2,3	2,9
Total	171	79,2	100,0
Em falta	45	20,8	
Total	216	100,0	

Verificou-se que 112 mulheres (51,9%) eram nulíparas e 40 (18,5%) abortaram no 1º trimestre, enquanto que 100 (46,3%) engravidaram com sucesso e com óptimo desfecho perinatal.

No que respeita ao uso de contraceção oral após os tratamentos, 98 mulheres (45,4%) negam alguma vez ter recorrido à contraceção oral, mas 112 (51,9%) afirmam tê-lo feito. Destas últimas, a duração da contraceção oral está descrita na tabela III.

Tabela III. Anos de uso de contraceção oral.

	Frequência	Percentagem	Percentagem válida
<1 ano	38	17,6	34,9
1 - 5 anos	45	20,8	41,3
6 - 10 anos	13	6,0	11,9
11 - 15 anos	9	4,2	8,3
>15 anos	4	1,9	3,7
Total	109	50,5	100,0
Em falta	107	49,5	
Total	216	100,0	

Relativamente aos antecedentes familiares, apenas 1 (0,5%) tinha história familiar em primeiro grau (mãe, filhas e/ou irmãs) de cancro do endométrio e 7 (3,2%) de cancro da mama.

Na ecografia endovaginal foram encontrados 63 (29,2%) miomas uterinos e 12 (5,6%) pólipos endometriais. 13 mulheres (6,0%) tinham feito histerectomia por razões não neoplásicas.

No total, 1 mulher (0,5%) desenvolveu cancro do endométrio e 2 mulheres (0,9%) foram diagnosticadas com cancro da mama.

No anexo 1, encontra-se a informação mais detalhada acerca das causas de esterilidade, a paridade, o uso de contraceção oral e a história familiar de cancro da mama e endométrio nas mulheres que foram submetidas a tratamentos com CC, hMG, FSH, hMG + FSH e outros fármacos.

Estatística Inferencial

Cancro do endométrio

Foram comparados, individualmente, possíveis factores de confusão (tipo de infertilidade, paridade da mulher, uso de contraceção oral e história familiar) com o aparecimento de cancro do endométrio. Independentemente de cada um, ao apurar a sua relação com o cancro do endométrio através do Teste Exacto de Fisher, verificou-se que $p > 0,05$ para qualquer variável, concluindo-se que não existe relação entre estas (Tabela IV).

Após verificar se existe relação entre o tipo de fármaco administrado, o número total de ciclos, as doses cumulativas totais de gonadotrofinas e o risco de cancro do endométrio, também recorrendo ao Teste Exacto de Fisher, constatou-se que $p > 0,05$ independentemente das variáveis referidas, depreendendo-se que não existe relação entre as mesmas (Tabela IV).

Quando se avaliou a relação entre os anos de *follow up* e o cancro do endométrio, com o mesmo teste estatístico, novamente o $p > 0,05$, conferindo a não existência de associação estatística significativa entre ambos (Tabela IV).

Tabela IV. Valores-p para cada relação estatística estudada.

	Cancro do Endométrio	Cancro da Mama
	Valor-p	
Tipo de infertilidade	1,000	1,000
Paridade	1,000	1,000
Uso de contraceção oral	,465	,467
História familiar em 1º grau	1,000	1,000
Fármacos		
CC	1,000	1,000
hMG	,458	1,000
FSH	,468	,239
hMG + FSH	1,000	,119
Outros	1,000	1,000
Número de Ciclos totais	1,000	1,000
Dose de Gonadotrofinas	1,000	1,000
Follow up	1,000	1,000

Cancro da mama

Ao serem comparados, individualmente, possíveis factores de confusão (tipo de infertilidade, paridade da mulher, uso de contraceção oral e história familiar) com o aparecimento de cancro da mama, através do Teste Exacto de Fisher, verificou-se que $p > 0,05$ para qualquer variável, concluindo-se que não existe relação entre estas (Tabela IV).

Quando se verificou se existe relação entre o tipo de fármaco administrado, o número total de ciclos, as doses cumulativas totais de gonadotrofinas e o risco de cancro da mama, recorrendo novamente ao Teste Exacto de Fisher, constatou-se que $p > 0,05$ independentemente das variáveis referidas, inferindo-se que não existe associação entre as mesmas (Tabela IV).

Ao avaliar a conexão entre os anos de *follow up* e o cancro da mama, com o mesmo teste estatístico, $p > 0,05$ confirmando a inexistência de relação estatística significativa entre ambos (Tabela IV).

Taxas de Incidência por 100.000 e Taxas de Incidência Padronizada

Após cálculo das taxas de incidência por 100.000 resultantes do nosso estudo, verificou-se que a taxa de incidência para o cancro do endométrio era de 45,31 e o para cancro da mama de 90,62.

Relativamente ao cálculo das taxas de incidência padronizada e respectivos intervalos de confiança e valores-p, os resultados apresentam-se na tabela V.

Tabela V. Pessoas-ano, casos observados/casos esperados (O/E), SIR, intervalo de confiança a 95% (CI) e valor-p, para cada faixa etária.

Faixas etárias	Cancro do Endométrio				Cancro da Mama			
	Pessoas-ano	O/E	SIR (CI)	Valor-p	Pessoas-ano	O/E	SIR (CI)	Valor-p
20-24	1	0/0	0 (0,00 – 3,69)	-----	1	0/0,000	0 (0,00 – 3,69)	1,000
25-29	55	0/0	0 (0,00 – 0,07)	-----	55	0/0,002	0 (0,00 – 0,07)	1,000
30-34	349	0/0	0 (0,00 – 0,01)	-----	349	0/0,097	0 (0,00 – 0,01)	1,000
35-39	678	0/0,015	0 (0,00 – 0,01)	1,000	678	0/0,454	0 (0,00 – 0,01)	1,000
40-44	634	0/0,022	0 (0,00 – 0,01)	1,000	634	1/0,636	1,57 (0,00 – 0,01)	,268
45-49	326	1/0,022	45,65 (0,00 – 0,02)	,001	322	1/0,476	2,10 (0,00 – 0,02)	,166
50-54	136	0/0,026	0 (0,00 – 0,03)	1,000	136	0/0,250	0 (0,00 – 0,03)	1,000
55-59	16	0/0,006	0 (0,00 – 0,23)	1,000	16	0/0,029	0 (0,00 – 0,23)	1,000
Total	2195	1/0,09	10,96 (0,000 – 0,002)	,008	2191	2/1,94	1,03 (0,000-0,002)	,616

4. DISCUSSÃO

Infertilidade e tratamentos de fertilidade podem ser dois factores de risco independentes para os cancros hormonodependentes, mas é muito difícil diferenciar o efeito da infertilidade *per se* do efeito proveniente dos seus tratamentos. Enquanto muitos dos estudos não encontraram relação entre a infertilidade e o cancro da mama^[17,30,35,42,43,47,48], a maioria verificou um aumento do risco de cancro do endométrio em mulheres inférteis^[32,33,35,42]. No nosso estudo não se encontrou qualquer relação entre o cancro da mama, o cancro do endométrio e os tipos de infertilidade. Seria importante comparar os resultados com a população infértil, mas em Portugal não há registo de cancros encontrados especificamente nesta subpopulação.

O cancro do endométrio, segundo a LPCC, é o cancro do sistema reprodutor feminino mais comum em Portugal, representando cerca de 6% de todos os cancros nas mulheres^[49].

Crê-se que os estrogénios estimulam a actividade mitótica do endométrio, enquanto favorecem a sua diferenciação. O aumento da divisão celular aumenta a probabilidade de mutações casuais, conduzindo ao cancro^[9].

O SIR que calculámos foi de 10,96 para o cancro do endométrio e o valor-p diz-nos que este aumento é estatisticamente significativo. No entanto, com apenas 1 caso observado de cancro do endométrio, os resultados não poderão ser extrapolados para a população em geral, visto que este cancro poderá resultar do acaso e não de uma associação com os tratamentos a que foi submetida. Não foi encontrada relação estatística entre o risco de cancro do endométrio e cada tipo de fármaco, número de ciclos ou dose administrada.

Como o nosso, poucos estudos analisaram a relação entre o cancro do endométrio e a estimulação ovária. Modan *et al*, 1998 demonstrou percentagens mais elevadas para o risco de cancro do endométrio entre mulheres tratadas, mas estas percentagens não foram significativamente diferentes das obtidas por mulheres inférteis que não receberam

tratamento^[33]. Venn *et al*, 1999 verificou que mulheres submetidas a tratamentos de fertilidade tiveram um aumento de risco de cancro uterino de cinco vezes, mas apenas no primeiro ano, sugerindo um viés de vigilância^[35]. Benschushan *et al*, 2001^[36] e Parazzini *et al*, 2001^[37] não encontraram associação entre os tratamentos de fertilidade e o risco de cancro do endométrio.

O citrato de clomifeno (CC) é um antagonista dos receptores de estrogénio ao nível do hipotálamo, estruturalmente semelhante ao tamoxifeno^[14]. Enquanto foi provado que o tamoxifeno reduz as percentagens de recorrência do cancro da mama e melhora a sobrevivência, foi bem estabelecido que aumenta o risco de cancro do endométrio entre 2 a 7 vezes^[50]. As semelhanças estruturais e semelhanças nas propriedades de estimulação ovárica entre o tamoxifeno e o clomifeno, aumentam a possibilidade de o CC ser um carcinogénico endometrial.

Althius *et al*, 2005 sugeriu uma relação dose-resposta para o CC com percentagens de incidência padronizadas de cancro do endométrio mais elevado entre mulheres tratadas com 6 ou mais ciclos^[34]. Também Calderon-Margalit *et al*, 2008^[31] e Santos Silva *et al*, 2009^[30] divulgaram aumento do risco de cancro do útero associado a estimulação ovárica, com aumento do risco com o aumento do tempo de uso e da dose cumulativa de CC, respectivamente. O nosso estudo, no entanto, não reportou esta relação, mas devemos salientar o facto de termos apenas 11 mulheres cujo tratamento incluiu CC, o que limita as nossas conclusões.

Relativamente às gonadotrofinas, não há estudos que reportem um aumento do risco de cancro do endométrio, coincidindo com os nossos resultados.

Quanto ao *follow up*, apenas Ron *et al*, 1987 referiu um aumento do cancro do endométrio após 20 anos de seguimento^[32]. Como a maioria dos estudos não têm seguimentos

suficientemente prolongados, acontecendo o mesmo com o nosso, esta relação não é revelada por outros autores.

Segundo a LPCC, actualmente em Portugal, com uma população feminina de cerca de 5 milhões, surgem 4.500 novos casos de cancro da mama por ano^[49].

São vários os dados que sugerem que o cancro da mama está associado a uma etiologia hormonal. Primeiro, no geral, os cancros hormonodependentes são positivos para receptores de estrogénio e representam 60-75% de todos os cancros da mama^[7]. Por outro lado, sabe-se que os estrogénios são factores mitogénicos das células epiteliais da mama e, através da interacção com outras hormonas e factores de crescimento, contribuem para a activação de proto-oncogenes. Assim, uma exposição aumentada aos estrogénios durante os tratamentos de fertilidade pode facilitar o potencial maligno dos proto-oncogenes reguladores do ciclo celular no epitélio da mama^[14]. Sabe-se também que os níveis mais elevados de proliferação das células epiteliais mamárias ocorrem durante a fase lútea do ciclo menstrual, levantando a suspeita de que níveis elevados de estrogénios de forma isolada ou em simultâneo com a progesterona podem ser tumorigénicos^[11]. Uma meta-análise mostrou que mulheres pós-menopáusicas que subsequentemente desenvolveram cancro da mama têm uma concentração de estradiol até 15% mais elevado que mulheres não afectadas por esta patologia, o que apoia a teoria da influência estrogénica na carcinogénese mamária^[51].

O SIR calculado no nosso estudo foi de 1,03 para o cancro da mama e não foi encontrada qualquer relação estatística entre o risco de cancro da mama e a estimulação ovária. Este resultado foi unânime, independentemente do fármaco, do número de ciclos ou da dose administrada.

Tal como o nosso estudo, muitos outros^[17,42,43] não encontraram qualquer associação significativa entre o risco de cancro da mama e os tratamentos de fertilidade, qualquer que seja o tipo de fármaco, o número de ciclos, os anos de *follow up*, a idade de primeiro uso e a

duração do tratamento. Também Zreik *et al*, 2010 numa meta-análise, revelou não haver um aumento do risco de cancro da mama com o uso de tratamentos de fertilidade^[22].

No entanto, alguns autores reportaram aumento do risco de cancro da mama com a estimulação ovária. Brzezinski *et al*, 1994^[52] e Braga *et al*, 1996^[53], estudos caso-controlo, estimaram incidências para cancro da mama mais elevadas que entre mulheres tratadas. No entanto, para além de em ambos estes estudos o número de casos de cancro ter sido demasiado pequeno, numa doença relativamente comum como o cancro da mama, estudos caso-controlo têm valor limitado. Venn *et al*, 1999 encontrou um aumento de risco de cancro da mama de duas vezes dentro do primeiro ano após o tratamento, sugerindo um possível papel dos tratamentos de fertilidade em promover, mas não induzir, um cancro pré-existente^[35]. No entanto, este resultado poderá ser apenas fruto de um viés de vigilância. Mesmo assim, é importante fazer uma ecografia mamária antes de iniciar a estimulação ovária, para identificar lesões pré-existentes^[54]. Calderon-Margalit *et al*, 2008 revelou um aumento do risco de cancro da mama após indução ovária, que foi mais pronunciado entre mulheres que esperaram mais de um ano para conceber, possivelmente representando uma relação dose-resposta^[31].

Pelo contrário, alguns autores reportaram uma diminuição do risco de cancro da mama após tratamentos de fertilidade^[41]. Orgéas *et al*, 2009 verificou uma diminuição do risco de cancro da mama em mulheres com infertilidade anovulatória com uso exclusivo de gonadotrofinas^[55]. Embora os números limitados de casos tenham tornado difícil para os autores fazer conclusões definitivas, isto indica que nem todas as mulheres são endocrinologicamente semelhantes e sugere um papel protector contra o cancro da mama especialmente em mulheres com infertilidade anovulatória quando recebem gonadotrofinas, uma protecção semelhante à gravidez^[22].

Perante o facto de o tamoxifeno reduzir as percentagens de recorrência de cancro da mama e melhorar a sobrevivência, alguns autores sugeriram que o CC poderá ser um protector contra o cancro da mama por causa da sua semelhança estrutural com o tamoxifeno^[56]. Zreik *et al*, 2010 revelou uma tendência para diminuição do risco de cancro da mama com o aumento do número de ciclos de CC^[22]. A apoiar esta tendência, Cooley *et al*, 2012^[14], num trabalho *in vitro* em células mamárias normais e cancerígenas, descobriu uma diminuição da proliferação celular e do tamanho das colónias num dos subtipos de células analisado. Os autores admitem que o impacto do CC no risco de cancro da mama é complexo e requer mais investigações no contexto de estudos *in vivo* futuros, onde os efeitos indirectos do CC através da exposição de estrogénio também serão abordados.

Apesar disto, outros estudos^[31,38] que relacionam o CC com o risco de cancro da mama, referem um aumento deste risco. Perante estes resultados, autores^[57,58] admitem que o CC poderá ter efeitos directos anti-estrogénicos na mama, mas este efeito poderá ser sobreposto pelos elevados níveis de estradiol induzidos pelo CC em mulheres em idade reprodutiva.

Mesmo assim, o estudo por nós conduzido não mostrou qualquer tendência de aumento ou de diminuição do risco de cancro da mama após utilização do CC. O que limita mais uma vez as nossas conclusões neste subgrupo é o facto de apenas 11 mulheres do nosso estudo terem sido submetidas ao CC, um número demasiado baixo para se poder tirar conclusões.

Quanto às gonadotrofinas (hMG e FSH), a maioria dos estudos não verificou nenhuma tendência relativamente ao risco de cancro da mama^[22,31,35,38], o que vai ao encontro dos nossos resultados. No entanto, Burkman *et al*, 2003^[40] estimou que mulheres que receberam hMG por mais de 6 meses ou pelo menos por 6 ciclos tiveram um RR para cancro da mama

entre 2,7-3,8. Jensen *et al*, 2007 admitiu que as gonadotrofinas parecem ter um efeito mais forte no risco de cancro da mama entre mulheres nulíparas^[42].

Relativamente ao tempo de *follow up*, autores^[31,39] reportaram um aumento do risco de cancro da mama após estimulação ovária, mais pronunciado após 20 anos da exposição, independentemente do fármaco utilizado ou da dose prescrita. Orgéas *et al*, 2009 reporta um aumento do risco de cancro da mama em mulheres com infertilidade não-hormonal, exclusivamente no uso de altas doses de CC com *follow up* superior a 10 anos^[55]. No nosso trabalho, a média de anos de *follow up* é de $12,9 \pm 3,6$ anos e apenas 5 mulheres têm 20 ou mais anos de *follow up*, pelo que a comparação teve que ser feita entre <10 e ≥ 10 anos para poder tornar o poder estatístico mais forte. Mesmo assim, não identificámos nenhuma tendência relacionada com o tempo de *follow up*. Apesar disto, é importante que as mulheres que foram submetidas a tratamentos de fertilidade continuem a ser alvo de monitorização apertada, prolongando o tempo de seguimento e permitindo vigiar os efeitos a longo prazo destes tratamentos.

O que reforça o nosso estudo é que este beneficia de certas informações detalhadas, tais como causa e a duração da infertilidade, fármacos prescritos, número de ciclos efectuados, doses administradas, uso e tempo de uso de contraceção oral e história familiar em primeiro grau, o que permitiu o ajustamento de uma variedade de factores de confusão. A paridade é o factor de confusão mais importante que deve ser ajustado e estratificado, visto que a frequência de nulíparas entre mulheres inférteis é maior que entre mulheres férteis, e também este factor foi tido em conta no nosso estudo. Como a população estudada efectuou os tratamentos nos HUC, um serviço público, o nível socioeconómico como factor de confusão foi afastado do nosso estudo.

No entanto, o nosso estudo também carece de algumas limitações, sendo a principal o pequeno tamanho da amostra e o escasso número de casos de cancro (1 no endométrio e 2 na

mama), fazendo com que estes resultados tenham baixo poder estatístico no estudo da incidência de cancro. Também o *follow up* relativamente curto e a idade das doentes abaixo do pico de incidência dos cancros estudados, limitam bastante este estudo. Esta limitação será ultrapassada com o aumento do tempo de *follow up*. Um viés de vigilância poderá ter sido introduzido, visto que a população exposta aos tratamentos é monitorizada mais regularmente ao longo do tempo, comparativamente à população em geral. A ausência de certas informações detalhadas que teriam sido úteis para melhor ajustamento, tais como idade de menarca e IMC são outra limitação. Também as informações relativas a possíveis factores de confusão a que tivemos acesso poderão padecer de qualidade limitada e de informação incompleta, por perda de informação clínica em processos antigos e perda do contacto com as mulheres estudadas. Assim, factores de confusão residuais não podem ser excluídos.

Quando utilizamos a população em geral para a padronização das taxas de incidência do nosso estudo, estamos a usar os dados de todas as mulheres da região Centro, o que inclui mulheres expostas e não expostas a tratamentos de fertilidade; para o efeito pretendido, apenas deveriam ser usadas as mulheres não expostas para melhor inferência estatística do papel da estimulação ovária no desenvolvimento de cancros hormonodependentes, mas tal informação não se encontra disponível.

Visto que uma relação causa-efeito entre os tratamentos de infertilidade e o risco de cancro teria implicações importantes para os programas de PMA^[30], é necessário que estudos de coorte sejam realizados de forma bem conduzida, numa área geográfica maior, com dados adequados acerca da causa da infertilidade, as modalidades de tratamento, o estado hormonal e exposição ao longo do período reprodutivo, com *follow up* prolongado, o que ajudará a confirmar ou a refutar a generalidade dos nossos resultados. Também não pode ser esquecido que mulheres jovens que já foram vítimas de cancros hormonodependentes podem querer

recorrer a PMA, tornando-se ainda mais importante esclarecer os riscos que esta poderá vir a ter no que toca aos tratamentos hormonais de fertilidade e à recorrência do cancro^[14].

Por precaução, independentemente dos nossos resultados, dever-se-á continuar o seguimento destas mulheres.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Boivin J, Bunting L, Collins J, Nygren K (2007) International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 22(6):1506-1512.
- [2] Zegers-Hochschild F, Adamson G D, Mouzon J, *et al* (2009) International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009. *Fertil Steril* 92:1520-1524.
- [3] Silva-Carvalho JL, Santos A (2009) Estudo AFRODITE. Caracterização da Infertilidade em Portugal. Estudo na Comunidade.
- [4] Henne MB, Bundorf MK (2008) Insurance mandates and trends in infertility treatments. *Fertil Steril* 89(1):66-73.
- [5] Whitman-Elia GF, Baxley EG (2001) A Primary Care Approach to the Infertile Couple. *Journal of the American Board of Family Practice* 14(1):33-45.
- [6] World Health Organization (2010). WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen. Fifth Edition.
- [7] Cetin I, Cozzi V, Antonazzo P (2008) Infertility as a Cancer Risk Factor – A Review. *Placenta* 29:S169-S177.
- [8] Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, *et al* (1998) SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
- [9] Henderson BE, Feigelson HS (2000) Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 21:427-433.
- [10] DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (1997) Etiology of cancer: hormonal factors. In: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 5th edn, pp219-229. Lippincott-Raven PA.
- [11] Klip H, Burger CW, Kenemans P, van Leeuwen FE (2000) Cancer risk associated with subfertility and ovulation induction: a review. *Cancer Causes Control* 11:319-344.

- [12] Brinton LA, Berman ML, Mortel R, *et al* (1992) Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 167:1317-1325.
- [13] Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA (1998) Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 48:6-29.
- [14] Cooley A, Matthews L, Zelivianski S, *et al* (2012) Effect of infertility treatment and pregnancy-related hormones on breast cell proliferation in vitro. *Hum Reprod* 27(1):146-152.
- [15] Madigan MP, Ziegler RG, Benichou J, *et al* (1995) Proportion of breast cancer cases in the United States explained by well-established risk factors. *J Natl Cancer Inst* 87(22):1681-1685.
- [16] Rookus MA, van Leeuwen FE (1994) Oral contraceptives and risk of breast cancer in women aged 20-54 years. Netherlands Oral Contraceptives and Breast Cancer Study Group. *Lancet* 344:844-851.
- [17] Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, *et al* (1995) The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 332:1589-1593.
- [18] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996) Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 347:1713-1727.
- [19] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1997) Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 350:1047-1059.

- [20] Gauthier E, Paoletti X, Clavel-Chapelon F (2004) Breast cancer risk associated with being treated for infertility: results from the French E3N cohort study. *Hum Reprod* 19(10):2216-2221.
- [21] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2004) Use of clomiphene citrate in women. *Fertile Steril* 82(suppl 1):S90-S96.
- [22] Zreik TG, Mazloom A, Chen Y, *et al* (2010) Fertility drugs and the risk of breast cancer: a meta-analysis and review. *Breast Cancer Res Treat* 124:13-26.
- [23] Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey EJ (1982) A decades experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the post coital test. *Fertil Steril* 37:161.
- [24] Homburg R (2005) Clomiphene citrate - end of an era? A mini review. *Hum Reprod* 20:2043-2051.
- [25] Derman SG, Adashi EY (1994) Adverse effects of fertility drugs. *Drug Saf* 11:408-421.
- [26] ESHRE Capri Workshop Group (2003) Mono-ovulatory cycles: a key goal in pro-fertility programmes. *Hum Reprod Update* 9:263-274.
- [27] Gemzell CA, Diczfalusy E, Tillinger G (1958) Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone (FSH). *J Clin Endocrinol Metab* 18:1333-1348.
- [28] Vandewiele RL, Turksoy RN (1965) Treatment of amenorrhea and of anovulation with human menopausal and chorionic gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab* 25:369-384.
- [29] Fishel S, Jackson P (1989) Follicular stimulation for high tech pregnancies: are we playing safe? *BMJ* 299:309-311.
- [30] Santos Silva I, Wark PA, McCormack VA, *et al* (2009) Ovulation-stimulation drugs and cancer risks: a long-term follow-up of a British cohort. *British Journal of Cancer* 100(11):1824-1831.

- [31] Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, *et al* (2009) Cancer Risk After Exposure to Treatments for Ovulation Induction. *Am J Epidemiol* 169(3):365-375.
- [32] Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, *et al* (1987) Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 125:780-790.
- [33] Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, *et al* (1998) Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 147(11):1038-1042.
- [34] Althius MD, Moghissi KS, Westhoff CL, *et al* (2005) Uterine cancer after use of clomiphene citrate to induce ovulation. *Am J Epidemiol* 161(7):607-615.
- [35] Venn A, Watson L, Bruinsma F, *et al* (1999) Risk of breast cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization. *Lancet* 354(9190):1586-1590.
- [36] Benshushan A, Paltiel O, Brzezinski A, *et al* (2001) Ovulation induction and risk of endometrial cancer: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 98(1):53-57.
- [37] Parazzini F, Ricci E, Rosa C, *et al* (2001) Risk of endometrial cancer after use of fertility drugs [letter]. *Hum Reprod* 16(1):196.
- [38] Lerner-Geva L, Keinan-Boker L, Blumstein T, *et al* (2006) Infertility, ovulation induction treatments and the incidence of breast cancer – a historical prospective cohort of Israeli women. *Breast Cancer Res Treat* 100(2):201-212.
- [39] Brinton LA, Scoccia B, Moghissi KS, *et al* (2004) Breast cancer risk associated with ovulation-stimulating drugs. *Hum Reprod* 19(9):2005-2013.
- [40] Burkman RT, Tang MT, Malone KE, *et al* (2003) Infertility drugs and the risk of breast cancer: findings from the National Institute of Child Health and Human Development Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study. *Fertil Steril* 79:844-851.
- [41] Terry KL, Willett WC, Rich-Edwards JW, Michels KB (2006) A prospective study of infertility due to ovulatory disorders, ovulation induction, and incidence of breast cancer. *Arch Intern Med* 166(22):2484-2489.

- [42]Jensen A, Sharif H, Svare EI, *et al* (2007) Risk of breast cancer after exposure to fertility drugs: results from a large Danish cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16(7):1400-1407.
- [43]Doyle P, Maconochie N, Beral V, *et al* (2002) Cancer incidence following treatment for infertility at a clinic in the UK. *Hum Reprod* 17(8):2209-2213.
- [44]Carmo H & Ferreira M (1998) *Metodologia da Investigação – Guia para auto-aprendizagem*. Lisboa: Universidade Aberta.
- [45]Pedroso de Lima JJ, Caramelo F, Couceiro J, Reis R, Alte da Veiga F (2004) *Biomatemática – uma introdução para o curso de Medicina*. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra.
- [46]Rosner B (2011) *Fundamentals of Biostatistics*. 7th edition. Boston: Brooks/Cole, Cengage Learning.
- [47]Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, *et al* (1999) Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 71(5):853-859.
- [48]Brinton LA, Melton LJ 3rd, Malkasian GD Jr, *et al* (1989) Cancer risk after evaluation for infertility. *Am J Epidemiol* 129(4):712-722.
- [49]<http://www.ligacontracancro.pt/> acedido em 17-03-2012.
- [50]Rutqvist LE, Johansson H, Stockholm Breast Cancer Study Group (2007) Long-term follow-up of the randomized Stockholm trial on adjuvant tamoxifen among postmenopausal patients with early stage breast cancer. *Acta Oncol* 46(2):133-145.
- [51]Thomas HV, Reeves GK, Key TJA (1997) Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control* 8:922-928.
- [52]Brzezinski A, Peretz T, Mor-Yosef S, Schenker JG (1994) Ovarian stimulation and breast cancer: is there a link? *Gynecol Oncol* 52(3):292-5.

- [53] Braga C, Negri E, La Vecchia C, *et al* (1996) Fertility treatment and risk of breast cancer. *Hum Reprod* 11(2):300-303.
- [54] Borini A, Rebellato E (2008) Focus on breast and ovarian cancer. *Placenta* 29(B):184-190.
- [55] Orgéas CC, Sanner K, Hall P, *et al* (2009) Breast cancer incidence after hormonal infertility treatment in Sweden: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 200(1):72.e1-72.e7.
- [56] Sutherland RL, Watts CK, Hall RE, Ruenitz PC (1987) Mechanisms of growth inhibition by nonsteroidal antioestrogens in human breast cancer cells. *J Steroid Biochem* 27:891-897.
- [57] Baker VL, Jaffe RB (1996) Clinical uses of antiestrogens. *Obstet Gynecol Surv* 51(1):45-59.
- [58] Lerner LJ, Jordan VC (1990) Development of antiestrogens and their use in breast cancer: eighth chain memorial lecture. *Cancer Res* 50(14):4177-4189.

AGRADECIMENTOS:

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Teresa Almeida Santos, pelo contributo prestado, que tornou possível a realização do meu trabalho final do 6º ano.

À Dra. Olga Caramelo, pelo fornecimento da base de dados e pela disponibilidade sempre demonstrada.

Ao Dr. João Casalta Lopes e à Dra. Bárbara Oliveiros pela prontidão que mostraram em ajudar na análise estatística.

A todas as mulheres que se disponibilizaram a participar no estudo.

Aos meus pais e avó, sem os quais nada disto seria possível.

À minha melhor amiga, pelo apoio incondicional, sem o qual não conseguiria enfrentar todas as adversidades que foram surgindo ao longo da realização deste trabalho.

ANEXOS



ANEXO 1

		Tratadas com CC		Tratadas com hMG		Tratadas com FSH		Tratadas com hMG+FSH		Tratadas com outros fármacos		Dados em falta	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
		Causa da Esterilidade											
	Hormonal	1	0,6	4	2,5	7	4,3	0	0	2	1,2		
	Não-hormonal	10	6,1	74	45,4	76	46,6	9	5,5	7	4,3		
Paridade	0	6	3,6	42	25,5	44	26,7	5	3,0	3	1,8	51	23,6
	≥ 1	5	3,0	37	22,4	40	24,2	5	3,0	7	4,2		
Uso de CO												56	25,9
	Nunca usou	4	2,5	35	21,9	40	25,0	5	3,1	3	1,9		
	< 1 ano	1	0,6	15	9,4	17	10,6	2	1,3	1	0,6		
	1 – 5 anos	5	3,1	16	10,0	15	9,4	1	0,6	5	3,1		
	6 – 10 anos	0	0	2	1,3	5	3,1	0	0	1	0,6		
	11 – 15 anos	0	0	5	3,1	3	1,9	0	0	0	0		
	> 15 anos	0	0	2	1,3	1	0,6	0	0	0	0		
História Familiar de 1º grau de Cancro do Endométrio	Sim	0	0	0	0	1	0,6	0	0	0	0	54	25,0
	Não	11	6,8	76	46,9	82	50,6	10	6,2	10	6,2		
História Familiar de 1º grau de Cancro da Mama	Sim	0	0	3	1,9	2	1,2	0	0	0	0	54	25,0
	Não	11	6,8	73	45,1	81	50,0	10	6,2	10	6,2		

ANEXO 2

Registo Oncológico Regional				
Região Centro – 2009				
Grupo etário	C54 (Cancro uterino)		C50 (Cancro da mama)	
	Número de casos por grupo etário	Taxa de incidência por 100.000	Número de casos por grupo etário	Taxa de incidência por 100.000
0 – 4	0	0,00	0	0,00
5 – 9	0	0,00	0	0,00
10 – 14	0	0,00	0	0,00
15 – 19	0	0,00	0	0,00
20 – 24	0	0,00	1	1,45
25 – 29	0	0,00	3	3,57
30 – 34	0	0,00	25	27,68
35 – 39	2	2,27	59	66,95
40 – 44	3	3,46	87	100,26
45 – 49	6	6,72	132	147,77
50 – 54	16	19,38	152	184,15
55 – 59	27	35,36	139	182,05
60 – 64	35	48,29	146	201,46
65 – 69	28	42,13	145	218,16
70 – 74	27	39,56	112	164,11
75 +	60	42,19	232	163,14
TOTAL	204	16,44	1233	99,37

Legenda:

-  Faixas etárias presentes na nossa amostra, considerando as pessoas-ano
-  Faixas etárias onde 95% da população da nossa amostra se engloba à data do *follow up*