



UNIVERSIDADE DE  
**COIMBRA** FACULDADE  
DE  
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

LEONOR JORGE CARMO ROSETA

***OPÇÕES CONTRACETIVAS EM MULHERES PORTADORAS DE  
MUTAÇÕES EM BRCA1/2***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARGARIDA FIGUEIREDO DIAS

DR.<sup>a</sup> INÊS GANTE

03/2020



# Opções Contracetivas em Mulheres Portadoras de Mutações em BRCA1/2

Leonor Jorge Carmo Roseta <sup>a</sup>, Inês Raquel Cardoso Gante <sup>b,c</sup>, Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias <sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>b</sup> Clínica Universitária de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

<sup>c</sup> Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Correspondência para: Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias

Morada: Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Azinhaga de Santa Comba, Celas, 3000-548 Coimbra

Endereço Correio Eletrónico: [marg.fig.dias@gmail.com](mailto:marg.fig.dias@gmail.com)

## Índice

<b>1. Lista de Abreviaturas</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Resumo</b> .....	<b>2</b>
<b>3. Abstract</b> .....	<b>3</b>
<b>4. Introdução</b> .....	<b>5</b>
4.1 Mutações em BRCA1/2.....	6
<b>5. Métodos</b> .....	<b>8</b>
<b>6. Métodos Contraceptivos Reversíveis</b> .....	<b>9</b>
6.1 Contraceptivos Hormonais Combinados .....	9
6.1.1 Contraceptivos Orais e Risco de Cancro do Ovário.....	9
6.1.2 Contraceptivos Orais e Risco de Cancro da Mama .....	12
6.1.3 Anel Vaginal e Sistema Transdérmico .....	18
6.2 Progestativos Isolados.....	19
6.3 Dispositivo Intrauterino de Cobre .....	20
<b>7. Métodos Contraceptivos Irreversíveis</b> .....	<b>20</b>
7.1 Laqueação Tubar Bilateral .....	20
7.2 Salpingo-Ooforectomia Bilateral.....	23
<b>8. Conclusão</b> .....	<b>28</b>
<b>9. Referências</b> .....	<b>30</b>

## 1. Lista de Abreviaturas

ADN - *Ácido desoxirribonucleico*

BRCA1 – *Breast cancer susceptibility gene 1*

BRCA2 – *Breast cancer susceptibility gene 2*

CA125 - *Cancer antigen 125*

COC - *Contraceptivos orais combinados*

HR - *Hazard ratio*

NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*

OR - *Odds ratio*

RR - *Relative Risk*

SERM - *moduladores seletivos dos recetores de estrogénios*

STIC - *Carcinoma seroso intraepitelial tubário*

## 2. Resumo

**Introdução:** As mutações dos genes BRCA1 e BRCA2 representam um dos principais fatores de risco genético para o desenvolvimento de cancro do ovário e da mama, sobretudo em idades precoces. A contraceção nestas mulheres poderá cumprir um triplo objetivo: prevenção de gravidez, benefícios não contraceptivos e, sob a forma de contraceptivos orais combinados, redução do risco de cancro do ovário. A prescrição de métodos contraceptivos em mulheres com mutações em BRCA1/2 apresenta-se como um tema desafiante, com investigação em crescente expansão. É notória a escassa evidência científica disponível sobre esta subpopulação, que se traduz em opções contraceptivas limitadas e dados contraditórios relativos a perfis de segurança. O desafio assenta na gestão dos potenciais riscos e benefícios dos contraceptivos, com controvérsias no que se refere ao aumento do risco de cancro da mama e à redução do risco de cancro do ovário. Torna-se assim prioritária a realização de estudos adicionais, que permitam extrapolar a segurança dos diferentes métodos contraceptivos, com o objetivo de aumentar as opções à disposição destas mulheres, permitindo escolhas cada vez mais individuais. Deste modo, o presente estudo tem como objetivo a elaboração de uma revisão da literatura sobre as diferentes opções contraceptivas reversíveis e irreversíveis nas portadoras de mutações em BRCA1/2, de modo a facilitar a prática clínica e a escolha informada destas mulheres.

**Métodos:** Foi realizada uma revisão da literatura com base na pesquisa na Pubmed. Foram incluídos todos os tipos de artigos, publicados em português e inglês no período de 2010 a 2019.

**Discussão:** O uso dos contraceptivos orais, nas portadoras de mutações em BRCA1/2, apresentou uma associação inversa com o risco de cancro do ovário, sendo ainda controverso um eventual aumento do risco de cancro da mama. Por estas razões, a toma de contraceptivos orais não está contraindicada nas portadoras de mutações em BRCA1/2. Verificou-se uma escassez de artigos de avaliação destas associações com o uso de anel vaginal, sistema transdérmico, progestativos isolados e sistema intrauterino de cobre nas mulheres com mutações em BRCA1/2, o que limita o espectro das opções contraceptivas. Relativamente à laqueação tubar bilateral, a redução da incidência do cancro do ovário foi apenas significativa nas portadoras de mutações em BRCA1. A salpingo-ooforectomia bilateral permanece o método padrão de redução de risco, diminuindo tanto o risco de cancro do ovário como o risco de cancro da mama.

**Conclusão:** Verifica-se a necessidade de estudos adicionais, de modo a expandir as opções contraceptivas nas portadoras de mutações em BRCA1/2, aumentando a segurança e confiança na sua utilização. Considera-se que esta revisão poderá facilitar o diálogo entre os

profissionais de saúde e as portadoras destas mutações, expondo os dados disponíveis sobre esta temática.

**Palavras-Chave:** Genes BRCA1; Genes BRCA2; Contraceptivos; Contraceção; Neoplasias da Mama; Neoplasias do Ovário.

### 3. Abstract

**Introduction:** It is well known that the BRCA1 and BRCA2 gene mutations represent one of the main genetic risk factors involved in the development of breast and ovarian neoplasms, particularly at young ages. In this particular population, the concept of hormonal contraception goes beyond the prevention of pregnancy and non-contraceptive benefits, as the use of combined oral contraceptives may reduce the risk of developing ovarian cancer. Therefore, the prescription of contraceptive methods in women with BRCA1/2 mutations poses a growing challenge. Furthermore, there is a notable lack of knowledge in the field, manifesting as conflicting evidence regarding safety profiles, limiting even further contraceptive options in these women. Thus, the challenge dwells in managing the potential risks, in particular, the increased risk of breast cancer and the benefits of contraceptive options, such as the protection against ovarian cancer. Consequently, this has highlighted the need for further studies in this population, thus expanding the knowledge on the different safety profiles. As a result, these women will have available more contraceptive options, hence individualizing choices. Thereupon, the current study aims to elaborate a literature review systematizing the different contraceptive options, reversible and irreversible, in BRCA1/2 carriers, to facilitate clinical practice and informed choices by these women.

**Methods:** In this review, a search of the literature using the database Pubmed, was conducted. All types of studies published in English and Portuguese, up to 2010, were included.

**Discussion:** Oral contraceptive use, in BRCA1/2 carriers, was inversely associated with the risk of developing ovarian cancer. In contrast, a positive association with breast cancer risk was established, despite conflicting evidence. For this reason, oral contraceptives remain an option in BRCA1/2 carriers. Scarce literature was found concerning other contraceptive options, for instance, progestin-only contraceptives, vaginal ring, transdermic patch, and copper intrauterine device, hence limiting this women's choices. Regarding irreversible options, tubal ligation showed only to be protective in BRCA1 carriers, benefiting from decreased ovarian neoplasm risk. Nevertheless, bilateral salpingo-oophorectomy withstands as the gold-standard risk-reducing procedure in BRCA1/2 carriers, significantly reducing the risk of developing both ovarian and breast cancer.

**Conclusion:** There is an evident need for further studies, aiming to broaden the knowledge on safety profiles, which in turn will expand the available contraceptive options, with solid grounds. The present review may facilitate communication between health care providers and BRCA1/2 carriers, as it summaries currently available data on the field.

**Keywords:** Genes, BRCA1; Genes, BRCA2; Contraceptive Agents; Contraception; Breast Neoplasms; Ovarian Neoplasms



#### 4. Introdução

Os contraceptivos orais combinados são o método de contraceção reversível e eficaz mais usado no mundo, sendo utilizado por cerca de 150 milhões de mulheres.<sup>1-3</sup>

Os COC, vulgarmente designados por “pílula”, são constituídos por um estrogénio sintético, geralmente o etinilestradiol, e um progestativo. Ao longo da sua evolução, a dose do componente estrogénico foi reduzida cerca de 50%, atingido atualmente dosagens de 30 µg ou, até mesmo, 15 µg de etinilestradiol. Simultaneamente, a formulação do contraceptivo foi alterada, principalmente ao nível do progestativo, surgindo os progestativos de terceira geração, como é exemplo o gestodeno, o desogestrel e o norgestimato, ou ainda a drospirenona, o acetato de nomegestrol e o dienogeste, denominados progestativos de quarta geração.<sup>1</sup> Além disso, a contraceção hormonal com progestativos isolados emergiu no mercado e, nos últimos anos, tem aumentado gradualmente a sua aceitabilidade. Outras vias de administração, para além da oral, surgiram como opções contraceptivas, pelo que no momento atual a mulher tem a possibilidade de escolha entre múltiplas opções, tais como o anel vaginal, o sistema transdérmico, o contraceptivo injetável, o implante e o sistema intrauterino libertador de progestativo.<sup>1</sup>

Os contraceptivos destinam-se, maioritariamente, a prevenir a gravidez. No entanto, oferecem vários benefícios adicionais importantes<sup>4</sup>, descritos na Tabela I.

Tabela I – Situações clínicas que potencialmente beneficiam da utilização de contraceptivos hormonais

Situações clínicas com benefício adicional dos Contraceptivos Hormonais	
<ul style="list-style-type: none"><li>• Dismenorreia</li><li>• Hirsutismo</li><li>• Acne</li><li>• Menorragias</li><li>• Ciclos menstruais irregulares</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Endometriose</li><li>• Miomas uterinos</li><li>• Síndrome do ovário poliquístico</li><li>• Enxaquecas relacionadas com a menstruação</li></ul>

De facto, embora a prevenção da gravidez fosse a principal razão do uso, um estudo americano do *Guttmacher Institute* revelou que 60% das mulheres tomavam um COC também pelos seus benefícios não contraceptivos e que 14% citaram as vantagens não contraceptivas como a única razão da toma.<sup>2,4</sup> Para além destes benefícios a curto prazo, os COC estão associados a uma redução significativa da incidência de diversas neoplasias, como o cancro do ovário, do endométrio e colorretal. Contudo, não são isentos de potenciais riscos, nomeadamente eventos tromboembólicos. Embora de forma controversa, alguns estudos apontam para um aumento do risco de desenvolvimento de cancro da mama, do colo do útero

e, possivelmente, hepático.<sup>2,5,6</sup> Porém, importa referir que se trata de uma questão complexa, pois os efeitos secundários a longo prazo variam com o padrão de uso dos contraceptivos, da formulação usada e do tempo decorrente desde a descontinuação dos mesmos.<sup>2</sup>

Dada a popularidade crescente, a segurança dos contraceptivos hormonais revelou uma importância acrescida, principalmente na população de alto risco para tumores hereditários da mama e do ovário, como as portadoras de mutações em BRCA1/2.

#### 4.1 Mutações em BRCA1/2

O gene BRCA1 está localizado no cromossoma 17 e o BRCA2 no cromossoma 13. Ambos são considerados genes supressores tumorais e expressam proteínas que intervêm no processo de reparação de erros do ADN, no controlo em pontos de verificação do ciclo celular e na segregação cromossómica.<sup>7,8</sup> As mutações nestes genes são um dos principais fatores de risco genético para o desenvolvimento de cancro do ovário e da mama, sendo responsáveis por cerca de 9-24% dos casos de cancro epitelial do ovário e 4,5% dos casos de cancro da mama. Para além destes tumores, as mutações aumentam o risco de desenvolvimento de cancro do pâncreas (BRCA 1 e 2), da próstata (BRCA 1 e 2), de melanoma (BRCA2), de cancro colorretal (BRCA 1 e 2) e, possivelmente, de carcinoma seroso do endométrio (BRCA1).<sup>7,9,10</sup> O risco de desenvolvimento de cada tumor varia com o tipo de mutação, com a posição do nucleotídeo e consequência funcional da mutação, bem como com fatores não genéticos.<sup>6,9</sup>

Relativamente ao cancro do ovário, as mutações estão associadas, maioritariamente, ao subtipo carcinoma seroso de alto grau, relacionando-se raramente com os subtipos mucinoso e *borderline*.<sup>7,9</sup> As mulheres com mutações em BRCA1 apresentam um risco de cancro do ovário (juntamente com cancro das trompas e carcinoma peritoneal primário) de 39-46%, aos 70 anos de idade. As portadoras de mutações em BRCA2 possuem um risco menor, 10-27% aos 70 anos.<sup>7,11</sup> Tipicamente, este tumor manifesta-se apenas num estadio avançado (estadio III ou IV) e, em conjunto com a ausência de métodos eficazes de rastreio populacional, culmina numa reduzida taxa de sobrevivência aos 5 anos, cerca de 47,6%.<sup>11-13</sup> Por isso, a história familiar de cancro da mama ou do ovário permanece o fator mais importante na determinação do risco individual de cancro do ovário, para que seja possível colocar em prática alguns métodos de prevenção.<sup>6</sup> Nas mulheres com alto risco, a salpingo-ooforectomia bilateral, após a conclusão do projeto reprodutivo, constitui a opção mais eficaz para reduzir o risco de carcinoma epitelial do ovário.<sup>14-16</sup> Em alternativa, segundo as *guidelines* mais atuais da NCCN, estas mulheres poderão optar por outras estratégias de redução de risco, nomeadamente a quimioprevenção com COC e vigilância com ecografia transvaginal e

doseamento do marcador CA125.<sup>17</sup> Cada estratégia tem impacto diferente e de forma variável na qualidade de vida da mulher e no risco associado de cancro da mama, tornando a decisão complexa e individual.<sup>14</sup>

Relativamente ao cancro da mama, uma meta-análise calculou um risco cumulativo de cancro da mama de 57% para as portadoras de mutações em BRCA1 e de 49% para as portadoras de mutações em BRCA2.<sup>7</sup> A idade de diagnóstico é mais precoce nestas mulheres, verificando-se que aproximadamente 50% dos tumores em portadoras de mutações em BRCA1 ocorrem antes dos 40 anos.<sup>6,18</sup> O subtipo de tumor também varia com o tipo de mutação: as portadoras de mutações em BRCA1 apresentam com maior frequência um carcinoma triplo negativo (recetores de estrogénio, progesterona e HER2 negativos). Nas portadoras de mutações em BRCA2, os carcinomas com recetores hormonais positivos são os mais comuns.<sup>6,7,10</sup> Embora a salpingo-ooforectomia bilateral reduza o risco de cancro da mama, a mastectomia bilateral redutora de risco é a opção mais eficaz.<sup>14,18</sup> A mastectomia subcutânea poupadora do complexo areolo-mamilar é uma opção segura e eficaz.<sup>17</sup> Estas mulheres poderão também escolher outras estratégias, como a quimioprevenção com os SERM, bem como vigilância por ressonância magnética e/ou mamografia de início precoce.<sup>15</sup> As *guidelines* mais recentes da NCCN recomendam a realização de<sup>17</sup>:

- (1) a partir dos 25 anos ou 10 anos antes da idade do familiar mais jovem afetado - exame clínico da mama, a cada 6-12 meses;
- (2) entre os 25-29 anos - ressonância magnética com contraste, anualmente, preferencialmente entre o 7<sup>o</sup>-15<sup>o</sup> dia do ciclo menstrual;
- (3) entre os 30-75 anos - mamografia (com eventual tomossíntese) e ressonância magnética com contraste, anualmente;
- (4) a partir dos 75 anos - adequar a abordagem individualmente.

Assim, é expectável que as mulheres portadoras de mutações em BRCA1/2 e os seus profissionais de saúde possam ter dúvidas sobre os riscos e os benefícios dos diversos tipos de contraceção, seja para fins contraceptivos, vantagens não contraceptivas ou relativamente à redução do risco de cancro do ovário. Dada a relevância, complexidade e escassez de artigos sobre o tema, o presente estudo tem como objetivo sistematizar a informação disponível, de modo a facilitar a prática clínica e alargar a escolha informada destas mulheres. Será elaborada uma revisão da literatura, abordando as opções contraceptivas, relativamente a contraceptivos hormonais combinados, progestativos isolados, dispositivo intrauterino de cobre, laqueação das trompas e salpingo-ooforectomia bilateral.

## 5. Métodos

Realizou-se uma pesquisa *online* na *Pubmed* com a equação de pesquisa: BRCA\* AND (“Contraceptive Agents” [Mesh] OR “Contraception” [Mesh]).

A pesquisa foi restringida a artigos escritos em português e inglês, publicados no período de 2010 a 2019. Selecionaram-se, para a revisão, todos os tipos de artigos.

Foram, ainda, analisados os estudos considerados relevantes das referências bibliográficas dos artigos selecionados.

## 6. Métodos Contraceptivos Reversíveis

### 6.1 Contraceptivos Hormonais Combinados

#### 6.1.1 Contraceptivos Orais e Risco de Cancro do Ovário

Existem, atualmente, várias hipóteses que tentam explicar a carcinogénese do ovário.<sup>2,5,8</sup> Destacam-se as teorias da “ovulação incessante”, das gonadotrofinas, hormonal e inflamatória, entre outras. Nenhuma destas teorias explica na íntegra o processo de carcinogénese, parecendo resultar de uma interação complexa de múltiplos eventos biológicos.<sup>5,8</sup>

Vários estudos individuais e meta-análises evidenciaram a existência de uma associação protetora entre o uso de contraceptivos orais combinados e o risco de cancro do ovário, na população em geral.<sup>5</sup> Consequentemente, foram propostos vários mecanismos fisiopatológicos, que tentam justificar o papel protetor dos COC, embora de uma forma incompleta.<sup>5, 8, 13</sup>

Importa realçar que muitos dos artigos publicados não diferenciaram o uso de COC e o uso de contraceptivos orais de progestativo isolado, aquando da recolha de dados sobre a contraceção, realizando análises combinadas. Deste modo, nesta revisão, os contraceptivos orais devem ser entendidos como uma combinação das duas formulações.

Analisando o impacto dos contraceptivos orais na população em geral, uma revisão sistemática e meta-análise reportou uma diminuição significativa de 27% da incidência de cancro do ovário (OR 0,73; IC95% 0,66–0,81), dependente da duração do uso.<sup>19</sup>

Torna-se importante averiguar a duração da proteção garantida pelos contraceptivos, após a descontinuação, uma vez que a incidência do carcinoma epitelial do ovário atinge o pico aos 70 anos.<sup>5</sup> Desta forma, o efeito protetor foi observado durante 10-20 anos após a interrupção, reduzindo o risco de cancro do ovário em 35% (OR 0,65; IC 95% 0,56 - 0,74).<sup>2,19</sup>

Adicionalmente, uma outra meta-análise referiu uma redução de 48%, 38% e 31% após 10 anos, 10-19 anos e 20-29 anos, respetivamente, após a descontinuação.<sup>5</sup> Relativamente ao número de anos de utilização necessário para conferir uma redução de risco de cancro do ovário, este mesmo estudo mencionou um período mínimo de uso de 5 a 9 anos.<sup>5</sup>

Similarmente, um artigo de revisão recente salientou os resultados de um grande estudo populacional que demonstrou uma redução máxima do risco, na ordem dos 40% (HR 0.60; IC95% 0.47-0.76), após o uso de um COC por 10 ou mais anos, equiparando-se às conclusões de outros artigos, onde não foi feita a distinção entre COC e contraceptivo oral de progestativo isolado.<sup>20</sup>

Não foram evidenciadas diferenças significativas na incidência de cancro do ovário com as diferentes dosagens de estrogénio.<sup>9</sup>

Na subpopulação portadora de mutações em BRCA1/2, replicando as conclusões encontradas na população em geral, a repercussão dos contraceptivos orais é, igualmente, positiva.

Uma revisão sistemática e meta-análise de Friebel et al. mencionou uma redução do risco de cancro do ovário de 33% a 80%, para utilizadoras com mutações em BRCA1, e de 58% a 63% nas portadoras de mutações em BRCA2.<sup>21</sup> Estes achados são reforçados por outras meta-análises anteriores<sup>6,22,23</sup>, bem como por estudos de caso-controlo<sup>18,24,25</sup>.

Em contrapartida, o *International BRCA1/2 Carrier Cohort Study* e a meta-análise de Moorman et al., replicaram estes resultados apenas para a subpopulação com mutações em BRCA1, demonstrando uma redução de 44% e 45%, respetivamente.<sup>11,26</sup> Ferris et al., por outro lado, não obteve resultados significativos, no seu estudo caso-controlo.<sup>13</sup>

À semelhança da população em geral, o aumento da duração de uso de contraceptivos orais foi também associado a uma maior redução do risco de cancro do ovário. No entanto, a diferença assenta no período de uso necessário para obter a redução máxima do risco. Deste modo, McLaughlin et al. referiu um benefício máximo nas mulheres que tomaram um contraceptivo oral durante 3 a 5 anos.<sup>24</sup> Kotsopoulos et al. foi mais longe, concluindo que nas portadoras de mutações em BRCA1, o benefício máximo se verificou após 5 anos, ao passo que nas mulheres com mutações em BRCA2, este ocorreu após os 3 anos de utilização.<sup>25</sup> Um período de utilização superior a 5 anos ou até mesmo 10 anos foi contemplado noutros estudos.<sup>6,23,26</sup>

Em relação à duração da proteção dos contraceptivos orais, foi demonstrado que nas mulheres com mutações em BRCA1 o efeito protetor permaneceu consistente durante 10 anos após a descontinuação. Este efeito não foi significativo nas portadoras de mutações em BRCA2, devido ao pequeno número em estudo.<sup>26</sup>

Importa salientar um estudo do *Ovarian Cancer Cohort Consortium* em que os contraceptivos orais estão associados à diminuição de tumores serosos, endometrióides e de células claras, apesar de se basear em dados da população em geral.<sup>9</sup> Estas conclusões são importantes para mulheres com mutações em BRCA1/2 uma vez que, neste grupo de mulheres, são estes os subtipos histológicos que surgem numa maior percentagem.

As conclusões dos artigos citados encontram-se resumidas na tabela II.

Tabela II - Efeito dos contraceptivos orais no risco de cancro do ovário em portadoras de mutações em BRCA1/2.

Primeiro Autor (ano de publicação)	Redução no risco de cancro do ovário em portadoras BRCA1	Redução no risco de cancro do ovário em portadoras BRCA2	OR/HR/RR (IC 95%)	Redução máxima no risco de cancro do ovário	Duração da toma de CO para obter redução máxima
McLaughlin et al. (2007) <sup>24</sup>	44%	61%	BRCA1: 0,56 (0,45-0,71) BRCA2: 0,39 (0,23-0,66)	BRCA1: 59% BRCA2: 86%	3 a 5 anos
Antoniou et al. (2009) <sup>26</sup>	48%	NS	BRCA1: 0,52 (0,37-0,73)	BRCA1/2: 65%	> 5 anos
Iodice et al. (2010) <sup>6</sup>	49%	48%	BRCA1: 0,51 (0,40-0,65) BRCA2: 0,52 (0,31-0,87)	BRCA1/2: 36%	10 anos
Cibula et al. (2011) <sup>23</sup>	44%	61%	BRCA1: 0,56 (0,45-0,71) BRCA2: 0,39 (0,23-0,66)	BRCA1: 52% BRCA2: 63%	≥ 5 anos
Moorman et al. (2013) <sup>11</sup>	45%	NS	BRCA1: 0,55 (0,47-0,66)	-	-
Ferris et al. (2014) <sup>13</sup>	NS	NS	-	-	-
Friebel et al. (2014) <sup>21</sup>	33% - 80%	58% - 63%	-	-	-
Kotsopoulos et al. (2015) <sup>25</sup>	40%	37%	BRCA1: 0.60 (0.50-0.71) BRCA2: 0.63 (0.44-0.92)	BRCA1: 50% BRCA2: 58%	BRCA1: ≥ 5 anos BRCA 2: ≥ 3 anos

(OR – Odds Ratio; HR - Hazard Ratio; RR - Relative Risk; IC – Intervalo de Confiança; CO – Contraceptivo Oral; NS – Não Significativo)

É notória a carência de estudos prospetivos que analisem a repercussão dos contraceptivos orais no risco de cancro do ovário, em mulheres de alto risco.<sup>2</sup> Observa-se, ainda, a escassez de estudos que analisem o impacto dos componentes ou dose dos contraceptivos, idade de início e anos após a descontinuação. Deste modo, torna-se difícil diferenciar os efeitos de contraceptivos atuais (doses baixas) e os dos contraceptivos

comumente usados em décadas anteriores, o diferente impacto das formulações disponíveis (COC e progestativos isolados), bem como a duração da proteção. Contudo, a associação inversa entre o seu uso e o risco de cancro do ovário em mulheres com mutações em BRCA1/2 parece equiparar-se à relatada na população em geral.<sup>2,19</sup> Concluindo, é necessário ponderar a vantagem da quimioprevenção do cancro do ovário neste subgrupo, relativamente aos potenciais riscos inerentes aos COC, aquando do aconselhamento destas mulheres.<sup>2</sup>

### 6.1.2 Contracetivos Orais e Risco de Cancro da Mama

Foram propostos vários mecanismos fisiopatológicos que procuraram uma base teórica para a relação entre o uso de um COC e o aumento do risco de cancro da mama.

Aos estrogénios e progestativos são atribuídos efeitos pleiotrópicos enquanto reguladores da proliferação celular e angiogénese, com interferência ao nível do microambiente e vias de sinalização celular.<sup>2,5,6,10</sup> Relativamente à fisiopatologia do cancro da mama, relacionada com mutações em BRCA1/2, a informação é escassa e inconsistente. Contudo, alguns estudos evidenciam que o estrogénio interage com o gene BRCA1, aumentando a sua expressão. É conhecido que esta proteína regula os recetores de estrogénio alfa na mama, contribuindo para o controlo da proliferação epitelial na mama.<sup>10,27</sup> As mutações em BRCA1 podem eliminar esse efeito inibitório, o que teoricamente aumentaria os efeitos patológicos dos estrogénios, presentes nos contracetivos, potenciando o risco de desenvolver cancro da mama.<sup>10,27</sup>

Vários estudos analisaram a influência dos contracetivos orais no risco de cancro da mama na população em geral.

Uma meta-análise de 1996 evidenciou um ligeiro aumento do risco de cancro da mama, na ordem dos 24% (RR 1,24; IC95% 1,15-1,33), nas utilizadoras de COC. Verificou, ainda, que após a descontinuação esse mesmo risco foi decrescendo, deixando de ser significativo 10 anos após a interrupção.<sup>28</sup> Uma outra meta-análise verificou um aumento semelhante do risco, acrescentando que este era substancialmente maior nas mulheres que tomaram o contracetivo oral antes da primeira gravidez de termo (OR 1,44; IC95% 1,28-1,62), comparando com as que tomaram após a mesma (OR 1,15; IC95% 1,06-1,26).<sup>29</sup>

Em relação a preparações atuais, com menores doses, o *Nurses' Health Study II* constatou que o uso atual de um contracetivo oral acarretava um risco de cancro da mama aumentado em 33% (RR 1,33; IC95% 1,03-1,73). Por sua vez, o uso anterior não apresentou resultados significativos para nenhum intervalo de tempo após a descontinuação.<sup>30</sup>



Um estudo dinamarquês de 2017 demonstrou uma associação dos COC com carcinoma da mama de 19% (RR 1,19; IC95% 1,13-1,26), dependente da duração do uso, o que se revelou consistente com os estudos anteriores.<sup>31</sup>

A literatura realça ainda que nos estudos iniciais as mulheres utilizavam preparações antigas, com elevadas doses hormonais e, frequentemente, com o componente progestativo levonorgestrel.<sup>1</sup>

Similarmente, o *Nurses' Health Study II*, já baseado em preparações contemporâneas verificou que o levonorgestrel, usado em preparações trifásicas, poderia justificar uma parte do risco elevado (RR 3,05; IC95% 2,00-4,66), embora, após 4 anos da descontinuação, o risco já não era significativo.<sup>30</sup>

Pelo contrário, um outro estudo demonstrou que a dose de etinilestradiol ou o diferente componente de progestativo não pareceram ser fortes moduladores do risco.<sup>31</sup> As diferentes preparações, como os contraceptivos trifásicos (RR 1,21; IC95% 1,04-1,41) e monofásicos (RR 1,45; IC95% 1,26-1,67) com levonorgestrel, também apresentaram um risco semelhante.<sup>31</sup>

Em resumo, apesar de algumas inconsistências e da inexistência de estudos randomizados, a soma das evidências sugeriu um ligeiro aumento do risco de cancro da mama nas mulheres da população em geral, que tomavam um COC ou que o descontinuaram recentemente.<sup>1</sup>

Na subpopulação de mulheres com mutações em BRCA1/2, a influência dos contraceptivos orais no risco de cancro da mama permanece controversa. Um estudo de coorte retrospectivo demonstrou um aumento, na ordem dos 47%, da incidência de cancro da mama nas mulheres com mutações em BRCA1/2 que já tinham tomado um contraceptivo oral, não distinguindo os dois tipos de mutação.<sup>32</sup> Friebel et al. evidenciou um acréscimo de 59% e 85% nas portadoras de mutações em BRCA1 e BRCA2, respetivamente.<sup>21</sup> Estes achados foram replicados noutra artigo caso-controlo, que se baseou apenas em mulheres judias (BRCA1 - 72%, BRCA2 - 107%). O uso deste tipo de amostra pode levar a enviesamento dos resultados, dado que não é representativa da etnicidade da população à escala global.<sup>34</sup>

Vários estudos revelaram resultados significativos apenas para as portadoras de mutações em BRCA1. A meta-análise de Cibula et al. evidenciou um risco significativamente aumentado em 48% neste subgrupo, apenas nas análises dos artigos de coorte.<sup>23</sup> De igual forma, Narod et al. replicou esta associação<sup>33</sup> e Kotsopoulos et al. observou um aumento de 40% do risco de cancro da mama de início precoce, antes dos 40 anos, com o uso de contraceptivos orais.<sup>18</sup>

Num espectro oposto, surgem também na literatura, estudos que não reportaram associações significativas entre o uso de contraceptivos orais e risco de cancro da mama em portadoras de mutações em BRCA1/2.<sup>3,6,11,27,34,35</sup>

Torna-se importante salientar que as meta-análises de Cibula et al.<sup>23</sup> e Friebel et al.<sup>21</sup> apresentaram resultados significativos apenas quando restringiram as suas análises a estudos de coorte. Meta-análises que não individualizaram a avaliação por tipo de estudo não obtiveram significância estatística (Iodice et al.<sup>6</sup> e Moorman et al.<sup>11</sup>).

Foi também estudado o efeito de outras variáveis no risco de cancro da mama em mulheres com mutações em BRCA1/2 positivas. Relativamente à duração de utilização, o estudo de caso-controlo de Narod et al. estabeleceu um aumento do risco de 33%, em mulheres com mutações em BRCA1, após uma utilização de 5 ou mais anos.<sup>33</sup> Também neste subgrupo, foi necessário um período de 4-8 anos de uso para conferir um aumento do risco, na ordem dos 51%.<sup>32</sup> Na subpopulação de portadoras de mutações em BRCA2, Haile et. al. estabelece um aumento do risco de 106% após uma utilização de 5 ou mais anos.<sup>35</sup>

A idade do início da toma de um contraceptivo oral foi também explorada. Kotsopoulos et al., na análise das mulheres com mutações em BRCA1 diagnosticadas antes dos 40 anos, evidenciou uma associação mais forte nas que iniciaram a toma do contraceptivo antes dos 20 anos, e num menor grau quando o início ocorreu entre os 20-25 anos.<sup>18</sup> Noutro registo, a toma de contraceptivos orais antes dos 30 anos foi apontada como significativa para portadoras de mutações em BRCA1<sup>33</sup> e BRCA2<sup>35</sup>.

Relativamente à utilização de um contraceptivo oral antes da primeira gravidez de termo, a utilização durante 4 anos ou mais antes da mesma aumentou o risco de cancro da mama, quer em mulheres com mutações em BRCA1<sup>32</sup>, quer em mutações em BRCA2<sup>32,35</sup>.

Apenas uma meta-análise analisou a associação entre o tempo desde a descontinuação do contraceptivo oral e o risco de cancro da mama, que se revelou positiva paradoxalmente nas portadoras que interromperam a toma há mais de 10 anos.<sup>6</sup> Esta elevação do risco poderá ser explicada pela idade, uma vez que as mulheres que cessaram a toma há mais tempo são tendencialmente mais velhas e, como tal, com maior risco de cancro da mama. Por outro lado, o resultado pode ser também justificado pelas diferenças nas formulações dos contraceptivos orais, já que é provável que estas mulheres tenham utilizado preparações com doses mais elevadas.<sup>6</sup>

Três estudos tiveram em consideração o uso de preparações anteriores a 1975 (data referenciada como o ano em que as doses hormonais foram reduzidas). Iodice et al. concluiu que apenas o subgrupo de mulheres (BRCA1/2) que usou preparações mais antigas revelou um aumento do risco de cancro da mama.<sup>6</sup> Por sua vez, Narod et al. refere que quer as

preparações anteriores a 1975, quer as contemporâneas aumentaram significativamente o risco. No entanto as preparações mais antigas fizeram-no numa maior proporção.<sup>33</sup> Por outro lado, Haile et al., num estudo caso-controlo, apenas quando restringiu a análise a mulheres que usaram preparações após 1975, demonstrou uma duplicação do risco de cancro da mama, nas portadoras de mutações em BRCA2. Contudo, trata-se de um estudo de menor evidência, que se baseou numa amostra reduzida.<sup>35</sup>

Em relação a doses relativas de etinilestradiol, não se verificaram diferenças na incidência do cancro da mama consoante a dosagem utilizada.<sup>3</sup>

O risco de cancro da mama contralateral com o uso de contraceptivos orais não aumentou nas mulheres com mutações em BRCA1/BRCA2.<sup>27</sup> Contudo, é de realçar o número limitado da amostra. De igual forma, a duração total do uso, a idade de início da toma, a utilização antes dos 30 anos ou antes da primeira gravidez de termo não evidenciaram resultados estatisticamente significativos.<sup>27</sup>

As conclusões dos artigos mencionados encontram-se resumidas nas tabelas III e IV.

Tabela III – Efeito dos contraceptivos orais no risco de cancro da mama em mulheres com mutações em BRCA1/2.

<b>Primeiro autor (ano de publicação)</b>	<b>Aumento do risco de cancro da mama em portadoras BRCA1</b>	<b>Aumento do risco de cancro da mama em portadoras BRCA2</b>	<b>OR/HR/RR/ES (IC95%)</b>
<b>Narod et al. (2002)<sup>33</sup></b>	1,20	NS	BRCA1: 1,20 (1,02-1,40)
<b>Haile et al. (2006)<sup>35</sup></b>	NS	2,11 (contracetivos após 1975)	BRCA2: 2,11 (1,05-4,23)
<b>Brohet et al. (2007)<sup>32</sup></b>	1,47		BRCA1/2: 1,47 (1,16-1,87)
<b>Iodice et al. (2010)<sup>6</sup></b>	NS	NS	-
<b>Figueiredo et al. (2010)<sup>27</sup></b>	NS	NS	-
<b>Cibula et al. (2011)<sup>23</sup></b>	1,48	NS	BRCA1: 1,48 (1,14-1,92)
<b>Bernholtz et al. (2011)<sup>36</sup></b>	1,715	2,07	BRCA1: 1,715 (1,307-2,251) BRCA2: 2,07 (1,338-3,20)
<b>Moorman et al. (2013)<sup>11</sup></b>	NS	NS	-
<b>Kotsopoulos et al. (2014)<sup>18</sup></b>	1,40 (risco de cancro da mama com < 40 anos)	-	BRCA1: 1,40 (1,14-1,70)
<b>Friebel et al. (2014)<sup>21</sup></b>	1,59	1,85	BRCA1: 1,59 (1,32-1,92) BRCA2: 1,85 (1,30-2,64)
<b>Toss et al. (2017)<sup>34</sup></b>	NS	NS	-
<b>Grandi et al. (2018)<sup>3</sup></b>	NS	NS	-

(OR – Odds Ratio; HR - Hazard Ratio; RR - Relative Risk; IC – Intervalo de Confiança; ES - Effect size; NS – Não Significativo)

Tabela IV – Efeito de outras variáveis no risco de cancro da mama em mulheres com mutações em BRCA1/2.

<b>Primeiro Autor (ano de publicação)</b>	<b>Duração da Utilização</b>	<b>Idade de Início da toma</b>	<b>Utilização antes da PGT</b>	<b>Uso de preparações anteriores a 1975</b>	<b>Descontinuação</b>
<b>Narod et al. (2002)<sup>33</sup></b>	BRCA1: ≥ 5 anos – 1,33 (1,11 - 1,60)	BRCA1: < 30 anos de idade – 1,29 (1,09-1,52)	-	BRCA1: 1,42 (1,17-1,75)	-
<b>Haile et al. (2006)<sup>35</sup></b>	BRCA2: ≥ 5 anos – 2,06 (1,08-3,94)	BRCA2: < 30 anos – 2,20 (1,26-3,85)	BRCA2: ≥ 4 anos antes – 3,46 (2,10-5,70)	-	-
<b>Brohet et al. (2007)<sup>32</sup></b>	BRCA1: ≥ 4-8 anos – 1,51 (1,10-2,08)	-	BRCA1: ≥ 4 anos antes – 1,49 (1,05-2,11)  BRCA2: ≥ 4 anos antes – 2,58 (1,21-5,49)	-	-
<b>Iodice et al. (2010)<sup>6</sup></b>	NS	-	-	BRCA1/2: 1,47 (1,06-2,04)	BRCA1/2: ≥ 10 anos: 1,46 (1,07-2,07)
<b>Moorman et al. (2013)<sup>11</sup></b>	NS	-	-	-	-
<b>Kotsopoulos et al. (2014)<sup>18</sup></b>	-	BRCA1: < 20 anos de idade – 1,74 (1,36-2,22)*  Entre 20-25 anos de idade – 1,36 (1,07-1,74)*	-	-	-
<b>Friebel et al. (2014)<sup>21</sup></b>	NS	-	-	-	-
<b>Toss et al. (2017)<sup>34</sup></b>	NS	-	-	-	-
<b>Grandi et al. (2018)<sup>3</sup></b>	NS	-	-	-	-

(\* Associações analisadas em mulheres diagnosticadas com < 40 anos. PGT- primeira gravidez de termo. NS- não significativo)

Mais recentemente, uma revisão de 2019, baseada na população em geral, evidenciou a associação entre o uso de contraceptivos orais e o subtipo de cancro da mama: um aumento do risco de cancro da mama triplo negativo nas mulheres que usavam contraceptivo hormonal, comparando com as que nunca os utilizaram<sup>37</sup>; um maior risco de cancro da mama triplo negativo e de cancro negativo para recetores de estrogénio, nas mulheres que tomaram um COC durante 5 anos ou mais, entre os 20-39 anos.<sup>37</sup> Esta questão deverá ser estudada nas portadoras de mutações em BRCA1/2, uma vez que o risco de carcinoma da mama triplo negativo é maior em portadoras de mutações em BRCA1.

Desta forma, em resposta às evidências mais recentes e para providenciar recomendações para uma boa prática clínica, em 2015 a Organização Mundial da Saúde publicou a 5ª Edição dos Critérios Médicos de Elegibilidade para Uso de Contraceptivos. Determinou que o uso de COC pode ser recomendado a mulheres com história familiar de cancro da mama ou a portadoras de mutações em BRCA1/2.<sup>38</sup>

Os dados disponíveis sobre a associação dos contraceptivos orais e o risco do cancro da mama em mulheres com mutações em BRCA1/2 são relativamente controversos, sobretudo na subpopulação de portadoras com mutações em BRCA2, em parte devido às amostras reduzidas. Permanecem as incertezas sobre o efeito da idade de início da utilização, influência da duração e de diferentes componentes hormonais e se, após a interrupção, o risco permanece elevado.<sup>2</sup> A longa duração do uso numa idade jovem, principalmente antes da primeira gravidez de termo, parece ser o fator de risco mais importante, uma vez que, nestes casos, os contraceptivos orais encontram-se a atuar num tecido menos diferenciado.<sup>5</sup> Nestas mulheres, existe já um risco acima da média de neoplasias mamárias, pelo que podem hesitar em assumir qualquer outro risco adicional, por menor que seja, embora pareça haver vantagem na quimioprevenção do cancro do ovário com o uso de contraceptivos orais.<sup>2</sup> Apesar da incidência do cancro da mama ser maior que a do cancro do ovário e a penetrância das mutações em BRCA1/2 ser superior para a mama, a associação inversa entre o uso de contraceptivos orais e o cancro do ovário é mais forte que a associação positiva com o cancro da mama.<sup>11</sup> Adicionalmente, é necessário ter em consideração que o cancro da mama apresenta estratégias de rastreio eficazes, ao passo que os métodos para o cancro do ovário são insuficientes, tornando-o uma neoplasia maligna mais letal.<sup>2</sup>

### **6.1.3 Anel Vaginal e Sistema Transdérmico**

A pesquisa da literatura realizada nesta revisão não encontrou artigos referentes ao anel vaginal e ao sistema transdérmico, em portadoras de mutações em BRCA1/2.

Por sua vez, na população em geral, um estudo dinamarquês recente analisou a associação entre a contraceção hormonal e o risco de cancro da mama, revelando que o anel vaginal e o sistema transdérmico não acarretaram um aumento significativo do risco.<sup>31</sup>

Em relação ao risco de cancro do ovário, os grupos de mulheres a utilizar um anel vaginal ou um sistema transdérmico não apresentaram eventos de cancro do ovário durante o período de acompanhamento. Deste modo, não foi possível averiguar o impacto destes métodos no risco de cancro do ovário.<sup>39</sup>

Realça-se, assim, a importância da realização de estudos sobre o perfil de risco e segurança do anel vaginal e do sistema transdérmico, em portadoras de mutações em BRCA1/2, de modo a expandir as opções contraceptivas nestas mulheres.

## 6.2 Progestativos Isolados

Os progestativos isolados apresentam-se como uma alternativa aos COC em diversas situações clínicas.

Na pesquisa bibliográfica efetuada, regista-se uma notável lacuna no conhecimento dos riscos e benefícios da sua utilização, na subpopulação de mulheres com mutações em BRCA1/2. Reforça-se a necessidade da elaboração de estudos focados em mulheres com mutações em BRCA1/2, sobre o perfil de segurança e risco destes métodos contraceptivos, avaliando o risco de cancro do ovário e da mama.

Na população em geral, Morch et al. analisou o risco de cancro da mama com a utilização dos diversos métodos de progestativo isolado. Este estudo evidenciou um aumento do risco com o uso de um contraceptivo oral com levonorgestrel isolado (RR 1,93; IC95% 1,18-3,16), bem como com a utilização de sistema intrauterino com levonorgestrel (RR 1,21; IC95% 1,11-1,33). O contraceptivo injetável e o implante subcutâneo não acarretaram um aumento significativo do risco de cancro da mama.<sup>31</sup>

Por sua vez, Iversen et al. avaliou a associação entre a utilização destes contraceptivos com a incidência de cancro do ovário. Quando a análise foi restringida até à primeira troca de método anticoncepcional, não se obtiveram resultados significativos para o contraceptivo oral, implante e sistema intrauterino com progestativos isolados. Apenas o injetável evidenciou um aumento do risco (RR 6,56; IC95% 2,11-20,40), porém esta conclusão baseou-se num número limitado de eventos ( $n=3$ ).<sup>39</sup>

A investigação aprofundada destes métodos contraceptivos (oral, implante, injetável e sistema intrauterino) poderá expandir o leque de opções contraceptivas nestas mulheres, bem como alargar as vantagens não contraceptivas fornecidas por estes métodos.

### **6.3 Dispositivo Intrauterino de Cobre**

O dispositivo intrauterino de cobre consiste num método reversível e de longa duração, podendo ser eficaz até 10 anos de utilização. Atua através de uma reação inflamatória citotóxica no endométrio, tornando o ambiente tóxico para os gâmetas e embrião.

A pesquisa da literatura realizada neste trabalho encontrou apenas um estudo que abordou o impacto da utilização de um sistema/dispositivo intrauterino no risco de cancro da mama, na população em geral. Este artigo realçou que o uso de um dispositivo intrauterino de cobre não constituiu um fator de risco para cancro da mama, em comparação com mulheres que nunca utilizaram qualquer tipo de contraceção hormonal.<sup>40</sup>

Este método anticoncepcional pode ser ideal nas mulheres com mutações em BRCA1/2, que queiram evitar contraceptivos hormonais, uma vez que é apenas constituído por cobre. Contudo, denota-se a escassez de informação sobre a associação deste contraceptivo com o risco de cancro do ovário. Torna-se importante investigar a segurança e efeitos a longo prazo de um dispositivo intrauterino de cobre, principalmente em portadoras de mutações em BRCA1/2.

## **7. Métodos Contraceptivos Irreversíveis**

### **7.1 Laqueação Tubar Bilateral**

Em relação aos benefícios não contraceptivos oferecidos pela laqueação das trompas, na população em geral, alguns estudos demonstraram a redução do risco de cancro do ovário. Este efeito protetor pode ser justificado pela barreira mecânica criada, que previne o transporte retrógrado de substâncias carcinogénicas e agentes inflamatórios para as trompas e ovários.<sup>41</sup> Alternativamente, a laqueação das trompas diminui o risco de cancro através da indução de anticorpos anti-MUC1, sobreexpressos no carcinoma epitelial do ovário.<sup>42</sup> Existe, ainda, a hipótese de que o procedimento da laqueação altera os níveis plasmáticos das hormonas ováricas, reduzindo este risco.<sup>8</sup>

Na população em geral, uma meta-análise de 2011 reportou uma diminuição do risco de cancro do ovário em 31% (RR 0,69; IC95% 0,64-0,75).<sup>41</sup> Esta associação foi observada, especificamente, nos tumores serosos e endometrióides. De igual forma, foi evidenciado um decréscimo de 18% do risco (OR 0,82; IC95% 0,68-0,97), porém, os subtipos histológicos com associação significativa foram os tumores endometrióides e mucinosos.<sup>42</sup>

Um outro artigo demonstrou uma redução de 65% do carcinoma epitelial do ovário de células claras (RR 0,35; IC95% 0,18-0,69) e de 40% do subtipo endometrióide (RR 0,60; IC95% 0,41-0,88), em mulheres que realizaram laqueação das trompas.<sup>43</sup> De salientar a



ausência de associação entre a laqueação e os carcinomas serosos de alto grau, o subtipo histológico mais comum nas mulheres com mutações em BRCA1/2.<sup>43</sup>

A laqueação das trompas realizada no pós-parto apresentou também uma redução de 40% do risco de cancro do ovário (OR 0,60; IC95% 0,42-0,84), comparando com mulheres que não realizaram laqueação.<sup>42</sup>

A diminuição da incidência do cancro do ovário com a laqueação das trompas é de grande importância na população com maior risco hereditário.<sup>41</sup> Na subpopulação com mutações em BRCA1/2, este efeito protetor da laqueação tubária é tendencialmente significativo.

Um estudo de coorte analisou o impacto de vários fatores reprodutivos e hormonais no risco de cancro do ovário, em mulheres com mutações em BRCA1/2.<sup>26</sup> Em relação à realização da laqueação das trompas, evidenciou uma redução do risco de 57%, na análise para as mutações em conjunto. Porém, quando a análise foi restringida por tipo de mutação, apenas as portadoras de mutações em BRCA1 apresentaram um resultado significativo, de 58%.<sup>26</sup>

Dois outros estudos investigaram o efeito da laqueação das trompas para ambas as mutações. Apenas obtiveram uma redução significativa do risco de cancro do ovário nas portadoras de mutações em BRCA1. A meta-análise de Cibula et al. evidenciou uma diminuição do risco de 31%, ao passo que o estudo caso-controlo de Narod et al. verificou uma redução na ordem dos 61%.<sup>41,44</sup> Observou-se, ainda, que este decréscimo foi superior em mulheres diagnosticadas entre os 40-49 anos (72%) e os 50-59 anos (73%).<sup>44</sup>

Adicionalmente, a laqueação das trompas em mulheres com história de uso de um contraceptivo oral apresentou uma redução significativa do risco, de 72%, face a mulheres sem exposição a nenhum destes métodos.<sup>44</sup>

A ausência de resultados significativos na amostra de portadoras de mutações em BRCA2 pode ser justificada pelo baixo número de casos em estudo, problema transversal à maioria dos artigos.

Contrariamente, outro estudo caso-controlo dirigido apenas a portadoras de mutações em BRCA1, apesar de se basear em apenas 5 casos, reportou uma ausência de associação entre a laqueação das trompas e o risco de cancro do ovário.<sup>45</sup>

Esta associação também não foi observada noutros estudos, quer para portadoras de mutações em BRCA1 ou para mulheres com mutações em BRCA2.<sup>24,25</sup>

As conclusões dos artigos mencionados encontram-se resumidas na tabela V.

Os resultados dos artigos analisados poderiam estar limitados por um viés de seleção; dado que a laqueação das trompas é, frequentemente, realizada em mulheres mais velhas.

Por este mesmo motivo, as amostras dos estudos são constituídas, na sua maioria, por mulheres com história pessoal de uso de contraceptivos orais e multiparidade. Contudo, todos os resultados foram ajustados para estes dois fatores protetores.

*Tabela V - Efeito da laqueação das trompas no risco de cancro do ovário em portadoras de mutações em BRCA1/2*

<b>Primeiro autor (ano de publicação)</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Redução do risco de cancro do ovário em portadoras BRCA1</b>	<b>Redução do risco de cancro do ovário em portadoras BRCA2</b>	<b>OR/HR/RR (IC95%)</b>
<b>Narod et al. (2001)<sup>44</sup></b>	Caso-Controlo	61%	NS	BRCA1: 0.39 (0.22-0.70)
<b>McGuire et al. (2004)<sup>45</sup></b>	Caso-Controlo	NS	-	-
<b>McLaughlin et al. (2007)<sup>24</sup></b>	Caso-Controlo	NS	NS	-
<b>Antoniou et al. (2009)<sup>26</sup></b>	Coorte	57%		BRCA1/2: 0.43 (0.24-0.75)
		58%	NS	BRCA1: 0.42 (0.22-0.80)
<b>Cibula et al. (2011)<sup>41</sup></b>	Meta-Análise	31%	NS	BRCA1: 0.69 (0.53-0.89)
<b>Kotsopoulos et al. (2015)<sup>25</sup></b>	Caso-Controlo	NS	NS	-

(OR – Odds Ratio; HR - Hazard Ratio; RR - Relative Risk; IC – Intervalo de Confiança; NS – Não Significativo)

Deste modo, as conclusões parecem apoiar a hipótese da realização de laqueação das trompas nas portadoras de mutações em BRCA1. Denota-se a ausência de um efeito protetor nas mulheres com mutações em BRCA2, apesar das amostras reduzidas, bem como uma inconsistência dos subtipos histológicos reduzidos. Dado que, nas portadoras com mutações em BRCA1/2, o subtipo histológico de tumores do ovário mais frequente é o carcinoma seroso de alto grau, é necessário averiguar a diminuição da incidência deste tumor com a laqueação das trompas. Importa ainda referir que não foram encontradas publicações relativas ao impacto da laqueação tubária no risco de cancro da mama, sem a ooforectomia pré-menopáusia. A realização de estudos de maior evidência deverão abordar o impacto da laqueação das trompas no risco de cancro do ovário, bem como a duração do efeito protetor, com amostras representativas desta subpopulação.

## 7.2 Salpingo-Ooforectomia Bilateral

Nas mulheres de alto risco, a salpingo-ooforectomia bilateral de redução de risco, após completar o projeto reprodutivo, constitui a opção mais eficaz para reduzir o risco de carcinoma epitelial do ovário.<sup>17</sup>

Vários estudos averiguaram a magnitude deste efeito. Um estudo de coorte prospetivo demonstrou uma redução de 80% do risco de cancro do ovário, das trompas e peritoneal, através da ooforectomia profilática, para as duas mutações combinadas.<sup>46</sup> Os autores englobaram na avaliação a realização de ooforectomia e a salpingo-ooforectomia. Foi demonstrada, ainda, uma redução da mortalidade por todas as causas com a ooforectomia profilática nas portadoras de mutações em BRCA1 e BRCA2.<sup>46</sup>

Da mesma forma, a meta-análise de Marchetti et al, evidenciou uma associação protetora do cancro do ovário de 81% e ainda, uma redução da mortalidade por todas as causas, para as duas mutações combinadas.<sup>47</sup> Quando restringiu a análise a cada subtipo de mutação, apenas as mulheres com mutações em BRCA1 apresentaram um resultado significativo. Porém, a redução da mortalidade por todas as causas foi igualmente significativa no grupo de mulheres com mutações em BRCA1, bem como no grupo de portadoras BRCA2.<sup>47</sup>

Noutro registo foram verificados apenas resultados significativos para as mulheres portadoras de mutações em BRCA1, com uma redução de 85% do risco de cancro do ovário, trompas e peritoneal.<sup>48</sup> Nas portadoras de mutações em BRCA2, não se registaram casos de cancro do ovário após a cirurgia. Segundo os autores, dado que o cancro do ovário surge numa idade mais tardia, os 46 anos de idade média desta amostra podem justificar a impossibilidade de obter dados para análise.<sup>48</sup>

Por fim, Domchek et al., replicou estas conclusões, demonstrando uma redução de 69% do risco de cancro do ovário (sem história pessoal de cancro da mama) e uma diminuição de 85% (com história pessoal de cancro da mama), apenas nas portadoras de mutações em BRCA1. A salpingo-ooforectomia foi associada a uma melhoria da taxa de mortalidade nestas portadoras.<sup>49</sup> As mulheres com mutações em BRCA2 não evidenciaram casos de cancro do ovário após a salpingo-ooforectomia, num período de follow-up de 6 anos. Pelo contrário, no mesmo período, 3% das mulheres sem a cirurgia apresentaram cancro do ovário.<sup>49</sup>

Os resultados destes estudos encontram-se resumidos na tabela VI.

Tabela VI - Efeito da salpingo-ooforectomia no risco de cancro do ovário em portadoras de mutações em BRCA1/2

Primeiro autor (ano de publicação)	Tipo de estudo	Redução do risco de cancro do ovário em portadoras BRCA1	Redução do risco de cancro do ovário em portadoras BRCA2	HR (IC95%)
<b>Kauff et al. (2008)</b> <sup>48</sup>	Coorte	85% <sup>#</sup>	-	BRCA1: 0,15; (0,04-0,56)
<b>Domchek et al. (2010)</b> <sup>49</sup>	Coorte	69% <sup>*</sup>	-	BRCA1: 0,31; (0,12-0,82)
		85% <sup>**</sup>		BRCA1: 0,15; (0,04-0,63)
<b>Finch et al. (2014)</b> <sup>46</sup>	Coorte	80% <sup>#</sup> ¥		BRCA1/2: 0,20; (0,13-0,30)
<b>Marchetti et al. (2014)</b> <sup>47</sup>	Meta-análise	81%		BRCA1/2: 0,19; (0,13-0,27)
		80%	NS	BRCA1: 0,20; (0,12-0,32)

(<sup>#</sup> Diminuição de cancro do ovário, trompas e carcinoma peritoneal; <sup>\*</sup> Portadoras sem história de cancro da mama; <sup>\*\*</sup> Portadoras com história de cancro da mama; <sup>¥</sup> Mulheres que realizaram salpingo-ooforectomia ou ooforectomia; HR – Hazard Ratio; NS – Não significativo)

As *guidelines* atuais recomendam que este procedimento seja efetuado, nas mulheres com mutações em BRCA1/2, entre os 35-40 anos ou assim que o projeto reprodutivo terminado, discutindo os benefícios e riscos da cirurgia.<sup>14,50,51</sup> Contudo, nas portadoras de mutações em BRCA2, é ainda sugerido o diferimento da salpingo-ooforectomia redutora de risco, já que o cancro do ovário surge numa idade mais tardia, excetuando os casos em que a história familiar advogue uma intervenção mais precoce.<sup>17</sup> A incidência cumulativa do cancro do ovário nas portadoras de mutações em BRCA1 é baixa em idades < 40 anos, atingindo mais de 10% aos 50 anos. Por sua vez, nas mulheres com mutações em BRCA2, a incidência permanece reduzida aos 50 anos.<sup>50</sup> Deste modo, a NCCN suporta a hipótese da realização da cirurgia de redução de risco entre os 40-45 anos, nas portadoras de mutações em BRCA2.<sup>17</sup>

O risco de cancro da mama, aumentado nestas mulheres, afeta também esta decisão. As portadoras de mutações em BRCA1/2 que optarem pela mastectomia bilateral para redução do risco de cancro da mama, apresentam uma diminuição do risco em 90%-95%.<sup>50</sup> Deste modo, poderão escolher realizar a salpingo-ooforectomia para redução do risco de cancro do ovário mais tarde, na idade de maior incidência. Em alternativa, as mulheres que recusarem a mastectomia, também deverão considerar a realização da salpingo-ooforectomia

para redução do risco de cancro da mama, associando uma forma de quimioprevenção ou a vigilância adequada.<sup>50</sup>

Domchek et al., verificou uma redução de 37% do risco de cancro da mama nas portadoras de mutações em BRCA1, com a realização da salpingo-ooforectomia bilateral. De igual forma, evidenciou uma diminuição de 64%, nas mulheres com mutações em BRCA2. Estas conclusões basearam-se em mulheres sem história pessoal de cancro da mama.<sup>49</sup> Quando analisada a idade de realização da cirurgia, apenas as mulheres que a efetuaram antes dos 50 anos apresentaram resultados significativos.<sup>49</sup>

Por sua vez, um estudo caso controlo revelou apenas resultados significativos para as mulheres com mutações em BRCA1, demonstrando uma redução de 56% do risco de cancro da mama.<sup>52</sup> Neste subgrupo, o procedimento foi significativamente protetor nas portadoras que o realizaram com 50 anos ou menos. Foi evidenciado ainda um prolongamento do efeito protetor até, pelo menos, 15 anos após este procedimento.<sup>52</sup>

De forma discordante, Kauff et al. realçou apenas um resultado significativo na amostra com mutações em BRCA2.<sup>48</sup>

Por fim, um estudo prospetivo não evidenciou uma associação significativa entre a ooforectomia profilática (com ou sem salpingectomia) e o risco de cancro da mama nas portadoras de mutações em BRCA1 e BRCA2. No entanto, observaram-se resultados significativos nas portadoras com mutações em BRCA2 que realizaram o procedimento antes dos 50 anos.<sup>53</sup>

As conclusões dos artigos mencionados encontram-se resumidas na tabela VII.

Apesar das vantagens da redução muito significativa do cancro do ovário e da mama, esta cirurgia acarreta possíveis consequências para a saúde e qualidade de vida da mulher, relacionadas com os efeitos de uma menopausa precoce.<sup>2,16,50,51</sup> Verificou-se, ainda, um aumento da mortalidade por outras causas que não o cancro da mama e do ovário, nas mulheres que realizaram a ooforectomia com menos de 45 anos.<sup>2,16</sup>

Tabela VII - Efeito da salpingo-ooforectomia no risco de cancro da mama em portadoras de mutações em BRCA1/2

Primeiro autor (ano de publicação)	Tipo de estudo	Redução do risco de cancro da mama em portadoras BRCA1	Redução do risco de cancro da mama em portadoras BRCA2	OR/HR (IC95%)
Eisen et al. (2005) <sup>52</sup>	Caso-Controlo	56%	NS	BRCA1: 0,44; (0,29-0,66)
Kauff et al. (2008) <sup>48</sup>	Coorte	NS	72%	BRCA2: 0,28; (0,08-0,92)
Domchek et al. (2010) <sup>49</sup>	Coorte	37%	64%	BRCA1: 0,63; (0,41-0,96) BRCA2: 0,36; (0,16-0,82)
Kotsopoulos et al. (2016) <sup>53</sup>	Coorte	NS	NS	-
		NS	83%*	BRCA2: 0,17; (0,05-0,61)

(\* Em mulheres que realizaram a ooforectomia profilática (com ou sem salpingectomia) antes dos 50 anos; OR – Odds Ratio; HR – Hazard Ratio; NS – Não Significativo)

Mais recentemente, no estudo anatomopatológico após salpingo-ooforectomia de redução de risco, em portadoras com mutações em BRCA1/2, foram encontradas células epiteliais atípicas na parte distal das trompas. Esta descoberta permitiu a identificação de uma lesão pré-neoplásica designada carcinoma seroso intraepitelial tubário (STIC).<sup>9,14,16,51</sup> Outros estudos comprovaram que mais de 90% dos cancros do ovário encontrados nas mulheres com mutações em BRCA1/2 apresentavam mutações do p53. Estas mutações correspondiam às encontradas nas lesões precursoras de neoplasia nas trompas.<sup>50,51,54</sup> Foram apresentadas conclusões semelhantes nos carcinomas serosos peritoneais.<sup>50</sup> Com isto, surgiu a hipótese de que o carcinoma seroso de alto grau poderia ter origem nas trompas. No entanto, a lesão pré-neoplásica foi encontrada em 18% a 60% dos carcinomas em estadio avançado e até 80% dos carcinomas em estadio inicial. Como não é identificada em todas as doentes com carcinoma seroso de alto grau deverão existir outras vias alternativas para a sua carcinogénese.<sup>9</sup> Esta nova teoria levou à investigação do impacto da salpingectomia de redução de risco com ooforectomia diferida, ou seja, a realizar próximo da idade média da menopausa, nas mulheres com mutações em BRCA1/2.<sup>16</sup>

Com esta estratégia, é possível garantir às portadoras de mutações em BRCA1/2 a prevenção de consequências de uma menopausa precoce, face à salpingo-ooforectomia bilateral profilática.<sup>50,51</sup>

Contudo, dada a multiplicidade de informação sobre o impacto da salpingo-ooforectomia bilateral na redução do risco, importa realçar a lacuna de estudos claros e consistentes da influência da salpingectomia isolada no risco do cancro do ovário. Realça-se também a ausência da proteção no risco de cancro da mama sem a ooforectomia pré-menopáusicas.<sup>14,16,50</sup>

Atualmente, na população em geral, a salpingectomia oportunista é realizada durante uma histerectomia ou em alternativa à laqueação das trompas e parece diminuir o risco de cancro do ovário entre 42% e 77%.<sup>16</sup>

Kwon et al. avaliou a relação custo-efetividade de três estratégias de redução de risco, nas portadoras de mutações em BRCA1/2: a salpingo-ooforectomia bilateral, salpingectomia isolada e a salpingectomia aos 40 anos com ooforectomia diferida aos 50 anos.<sup>55</sup> Este artigo demonstrou que a salpingo-ooforectomia bilateral apresentou a maior sobrevida e o menor custo. Contudo, quando foi adicionada a variável qualidade de vida, a salpingectomia seguida de ooforectomia evidenciou a maior sobrevida com qualidade e menor custo. É de salientar que as mulheres submetidas a salpingo-ooforectomia bilateral não fizeram terapia hormonal.<sup>55</sup>

É também debatida a necessidade de histerectomia em conjunto com a cirurgia de redução de risco.<sup>10</sup> Mesmo que seja realizada uma excisão cuidadosa da trompa, uma pequena porção intersticial permanece no fundo uterino. No entanto, a maioria das lesões precursoras e dos carcinomas da trompa ocorrem nas porções média e distal, levando à escassez de evidência que suporte a realização sistemática da histerectomia.<sup>10</sup>

Porém, em certos casos, algumas portadoras de mutações em BRCA1/2 preferem efetuar a histerectomia, para realizarem a terapia hormonal com estrogénios isolados após a salpingo-ooforectomia bilateral profilática.<sup>54</sup>

É, ainda, sugerido que o carcinoma seroso do endométrio faz parte do espectro tumoral das mutações BRCA1. Contudo, alguns autores sugerem que a toma de tamoxifeno para prevenção do cancro da mama, seja o responsável por esta associação, já que este é um conhecido fator de risco para subtipos de alto risco, como o carcinoma seroso do endométrio.<sup>54</sup> Com isto, esta questão também divide as opiniões sobre a realização da histerectomia concomitante à salpingo-ooforectomia, sendo que alguns autores consideram que esta só deve ser efetuada nas mulheres que optem pela toma de tamoxifeno.<sup>54</sup> Contudo, o uso de tamoxifeno deverá ser ponderado, uma vez que o principal subtipo de cancro da mama, em mulheres com mutações em BRCA1, é o carcinoma triplo negativo.

Em resumo, a salpingo-ooforectomia é o procedimento padrão de redução de risco em portadoras de mutações em BRCA1/2, entre os 35-40 anos, que contribui para o alívio do sofrimento psicológico destas mulheres.<sup>47</sup> No entanto, a redução do risco não é total uma vez

que 1,8% das portadoras sem história pessoal de cancro da mama desenvolveram carcinoma peritoneal primário após a salpingo-ooforectomia bilateral.<sup>49</sup> Para além disto, é necessário mencionar também os potenciais riscos inerentes a esta intervenção, nomeadamente na qualidade de vida e sequelas a longo prazo, para que seja tomada uma decisão informada.<sup>47</sup> Estima-se que, aproximadamente, apenas 32% a 74% das portadoras com mutações em BRCA1/2 aceitem a cirurgia de redução de risco, pelo que se torna importante estudar a estratégia alternativa com salpingectomia e ooforectomia diferida.<sup>54</sup> Apesar desta alternativa não reduzir o risco de cancro da mama, é necessário realçar a eficácia de outras opções.

## **8. Conclusão**

Esta revisão teve como objetivo a sistematização da informação disponível sobre as opções contraceptivas nas portadoras de mutações em BRCA1/2, relativamente aos contraceptivos hormonais combinados, progestativos isolados, dispositivo intrauterino de cobre, laqueação das trompas e salpingo-ooforectomia bilateral.

Os estudos analisados abordaram a associação dos diferentes métodos contraceptivos com o risco de cancro da mama e do ovário. No entanto, diferiram entre si na exposição dos resultados, relatando-os para cada mutação separadamente ou em combinação. Evidenciaram também diferentes variáveis, já que alguns artigos utilizaram como grupo controlo portadoras sem cancro da mama/ovário, enquanto que outros recorreram a mulheres sem mutações. Alguns artigos também se basearam em amostras pequenas, o que reflete a dificuldade em estabelecer avaliações adequadas e conclusivas.

Nesta revisão, o uso dos contraceptivos orais em mulheres com mutações em BRCA1/2 demonstrou uma associação inversa com o risco de cancro do ovário, equiparável à população em geral. No risco de cancro da mama, os resultados foram mais controversos, estando aumentado nos casos de longa duração de uso numa idade jovem, principalmente antes da primeira gravidez de termo. Por estas razões, a toma de COC não está contraindicada nas portadoras de mutações em BRCA1/2.

Não foram encontradas publicações relativas a associações do cancro do ovário e da mama com o uso de progestativos isolados, anel vaginal e sistema transdérmico nas mulheres com mutações em BRCA1/2. O mesmo se verificou na investigação do perfil de segurança do dispositivo intrauterino de cobre.

No que diz respeito à laqueação das trompas, a redução da incidência do cancro do ovário foi apenas significativa nas amostras das portadoras com mutações em BRCA1. Salienta-se também a escassez de estudos sobre o impacto deste procedimento no risco de cancro da mama nas mulheres com mutações em BRCA1/2.



Por fim, a salpingo-ooforectomia bilateral permanece o método padrão de redução de risco de cancro da mama e ovário. Porém, recentemente surgiu uma possível alternativa, a salpingectomia com ooforectomia diferida, a fim de evitar as complicações da ooforectomia em idades jovens.

Apesar dos artigos analisados se encontrarem limitados por vieses intrínsecos aos estudos observacionais, como o viés de memória, a realização de um estudo controlado e randomizado torna-se impossível pelas inerentes questões éticas e a incidência relativamente baixa das mutações. Devem ser realizados estudos observacionais bem projetados, preferencialmente prospectivos, que abordem algumas incertezas persistentes. Sugere-se a descrição do contraceptivo hormonal utilizado, em termos de composição e dose, duração de uso, idade de início, bem como a análise do impacto da descontinuação. As futuras investigações devem incidir, também, na diferenciação dos métodos contraceptivos, avaliando as diferentes vias de administração, abordagens da laqueação das trompas e da salpingectomia com ooforectomia diferida. Importa salientar que o cancro da mama e do ovário surge em idades mais tardias, nas portadoras de mutações em BRCA2, pelo que estas amostras necessitam de um tempo de *follow-up* maior.

A contraceção torna-se uma questão importante na subpopulação de mulheres com mutações em BRCA1/2, não só para prevenção de uma gravidez, como também para benefícios não contraceptivos e necessidade de redução de cancro do ovário.

São precisos estudos adicionais para expandir as opções contraceptivas nestas mulheres e aumentar a segurança e confiança na sua utilização. Deste modo, o presente estudo poderá facilitar o diálogo entre os profissionais de saúde e as portadoras de mutações em BRCA1/2, expondo os dados disponíveis sobre esta temática. A decisão final deverá ser individualizada, baseando-se nas preferências da mulher, na sua idade, nas necessidades contraceptivas e projeto reprodutivo e, ainda, na sua vontade de considerar opções cirúrgicas.

## 9. Referências

1. Zolfaroli I, Tarin JJ, Cano A. Hormonal contraceptives and breast cancer: Clinical data. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;230:212-6.
2. Davidson BA, Moorman PG. Risk-benefit assessment of the combined oral contraceptive pill in women with a family history of female cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(10):1375-82.
3. Grandi G, Toss A, Cagnacci A, Marcheselli L, Pavesi S, Facchinetti F, et al. Combined Hormonal Contraceptive Use and Risk of Breast Cancer in a Population of Women With a Family History. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(1):e15-e24.
4. RK J. *Beyond Birth Control: The Overlooked Benefits of Oral Contraceptive Pills.* New York: Guttmacher Institute; 2011.
5. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal contraception and risk of cancer. *Hum Reprod Update.* 2010;16(6):631-50.
6. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46(12):2275-84.
7. Practice Bulletin No 182: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):e110-e26.
8. Hunn J, Rodriguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):3-23.
9. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16061.
10. Gadducci A, Biglia N, Cosio S, Sismondi P, Genazzani AR. Gynaecologic challenging issues in the management of BRCA mutation carriers: oral contraceptives, prophylactic salpingo-oophorectomy and hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrinol.* 2010;26(8):568-77.
11. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(33):4188-98.
12. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer: National Cancer Institute; 2009 - 2015 [Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>].

13. Ferris JS, Daly MB, Buys SS, Genkinger JM, Liao Y, Terry MB. Oral contraceptive and reproductive risk factors for ovarian cancer within sisters in the breast cancer family registry. *Br J Cancer*. 2014;110(4):1074-80.
14. Powell CB. Clinical management of patients at inherited risk for gynecologic cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2015;27(1):14-22.
15. Manchanda R, Gaba F. A commentary on population genetic testing for primary prevention: changing landscape and the need to change paradigm. *Bjog*. 2019;126(6):686-9.
16. Swanson CL, Bakkum-Gamez JN. Options in Prophylactic Surgery to Prevent Ovarian Cancer in High-Risk Women: How New Hypotheses of Fallopian Tube Origin Influence Recommendations. *Curr Treat Options Oncol*. 2016;17(5):20.
17. (NCCN) NCCN. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic Version 1.2020.
18. Kotsopoulos J, Lubinski J, Moller P, Lynch HT, Singer CF, Eng C, et al. Timing of oral contraceptive use and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;143(3):579-86.
19. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):139-47.
20. Kim M, Suh DH, Lee KH, Eom KY, Toftdahl NG, Mirza MR, et al. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2018. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(2):e18.
21. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju091.
22. Freund R, Kelsberg G, Safranek S. Clinical Inquiry: do oral contraceptives put women with a family history of breast cancer at increased risk? *J Fam Pract*. 2014;63(9):540, 9.
23. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2011;11(8):1197-207.
24. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol*. 2007;8(1):26-34.

25. Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J, Cybulski C, Demsky R, Neuhausen SL, et al. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. 2015;137(5):1136-46.
26. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, et al. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):601-10.
27. Figueiredo JC, Haile RW, Bernstein L, Malone KE, Largent J, Langholz B, et al. Oral contraceptives and postmenopausal hormones and risk of contralateral breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and noncarriers: the WECARE Study. *Breast cancer research and treatment*. 2010;120(1):175-83.
28. 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*. 1996;347(9017):1713-27.
29. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1290-302.
30. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, 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;19(10):2496-502.
31. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard O. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-39.
32. Brohet RM, Goldgar DE, Easton DF, Antoniou AC, Andrieu N, Chang-Claude J, et al. Oral contraceptives and breast cancer risk in the international BRCA1/2 carrier cohort study: a report from EMBRACE, GENEPSO, GEO-HEBON, and the IBCCS Collaborating Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3831-6.
33. Narod SA, Dube MP, Klijn J, Lubinski J, Lynch HT, Ghadirian P, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(23):1773-9.
34. Toss A, Grandi G, Cagnacci A, Marcheselli L, Pavesi S, De Matteis E, et al. The impact of reproductive life on breast cancer risk in women with family history or BRCA mutation. *Oncotarget*. 2017;8(6):9144-54.

35. Haile RW, Thomas DC, McGuire V, Felberg A, John EM, Milne RL, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(10):1863-70.
36. Bernholtz S, Laitman Y, Kaufman B, Paluch-Shimon S, Friedman E. Cancer risk in Jewish BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Effects of oral contraceptive use and parental origin of mutation. *Breast cancer research and treatment.* 2011;129:557-63.
37. Del Pup L, Codacci-Pisanelli G, Peccatori F. Breast cancer risk of hormonal contraception: Counselling considering new evidence. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;137:123-30.
38. (WHO) WHO. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use.* 5th ed. Geneva, Switzerland: WHO; 2015.
39. Iversen L, Fielding S, Lidegaard O, Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *Bmj.* 2018;362:k3609.
40. Heikkinen S, Koskenvuo M, Malila N, Sarkeala T, Pukkala E, Pitkaniemi J. Use of exogenous hormones and the risk of breast cancer: results from self-reported survey data with validity assessment. *Cancer Causes Control.* 2016;27(2):249-58.
41. Cibula D, Widschwendter M, Majek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(1):55-67.
42. Rice MS, Murphy MA, Vitonis AF, Cramer DW, Titus LJ, Tworoger SS, et al. Tubal ligation, hysterectomy and epithelial ovarian cancer in the New England Case-Control Study. *International journal of cancer.* 2013;133(10):2415-21.
43. Wentzensen N, Poole EM, Trabert B, White E, Arslan AA, Patel AV, et al. Ovarian Cancer Risk Factors by Histologic Subtype: An Analysis From the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Clin Oncol.* 2016;34(24):2888-98.
44. Narod SA, Sun P, Ghadirian P, Lynch H, Isaacs C, Garber J, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet.* 2001;357(9267):1467-70.
45. McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM, et al. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol.* 2004;160(7):613-8.

46. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1547-53.
47. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC women's health.* 2014;14:150-.
48. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1331-7.
49. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama.* 2010;304(9):967-75.
50. Walker JL, Powell CB, Chen LM, Carter J, Bae Jump VL, Parker LP, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer.* 2015;121(13):2108-20.
51. Lewis KE, Lu KH, Klimczak AM, Mok SC. Recommendations and Choices for BRCA Mutation Carriers at Risk for Ovarian Cancer: A Complicated Decision. *Cancers.* 2018;10(2):57.
52. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol.* 2005;23(30):7491-6.
53. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Singer CF, Moller P, Lynch HT, et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *Journal of the National Cancer Institute.* 2016;109(1):djw177.
54. Piszczek C, Ma J, Gould CH, Tseng P. Cancer Risk-Reducing Opportunities in Gynecologic Surgery. *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* 2018;25(7):1179-93.
55. Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, McAlpine J, Housty M, McCullum M, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol.* 2013;121(1):14-24.