



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

CATARINA CABRAL DIAS FERNANDES DE OLIVEIRA

CONSEQUÊNCIAS GINECOLÓGICAS DA GRAVIDEZ EM IDADE TARDIA

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA
ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

Doutora Maria João Carvalho

FEVEREIRO DE 2022

Catarina Cabral Dias Fernandes de Oliveira^{1,2}

Doutora Maria João Carvalho^{1,3}

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

² catarinaoliveira1409@gmail.com, Rua Vasco da Gama, 4445-229 - Alfena

³ mariajoaosflcarvalho@gmail.com, Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 - Coimbra

Índice

Lista de figuras e tabelas.....	4
Lista de siglas e abreviaturas	5
Resumo.....	6
Palavras-chave	7
Abstract.....	8
Keywords	9
Introdução	10
Material e métodos.....	11
Gravidez em idade tardia – contextualização	12
Diferenciação da glândula mamária ao longo do ciclo reprodutivo	14
Cancro da mama.....	17
Gravidez em idade tardia e risco de cancro da mama	18
Mecanismos fisiopatológicos	22
Exposição a carcinogéneos	22
Diferenciação da glândula mamária e gravidez.....	23
Exposição hormonal	24
Via JAK-STAT5.....	26
Cancro do endométrio.....	27
Gravidez em idade tardia e o risco de cancro do endométrio	28
Mecanismos fisiopatológicos	32
Exposição hormonal	32
Trabalho de parto	33
Cancro do colo do útero	35
Gravidez em idade tardia e o risco de cancro do colo do útero	36
Mecanismos fisiopatológicos	38
Alterações do colo ao longo do ciclo reprodutivo	38
História sexual	39
Cancro do ovário	40
Gravidez em idade tardia e risco de cancro do ovário	41
Mecanismos fisiopatológicos	45
Exposição hormonal durante a gravidez	45
Anticorpos anti-MUC1	47
Conclusão	48

Agradecimentos	51
Referências bibliográficas	52

Lista de figuras e tabelas

Figura 1: Evolução da idade média da mulher na 1ª gravidez entre 1960 e 2020 (Fonte: INE, PORDATA) [7].....	12
---	----

Figura 2: Esquema explicativo da diferenciação mamária nas mulheres multíparas (esquerda) e nulíparas (direita). Adaptado de Russo e col. 1994 [11]	15
---	----

Figura 3: Esquema explicativo da diferente suscetibilidade das células-estaminais tipo 1 e 2 aos carcinogêneos. Adaptado de Russo e col. 2005 [12]	23
--	----

Tabela 1: Resumo da bibliografia sobre a relação entre a gravidez em idade tardia e o risco de cancro da mama.....	21
--	----

Tabela 2: Resumo da bibliografia sobre a relação entre a gravidez em idade tardia e o risco de cancro do endométrio.....	31
--	----

Tabela 3: Resumo da bibliografia sobre a relação entre a gravidez em idade tardia e o risco de cancro do colo.....	37
--	----

Tabela 4: Resumo da bibliografia sobre a relação entre a gravidez em idade tardia e o risco de cancro do ovário.....	44
--	----

Lista de siglas e abreviaturas

MeSH - *Medical subject headings*

BRCA 1 – *Breast cancer gene 1*

BRCA 2 – *Breast cancer gene 2*

DNA – *Deoxyribonucleic acid*

DMBA - 7,12-Dimetilbenz [a] antraceno

RE – Recetor de estrogénio

RP – Recetor de progesterona

hCG – Gonadotrofina coriónica humana

JAK2 – Janus cinase 2

STAT5 – Transdutor de sinal e ativador da transcrição 5

PRLP – *Prolactin receptor*

pSTAT5 – Proteína STAT5 ativada

PNV – Plano Nacional de Vacinação

HPV – Vírus do papiloma humano

JEC – Junção escamo-colunar

E6 – Proteína E6

E7 – Proteína E7

P53 – Gene supressor tumoral p53

MUC1 – Mucina 1

Resumo

A alteração dos padrões de vida das sociedades modernas teve repercussões no ciclo reprodutivo das mulheres. Em Portugal, tem-se verificado ao longo dos anos um aumento progressivo da idade com que a mulher engravida pela primeira vez. Este aumento tem origem multifatorial e embora tenha consequências variadas, esta revisão focou-se nas patologias ginecológicas malignas e na sua relação com a gravidez em idade tardia.

Foi realizada a pesquisa e síntese de artigos científicos publicados entre 1970 e 2021 através da base de dados *PubMed*, utilizando diversas associações entre “*late age pregnancy*” e os termos “*breast neoplasms*”, “*endometrial neoplasms*”, “*cervical neoplasms*” e “*ovarian neoplasms*”.

Os diversos estudos analisados demonstraram ser consensual que uma primeira gravidez depois dos 35 anos aumenta o risco da mulher desenvolver cancro da mama. Esta relação pode ser explicada por uma maior exposição hormonal e a agentes carcinogéneos e por um maior período de tempo até à completa diferenciação da glândula mamária, que culmina com a formação de células-estaminais tipo 2, refratárias à carcinogénese. Para além disso, a via JAK-STAT5 aumenta também o risco de cancro da mama porque interfere com a homeostasia das células-estaminais da glândula.

Relativamente ao cancro do endométrio embora haja controvérsia, a maioria dos estudos refere o efeito protetor da gravidez em idade tardia no risco de desenvolvimento de cancro do endométrio. Esta proteção poderá ser explicada pelos elevados níveis de progesterona durante a gravidez e pela remoção mecânica de células endometriais pré-malignas durante o trabalho de parto.

No que diz respeito ao cancro do colo, os estudos são consensuais, uma gravidez em idade jovem aumenta o risco da mulher desenvolver cancro do colo. Esta relação é explicada pelo facto de a gravidez ocorrer numa fase imatura das modificações cervicais, o que pode acelerar a transformação neoplásica. Por outro lado, também uma coitarca precoce expõe o colo a carcinogéneos por um período superior.

Relativamente à relação entre o risco de cancro do ovário e a gravidez em idade tardia os estudos demonstraram controvérsia. Alguns referem que uma gravidez depois dos 35 anos de idade se associa a menor risco pois induz apoptose e eliminação de células pré-malignas, o que confere maior proteção às mulheres que engravidam mais tarde, por serem as que têm maior percentagem de células pré-malignas. Outros associam a gravidez depois dos 35 anos a maior risco de cancro do ovário, uma vez que com o avançar da idade há uma menor percentagem de anticorpos anti-MUC1.

A gravidez em idade tardia não é exclusivamente um problema médico, assentando num conjunto de fatores sociais, económicos e políticos que se interligam. A sua complexidade e os riscos que acarreta para a saúde ginecológica da mulher evidenciam a necessidade de um diálogo interdisciplinar entre várias entidades do domínio científico e não científico.

É fundamental que os clínicos continuem a identificar quais as mulheres sob risco aumentado destas neoplasias, para que se possam adotar estratégias de rastreio e prevenção.

Palavras-chave

Gravidez

Idade tardia

Cancro

Contraceção

Infertilidade

Abstract

The change in the modern societies' life patterns had huge repercussions on the woman's reproductive cycle.

In Portugal, the age women get pregnant for the first time has been increasing during the last couple of years. This rise is multifactorial and although there are a great deal of consequences, this article will be focused on malignant gynecological diseases and their relation with late age pregnancy.

A research and synthesis of scientific articles published between 1970 and 2021 was made using the data base *PubMed*. Different associations between "late age pregnancy" and "breast neoplasms", "endometrial neoplasms", "cervical neoplasms", "ovarian neoplasms" were used.

The analyzed studies showed consensual data, a pregnancy after 35 years increases the risk of breast cancer. This relation can be explained by a higher exposure to hormones and carcinogens and by a longer period until the complete differentiation of the mammary gland, which ends with the formation of stem-cells type 2, refractory to carcinogenesis. Furthermore, the JAK-STAT5 pathway also increases the risk of breast cancer because it changes stem-cells' homeostasis.

In what concerns endometrial cancer, although there is some controversy, most studies state that late age pregnancy protects against the risk of developing endometrial cancer. This protection can be explained by the high levels of progesterone during pregnancy and by the mechanical removal of pre-malign endometrial cells during delivery.

In what concerns cervical cancer, studies are consensual, a pregnancy at an early age increases the risk of cervical cancer. This relation is explained by the fact that a pregnancy that happens in an immature phase of the cervical modifications might accelerate the neoplastic transformation. On the other hand, an early age at first coitus exposes the cervix to carcinogens for a longer period.

The relation between ovarian cancer and late age pregnancy is controversial. Some studies state that a pregnancy after 35 years old diminishes the risk of ovarian cancer because it induces apoptosis and eliminates pre-malignant cells, which protects older women because those are the ones that have higher percentage of pre-malignant cells. Others associate pregnancy after 35 with increased risk of ovarian cancer because with advanced age there is less percentage of anti-MUC1 antibodies.

Late age pregnancy is not just a medical issue because it's due to a set of social, economic and political facts that are all connected. Its complexity and the risks it takes to the

gynecological health of women makes it obvious that both scientific and non-scientific entities need to work together.

Therefore, it's essential that doctors continue to identify women with higher risk of developing these tumors, so that they can adopt screening and prevention strategies.

Keywords

Pregnancy

Late age

Cancer

Contraception

Infertility

Introdução

Ao longo das últimas décadas, as notórias transformações a nível social, demográfico e cultural traduziram-se num adiamento da gravidez e conseqüente aumento progressivo da idade, não só na primeira mas também nas gravidezes subseqüentes [1-3].

A tendência social crescente de adiar a maternidade é evidente sobretudo nos países mais desenvolvidos e industrializados. [2;4] Isto deve-se, por um lado às escolhas pessoais das mulheres e à sua vida socioprofissional e, por outro a possíveis problemas de fertilidade que possam estar subjacentes. [1;2]

A gravidez em idade tardia é definida como a gestação que ocorre em mulheres a partir dos 35 anos de idade. [1;2] Sendo um fenómeno complexo e frequentemente multifatorial, torna-se relevante identificar qual o seu impacto a longo prazo.

Atualmente, as patologias ginecológicas malignas, nomeadamente o cancro da mama, endométrio, colo do útero e ovário assumem uma incidência significativa e, dependendo da neoplasia em causa podem associar-se a considerável morbimortalidade. [5] Para além disso, são neoplasias em que a história reprodutiva da mulher assume particular relevância, na medida em que determinados aspetos do seu ciclo reprodutivo podem constituir fatores de risco para o desenvolvimento destas neoplasias. [4] Fatores como a idade da menarca e da menopausa, o uso ou não de contraceptivos orais, a nuliparidade ou multiparidade, a idade da mulher nas suas gravidezes e a amamentação interferem com o risco futuro da mulher poder desenvolver estas patologias. [5]

Relativamente à gravidez, embora se saiba da sua influência no risco de desenvolvimento de algumas neoplasias, existem ainda dúvidas relativamente ao impacto da idade da mulher quando engravida no seu risco futuro de desenvolver estas neoplasias. [6]

Deste modo, o principal objetivo desta revisão é abordar as conseqüências da gravidez em idade tardia para a mulher, particularmente, no que concerne à patologia ginecológica maligna.

Material e métodos

Este artigo de revisão teve por base a pesquisa e posterior análise e síntese de artigos publicados na base de dados *PubMed*. A pesquisa foi realizada entre os meses de Junho e Dezembro de 2021 e o principal critério utilizado na seleção dos artigos foi a sua relevância para o tema em discussão através da leitura do *abstract* e título.

Os artigos selecionados foram publicados entre os anos de 1970 e 2021. Apenas foram selecionados artigos publicados em português e inglês. A seleção dos mesmos teve por base múltiplas associações entre “*late age pregnancy*” e os termos *Medical subject headings* (MeSH) “*breast neoplasms*”, “*endometrial neoplasms*”, “*cervical neoplasms*” e “*ovarian neoplasms*”. Foram ainda analisadas as referências dos artigos de revisão selecionados que foram consideradas relevantes para este artigo.

Após a pesquisa exaustiva da base de dados foram reunidos cerca de 89 artigos que foram lidos e sintetizados nesta revisão narrativa.

Foi ainda consultado o *website* da *American Cancer Society*.

Gravidez em idade tardia – contextualização

A gravidez em idade tardia, definida como a gestação que ocorre em mulheres a partir dos 35 anos de idade, tem aumentado progressivamente ao longo das últimas décadas. [1-3;5] No entanto, tem sido proposto a alteração da sua definição para gestações a partir dos 40 anos de idade. [2] Este aumento, fruto da alteração dos padrões de vida das sociedades modernas, tem-se verificado de forma global na maioria dos países desenvolvidos e particularmente em Portugal. [3]

De acordo com a Base de Dados Portugal Contemporâneo, é possível inferir o aumento progressivo que desde 1960 se tem verificado na média de idade com que as mulheres portuguesas engravidam pela primeira vez. [7]

Se, em 1960 a primeira gravidez ocorria por volta dos 25 anos, sobretudo desde 1980 a média de idade da mulher na sua 1ª gravidez tem sofrido um aumento significativo. Dados mais recentes desta base de dados evidenciam que em 2020, as portuguesas apenas engravidavam pela primeira vez em média aos 30,7 anos, o que representa um incremento de 7,1 anos nos últimos 40 anos. [7] **(Fig.1)**

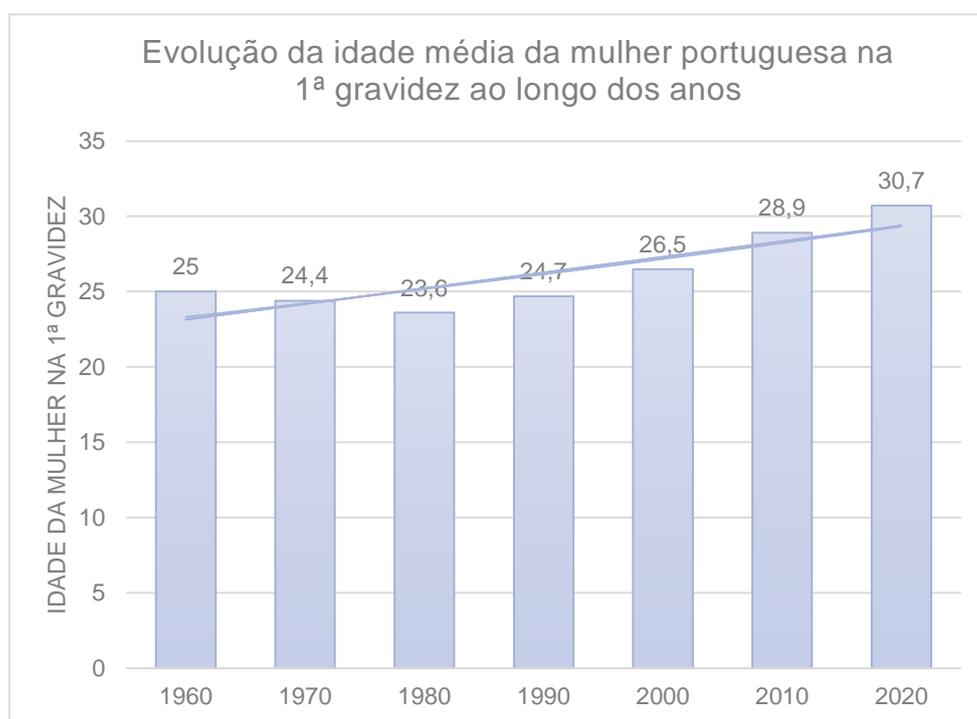


Figura 1: Evolução da idade média da mulher na 1ª gravidez entre 1960 e 2020 (Fonte: INE, PORDATA) [7]

Neste sentido e, porque se conhecem alguns dos riscos maternos e fetais associados ao adiamento da maternidade, importa perceber as razões demográficas e sociais para que seja possível uma intervenção preventiva nos efeitos a longo prazo para a mãe e para o feto.

Relativamente às causas que justificam o adiamento da maternidade estas podem dever-se exclusivamente à intenção voluntária da mulher ou serem de origem multifatorial. [8] Fatores como a maior utilização de métodos anticoncepcionais, a diminuição do número de casamentos ou uniões de facto, os maiores níveis de escolaridade, o desemprego e a precariedade salarial justificam o adiamento da maternidade. Para além disso, a modificação dos padrões culturais e sociais das sociedades ocidentais, a falta de equidade de género e a falta de informação sobre os riscos maternos da gravidez em idade tardia e sobre as limitações dos tratamentos de procriação medicamente assistida têm também um papel relevante no adiamento da idade com que as mulheres engravidam. [2-3;8]

Relativamente às consequências a longo prazo da gravidez em idade tardia, importa ressaltar não só as negativas, mas também os seus benefícios. Uma mulher mais velha tem maior maturidade emocional, [2-3;8] um ambiente familiar mais estável e próspero e a gravidez poderá ser mais desejada e planeada, sendo o pós-parto encarado de forma mais positiva. [8]

Por outro lado, as mulheres que engravidam pela primeira vez depois dos 35 anos apresentam maiores níveis de ansiedade durante a gravidez e o parto e, devido à diminuição da reserva ovárica e ao surgimento dos ciclos anovulatórios e de patologias ginecológicas, como os miomas uterinos e os pólipos endometriais, surgem os problemas de fertilidade. [8] Para além disso, a gravidez tardia pode ainda associar-se ao aparecimento de complicações materno-fetais, como a diabetes gestacional, a hipertensão arterial na gravidez, a pré-eclâmpsia e a maior taxa de mortalidade materna. [2]

Deste modo, e no âmbito deste artigo de revisão, a gravidez depois dos 35 anos de idade também influencia o risco de cancro da mama, endométrio, colo do útero e ovário. Devido à elevada prevalência e gravidade destas patologias e à falta de informação sobre a sua relação com a gravidez em idade tardia, será este o foco deste artigo de revisão.

Diferenciação da glândula mamária ao longo do ciclo reprodutivo

A glândula mamária constitui uma estrutura complexa e dinâmica. Por um lado, é um dos poucos órgãos do corpo humano que não se encontra totalmente desenvolvido ao nascimento. Por outro, a mama é alvo de constantes remodelações ao longo dos estádios reprodutivos, de acordo com as condições ováricas e endócrinas a que a mulher é sujeita. [9-12]

Numa primeira fase, a glândula inicia o seu desenvolvimento no período embrionário com a formação do epitélio mamilar e com a morfogénese dos lóbulos mamários. [11] Este crescimento continua de forma progressiva até à puberdade, altura em que como resposta às alterações hormonais há a expansão da glândula e a morfogénese dos ductos. [13] Quando a expansão da glândula cessa, o epitélio origina uma estrutura ductal de duas camadas, uma externa composta por células mioepiteliais que contraem para excretar o leite e uma camada interna constituída por células luminiais. A camada interna divide-se ainda em células luminiais ductais e células luminiais alveolares, que produzem leite durante a amamentação. [14]

Por sua vez, numa segunda fase e graças à proliferação celular haverá um processo de diferenciação sequencial. Durante a gravidez, a mama volta a expandir-se, havendo uma rápida proliferação alveolar, que culminará quando a glândula se tornar totalmente funcional e for capaz de produzir leite para nutrir o recém-nascido. Depois da amamentação, ocorre uma involução natural da glândula com uma apoptose massiva e, conseqüente cessação da produção de leite. [14]

Deste modo, a constituição da glândula mamária pode ser dividida em quatro tipos distintos de lóbulos que vão surgindo de acordo com a fase do ciclo reprodutivo em que a mulher se encontra, demonstrando o desenvolvimento sequencial da glândula. [12]

Os lóbulos tipo 1, os que constituem a glândula na sua fase mais imatura, antes da menarca, são os mais indiferenciados e os constituídos por menor número de ductos. Os lóbulos tipo 2, que evoluem a partir dos tipo 1, apresentam maior número de ductos e constituem uma estrutura intermédia. Por sua vez, os lóbulos tipo 2 progridem, transformando-se em lóbulos tipo 3, que são mais diferenciados e com maior número de ductos, característicos da mulher grávida ou sob terapêutica hormonal. Por último, há uma progressão dos ductos para ácinos secretores que caracterizam os lóbulos tipo 4. Estes traduzem o expoente máximo da diferenciação mamária e apenas se encontram presentes na glândula durante o período de amamentação, regredindo mais tarde para lóbulos tipo 3. A partir daqui, os lóbulos tipo 3 assumem-se como a estrutura maioritária da glândula mamária, até que a mulher atinja a

menopausa, altura em que haverá uma nova involução e os lóbulos tipo 3 transformar-se-ão em lóbulos tipo 2 e tipo 1. **(Fig.2)** [12]

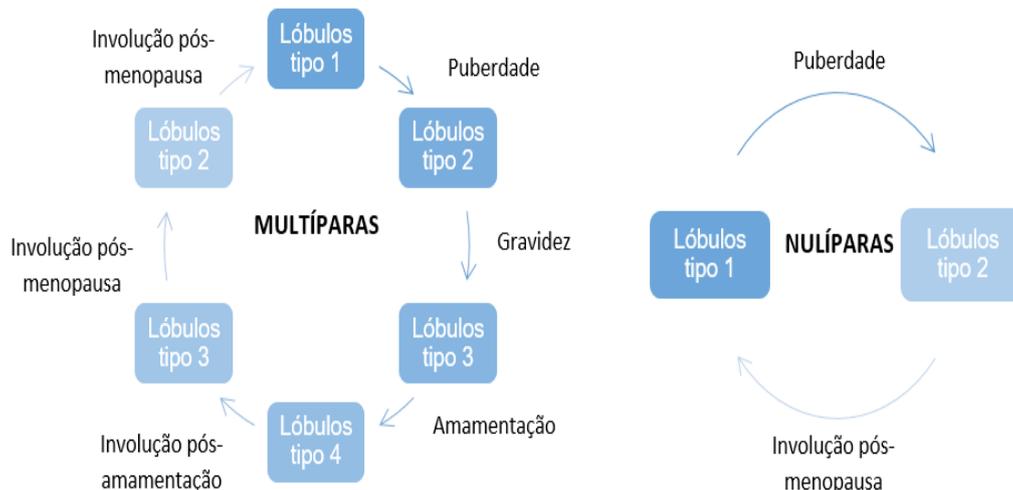


Figura 2: Esquema explicativo da diferenciação mamária nas mulheres múltíparas (esquerda) e nulíparas (direita). Adaptado de *Russo e col. 1994* [11]

Desta forma, as mulheres nulíparas apresentam na constituição da sua glândula mamária, muitos lóbulos indiferenciados, os tipo 1, cujo número se mantém praticamente inalterável ao longo da vida. Por outro lado, as mulheres múltíparas exibem sobretudo lóbulos diferenciados, os tipo 3, que sofrem um processo de involução depois da menopausa. [12]

Neste processo de involução, há uma tendência natural para a regressão da glândula mamária, que passa a apresentar maioritariamente na sua constituição lóbulos tipo 1, sofrendo também diminuição e atrofia do parênquima. No estroma lobular haverá então aumento da fibrose e hialinização, secundárias à ausência do estímulo hormonal. [11]

É, no entanto, importante salientar que embora depois da menopausa todas as mulheres apresentem lóbulos tipo 1 na constituição da sua glândula mamária, se pensa existirem diferenças entre os lóbulos tipo 1 das nulíparas e das múltíparas, sobretudo porque a suscetibilidade ao cancro da mama é também diferente. [12]

Assim sendo, é necessário que todas as fases do desenvolvimento mamário sejam tidas em consideração pois a análise da constituição da glândula num período restrito do ciclo reprodutivo da mulher pode levar a conclusões precipitadas. Como referido anteriormente, a mama das mulheres nulíparas e múltíparas depois da menopausa é, em ambos os casos, constituída por lóbulos tipo 1, podendo por isso parecer aparentemente idêntica. [11] No

entanto, graças aos fenómenos de diferenciação que ocorreram anos antes da menopausa, apresenta diferenças, ainda que estas não sejam morfológicamente evidentes. [11-12]

Os lóbulos tipo 1 encontrados nas nulíparas nunca sofreram diferenciação, retendo por isso elevado número de células epiteliais que são um alvo para os carcinogéneos e para a transformação maligna. Por outro lado, os lóbulos tipo 1 presentes nas mamas das mulheres múltiparas são estruturas diferenciadas que sofreram um processo de regressão, sendo por isso menos suscetíveis a transformação neoplásica. [12] Isto é suportado pela observação de hialinização intralobular nos lóbulos tipo 1 das múltiparas e pelo facto de a atividade proliferativa ser mais baixa nestes lóbulos. [11]

Cancro da mama

O cancro da mama é uma das doenças mais frequentes na área da ginecologia e é a neoplasia mais frequentemente diagnosticada no sexo feminino, o que constitui um verdadeiro problema de saúde pública global. [15] Nas últimas décadas, a sua incidência tem vindo a aumentar em parte por uma melhoria das ferramentas de rastreio e diagnóstico. [15-16]

De acordo com dados da *American Cancer Society*, é estimado que em 2022 surjam quase 290000 novos casos de cancro da mama e quase 44000 mortes por esta neoplasia nos Estados Unidos da América. [17]

Em termos histológicos, os tumores da mama podem ser *in situ* ou invasivos e ductais ou lobulares. Relativamente à imunohistoquímica dividem-se de acordo com a sua positividade ou não para os recetores hormonais. Esta divisão em diferentes subtipos é particularmente útil pois permite adequar terapêuticas alvo específicas para cada tumor, melhorando a resposta terapêutica. [4]

Hoje em dia, sabe-se existirem diversos fatores de risco implicados no risco de uma mulher poder vir a desenvolver cancro da mama. Relativamente aos fatores que aumentam o risco de neoplasias da mama, salientam-se as mutações dos genes supressores tumorais BRCA1 e 2 e os fatores de risco relacionados com o estilo de vida dos indivíduos, nomeadamente a atividade física, o índice de massa corporal e os hábitos tabágicos e alcoólicos. Relativamente aos fatores relacionados com o ciclo reprodutivo da mulher, são de destacar a idade precoce da menarca e tardia da menopausa, a não amamentação, a terapêutica hormonal de substituição, os contraceptivos orais e a primeira gravidez em idade tardia. [18]

Identificar os fatores de risco passíveis de modificação é assim essencial para que se possa sinalizar de forma precoce as mulheres com risco aumentado de neoplasias da mama e intervir de forma individualizada.

Relativamente à gravidez, embora se saiba que uma primeira gravidez em idade tardia se associa a um risco aumentado de carcinoma da mama, é importante analisar os mecanismos fisiopatológicos por detrás desta relação.

Gravidez em idade tardia e risco de cancro da mama

Ao longo das últimas décadas, a grande maioria dos estudos conduzidos em diversas áreas em redor do mundo, encontrou uma associação positiva entre a gravidez em idade tardia e o risco futuro da mulher desenvolver cancro da mama. [4;6;12;13;18-33] No entanto, 2 estudos negaram uma associação entre estas duas entidades. [34-35] **(Tabela 1)**

Um dos primeiros estudos globais a averiguar a relação entre a idade da mulher na sua primeira gravidez e o risco de desenvolver cancro da mama foi publicado em 1970. Segundo Macmahon e colaboradores, as mulheres que engravidavam antes dos 20 anos de idade apresentavam um terço do risco das que engravidavam pela primeira vez depois dos 35 anos. Por outro lado, o risco destas últimas parecia ser inclusivamente superior ao das mulheres nulíparas. No que diz respeito às mulheres que tiveram a sua primeira gravidez antes dos 20 anos mas foram novamente mães depois dos 35, estas não pareciam ter qualquer risco acrescido de desenvolvimento de cancro da mama. Na verdade, as gravidezes subsequentes pareciam ter pouca influência no risco de cancro da mama, na medida em que quanto mais cedo a mulher é mãe, maior a sua probabilidade de ter mais filhos. [19]

Na mesma linha, para Brinton e col. as mulheres que engravidavam depois dos 30 anos tinham entre 4 a 5 vezes maior risco de cancro da mama do que as que engravidavam pela primeira vez depois dos 18 anos. [20] Ewertz e colaboradores verificaram que uma primeira gravidez depois dos 35 anos se associava a um risco 40% superior de cancro da mama comparativamente às mulheres que engravidavam pela primeira vez antes dos 20 anos. [21]

No seu estudo, Kvåle e col. não encontraram qualquer relação entre a idade na primeira gravidez e o risco de cancro da mama, no entanto, a idade da mulher na sua última gravidez associava-se de forma positiva ao seu risco de desenvolver cancro da mama. [22]

Por outro lado, Kalache e col. afirmavam que por cada 5 anos de adiamento da gravidez, o risco de cancro da mama aumentava em quase 26%. O risco das mulheres que engravidavam pela primeira vez depois dos 35 anos era 3 vezes superior ao das mulheres que tinham a sua primeira gravidez antes dos 20 anos. [23]

Clavel-Chapelon e Gerber registaram no seu estudo que quanto mais velha era a mulher na sua primeira gravidez, maior o seu futuro risco de cancro da mama. Por outro lado, uma gravidez de termo em idade jovem representava uma redução entre 3-12% do risco de cancro da mama. [24]

Para Lord e colaboradores, uma primeira gravidez antes dos 25 anos reduzia em 36% o risco da mulher desenvolver cancro da mama comparativamente às mulheres nulíparas. [25]

Ma e col. evidenciaram que as mulheres que tinham a sua primeira gravidez de termo depois dos 35 anos tinham um risco 27% maior de cancro da mama invasivo comparativamente com aquelas que tiveram a sua primeira gestação antes dos 21 anos. Isto era válido sobretudo para tumores hormonodependentes. [36]

Na mesma linha, Turkoz e col. corroboram, acrescentando que uma primeira gravidez depois dos 30 anos aumenta sobretudo o risco de carcinomas luminais. [37]

Ainda relativamente ao tipo histológico mais associado à idade tardia da primeira gravidez, também Li, Littman e White verificaram tratar-se sobretudo do carcinoma lobular, um tumor frequentemente positivo para os recetores hormonais, o que é facilmente perceptível graças às alterações hormonais associadas à gestação e ao seu efeito no risco de cancro da mama. [26] Contrariamente às múltiparas, o risco aumentado de carcinoma da mama nas mulheres nulíparas verificava-se para todos os subtipos histológicos. [24]

O mesmo estudo de Li, Littman e White verificou que as mulheres que eram mães pela primeira vez após os 35 anos de idade apresentavam um risco aumentado de carcinoma da mama invasivo comparativamente com as que eram mães pela primeira vez antes dos 19 anos. [26] Na mesma linha, Hajian-Tilaki e col. acrescentaram ainda que como as mulheres que engravidam pela primeira vez em idade tardia têm maior risco de cancro da mama, devem iniciar programas de rastreio antes da população geral. [27]

No estudo de Newcomb e col. verificou-se que o risco de cancro da mama era 56% maior nas mulheres que engravidavam depois dos 35 anos. Para além disso, o carcinoma lobular era o mais associado à primeira gravidez em idade tardia. [28] Kobayashi e col. confirmaram esta associação, acrescentando que um período longo entre a menarca e a primeira gravidez aumentava o risco de tumores hormonodependentes em quase 50%. [4]

Num estudo desenvolvido por Russo e col. é ainda referido que um maior número de gravidezes também aumenta o grau de proteção da mulher contra o risco de desenvolver este tipo de neoplasias. [12]

Por último, Russo e col. verificaram ainda que dependendo da estrutura lobular afetada se originam diferentes tumores da mama, sendo que a malignidade é inversamente proporcional ao grau de diferenciação do lóbulo afetado. Assim, os lóbulos mais diferenciados, os tipo 3 e 4, originam sobretudo lesões benignas, enquanto os lóbulos menos diferenciados, os tipo 1 e 2, originam lesões malignas. Deste modo, verificou-se que os lóbulos tipo 1 eram um local frequente de origem de carcinomas invasivos, enquanto os tipo 2 originavam sobretudo tumores *in situ*. Por outro lado, os lóbulos tipo 3 eram frequentemente um local de origem de

quistos e fibroadenomas, enquanto os tipo 4 davam origem a adenomas da amamentação. [12]

As observações de que diferentes estruturas lobulares originam diferentes tipos de lesões neoplásicas corroboram a teoria de que a diferenciação mamária está intimamente relacionada com o processo de transformação neoplásica. [12]

Autor	Ano	Tamanho da amostra (n)	Resultados
Kobayashi e col.⁴	2012	-	Longo período entre menarca e 1ª gravidez aumenta risco de cancro da mama
Merrill e col.⁶	2005	-	
Russo e col.¹²	2005	-	
Tiede e col.¹⁴	2011	-	1ª Gravidez em idade tardia aumenta o risco de cancro da mama
Daly e col.¹⁸	2021	-	
MacMahon e col.¹⁹	1970	N=17022	
Brinton e col.²⁰	1983	N=2612	
Ewertz e col.²¹	1990	N=141584	
Kvåle e col.²²	1992	N=32979	Sem associação entre a idade da 1ª gravidez e risco de cancro da mama. Última gravidez em idade tardia aumentava risco de cancro da mama
Kalache e col.²³	1993	N=1018	1ª Gravidez em idade tardia aumentava risco de cancro da mama
Clavel-Chapelon e col.²⁴	2002	-	
Lord e col.²⁵	2008	N=2912	1ª Gravidez em idade jovem reduz o risco de cancro da mama
Li e col.²⁶	2007	N=27536	
Hajian-Tilaki e col.²⁷	2010	N=300	1ª Gravidez em idade tardia aumenta risco de cancro da mama
Newcomb e col.²⁸	2011	N=47943	
Golubnitschaja e col.²⁹	2016	-	

Butt e col.³⁰	2009	N=17035	
Parsa e col.³¹	2009	-	
Granström e col.³²	2007	N=11500000	
Talamini e col.³³	1996	N=5154	
Hadjisavvas e col.³⁴	2009	N=2286	Sem associação entre
Ghiasvand e col.³⁵	2012	N=986	gravidez em idade tardia e
			risco de cancro da mama
			1ª Gravidez em idade tardia
Ma e col.³⁶	2010	N=52464	aumenta risco de cancro da
Turkoz e col.³⁷	2013	N=2005	mama

Tabela 1: Resumo da bibliografia sobre a relação entre a gravidez em idade tardia e o risco de cancro da mama

Mecanismos fisiopatológicos

Embora se saiba que a gravidez depois dos 35 anos aumenta o risco da mulher desenvolver cancro da mama, ainda existem dúvidas relativamente aos mecanismos que explicam esta associação. No entanto, sendo a gravidez um processo fisiológico tipicamente hormonal, pode ser responsável por induzir o aparecimento de alterações na glândula mamária que a tornam refratária à carcinogénese. [12]

Exposição a carcinogéneos

O período entre a menarca e a primeira gravidez constitui uma altura de elevada suscetibilidade à exposição a carcinogéneos. [12] Deste modo, o efeito protetor da gravidez antes dos 35 anos pode ser explicado pelo facto da gravidez nesta idade ocorrer numa altura que estaria de outra forma associada à indução do processo neoplásico. [19]

Com o avançar da idade, há a acumulação da exposição a carcinogéneos, ou seja, uma gravidez em idade tardia ocorre quando a glândula mamária tem maior risco de carcinogénese. [28] Desta forma, quanto mais longo for o período entre a menarca e a primeira gravidez maior o risco de cancro da mama. No entanto, é importante ressaltar que, embora este período seja muito propício ao contacto com diversos carcinogéneos, o surgimento da neoplasia só ocorre muitos anos mais tarde, após a progressão para malignidade. [12]

Desde o início do desenvolvimento pubertário, vão se acumulando danos no DNA das células-estaminais que constituem a glândula mamária. Estes erros não são reparados e levam a que, mais tarde no ciclo reprodutivo, se possa iniciar o processo de transformação neoplásica. [4]

Na verdade, quanto mais cedo ocorrer a gravidez, mais curto será o período de exposição a carcinogéneos e menor será a probabilidade de haver indução da transformação neoplásica, uma vez que é pouco provável que o epitélio mamário de uma mulher jovem já tenha células com mutações oncogénicas. Já numa mulher com mais de 35 anos, é bem mais provável que as células do seu epitélio mamário tenham mutações com potencial oncogénico. Sendo a gravidez, só por si, um período em que há uma elevada proliferação da glândula mamária, se já existirem alterações pré-malignas e lesões com potencial oncogénico, a gravidez pode também levar a uma estimulação e proliferação das células cancerígenas presentes no tecido mamário. [38]

Diferenciação da glândula mamária e gravidez

Como já descrito no capítulo da diferenciação da glândula mamária ao longo do ciclo reprodutivo, nas mulheres multíparas, a gravidez despoleta a diferenciação dos lóbulos mamários tipo 2 em lóbulos tipo 3, que são mais diferenciados e menos suscetíveis à carcinogénese. Para além disso, o facto de os lóbulos tipo 1 apresentarem sobretudo células-estaminais tipo 1, enquanto os lóbulos mais diferenciados apresentam células-estaminais tipo 2, demonstra que a gravidez promove esta alteração através da indução da diferenciação da glândula mamária. [12]

Por outro lado, diversos estudos mostram que a maioria dos carcinomas da mama têm origem nos lóbulos mais indiferenciados, nomeadamente, os tipo 1 e tipo 2, que contêm células-estaminais tipo 1, suscetíveis a carcinogénese. Estas observações sugerem que se a mama humana é exposta a um carcinogénico em idade jovem, a estrutura afetada são os lóbulos tipo 1 e, conseqüentemente as células-estaminais tipo 1. [12] **(Fig.3)**

Deste modo, quanto mais cedo a mulher engravidar pela primeira vez, mais cedo se inicia a diferenciação da glândula mamária. [11] A mama passa então a estar maioritariamente constituída por lóbulos tipo 3 e, por isso, sobretudo por células-estaminais tipo 2, que são refratárias à carcinogénese, o que constitui um fator protetor para o risco de cancro da mama. [12]

Quanto mais jovem a mulher engravidar pela primeira vez, mais jovem inicia o processo de diferenciação mamária e mais cedo está protegida contra a atuação de agentes carcinogénicos, visto que as neoplasias tendem a originar-se sobretudo em lóbulos e células-estaminais tipo 1. [12]

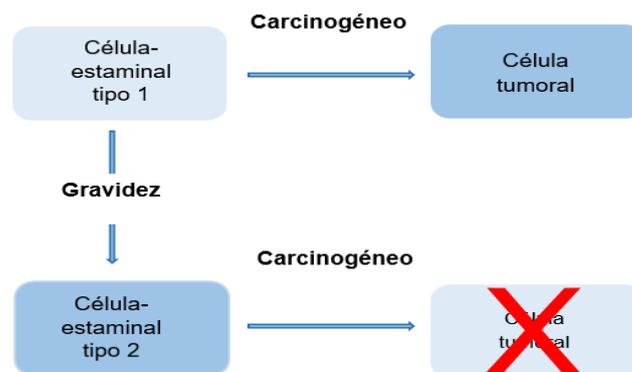


Figura 3: Esquema explicativo da diferente suscetibilidade das células-estaminais tipo 1 e 2 aos carcinogénicos. Adaptado de *Russo e col. 2005* [12]

Exposição hormonal

As hormonas ováricas apresentam um papel crucial na fisiopatologia dos tumores da mama. Esta relação foi já descrita há vários séculos quando se verificou que tumores da mama inoperáveis regrediam após ooforectomia bilateral. [39]

Na verdade, a glândula mamária é muito sensível à atuação das hormonas sexuais. [10] Na puberdade, a libertação de grandes quantidades destas hormonas e a sua ligação ao seu respetivo recetor, leva a um desenvolvimento e diferenciação da glândula mamária, que passa a ser constituída maioritariamente por lóbulos tipo 2. [4,12] Já na menopausa, as concentrações de estrogénios e de progesterona diminuem significativamente, sendo a sua produção apenas assegurada pela aromatização dos androgénios a nível periférico. [5]

Para além de promoverem a proliferação e, por isso estarem envolvidos no processo de carcinogénese, a maioria dos tumores da mama são hormonodependentes, o que leva a que as hormonas sexuais estejam também implicadas na etiologia e no tratamento destes tumores. [39]

Uma exposição prolongada às hormonas ováricas constitui um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias da mama pois interfere com a homeostasia das células-estaminais mamárias. Quer na mama normal, quer na mama com neoplasia, as hormonas sexuais regulam o equilíbrio entre as populações de células-estaminais na glândula, interferindo, conseqüentemente, com a progressão da carcinogénese e influenciando o fenótipo destes tumores. [39]

Por outro lado, uma grande parte dos tumores da mama terá origem em células-estaminais cancerígenas, que mimetizam a capacidade de autorrenovação das células-estaminais normais. Estas células apresentam potencial replicativo muito elevado, o que lhes confere resistência às estratégias terapêuticas disponíveis. Na verdade, uma associação entre a existência de células-estaminais cancerígenas e os carcinogénios ambientais permite moldar o fenótipo individual característico de cada neoplasia. [39]

É de salientar que, sobretudo a progesterona, tem sido reconhecida como uma hormona essencial na regulação das células-estaminais mamárias, não só em murinos como também em humanos, sendo capaz de aumentar as populações de células-estaminais normais e cancerígenas da mama. Esta interferência no número de células-estaminais cancerígenas e na sua função ocorre através da regulação de fatores de transcrição, de vias de transdução de sinal como a via *Notch* e *Wnt* e de microRNAs. [39]

Os estudos realizados por Huggins e colaboradores, demonstraram isto mesmo, a administração de progesterona isolada a murinos juntamente com 7,12-Dimetilbenz [a]

antraceno (DMBA), um poderoso imunossupressor e agente carcinogénico, induz o aparecimento de neoplasias da mama de forma mais rápida do que se estivesse associada a estrogénios. Isto salienta o papel crucial da progesterona na carcinogénese mamária através da remodelação das células-estaminais mamárias visível nos roedores e, possivelmente também nos humanos. [39]

Na mama normal, quanto maior o número de células-estaminais maior a suscetibilidade à carcinogénese. Para além disso, o aumento das células-estaminais cancerígenas influencia também a resistência à terapêutica médica e a recorrência destas neoplasias. De facto, os tumores positivos para os recetores de estrogénios e de progesterona apresentam longos períodos de latência antes da recorrência. As hormonas sexuais regulam as células-estaminais cancerígenas da mama por regulação direta e indireta dos genes, sobretudo através da transcrição, de fatores de transdução de sinal e da regulação pós-transcricional dos fatores de transcrição. [39]

A progesterona é considerada um agente carcinogénico na mulher depois da menopausa, pois para além de parecer acelerar o crescimento de lesões malignas pré-existentes, aumenta as populações de células-estaminais cancerígenas da mama nos tumores positivos para os recetores hormonais. Por outro lado, transforma células-estaminais da glândula mamária normais, o que acelera o aparecimento de tumores da mama RE e RP positivos. Nestes tumores positivos para os recetores hormonais, uma das estratégias terapêuticas mais utilizadas é a hormonoterapia. [39]

Relativamente à prolactina, a positividade para o seu recetor parece ter influência na progressão da neoplasia, ao atuar como fator de crescimento. O facto de mulheres saudáveis em que a primeira gravidez ocorreu depois dos 35 anos terem níveis plasmáticos de prolactina mais altos pode levar a que se postule a utilização de inibidores de prolactina no tratamento do cancro da mama. [40]

Por outro lado, o facto de a gonadotrofina coriónica humana (hCG) através da indução hormonal estimular a expansão das células estaminais e preparar a glândula para amamentação, pode explicar que mulheres com níveis de hCG superiores na sua primeira gravidez de termo possam ter um risco reduzido de cancro da mama. [4]

Deste modo, e como os tumores hormonodependentes são as neoplasias da mama mais frequentes, quanto mais tarde a mulher engravidar pela primeira vez, mais prolongada será a sua exposição às hormonas sexuais e, conseqüentemente maior será o seu risco de cancro da mama. [41]

Via JAK-STAT5

Reconhecendo o impacto que a via de sinalização JAK-STAT5 desempenha na fisiopatologia do cancro da mama, foram realizadas um conjunto de experiências em ratos por Haricharan e col. O principal objetivo era perceber de que forma uma gravidez depois dos 35 anos aumentava o risco da mulher desenvolver cancro da mama. [38]

Os dados observados sugeriram que durante a gravidez e a amamentação, a via JAK2-STAT5 é ativada pelas células pré-cancerígenas existentes na glândula mamária. As hormonas produzidas durante gravidez, sobretudo a prolactina e o lactogénio placentário, são reconhecidas pelo recetor da prolactina (PRLR), fazendo com que a enzima janus cinase (JAK2) ative o transdutor de sinal e ativador da transcrição 5 (STAT5) e a torne na sua forma ativada, a proteína pSTAT5. Esta ativação é mantida mesmo depois do final da gravidez, o que estimula a progressão tumoral. [38]

Na verdade, a gravidez apresenta um papel duplo no risco de neoplasia da mama. Se, por um lado torna as células mamárias normais refratárias à transformação por agentes oncogénicos, por outro estimula as células pré-malignas já existentes a progredirem para neoplasia. [38]

Relativamente à proteína pSTAT5, os seus níveis podem ainda ser úteis na estratificação do risco das doentes, permitindo o ajuste de estratégias de prevenção e tratamento de acordo com o risco relativo de cada doente. Na verdade, mesmo em glândulas sem alterações pré-neoplásicas, valores mais altos de pSTAT5 associam-se a maior risco de cancro da mama. [38]

Haricharan e colaboradores descobriram ainda que através da utilização de diversos inibidores da via de sinalização JAK-STAT5 como o Ruxolitinib, AG490 e C188-9 pode ser possível diminuir o risco de cancro da mama associado à gravidez em idade tardia. Estes inibidores, ao bloquearem esta via de sinalização, aumentam a apoptose e levam à regressão das lesões pré-malignas. [38]

No entanto, importa salientar que embora se reconheça a relevância da via JAK-STAT5 no processo de transformação neoplásica associado ao cancro da mama, é ainda necessário a implementação de novos estudos para perceber de que forma isto se associa à gravidez depois dos 35 anos. [38] Embora ainda não seja evidente de que forma as duas estão relacionadas, o facto de se saber que a utilização de inibidores da via JAK-STAT5 permite impedir a progressão da transformação neoplásica é da maior relevância.

Cancro do endométrio

O cancro do endométrio é atualmente a neoplasia ginecológica mais frequentemente diagnosticada, surgindo tipicamente entre a 6^a e 7^a década de vida, sendo que quase 75% dos diagnósticos surgem em mulheres pós-menopáusicas. Atualmente representa cerca de 6% das neoplasias diagnosticadas na mulher graças ao aumento da sua incidência, sobretudo nas sociedades ocidentais. [5]

De acordo com as previsões da *American Cancer Society*, é expectável que em 2022 sejam diagnosticados aproximadamente 66000 novos casos de carcinoma do endométrio nos Estados Unidos da América, o que realça a elevada incidência desta neoplasia. [17]

A estratificação histológica clássica dos carcinomas do endométrio divide-os em carcinomas tipo I ou tipo II. Os tumores tipo I são frequentemente bem diferenciados, sobretudo endometrioides e têm como precursor a hiperplasia endometrial. Por outro lado, os tumores tipo II associam-se a um endométrio atrófico ou a pólipos endometriais, sendo tumores mais agressivos e com pior prognóstico. [5]

Relativamente aos fatores que predispõem ao aparecimento de uma neoplasia do endométrio, estes são inúmeros e associam-se sobretudo à exposição do endométrio a hormonas esteroides. Fatores como a menarca precoce e a menopausa tardia, a nuliparidade e a idade avançada associam-se a um risco aumentado de carcinoma do endométrio, em parte por aumentarem o número de ciclos anovulatórios ao longo da vida da mulher. A obesidade, o excesso de peso e a síndrome metabólica, ao aumentarem a produção de estrona, levam a uma estimulação permanente do endométrio por estrogénios e aumentam também o seu risco de neoplasia. Para além disso, pela associação das neoplasias do endométrio à Síndrome de Lynch, a história familiar é também muito importante. Por último, importa não esquecer a terapêutica hormonal de substituição e o tratamento dos tumores da mama hormonodependentes com tamoxifeno, uma vez que ambos aumentam o risco de carcinoma do endométrio. [5]

No entanto, embora se conheça a relação do carcinoma do endométrio com diversos fatores do ciclo reprodutivo, nomeadamente com a paridade, importa perceber de que forma a idade da mulher nas suas gravidezes poderá ou não interferir com o seu risco futuro de carcinoma do endométrio.

Gravidez em idade tardia e o risco de cancro do endométrio

Ao longo dos anos, os estudos publicados que se propuseram a investigar uma possível relação entre uma gravidez em idade tardia e o risco futuro de carcinoma do endométrio demonstraram bastante controvérsia. **(Tabela 2)** Se, por um lado, alguns afirmam que uma gravidez em idade tardia poderá ser um fator protetor relativamente ao risco de desenvolver carcinoma do endométrio, [42-47;50-56] outros afirmam não existir qualquer associação entre estas duas entidades. [48-49]

Para além disso, mesmo entre aqueles que afirmam haver uma associação entre a gravidez em idade tardia e o risco de carcinoma do endométrio existem divergências. Alguns estudos referem que é uma primeira gravidez em idade tardia que protege contra o risco de carcinoma do endométrio [53;55-56] e outros que esta proteção é conferida por uma última gravidez em idade tardia. [45-47;50-52] Por último, alguns salientam o papel relevante no risco de cancro do endométrio quer da primeira quer da última gravidez. [42-43;54]

Relativamente ao facto de a gravidez em idade tardia poder aumentar o risco de carcinoma do endométrio apenas Mogren e colaboradores fazem esta associação. [57]

Os estudos de Albrektsen e colaboradores verificaram que o risco de carcinoma do endométrio diminuía à medida que a idade na primeira e na última gravidez aumentava, sendo maior quanto maior o intervalo de tempo decorrido desde a última gestação. [42] Kvåle e colaboradores encontraram também uma associação inversa entre a idade na primeira e última gravidez e o risco futuro de uma neoplasia do endométrio. [43]

Parazzini e colaboradores salientaram que o efeito protetor da gravidez tende a diminuir com o tempo, sendo maior quanto menor o tempo decorrido desde a última gravidez. Relativamente à relação com a idade da mulher na primeira gravidez não foi encontrada qualquer associação. [44]

Lambe e colaboradores comprovaram a maioria dos estudos anteriores, uma última gravidez em idade tardia diminui o risco de carcinoma do endométrio. Acrescentaram ainda que o risco diminui cerca de 15% por cada ano que a mulher adia a maternidade. [45]

Lesko e os seus colaboradores sugerem que o risco de carcinoma do endométrio reduz quase 60% quando a mulher engravida depois dos 40 anos. Por outro lado, tal como Parazzini e colaboradores sugerem que não existe qualquer relação entre a idade na primeira gravidez e o risco da mulher desenvolver carcinoma do endométrio. [46] Hemminki e colaboradores corroboraram a ausência de relação entre a idade na primeira gravidez e o risco de carcinoma do endométrio, considerando que uma última gravidez depois dos 34 anos poderá ser particularmente protetora. [47]

Os estudos de Pfeiffer e colaboradores e de Dossus e col. concluíram que o risco de carcinoma do endométrio se associa sobretudo ao intervalo de tempo decorrido desde a última gravidez, sendo maior quanto mais tempo decorreu desde esta. Relativamente à relação entre a idade na primeira e na última gravidez e o risco de carcinoma do endométrio, estes estudos não mostraram qualquer associação. [48-49]

Karageorgi e os seus colaboradores constataram também uma associação inversa entre o risco de neoplasia do endométrio e a última gravidez tardia. No seu estudo, as mulheres que engravidaram pela última vez depois dos 40 anos tinham menos 49% de risco relativamente às que tiveram a sua última gestação entre os 25 e os 29 anos. [50] Na mesma linha, para Setiawan e colaboradores, uma última gravidez depois dos 40 anos associava-se a um risco 44% inferior de carcinoma do endométrio comparativamente com as mulheres que terminam o seu projeto reprodutivo antes dos 25 anos. O risco parecia diminuir aproximadamente 13% por cada 5 anos que a mulher adiava a sua última gravidez. Para além disso, este risco é evidente mesmo em mulheres idosas, o que demonstra que o efeito protetor da última gravidez em idade tardia é de duradouro. Estes dados foram também corroborados por Birmann e colaboradores. [51-52]

Relativamente ao papel da idade da mulher na sua primeira gravidez, nos estudos de Hinkula e colaboradores, uma mulher que engravidava pela primeira vez depois dos 30 anos apresentava um risco diminuído de carcinoma do endométrio comparativamente às que engravidavam pela primeira vez antes dos 20. Por último, um período entre gravidezes superior a 20 anos reduzia o risco em 43% relativamente às mulheres em que este período era inferior a 10 anos. [53] Para Bevier e colaboradores, o risco diminuía de forma estatisticamente significativa quando o período entre a primeira e a última gravidez era de pelo menos 10 anos. Como em cada gravidez os níveis de estrogénios diminuem, quanto maior o período da vida da mulher com baixos níveis de estrogénios, menor o seu risco de carcinoma do endométrio. [54]

Os estudos de Sponholtz e colaboradores e de Sugawara e colaboradores corroboram os estudos de Hinkula e colaboradores. [56-57] Por outro lado, Sugawara e colaboradores, que evidenciaram uma associação inversa entre a idade da mulher na sua primeira gravidez e o seu risco de cancro do endométrio, verificaram que esta é uma relação independente de outros fatores de risco para o carcinoma do endométrio. [57]

Contrariamente aos estudos anteriores, num estudo elaborado por Mogren e colaboradores, o aumento da idade materna na primeira gravidez associava-se a um aumento do risco de carcinoma do endométrio. Por outro lado, uma idade tardia na última gravidez conferia proteção contra o risco desta neoplasia. [57]

Deste modo, embora exista alguma controvérsia relativamente ao papel da gravidez tardia no risco de carcinoma do endométrio, a maioria dos estudos refere que esta é um fator protetor contra o desenvolvimento desta neoplasia, daí ser essencial o estudo dos mecanismos fisiopatológicos na base desta associação.

Autor	Ano	Tamanho da amostra (n)	Resultados
Albrektsen e col.⁴²	1995	N=765756	Risco de carcinoma do endométrio diminui com aumento da idade na 1ª e na última gravidez
Kvåle e col.⁴³	1988	N=62079	
Parazzini e col.⁴⁴	1998	N=3358	Risco maior quanto menor o tempo decorrido desde a última gravidez. Sem associação com a idade na 1ª gravidez
Lambe e col.⁴⁵	1999	N=29022	Gravidez em idade tardia diminui o risco de carcinoma do endométrio
Lesko e col.⁴⁶	1991	N=1176	
Hemminki e col.⁴⁷	2005	N=23258611	Ausência de relação entre a idade na 1ª gravidez e o risco de carcinoma do endométrio. Uma última gravidez tardia é fator protetor
Pfeiffer e col.⁴⁸	2009	N=2674465	Sem associação entre a idade na 1ª e última gravidez e o risco de cancro do endométrio
Dossus e col.⁴⁹	2009	N=302618	
Karageorgi e col.⁵⁰	2010	N=121700	
Setiawan e col.⁵¹	2011	N=25233	Associação inversa entre o risco de neoplasia do endométrio e a última gravidez tardia
Birmann e col.⁵²	2016	-	
Hinkula e col.⁵³	2002	N=86978	1ª Gravidez em idade tardia diminuía o risco de cancro do endométrio
Bevier e col.⁵⁴	2010	N=5759120	Risco de cancro do endométrio diminui quando o período entre a 1ª e a última gravidez é de pelo menos 10 anos
Sponholtz e col.⁵⁵	2017	N=59000	

Sugawara e col.⁵⁶	2018	N=598933	1ª Gravidez em idade tardia diminuía o risco de cancro do endométrio
Mogren e col.⁵⁷	2001	N=55310	1ª Gravidez em idade tardia aumenta o risco de cancro do endométrio. Última gravidez em idade tardia diminui o risco.

Tabela 2: Resumo da bibliografia sobre a relação entre a gravidez em idade tardia e o risco de cancro do endométrio

Mecanismos fisiopatológicos

Exposição hormonal

Ao longo do ciclo reprodutivo da mulher e fruto da estimulação pelas hormonas ováricas, o endométrio sofre um conjunto de modificações cíclicas que vão desde a fase proliferativa à fase secretora, passando pela menstruação. Deste modo, e dado o papel preponderante destas hormonas no tecido endometrial, parece evidente que sejam a base da teoria responsável por esclarecer a carcinogénese endometrial, que é explicada pela estimulação endometrial por estrogénios sem a contraposição da progesterona. [56]

Os elevados níveis de estrogénios associados à falta do efeito antagonista da progesterona despoletam a atividade mitótica, a replicação do DNA e o aparecimento de mutações nas células epiteliais do endométrio, dando início à transformação neoplásica. Este aumento corresponde à fase proliferativa do ciclo menstrual, altura em que ocorrem várias divisões celulares, [44] sendo que mulheres com níveis plasmáticos mais elevados de estrogénios apresentam risco aumentado de neoplasias do endométrio. [56] Por outro lado, a progesterona atua como antagonista do efeito dos estrogénios no endométrio, ao desregular os seus recetores e promover a diferenciação das células epiteliais endometriais. [50]

Assim, qualquer fator do ciclo reprodutivo da mulher que curse com alterações nos níveis circulantes das hormonas sexuais endógenas vai provocar um desequilíbrio nos mecanismos fisiológicos que permitem manter estáveis os níveis de estrogénios e progesterona. Esta desregulação irá despoletar o desenvolvimento de uma neoplasia do endométrio. [50]

Durante a gravidez, o aumento da produção de progesterona faz com que o tecido endometrial esteja menos exposto a estrogénios, o que justifica que a gravidez seja um dos fatores mais importantes na proteção contra o risco de desenvolvimento de uma neoplasia do endométrio. [44;55-56] Os elevados níveis de progesterona fazem com que não haja divisão celular do endométrio e tornam as células menos suscetíveis a mutações, promovendo a sua diferenciação. [45]

Embora seja evidente que a gravidez, pela sua influência hormonal, nomeadamente pela diminuição dos níveis de estrogénios, reduza o risco de carcinoma do endométrio, é ainda necessário uma melhor compreensão dos mecanismos associados à gravidez em idade tardia. [56]

Uma mulher que engravida mais tarde tem geralmente ciclos menstruais mais estáveis e menor probabilidade de patologias que afetem a fertilidade, daí estar mais protegida contra o desenvolvimento de carcinoma do endométrio. [56] Para além disso, uma mulher que engravida depois dos 35-40 anos terá à partida um endométrio mais saudável, menor

percentagem de ciclos anovulatórios e os níveis hormonais neste período do ciclo reprodutivo, denominado por perimenopausa, serão substancialmente menores. [50-51]

Deste modo, o efeito protetor da gravidez em idade tardia poderá dever-se ao facto de diminuir os níveis de estrogénios, um indutor da carcinogénese, perto da menopausa, uma altura em que a mulher está mais exposta a agentes carcinogéneos. [51] Os elevados níveis de progesterona numa gravidez depois dos 35 anos, período que estaria de outra forma associado a baixos níveis desta hormona, poderão também conferir proteção adicional à mulher. [51]

Para além disso, foi ainda postulado que a progesterona possa também desempenhar um papel importante ao permitir a remoção de lesões pré-malignas já existentes no epitélio endometrial, através da diminuição da atividade mitótica e da proliferação epitelial induzida pelos estrogénios. Os progestativos são de tal forma protetores, que são inclusivamente utilizados como uma ferramenta terapêutica na hiperplasia endometrial, uma lesão precursora do carcinoma do endométrio. [45;50]

Por último, existem ainda dúvidas mas poderá ser possível que a gravidez tenha um efeito imunomodulador no risco de aparecimento de neoplasias do endométrio, pelo facto de o soro das mulheres múltíparas ser capaz de reconhecer antigénios tumorais, ao contrário do que acontece nas nulíparas. O facto de haver envolvimento do sistema imune pode implicar que a gravidez tardia seja potencialmente eficaz contra o desenvolvimento do carcinoma do endométrio. [50]

Trabalho de parto

Durante a gravidez, a parede uterina sofre um fortalecimento associado a um aumento da vascularização do órgão, o que faz com que no final da gestação o útero seja entre 500-1000 vezes maior do que numa mulher não grávida. Após o parto, inicia-se a involução uterina, sendo que aproximadamente 6 semanas depois, o útero atinge o seu tamanho e estado basal. [45]

Vários estudos estabeleceram que o trabalho de parto poderá ser um dos fatores que explica o porquê de a gravidez estar associada a um menor risco de desenvolvimento de neoplasias do endométrio. O facto de, durante o trabalho de parto, sobretudo quando este ocorre por via vaginal, haver uma remoção mecânica das células epiteliais pré-malignas e malignas que possam existir no tecido endometrial, associa-se a uma diminuição do risco de carcinoma do endométrio. Por outro lado, mesmo quando o parto ocorre por cesariana, a involução natural do útero que ocorre no período pós-parto, associa-se a uma apoptose das células

potencialmente malignas presentes no tecido endometrial, o que também permite reduzir o risco de carcinoma do endométrio. [44-45;50;55]

Relativamente à gravidez em idade tardia, o facto de uma mulher ser mais velha implica que esteja mais suscetível à exposição a carcinogéneos e tenha, mais provavelmente acumulado maior percentagem de células pré-malignas no tecido endometrial ao longo da sua vida. [51]

Assim, percebe-se que são as mulheres mais velhas que mais beneficiam da remoção mecânica e da apoptose destas células malignas, daí que a proteção conferida pela gravidez contra o carcinoma do endométrio seja mais evidente nas mulheres que engravidam depois dos 35 anos. [51]

Cancro do colo do útero

Atualmente, o cancro do colo do útero representa a 6ª neoplasia mais frequentemente diagnosticada nas mulheres europeias. No entanto, apesar de ainda ser uma das neoplasias ginecológicas mais frequentes, nos últimos anos e sobretudo nos países mais desenvolvidos houve uma redução significativa da sua incidência. Isto poderá ser explicado pela implementação do rastreio universal do cancro do colo do útero. Futuramente, é expectável que também a introdução no plano nacional de vacinação (PNV) da vacina contra o papilomavírus humano (HPV) tenha um papel relevante na redução da incidência do cancro do colo do útero. [5]

Dados da *American Cancer Society* estimam que em 2022 sejam diagnosticados nos Estados Unidos da América aproximadamente cerca de 14000 novos casos de carcinoma do colo do útero e que hajam 4000 mortes associadas a esta neoplasia. [17]

Em termos histológicos, o cancro do colo do útero pode dividir-se em carcinoma espinhocelular e em adenocarcinoma, sendo que o mais frequente é o espinhocelular, que constitui cerca de 75% de todos os tumores do colo. Destes, aproximadamente 99,7% associam-se à infeção por HPV. [5]

Relativamente à etiopatogenia do cancro do colo do útero, importa salientar o papel preponderante da infeção por HPV, sobretudo os seus serotipos de alto risco, que têm maior potencial para estimular as lesões precursoras a evoluírem para a malignidade. Neste sentido, sabe-se existirem vários cofatores que ajudam na progressão destas lesões para neoplasia, nomeadamente um início precoce da atividade sexual, a existência de elevado número de parceiros sexuais, os hábitos tabágicos, antecedentes de outras doenças sexualmente transmissíveis, de transplantação ou medicação crónica imunossupressora e ainda os contraceptivos orais e a gravidez. [5]

Desta forma, embora se reconheça o papel que a gravidez poderá ter como cofator na evolução das neoplasias do colo do útero, torna-se importante perceber especificamente qual a implicação que uma gravidez em idade tardia pode ter.

Gravidez em idade tardia e o risco de cancro do colo do útero

A grande maioria dos estudos que se debruçaram em entender a possível relação entre a gravidez em idade tardia e o risco da mulher vir a desenvolver uma neoplasia do colo do útero demonstraram resultados similares. De facto, a grande maioria dos estudos defende que uma primeira gravidez em idade jovem se associa a um risco aumentado de cancro do colo, [6;57-63; 65-66] sendo por isso uma gravidez em idade tardia um fator protetor. Apenas um estudo referiu que o risco de carcinoma do colo aumentava com uma última gravidez em idade tardia. [64] No entanto, alguns estudos referiram não existir qualquer relação entre a idade da mulher na sua primeira gravidez e o risco de desenvolver cancro do colo. [67-70] **(Tabela 3)**

De acordo com Merrill e colaboradores, o risco de cancro do colo do útero é maior nas mulheres que engravidam antes dos 25 anos, comparativamente àquelas que engravidam depois desta idade. [6]

Para Abila e colaboradores, não só a coitarca e a primeira gravidez em idade jovem se associavam a um aumento do risco de cancro do colo, como um menor número de gravidezes parecia ser um fator protetor. [58]

Kvåle e colaboradores postularam que uma primeira gravidez em idade tardia se associava a uma diminuição do risco de cancro do colo comparativamente com uma primeira gravidez em idade jovem, no entanto esta associação apenas era válida para os carcinomas de células escamosas. [59] Mogren e colaboradores corroboram a proteção conferida por uma primeira gravidez em idade tardia no risco da mulher desenvolver cancro do colo. [57]

Na mesma linha, Bjørge e colaboradores também verificaram que a idade precoce na primeira gravidez constitui um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias do colo. No caso dos carcinomas espinhocelulares, a incidência reduz 48% quando a primeira gravidez ocorre depois dos 27 anos comparativamente a quando ocorre antes dos 21 anos. [60]

Hinkula e colaboradores, para além de confirmarem que a idade jovem na primeira gravidez é um fator de risco para o desenvolvimento de uma neoplasia do colo, acrescentaram ainda que também um reduzido intervalo entre gravidezes aumenta o risco desta neoplasia. [61]

Green e colaboradores verificaram que o risco de carcinoma de células escamosas e de adenocarcinoma do colo era maior quanto mais jovem era a mulher na sua primeira gravidez. As mulheres que engravidavam pela primeira vez entre os 15-19 anos tinham o dobro do risco das que engravidavam pela primeira vez depois dos 25 anos. [62]

Para Parazzini e col. o risco de adenocarcinoma do colo era maior quanto mais jovem fosse a mulher na sua primeira gravidez e relação sexual, bem como com o maior número de

gravidezes. Comparativamente com as mulheres que engravidavam antes dos 19 anos de idade, o risco estimado era de 0,3 para as que engravidavam depois dos 25 anos. [63]

Por outro lado, um outro estudo de Parazzini e colaboradores concluiu que o risco de carcinoma cervical era maior consoante o maior número de gravidezes e aumentava também de acordo com a idade da mulher na sua última gravidez, sendo maior nas mulheres que engravidaram pela última vez depois dos 35 anos. Contrariamente e de acordo com os restantes estudos, quanto mais tarde a coitarca menor o risco de carcinoma do colo. [64]

Embora a maioria dos estudos seja consensual e se entenda que de facto uma primeira gravidez em idade jovem aumenta o risco de cancro do colo e uma primeira gravidez em idade tardia é um fator protetor, é necessário entender os mecanismos na base desta associação.

Autor	Ano	Tamanho da amostra (n)	Resultados
Merrill e col.⁶	2005	-	1ª Gravidez em idade tardia diminui o risco de cancro do colo
Mogren e col.⁵⁷	2001	N=55310	
Abila e col.⁵⁸	2021	N=93617	1ª Gravidez em idade jovem aumenta o risco de cancro do colo
Kvåle e col.⁵⁹	1988	N=62079	1ª Gravidez em idade tardia diminui o risco de cancro do colo
Bjørge e col.⁶⁰	1995	N=1300000	
Hinkula e col.⁶¹	2004	N=86978	1ª Gravidez em idade jovem aumenta o risco de cancro do colo
Green e col.⁶²	2003	N=1494	
Parazzini e col.⁶³	1988	N=448	
Parazzini e col.⁶⁴	1998	N=518	Risco de cancro do colo aumentava com a última gravidez em idade tardia
Neele e col.⁶⁵	2005	N=1234967	Associação inversa entre idade tardia na 1ª gravidez e risco de cancro do colo
Degraaf e col.⁶⁶	1977	N=1306	Mulheres com cancro do colo tiveram o seu 1º filho em idade mais jovem que os controlos
Brock e col.⁶⁷	1989	N=313	
Jones e col.⁶⁸	1990	N=1094	
Cuzick e col.⁶⁹	1996	N=362	Não há associação entre a idade na gravidez e o risco de cancro do colo
Parazzini e col.⁷⁰	1989	1581	

Tabela 3: Resumo da bibliografia sobre a relação entre a gravidez em idade tardia e o risco de cancro do colo

Mecanismos fisiopatológicos

Alterações do colo ao longo do ciclo reprodutivo

A gravidez e o trabalho de parto, sobretudo quando ocorrem em idades jovens, são responsáveis por induzir alterações cervicais que podem predispor ao aparecimento de neoplasias do colo. [59] Isto pode ser explicado por diversos fatores, desde o trauma cervical induzido pelo trabalho de parto até às alterações hormonais associadas à gravidez. [60]

Durante a puberdade, a influência das hormonas ováricas no colo do útero e a exposição do mesmo a secreções vaginais ácidas, despoleta um processo de metaplasia nas células que constituem a junção escamo-colunar (JEC), causando a sua eversão. Isto faz com que a JEC adquira uma posição no exocolo e passe a estar exposta a secreções vaginais ácidas e a alterações hormonais. Esta alteração leva à formação da zona de transformação, uma zona constituída por células em metaplasia, processo que se intensifica na altura da puberdade e durante a gravidez, mantendo-se durante todo ciclo reprodutivo da mulher. Como as células da zona de transformação são as últimas a atingirem a maturidade, são muito suscetíveis ao efeito oncogénico do HPV. [5]

Quer durante a adolescência, quer durante a primeira gravidez o colo uterino é bastante vulnerável, uma vez que o exocolo está coberto pela zona de transformação. Como o epitélio colunar da zona de transformação é exposto a secreções vaginais ácidas e à influência das hormonas ováricas, torna-se mais suscetível a agentes infecciosos que podem estimular o processo metaplásico, [60] acelerando a transformação maligna do colo. [5;59;61] Por outro lado, a própria gravidez aumenta o número de células em metaplasia existentes na zona de transformação. [61]

Em termos hormonais, também a progesterona e o estrogénio desempenham um papel essencial na carcinogénese. São importantes cofatores, uma vez que ativam a região responsável pela transcrição das proteínas oncogénicas do HPV, a E6 e a E7, [71] o que pode cursar com a aceleração da carcinogénese do colo. [60]

Relativamente ao sistema imune, a gravidez atua como imunossupressora no colo, o que o torna também mais suscetível a uma infeção ou ao potencial oncogénico do HPV e pode levar ao aparecimento de erosões. [6;60]

Assim, uma gravidez em idade jovem, sobretudo numa fase imatura do desenvolvimento do colo, acelera a progressão das células em metaplasia para neoplasia do colo. [59]

Deste modo, pelas alterações induzidas no epitélio cervical pela gravidez e pela maior vulnerabilidade do colo nas mulheres mais jovens, é perceptível que uma primeira gravidez em

idade jovem aumente o risco da mulher desenvolver carcinoma do colo. Por outro lado, uma primeira gravidez mais tardia, numa fase em que o colo é mais maduro, poderá proteger as mulheres do risco de desenvolverem esta neoplasia.

História sexual

A primeira gravidez em idade jovem é frequentemente associada a uma coitarca também precoce, pelo menos comparativamente com as mulheres que engravidam pela primeira vez em idades mais tardias. [58;60]

De facto, o início precoce da atividade sexual, sobretudo antes dos 16 anos, é um dos fatores responsáveis pelo risco aumentado de carcinoma do colo nas mulheres que engravidam pela primeira vez em idade jovem. [6]

Por um lado, a elevada vulnerabilidade do colo neste período do ciclo reprodutivo da mulher, expõe o epitélio cervical imaturo a diversos agentes carcinogéneos, sobretudo a doenças sexualmente transmissíveis [61], particularmente ao HPV, a principal infeção responsável pelo cancro do colo do útero. [6] Por outro lado, esta exposição a agentes carcinogéneos pode também dever-se a um maior número de parceiros sexuais, o que se encontra frequentemente associado a uma coitarca precoce. [58]

Assim, pela associação entre a primeira gravidez em idade jovem e o início da atividade sexual também em idade jovem, esta poderá ser particularmente prejudicial para a mulher. [60] Contrariamente, uma gravidez em idade tardia, por pressupor uma coitarca também mais tardia poderá representar um fator protetor para o risco da mulher desenvolver uma neoplasia do colo.

Cancro do ovário

Atualmente, o cancro do ovário é a neoplasia ginecológica mais associada a mortalidade. Cerca de 75% dos diagnósticos são feitos em estádios avançados e a sobrevida aos 5 anos é de aproximadamente 50%. [5]

De acordo com a *American Cancer Society*, em 2022 é previsto que sejam diagnosticados quase 20000 novos casos de cancro do ovário e que quase 13000 destas mulheres possam falecer com esta patologia nos Estados Unidos da América. [17]

A elevada letalidade associada ao cancro do ovário deve-se, sobretudo, à sua sintomatologia inespecífica ou até inexistente e à ausência de programas de rastreio e diagnóstico precoce. Estes factos causam um atraso no diagnóstico e levam a que estas neoplasias sejam apenas diagnosticadas em estádios avançados de doença, muitas vezes já com metastização associada. [5]

Relativamente à sua origem, cerca de 85% dos tumores do ovário são de origem epitelial. Por outro lado, os tumores não epiteliais são apenas uma minoria e surgem mais frequentemente nas mulheres mais jovens. Em termos histológicos, os tumores do ovário podem ser divididos em 7 subtipos distintos, tumores serosos, mucinosos, endometrioides, de células claras, *Brenner*, seromucinosos e indiferenciados. [5]

Relativamente aos fatores de risco associados ao cancro do ovário, estes podem ter diversas etiologias. Em termos genéticos, os tumores do ovário têm elevada predisposição genética, sendo que cerca de 15% se associam a mutações dos genes BRCA1 e BRCA2. Em termos ambientais, fatores como o álcool, o tabaco, o excesso de peso e a obesidade associam-se também a um risco aumentado de carcinoma do ovário. Por último, em termos reprodutivos, sabe-se que a menarca precoce, a menopausa tardia e a nuliparidade aumentam o risco de carcinoma do ovário por implicarem um elevado número de ovulações ao longo da vida. Contrariamente, fatores que permitam reduzir o número de ovulações e o estímulo mitótico associado, bem como a exposição persistente a elevados níveis de gonadotrofinas hipofisárias, irão reduzir o risco de cancro do ovário. [5]

Neste sentido, e embora se saiba que uma gravidez protege a mulher relativamente ao risco de desenvolver carcinoma do ovário, importa entender se a idade com que a mulher engravida tem alguma influência no seu risco futuro de desenvolver esta neoplasia.

Gravidez em idade tardia e risco de cancro do ovário

Ao longo das últimas décadas têm sido conduzidos inúmeros estudos na tentativa de entender a possível relação entre a idade da mulher nas suas gravidezes e o seu risco futuro de desenvolver cancro do ovário.

Na verdade, embora pareça que de facto estas duas entidades estão relacionadas, existe alguma controvérsia relativamente à forma como se associam. Se alguns estudos concluem que a gravidez em idade tardia aumenta o risco de cancro do ovário [57;73-74;76;83;89], outros afirmam que reduz o risco desta neoplasia. [54;65;72;75;77-82;84;86-87]

Para além disso, os estudos divergem ainda relativamente à gravidez que mais influencia este o risco, sendo que alguns afirmam ser a primeira [72-76] enquanto outros que é a última gravidez a mais relevante. [77-78] Por outro lado, alguns estudos salientam o papel relevante quer da primeira quer da última gravidez no risco da mulher desenvolver cancro do ovário. [54;57;79-83;86] Por último, alguns estudos postulam não haver qualquer associação entre estas duas entidades. [6;85;90-92] **(Tabela 4)**

Adami e colaboradores postularam que por cada 5 anos que a mulher adia a sua primeira gravidez, o seu risco de cancro do ovário diminui 10%. [72] Por outro lado, Yang e col. verificaram que o risco de cancro do ovário aumentava de forma proporcional ao aumento da idade da mulher na sua primeira gravidez. [73]

Num estudo polaco, Pięta e colaboradores evidenciaram que o carcinoma do ovário era 2,7 vezes mais frequente entre as mulheres que engravidaram pela primeira vez depois dos 35 anos comparativamente às que tiveram o seu primeiro filho antes dos 25 anos. Por outro lado, uma primeira gravidez antes dos 25 anos diminuía o risco de cancro do ovário em 40-60% comparativamente às nulíparas ou às mulheres que engravidaram depois dos 35. [74]

Na mesma linha dos estudos de Adami e co., Wu e col. concluíram que por cada 5 anos que a mulher adia a sua primeira gravidez, o seu risco de cancro do ovário reduz-se em 13%. Neste sentido, uma primeira gravidez após os 35 anos representa uma redução de 47% no seu risco de cancro do ovário, comparativamente com as mulheres que engravidam pela primeira vez antes dos 25 anos. Para além disso, esta proteção conferida por uma primeira gravidez em idade tardia é de facto duradoura, parecendo prolongar-se por 30 anos após a gravidez. [75]

Mais recentemente, Toufakis e col. concluíram que a idade da mulher na sua primeira gravidez apenas interferia com o seu risco futuro de desenvolver um tumor de células claras do ovário, sendo que para os restantes subtipos histológicos não se verificava qualquer tipo de associação. [76]

Relativamente à idade da mulher na sua última gravidez, Pike e col. estimaram que as mulheres cuja última gravidez ocorria depois dos 35 anos tinham aproximadamente menos 51% de risco de desenvolver cancro do ovário comparativamente com as mulheres nulíparas. [77] Na mesma linha, uma estudo realizado por Wu e colaboradores concluiu existir uma associação negativa entre a idade na última gravidez e o risco de carcinoma epitelial do ovário. O risco diminuía de forma gradual com o aumento da idade da mulher na sua última gravidez. [78]

Albrektsen e col. reforçaram que o risco de cancro do ovário diminui com o aumento da idade da mulher na sua última gravidez e quanto menor o tempo decorrido desde esta. Relativamente à idade na primeira gravidez, apenas pareceu reduzir o risco de cancro do ovário nas mulheres primíparas, em que a idade da primeira gravidez corresponde também à idade na última. [79]

Para Cooper e col. uma primeira gravidez em idade jovem associa-se a um risco aumentado de carcinoma do ovário e uma última gravidez em idade tardia permitirá reduzir o risco de cancro do ovário, embora a proteção diminua com o passar do tempo. [80]

Titus-Ernstoff e col. postularam que quer a primeira quer a última gravidez em idade tardia se associam a uma redução do risco de cancro do ovário. Para além disso, quanto maior o período de tempo decorrido desde a última gravidez também maior o risco de cancro do ovário. Uma primeira gravidez em idade tardia associava-se sobretudo a uma redução no risco de desenvolvimento de tumores serosos *borderline*, aproximadamente 60%, e uma última gravidez em idade tardia representava uma redução maioritariamente de tumores endometrioides. [81]

Um estudo conduzido por Whiteman e colaboradores verificou que as mulheres que engravidaram pela primeira vez com mais de 30 anos tinham aproximadamente um terço do risco de desenvolver cancro do ovário em comparação com as que tiveram o seu primeiro filho antes dos 20 anos. Para além disso, relativamente ao papel da última gravidez, as mulheres que tiveram o seu último filho depois dos 30 anos tinham cerca de metade do risco de desenvolver cancro do ovário quando comparadas com as que terminaram o seu projeto reprodutivo antes dos 25 anos. Por último, estabeleceram ainda uma associação entre a data de última gravidez da mulher e o seu risco de cancro do ovário. Verificou-se que o tempo que decorreu desde que a mulher engravidou pela última vez é diretamente proporcional ao risco de desenvolver cancro do ovário. As mulheres que tiveram uma gravidez pela última vez há menos de 10 anos apresentavam aproximadamente menos 80% de risco de cancro do ovário quando comparadas com as que foram mães pela última vez há mais de 20 anos. [82]

Bevier e colaboradores verificaram uma associação negativa entre a idade com que a mulher engravida e o seu risco de cancro do ovário, tanto uma idade tardia na primeira como na última gravidez se associa a uma diminuição do risco de cancro do ovário. [54]

Cramer e colaboradores, tal como para o cancro do endométrio, concluíram que também para o cancro do ovário, uma idade precoce no primeiro nascimento e uma última gravidez em idade tardia, permitem reduzir o risco futuro de desenvolver esta neoplasia. [83]

Deste modo, a controvérsia existente entre estes diferentes estudos permitir-nos-á concluir que é fundamental continuar a investigar o papel da gravidez em idade tardia na etiopatogenia do cancro do ovário, para que se possa estabelecer uma relação de causalidade mais clara.

Autor	Ano	Tamanho da amostra (n)	Resultados
Adami e col.⁷²	1994	N=20916	1ª Gravidez em idade tardia diminui risco de cancro do ovário
Yang e col.⁷³	2007	N=27402955	1ª Gravidez em idade tardia
Pięta e col.⁷⁴	2012	N=1346	aumenta risco de cancro do ovário
Wu e col.⁷⁵	2017	N=3972	1ª Gravidez em idade tardia diminui risco de cancro do ovário
Toufakis e col.⁷⁶	2021	N=31434	A idade da mulher na sua 1ª gravidez só influencia o risco do subtipo de células claras.
Pike e col.⁷⁷	2004	N=1442	Última gravidez em idade
Wu e col.⁷⁸	2019	N=2451071	tardia diminui o risco de cancro do ovário
Albrektesen e col.⁷⁹	1996	N=1145076	
Cooper e col.⁸⁰	1999	N=4060	1ª Gravidez em idade jovem aumenta risco de cancro do ovário. Última gravidez em idade tardia reduz risco de cancro do ovário.
Titus-Ernstoff e col.⁸¹	2001	N=1086	1ª e última gravidez em idade
Whiteman e col.⁸²	2003	N=1644	tardia reduzem risco de cancro do ovário

Bevier e col.⁵⁴	2011	N=5.7 milhões	1ª e última gravidez em idade tardia diminuem o risco de cancro do ovário
Cramer e col.⁸³	2012	-	1ª Gravidez em idade jovem e última gravidez em idade tardia diminuem o risco de cancro do ovário
Riman e col.⁸⁴	2002	N=4554	1ª Gravidez em idade tardia diminui o risco de cancro do ovário
Braem e col.⁸⁵	2010	N=2706	Sem associações entre gravidez tardia e risco de cancro do ovário
Sköld e col.⁸⁶	2018	N=118821	1ª e última gravidez em idade tardia diminuem risco de cancro do ovário
Cnattingius e col.⁸⁷	2008	N=395171	1ª Gravidez em idade tardia diminui risco de cancro do ovário
Chiaffarino e col.⁸⁸	2001	N=3729	Sem associação entre a idade na gravidez e o risco de cancro do ovário
Terry e col.⁸⁹		N=1389	Idade jovem na 1ª gravidez reduz o risco de cancro do ovário
Tsilidis e col.⁹⁰	2011	N=327396	
Hinkula e col.⁹¹	2006	N=87929	Sem associação entre gravidez tardia e risco de cancro do ovário
Voigt e col.⁹²	1986	N=1133	

Tabela 4: Resumo da bibliografia sobre a relação entre a gravidez em idade tardia e o risco de cancro do ovário

Mecanismos fisiopatológicos

A carcinogénese ovárica pode ser explicada à luz de diversas teorias distintas. Por um lado, o traumatismo repetido causado pela ovulação no epitélio ovárico e a consequente reparação através da proliferação das células epiteliais ováricas podem explicar a fisiopatologia do carcinoma ovárico. [6;82;84] O risco inerente a estes processos de reparação associa-se ao facto de poderem ocorrer mutações nos genes supressores tumorais como o p53, que levam ao aparecimento de quistos ováricos, precursores da carcinogénese. [74] Deste modo, o número de ovulações da mulher ao longo do seu ciclo reprodutivo relaciona-se intimamente com o seu risco de desenvolver cancro do ovário. Por outro lado, a exposição persistente do epitélio ovárico a elevados níveis de gonadotrofinas, cuja secreção atinge o seu máximo durante a vida adulta, aumenta também o risco de carcinoma do ovário. [6;79;84] A gravidez, para além de cessar os ciclos ovulatórios, diminui ainda os níveis de gonadotrofinas e de estrogénios e aumenta os níveis de progesterona. [54;78;85] Para além disso, interrompe ainda de forma temporária o refluxo tubário retrógrado de substâncias exógenas potencialmente carcinogénicas e da menstruação. Ora, sendo estes fatores diretamente associados à carcinogénese ovárica, facilmente se depreende o papel protetor que a gravidez desempenha no risco de uma mulher desenvolver carcinoma do ovário.

Exposição hormonal durante a gravidez

A proteção conferida pela gravidez contra o risco da mulher desenvolver cancro do ovário parece não se dever exclusivamente à presença de um período de nove meses sem ovulações, parecendo que outros mecanismos, sobretudo hormonais, possam explicar a proteção adicional conferida pela gravidez. [86]

Desde o início da gravidez, os ovários são expostos a grandes quantidades de hCG e de hormonas esteroides, daí o seu papel determinante no risco de carcinoma do ovário. [72]

No entanto, a sua ação na carcinogénese ovárica é ainda complexa, na medida em que estas hormonas tanto podem atuar na promoção como na inibição tumoral. [82] Se, por um lado os estrogénios têm uma ação mitogénica por outro, como já referido anteriormente, a progesterona suprime a proliferação epitelial e promove a diferenciação celular e a apoptose. [87]

De cada vez que a mulher engravida e como consequência dos elevados níveis de progesterona em circulação, há a eliminação de uma determinada porção de células pré-malignas do ovário através da indução da apoptose. [54;78;80;82;85-86;88] Deste modo, como resposta a um potencial dano cancerígeno, a ativação da morte programada das células

lesadas, é um dos principais mecanismos contra o aparecimento de neoplasias, pelo que agentes que promovam a apoptose, reduzem conseqüentemente o risco de cancro do ovário. [82]

Como mulheres mais velhas têm maior tendência a acumular maior percentagem de células epiteliais ováricas mutadas, são estas as que mais beneficiam da apoptose induzida pela gravidez, pois é mais provável que sejam as mulheres mais velhas a ter mais lesões pré-malignas. [83] Assim, mulheres que engravidam em idade tardia apresentam menor risco de carcinoma do ovário comparativamente a mulheres que engravidam em idades mais jovens. [54;82]

Para além disso, os ciclos menstruais entre os 25 e os 39 anos de idade são mais provavelmente ovulatórios e as gravidezes entre estas idades têm maior probabilidade de interromper estes ciclos, o que também contribui para a diminuição do risco de cancro do ovário. [81;83]

Esta proteção conferida pela gravidez no risco de cancro do ovário atinge o seu pico máximo no período imediatamente após a gestação. Depois disso, esta proteção vai sendo atenuada à medida que a mulher é novamente exposta a outros carcinogêneos e mais células epiteliais ováricas sofrem mutações. [82]

Em termos de duração da gravidez, sabe-se que os partos de termo são os que mais proteção conferem contra o risco de desenvolvimento de neoplasias do ovário, uma vez que os níveis hormonais aumentam sobretudo no 3º trimestre da gravidez. Deste modo, partos prematuros não irão beneficiar da proteção conferida pelos níveis hormonais do final da gravidez. [86]

Anticorpos anti-MUC1

A mucina 1 (MUC1) constitui uma glicoproteína da família das mucinas e que surge frequentemente sobre-expressada em adenocarcinomas, nomeadamente nos tumores do ovário. [89]

Ao longo dos anos, têm sido reportados vários fatores conhecidos por reduzirem o risco de cancro do ovário, nomeadamente através da indução da formação de anticorpos anti-MUC1. [89]

De uma forma geral, fatores do ciclo reprodutivo que se associam a menos ciclos ovulatórios ao longo da vida da mulher, apresentam maior percentagem de anticorpos anti-MUC1. Relativamente à gravidez, quando esta ocorre em idade jovem, associa-se a um aumento destes anticorpos, sendo que os mesmos têm tendência a diminuir nas mulheres que engravidam pela última vez depois dos 35 anos. Deste modo, conclui-se que uma primeira gravidez em idade jovem diminui o risco de cancro do ovário ao aumentar a probabilidade de haver maior percentagem de anticorpos anti-MUC1. [89]

Embora a MUC1 não seja normalmente expressa no ovário, é expressa em outros órgãos ginecológicos, como o epitélio da vagina, endocolo, endométrio, tubas e ainda nos ductos da glândula mamária. Fatores como cirurgia pélvica, mastite, laqueação tubar e o uso de contraceptivos orais, ao envolverem lesão ou inflamação de tecidos que normalmente expressam a mucina 1, podem causar a sua libertação para a circulação levando à sua apresentação ao sistema imune e ao estabelecimento de uma memória imunológica anti-MUC1, o que a longo prazo diminui o risco de tumores MUC-1 positivos, de que é exemplo o carcinoma do ovário. [83;89] A presença de anticorpos anti-MUC1 previamente ao diagnóstico de cancro do ovário representa uma redução do risco de cancro do ovário nas mulheres até aos 64 anos de idade. [83] Depois desta idade, devido à imunossenescência há uma diminuição dos níveis destes anticorpos em todas as mulheres. [83]

Assim, a resposta imunológica parece desempenhar um papel crucial no risco da mulher desenvolver cancro do ovário, sendo que esta associação poderá desempenhar um papel importante na investigação de estratégias preventivas para os tumores ginecológicos, nomeadamente vacinas que estimulem a imunidade MUC1. [89]

Conclusão

As profundas e constantes alterações culturais, sociais e económicas que as sociedades modernas têm sido alvo levaram, ao longo das décadas, a um progressivo adiamento da maternidade. Deste modo, as consequências deste adiamento constituem um dos muitos desafios que se colocam à medicina e, em particular, à ginecologia.

Muitos têm sido os contributos da medicina no estudo das complicações materno-fetais, sobretudo durante a gravidez e no período neonatal. No entanto, no que diz respeito às consequências ginecológicas a longo prazo para a mulher que engravida depois dos 35 anos há ainda um longo caminho a percorrer, daí a relevância desta temática.

Em Portugal, sobretudo nos últimos 40 anos verificou-se um aumento progressivo da idade da mulher na sua primeira gravidez. A etiologia multifatorial na base deste aumento, faz com que se perspetive que continue a aumentar nos próximos anos.

Relativamente à glândula mamária, o facto de esta ser, ao longo do ciclo reprodutivo da mulher, alvo de constantes remodelações que modulam a sua diferenciação, tem um papel primordial no entendimento da etiopatogenia do cancro da mama.

No que diz respeito à relação entre a gravidez em idade tardia e o risco de cancro da mama, os diversos estudos mostram ser consensual que uma gravidez depois dos 35 anos aumenta o risco futuro da mulher desenvolver uma neoplasia da mama. Em primeiro lugar, esta relação de causalidade pode ser explicada pelo facto de uma gravidez em idade tardia implicar um maior período de tempo sob a exposição de agentes carcinogéneos. Em segundo lugar, quanto maior o intervalo decorrido entre a menarca e a primeira gravidez, mais tarde a mulher completa o processo de diferenciação da sua glândula mamária. Ora, sabendo que a malignidade é inversamente proporcional ao grau de diferenciação da glândula, quanto mais tarde esta acontecer, mais tarde há a formação dos lóbulos tipo 3 e 4, que são constituídos por células-tronco tipo 2, refratárias à carcinogénese, e maior o risco da mulher desenvolver cancro da mama. Em terceiro lugar, uma gravidez tardia significa uma maior exposição hormonal ao longo do ciclo reprodutivo, o que por sua vez também aumenta o risco de cancro da mama. Para além de promoverem a diferenciação da glândula, as hormonas ováricas também interferem com a homeostasia das células-estaminais mamárias, causando o aparecimento de tumores hormonodependentes. Por último, a via JAK-STAT5 parece também ter influência na transformação neoplásica da glândula mamária. Embora ainda não se tenha estabelecido uma relação entre a ativação desta via e a gravidez em idade tardia, sabe-se que fármacos como o Ruxolitinib, o AG490 e o C188-9, por inibirem a via JAK-STAT5 e causarem apoptose e regressão das lesões pré-malignas, poderão atuar como profilaxia nas

mulheres com alto risco para o desenvolvimento de neoplasias da mama, como é o caso das que engravidam depois dos 35 anos de idade.

Em termos da patologia do endométrio, os estudos demonstram alguma controvérsia, no entanto a maioria refere o efeito protetor de uma gravidez em idade tardia no risco da mulher desenvolver cancro do endométrio. Esta proteção poderá ser explicada pelos elevados níveis de progesterona durante a gravidez, que fazem contraposição aos estrogénios e promovem a diferenciação do endométrio. Por outro lado, poderá ser explicada pela remoção mecânica das células pré-malignas durante o trabalho de parto e a involução uterina do período pós-parto. Como as mulheres mais velhas são as mais expostas a agentes carcinogénicos, são as que mais beneficiam da proteção conferida pela gravidez, daí que de forma global uma gravidez em idade tardia proteja contra o risco de cancro do endométrio.

Relativamente ao cancro do colo, os diversos estudos analisados demonstraram convergência de resultados, uma gravidez em idade jovem parece aumentar o risco da mulher vir a desenvolver cancro do colo e, por outro lado uma gravidez em idade tardia parece ser protetora. Isto poderá ser explicado pelo facto de uma gravidez em idade jovem ocorrer numa fase mais imatura das modificações do colo, o que poderá acelerar a progressão das células em metaplasia para displasia e neoplasia. Para além disso, este risco aumentado poderá ser explicado por uma coitarca precoce, dada a grande associação positiva entre a coitarca precoce e a primeira gravidez em idade jovem. Assim, estas mulheres estão expostas mais precocemente a carcinogénicos como o HPV, que são capazes de lesar o colo e induzir a sua transformação maligna.

No que diz respeito à relação entre o carcinoma do ovário e a gravidez em idade tardia, os diversos estudos analisados demonstraram controvérsia. Se, por um lado alguns salientavam o maior risco de cancro do ovário à medida que a mulher engravidava pela primeira vez depois dos 35 anos, outros referiam que as mulheres que engravidavam mais tarde é que estavam mais protegidas, tratando-se do primeiro ou do último filho. Isto pode ser explicado pelo facto de, se ter verificado, que de cada vez que a mulher engravida, graças aos elevados níveis de progesterona em circulação, haverá indução da apoptose e conseqüente eliminação das células pré-malignas existentes no ovário. Assim, e como mulheres mais velhas têm em teoria maior acumulação de lesões potencialmente malignas pela sua maior exposição a carcinogénicos, são estas as que mais beneficiam desta proteção induzida pela gravidez. Daí que uma gravidez em idade tardia se possa associar a uma redução do risco de cancro do ovário, seja ela a primeira ou a última. Por outro lado, os anticorpos anti-MUC1 também parecem estar relacionados com uma diminuição do risco da mulher desenvolver cancro do ovário e, como gravidezes em idades mais jovens se associam a maior percentagem destes

anticorpos, isto explica que alguns estudos associem a gravidez em idade tardia a maior risco de cancro do ovário.

Em conclusão, é importante reforçar que a complexidade desta temática se deve ao facto de a gravidez em idade tardia não ser exclusivamente um problema médico, mas também, um problema estrutural da sociedade que envolve questões económicas, políticas e sociais. Se, por um lado esta complexidade pode dificultar a intervenção médica, por outro evidencia a necessidade de um diálogo interdisciplinar entre várias entidades do domínio científico e não científico. Quanto ao papel da medicina e porque a maioria das causas que justificam o adiamento da maternidade são potencialmente modificáveis, cabe-lhe continuar a identificar as mulheres com risco aumentado de neoplasias da mama, endométrio, colo e ovário, para que se possa, em tempo útil, adotar estratégias de rastreio e prevenção.

É importante não esquecer que, sobretudo tratando-se de doenças neoplásicas, a intervenção médica é, não só o tratamento, mas sobretudo a prevenção.

Agradecimentos

Agradeço à Doutora Maria João Carvalho por toda a disponibilidade, conhecimento e sabedoria que gentilmente partilhou comigo.

Agradeço aos meus pais e ao meu irmão por todo o amor e apoio na luta pelos meus objetivos. Sempre me deram todas as oportunidades e sempre me impulsionaram a seguir os meus sonhos.

Agradeço aos meus amigos, a minha família em Coimbra, que me fizeram apaixonar por esta cidade e viver os melhores 6 anos da minha vida.

Agradeço aos VR pelos muitos anos de apoio e amizade.

Referências bibliográficas

1. Lean SC, Derricott H, Jones RL, Heazell AEP. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186287.
2. Marques B, Palha F, Moreira E, Valente S, Abrantes M, Saldanha J. Ser Mãe Depois dos 35 Anos: Será Diferente? *Acta Med Port*. 2017; 30(9):615–22.
3. Balasch J, Gratacós E. Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. 2011; 29:263–73.
4. Kobayashi S, Sugiura H, Ando Y, Shiraki N, Yanagi T, Yamashita H, et al. Reproductive history and breast cancer risk. *Breast Cancer*. 2012;19(4):302-8.
5. Figueiredo Dias, M. Lições de Ginecologia. 1ª Edição. Imprensa da Universidade de Coimbra. 2020;
6. Merrill RM, Fugal S, Novilla LB, Raphael MC. Cancer risk associated with early and late maternal age at first birth. *Gynecol Oncol*. 2005;96(3):583-593.
7. PORDATA - Base de Dados Portugal Contemporâneo. Idade média da mãe ao nascimento do primeiro filho [Internet]. 2020 [cited 2021 Dez 5]. Available from: <https://www.pordata.pt/>
8. Nazaré, P; Adiar a maternidade: uma questão demográfica e contemporânea. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2019
9. Kessenbrock K, Dijkgraaf GJ, Lawson DA, et al. A role for matrix metalloproteinases in regulating mammary stem cell function via the Wnt signaling pathway. *Cell Stem Cell* 2013;13:300-13.
10. Russo J, Russo IH. Development of the human breast. *Maturitas*. 2004;49(1):2-15.
11. Russo J, Russo IH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994;3(4):353-364.
12. Russo J, Moral R, Balogh GA, Mailo D, Russo IH. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7(3):131-142.
13. Yang X, Wang H, Jiao B. Mammary gland stem cells and their application in breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(6):10675-10691.
14. Tiede B, Kang Y. From milk to malignancy: the role of mammary stem cells in development, pregnancy and breast cancer. *Cell Res*. 2011;21(2):245-257.

15. Zavala VA, Serrano-Gomez SJ, Dutil J, Fejerman L. Genetic Epidemiology of Breast Cancer in Latin America. *Genes (Basel)*. 2019;10(2):153.
16. Łukasiewicz S, Czeczulewski M, Forma A, Baj J, Sitarz R, Stanisławek A. Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4287.
17. American Cancer Society. Key Statistics. [Internet]. 2022 [cited 2022 Jan 26]. Available from: <https://www.cancer.org/>
18. Daly AA, Rolph R, Cutress RI, Copson ER. A Review of Modifiable Risk Factors in Young Women for the Prevention of Breast Cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2021;13:241-257.
19. MacMahon B, Cole P, Lin TM, et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ*. 1970;43(2):209-221.
20. Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF Jr. Reproductive factors in the aetiology of breast cancer. *Br J Cancer*. 1983;47(6):757-762.
21. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer*. 1990;46(4):597-603.
22. Kvåle G. Reproductive factors in breast cancer epidemiology. *Acta Oncol*. 1992;31(2):187-194.
23. Kalache A, Maguire A, Thompson SG. Age at last full-term pregnancy and risk of breast cancer. *Lancet*. 1993;341(8836):33-36.
24. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis?. *Breast Cancer Res Treat*. 2002;72(2):107-115.
25. Lord SJ, Bernstein L, Johnson KA, et al. Breast cancer risk and hormone receptor status in older women by parity, age of first birth, and breastfeeding: a case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(7):1723-1730.
26. Li CI, Littman AJ, White E. Relationship between age maximum height is attained, age at menarche, and age at first full-term birth and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(10):2144-2149.
27. Hajian-Tilaki KO, Kaveh-Ahangar T. Reproductive factors associated with breast cancer risk in northern Iran. *Med Oncol*. 2011;28(2):441-446.

28. Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Hampton JM, et al. Late age at first full term birth is strongly associated with lobular breast cancer. *Cancer*. 2011;117(9):1946-1956.
29. Golubnitschaja O, Debold M, Yeghiazaryan K, et al. Breast cancer epidemic in the early twenty-first century: evaluation of risk factors, cumulative questionnaires and recommendations for preventive measures. *Tumour Biol*. 2016;37(10):12941-12957.
30. Butt S, Borgquist S, Anagnostaki L, Landberg G, Manjer J. Parity and age at first childbirth in relation to the risk of different breast cancer subgroups. *Int J Cancer*. 2009;125(8):1926-1934.
31. Parsa P, Parsa B. Effects of reproductive factors on risk of breast cancer: a literature review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10(4):545-550.
32. Granström C, Sundquist J, Hemminki K. Population attributable risks for breast cancer in Swedish women by morphological type. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;111(3):559-568.
33. Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C, et al. The role of reproductive and menstrual factors in cancer of the breast before and after menopause. *Eur J Cancer*. 1996;32A(2):303-310.
34. Hadjisavvas A, Loizidou MA, Middleton N, et al. An investigation of breast cancer risk factors in Cyprus: a case control study. *BMC Cancer*. 2010;10:447. Published 2010 Aug 23.
35. Ghiasvand R, Bahmanyar S, Zendehdel K, et al. Postmenopausal breast cancer in Iran; risk factors and their population attributable fractions. *BMC Cancer*. 2012;12:414. Published 2012 Sep 19.
36. Ma H, Henderson KD, Sullivan-Halley J, et al. Pregnancy-related factors and the risk of breast carcinoma in situ and invasive breast cancer among postmenopausal women in the California Teachers Study cohort. *Breast Cancer Res*. 2010;12(3):R35.
37. Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, et al. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast*. 2013;22(3):344-350.
38. Haricharan S, Dong J, Hein S, et al. Mechanism and preclinical prevention of increased breast cancer risk caused by pregnancy. *Elife*. 2013;2:e00996.
39. Finlay-Schultz J, Sartorius CA. Steroid hormones, steroid receptors, and breast cancer stem cells. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2015;20(1-2):39-50.
40. Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S, Kvåle G. Clinical stage of breast cancer by parity, age at birth, and time since birth: a progressive effect of pregnancy hormones?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(1):65-69.

41. Dossus L, Benusiglio PR. Lobular breast cancer: incidence and genetic and non-genetic risk factors. *Breast Cancer Res.* 2015;17:37. Published 2015 Mar 13.
42. Albrektsen G, Heuch I, Tretli S, Kvåle G. Is the risk of cancer of the corpus uteri reduced by a recent pregnancy? A prospective study of 765,756 Norwegian women. *Int J Cancer.* 1995;61(4):485-490.
43. Kvåle G, Heuch I, Ursin G. Reproductive factors and risk of cancer of the uterine corpus: a prospective study. *Cancer Res.* 1988;48(21):6217-6221.
44. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer.* 1998;76(6):784-786.
45. Lambe M, Wu J, Weiderpass E, Hsieh CC. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control.* 1999;10(1):43-49.
46. Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, et al. Endometrial cancer and age at last delivery: evidence for an association. *Am J Epidemiol.* 1991;133(6):554-559.
47. Hemminki K, Bermejo JL, Granström C. Endometrial cancer: population attributable risks from reproductive, familial and socioeconomic factors. *Eur J Cancer.* 2005;41(14):2155-2159.
48. Pfeiffer RM, Mitani A, Landgren O, et al. Timing of births and endometrial cancer risk in Swedish women. *Cancer Causes Control.* 2009;20(8):1441-1449.
49. Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2010;127(2):442-451.
50. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer.* 2010;126(1):208-216.
51. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol.* 2012;176(4):269-278.
52. Birmann BM, Barnard ME, Bertrand KA, et al. Nurses' Health Study Contributions on the Epidemiology of Less Common Cancers: Endometrial, Ovarian, Pancreatic, and Hematologic. *Am J Public Health.* 2016;106(9):1608-1615.
53. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer.* 2002;98(6):912-915.

54. Bevier M, Sundquist J, Hemminki K. Does the time interval between first and last birth influence the risk of endometrial and ovarian cancer?. *Eur J Cancer*. 2011;47(4):586-591.
55. Sponholtz TR, Palmer JR, Rosenberg L, Hatch EE, Adams-Campbell LL, Wise LA. Reproductive factors and incidence of endometrial cancer in U.S. black women. *Cancer Causes Control*. 2017;28(6):579-588.
56. Sugawara Y, Sugiyama K, Tomata Y, Kanemura S, Fukao A, Tsuji I. Age at First Birth and the Risk of Endometrial Cancer Incidence: A Pooled Analysis of Two Prospective Cohort Studies among Japanese Women. *J Cancer*. 2018;9(23):4422-4429.
57. Mogren I, Stenlund H, Högberg U. Long-term impact of reproductive factors on the risk of cervical, endometrial, ovarian and breast cancer. *Acta Oncol*. 2001;40(7):849-854.
58. Abila DB, Wasukira SB, Ainembabazi P, Wabinga H. Burden of Risk Factors for Cervical Cancer Among Women Living in East Africa: An Analysis of the Latest Demographic Health Surveys Conducted Between 2014 and 2017. *JCO Glob Oncol*. 2021;7:1116-1128.
59. Kvåle G, Heuch I, Nilssen S. Reproductive factors and risk of cervical cancer by cell type. A prospective study. *Br J Cancer*. 1988;58(6):820-824.
60. Bjørge T, Kravdal O. Reproductive variables and risk of uterine cervical cancer in Norwegian registry data. *Cancer Causes Control*. 1996;7(3):351-357.
61. Hinkula M, Pukkala E, Kyyrönen P, et al. A population-based study on the risk of cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia among grand multiparous women in Finland. *Br J Cancer*. 2004;90(5):1025-1029.
62. Green J, Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National Case-Control Study of Cervical Cancer. *Br J Cancer*. 2003;89(11):2078-2086.
63. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Fasoli M, Cecchetti G. Risk factors for adenocarcinoma of the cervix: a case-control study. *Br J Cancer*. 1988;57(2):201-204.
64. Parazzini F, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Bolis G. Determinants of risk of invasive cervical cancer in young women. *Br J Cancer*. 1998;77(5):838-841.
65. Neale RE, Darlington S, Murphy MF, Silcocks PB, Purdie DM, Talbäck M. The effects of twins, parity and age at first birth on cancer risk in Swedish women. *Twin Res Hum Genet*. 2005;8(2):156-162.
66. de Graaff J, Stolte LA, Janssens J. Marriage and childbearing in relation to cervical cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1977;7(5):307-312.

67. Brock KE, Berry G, Brinton LA, et al. Sexual, reproductive and contraceptive risk factors for carcinoma-in-situ of the uterine cervix in Sydney. *Med J Aust.* 1989;150(3):125-130.
68. Jones CJ, Brinton LA, Hamman RF, et al. Risk factors for in situ cervical cancer: results from a case-control study. *Cancer Res.* 1990;50(12):3657-3662.
69. Cuzick J, Sasieni P, Singer A. Risk factors for invasive cervix cancer in young women. *Eur J Cancer.* 1996;32A(5):836-841.
70. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Cecchetti G, Fedele L. Reproductive factors and the risk of invasive and intraepithelial cervical neoplasia. *Br J Cancer.* 1989;59(5):805-809.
71. Neale RE, Purdie DM, Murphy MF, Mineau GP, Bishop T, Whiteman DC. Twinning and the incidence of breast and gynecological cancers (United States). *Cancer Causes Control.* 2004;15(8):829-835.
72. Adami HO, Hsieh CC, Lambe M, et al. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet.* 1994;344(8932):1250-1254.
73. Yang CY, Kuo HW, Chiu HF. Age at first birth, parity, and risk of death from ovarian cancer in Taiwan: a country of low incidence of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17(1):32-36.
74. Pięta B, Chmaj-Wierzchowska K, Opala T. Past obstetric history and risk of ovarian cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2012;19(3):385-388.
75. Wu AH, Pearce CL, Lee AW, et al. Timing of births and oral contraceptive use influences ovarian cancer risk. *Int J Cancer.* 2017;141(12):2392-2399.
76. Toufakis V, Katuwal S, Pukkala E, Tapanainen JS. Impact of parity on the incidence of ovarian cancer subtypes: a population-based case-control study. *Acta Oncol.* 2021;60(7):850-855.
77. Pike MC, Pearce CL, Peters R, Cozen W, Wan P, Wu AH. Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population-based case-control study [published correction appears in *Fertil Steril.* 2004 Aug;82(2):516]. *Fertil Steril.* 2004;82(1):186-195.
78. Wu Y, Sun W, Xin X, Wang W, Zhang D. Age at last birth and risk of developing epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2019;39(9):BSR20182035. Published 2019 Sep 13.
79. Albrektsen G, Heuch I, Kvåle G. Reproductive factors and incidence of epithelial ovarian cancer: a Norwegian prospective study. *Cancer Causes Control.* 1996;7(4):421-427.

80. Cooper GS, Schildkraut JM, Whittemore AS, Marchbanks PA. Pregnancy recency and risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 1999;10(5):397-402.
81. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer*. 2001;84(5):714-721.
82. Whiteman DC, Siskind V, Purdie DM, Green AC. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(1):42-46.
83. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2012;26(1):1-12.
84. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: results from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol*. 2002;156(4):363-373.
85. Braem MG, Onland-Moret NC, van den Brandt PA, et al. Reproductive and hormonal factors in association with ovarian cancer in the Netherlands cohort study. *Am J Epidemiol*. 2010;172(10):1181-1189.
86. Sköld C, Bjørge T, Ekblom A, et al. Preterm delivery is associated with an increased risk of epithelial ovarian cancer among parous women. *Int J Cancer*. 2018;143(8):1858-1867.
87. Cnattingius S, Eloranta S, Adami HO, et al. Placental weight and risk of invasive epithelial ovarian cancer with an early age of onset. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(9):2344-2349.
88. Chiaffarino F, Parazzini F, Negri E, et al. Time since last birth and the risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2001;81(2):233-236.
89. Terry KL, Titus-Ernstoff L, McKolanis JR, Welch WR, Finn OJ, Cramer DW. Incessant ovulation, mucin 1 immunity, and risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(1):30-35.
90. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1436-1442.
91. Hinkula M, Pukkala E, Kyrrönen P, Kauppila A. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women--a population-based study in Finland. *Gynecol Oncol*. 2006;103(1):207-211.
92. Voigt LF, Harlow BL, Weiss NS. The influence of age at first birth and parity on ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol*. 1986;124(3):490-491.