



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

KEDMA ANNE LIMA GOMES

**ASSOCIAÇÃO DIFERENCIAL DOS FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE
MAMA ENTRE MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA.**

**CAMPINA GRANDE-PB
2019**

KEDMA ANNE LIMA GOMES

**ASSOCIAÇÃO DIFERENCIAL DOS FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE
MAMA ENTRE MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA.**

**Dissertação apresentada à Universidade
Estadual da Paraíba – UEPB, em
cumprimento dos requisitos necessários para a
obtenção do título de Mestre em Saúde
Pública, Área de Concentração Saúde Pública.
Orientador(a): Prof.Dr. Mathias Weller**

**Campina Grande
2019**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

G633a Gomes, Kedma Anne Lima.
Associação diferencial dos fatores de risco para o câncer de mama entre mulheres na pré e pós-menopausa [manuscrito] / Kedma Anne Lima Gomes. - 2019.
91 p. : il. colorido.
Digitado.
Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2019.
"Orientação : Prof. Dr. Mathias Weller, Coordenação do Curso de Ciências Biológicas - CCBSA."
1. Neoplasias da mama. 2. fatores de risco. 3. epidemiologia. I. Título

21. ed. CDD 616.994 49


KEDMA ANNE LIMA GOMES

ASSOCIAÇÃO DIFERENCIAL DOS FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA ENTRE MULHERES NA PRÉ E PÓS-MENOPAUSA.

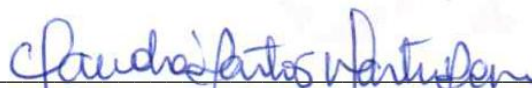
Dissertação apresentada à Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, em cumprimento aos requisitos necessários para a obtenção do Título de Mestre em Saúde Pública.

Aprovada em 04/04/2019

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Mathias Weller (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Cláudia Santos Martiniano Sousa
Universidade Estadual da Paraíba



Prof. Dr. Armando Meyer
Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Dedico o presente trabalho às mulheres que lutam contra o Câncer de Mama e que são fontes de inspiração e resiliência.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, em primeiro lugar, ao Altíssimo. Sem Ele, não conseguiria realizar todos os sonhos que tenho dentro de mim.

Gostaria de agradecer o apoio permanente e incondicional dos meus pais (Rubens e Leda), do meu irmão (Herman Bruno) e do meu noivo (Júnior Alexandrino). Obrigada por acreditarem em mim e por apostarem em todos os meus projetos e caminharem ao meu lado em busca de cada conquista. Com vocês, eu sei que posso ir além!

Acredito que o momento é pertinente para agradecer a todos os professores com os quais me deparei ao longo da vida estudantil. Vocês, pelo bom exemplo, me inspiraram e despertaram a professora que havia em mim.

Àquelas que tornaram a caminhada mais leve: Milena, Lorena, Tácia, Saionara, Radmila, Steffany, Thaynara, Adriana, Sônia, Raissa, Raysla, Isabella, Waleska, Kelle, Alana (Meu G5 e minhas *power rangers* – só a gente entende)...muito obrigada pelo companheirismo, pela partilha de conhecimento e pela amizade.

Aos diretores dos serviços de saúde e a todos os profissionais humanizados que encontrei durante a pesquisa, deixo minha admiração e respeito. Vocês são instrumentos divinos para fortalecer as pacientes em momentos difíceis. Parabênzo, em especial, a equipe de Enfermagem do setor de Quimioterapia do Hospital da FAP, com quem tive maior tempo de convivência e com quem me emocionava constantemente diante de tanto profissionalismo e empatia. Esse é o caminho!

Minha gratidão às mulheres que participaram do estudo e que permanecem firmes, acreditando na vitória sobre o câncer.

Agradeço ao meu orientador, Professor Mathias, por todo suporte, por acreditar na minha capacidade, por compartilhar seu conhecimento e por me ajudar em todas as etapas da realização dessa pesquisa. Muito obrigada pela oportunidade!

Deixo registrada a minha gratidão a todos os professores do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba e aos membros que se fizeram presentes na banca avaliadora. A contribuição de vocês é extremamente importante para o meu crescimento.

À Professora Gabriela Campos, meu agradecimento especial. Você me encorajou e acreditou que eu conseguiria. Minhas primeiras experiências com pesquisa e extensão foram proporcionadas por você. És uma grande referência para mim.

Ademais, agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal (CAPES) pelo apoio durante todo o Mestrado.

*“Que caminho o homem deve escolher?
Aquele que honra aos próprios olhos e que o
torna respeitável aos olhos dos outros”.*

Pirkei Avot – Ética dos pais.

RESUMO

Introdução: O câncer de mama é a neoplasia maligna mais comum e a principal causa de morte relacionada ao câncer em mulheres, com alta incidência no Nordeste do Brasil. Estudos têm sugerido que os fatores de risco para câncer de mama divergem entre mulheres com diferentes *status* menopausal, mas alguns aspectos permanecem obscuros e a distribuição de fatores na população estudada é pouco compreendida. **Objetivos:** Este estudo caso-controle teve como objetivo identificar os fatores que modificam o risco de câncer de mama em uma população do Nordeste do Brasil. **Métodos:** Dados de 291 pacientes com câncer de mama invasivo e 291 controles saudáveis foram obtidos a partir de registros médicos e entrevistas pessoais. *Odds ratio* e intervalos de confiança foram determinados usando análise univariada e de regressão múltipla. **Resultados:** O uso de contraceptivo oral aumentou o risco de câncer de mama entre mulheres pré e pós-menopausa 3,610 (IC 95%: 1,77-7,38; p = 0,000) e 3,086 (IC95%: 1,85-5,79; p = 0,000) vezes respectivamente. O risco de câncer de mama entre mulheres pré e pós-menopausa que consumiam álcool regularmente foi de 2,207 (IC95%: 0,95-5,12; p = 0,062) e 4,18 (IC95%: 2,04-8,55; p = 0,000) vezes maior do que em mulheres que não consomem álcool. A história familiar aumentou o risco de câncer de mama entre mulheres pré e pós-menopausa 4.238 (IC95%: 2,02-8,88; p = 0,000) e 3,538 (IC95%: 2,16-5,79; p = 0,000) vezes. Mulheres obesas e com excesso de peso na pós-menopausa tiveram risco aumentado 2,197 (1,17-4,12) e 1,302 (0,74-2,30) vezes, em comparação com mulheres com peso normal (p = 0,044). A relação cintura-quadril >0,8 aumentou o risco de câncer de mama entre mulheres na pré-menopausa 2,026 (0,94-4,38; p = 0,067) vezes na análise univariada. As mulheres nulíparas na pós-menopausa tiveram 2,652 (IC 95%: 1,26-5,60; p = 0,010) vezes risco aumentado. A análise univariada da nuliparidade entre as mulheres pré-menopausadas indicou 2,59 (OR = 0,386; 95% CI: 0,15-0,98; p = 0,038) vezes menor risco. **Conclusões:** O uso de contraceptivos orais, a história familiar e o consumo de álcool aumentaram o risco de câncer de mama entre mulheres pré e pós-menopausa. O alto índice de massa corpórea aumentou o risco apenas entre as mulheres pós-menopausadas, enquanto a alta relação cintura-quadril não ajustada aumentou o risco de mulheres na pré-menopausa. As mulheres nulíparas pré-menopausadas tenderam a ter um risco diminuído, enquanto as mulheres nulíparas pós-menopausadas tenderam a ter um risco aumentado de câncer de mama.

Palavras-chave: neoplasias da mama, fatores de risco, epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common malignant neoplasm and the leading cause of cancer-related death in women, with a high incidence in the Northeast of Brazil. Studies have suggested that risk factors for breast cancer differ among women with different menopausal status, but some aspects remain unclear and the distribution of factors in the population studied is poorly understood. **Methods:** Data of 291 patients with invasive breast cancer and 291 healthy controls were obtained from medical records and personal interviews. Odds ratio and confidence intervals were determined using univariate and multiple regression analysis. **Results:** Oral contraceptive use increased the risk of breast cancer among pre- and post-menopause women 3.610 (95% CI: 1.77-7.38; $p= 0.000$) and 3.086 (95%CI: 1.85-5.79; $p= 0.000$) times. Risk of breast cancer among pre- and post-menopause women who regularly consumed alcohol was 2.207 (95%CI: 0.95-5.12; $p= 0.062$) and 4.18 (95%CI: 2.04-8.55; $p= 0.000$) times increased compared to women who did not consume alcohol. Family history increased the risk of breast cancer among pre- and post-menopause women 4.238 (95%CI: 2.02-8.88; $p= 0.000$) and 3.538 (95%CI: 2.16-5.79; $p= 0.000$) times. Obese and overweight post-menopause women had 2.197 (1.17-4.12) and 1.302 (0.74-2.30) times increased risk, compared to women with normal weight ($p= 0.044$). Waist-to-hip ratio > 0.8 increased the risk of breast cancer among pre- menopause women 2.026 (0.94-4.38; $p= 0.067$) times in the univariate analysis. Nulliparous post-menopause women had 2.652 (95%CI: 1.26-5.60; $p= 0.010$) times increased risk. Univariate analysis of nulliparity among pre-menopause women indicated 2.59 (OR= 0.386; 95%CI: 0.15-0.98; $p= 0.038$) times decreased risk. **Conclusions:** Oral contraceptive use, family history and alcohol consumption increased the risk of breast cancer among pre and post-menopause women. High body mass index increased the risk only among post-menopause women, whereas unadjusted high waist-to-hip ratio increased the risk of pre- menopause women. Nulliparous pre-menopause women tended to have decreased risk, whereas nulliparous post-menopause women tended to have increased risk of breast cancer.

Keywords: *breast neoplasms, risk factors, epidemiology.*

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Estimativas para o ano de 2018 das taxas brutas e ajustadas a de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária.....	17
Quadro 2 - Classificação clínica do Câncer de Mama pelo Sistema TNM.....	26
Quadro 3 - Estadiamento do Câncer de Mama em função das diversas combinações possíveis pelo Sistema TNM.....	26
Quadro 4 – Estudos que encontraram associação entre CM em mulheres na pós-menopausa.....	28
Quadro 5 – Classificação molecular por imunistoquímica dos tumores da mama.....	32
Quadro 6 - Procedimentos para medidas antropométricas.....	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma.....	16
Figura 2 – Opções de terapia adjuvante de acordo com os subtipos intrínsecos.....	32
Figura 3 - Delineamento de um estudo do tipo Caso-controle.....	34

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AICR: *American Institute for Cancer Research*

ANPPS: Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde

BRCA1: *BReast CAncer type 1*

BRCA2: *BReast CAncer type 2*

CC: Circunferência da Cintura

CM: Câncer de Mama

CNS: Conselho Nacional de Saúde

CQ: Circunferência do Quadril

CO: Contraceptivos Orais

DNA: *Deoxyribonucleic Acid*

ER: Receptor de Estrógeno

ER+: Presença de Receptor de Estrógeno

ER-: Ausência de Receptor de Estrógeno

FAP: Fundação Assistencial da Paraíba

HER-2: Fator de Crescimento Epidérmico Humano Receptor 2

HER2+: Presença de Fator de Crescimento Epidérmico Humano Receptor 2

HER2-: Ausência de Fator de Crescimento Epidérmico Humano Receptor 2

IMC: Índice de Massa Corporal

INCA: Instituto Nacional do Câncer

IPAQ: *International Physical Activity Questionnaire*

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: *Odds Ratio*

RCQ: Razão Cintura-Quadril

RR: Risco Relativo

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TN: Triplo-Negativo

TRH: Terapia de Reposição Hormonal

WCRF: *World Cancer Research Fund*

WHO: *World Health Organization*

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	12
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA	14
2.2 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA	17
2.2.1 Idade.....	17
2.2.2 Fatores genéticos e história familiar	18
2.2.3 Fatores Reprodutivos.....	18
2.2.4 Fatores Antropométricos	20
2.2.5 Fatores do Estilo de Vida.....	22
2.3 FATORES DE PROTEÇÃO PARA O CÂNCER DE MAMA	23
2.4 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO E IMUNOISTOQUÍMICO	24
2.5 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA E ALGUMAS ASSOCIAÇÕES COM O <i>STATUS</i> MENOPÁUSICO.....	26
2.6 CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CÂNCER DE MAMA, PROGNÓSTICO E OPORTUNIDADES TERAPÊUTICAS.....	30
3 OBJETIVOS	33
3.1 OBJETIVO GERAL	33
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	33
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	34
4.1 TIPO DE PESQUISA.....	34
4.2 LOCAL, POPULAÇÃO E AMOSTRA	34
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	35
4.4 TÉCNICAS E MÉTODOS DE COLETA	35
4.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	39
4.6 ASPECTOS ÉTICOS	39
APÊNDICES	78
ANEXOS.....	84

1 APRESENTAÇÃO

O câncer de mama (CM) continua sendo um grande problema de saúde pública, tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento, sendo a segunda principal causa de morte por câncer em mulheres em todo o mundo (ALRASHIDI *et al*, 2016; FERLAY *et al*, 2014).

Além da história familiar, fatores reprodutivos e do estilo de vida modificam o risco de CM. O conhecimento acerca desses fatores, especialmente daqueles passíveis de modificação, é de extrema importância para a prevenção da doença. Tamimi *et al* (2016) afirmam que cerca de um terço de todos os casos de câncer de mama na pós-menopausa nos Estados Unidos decorrem de fatores de risco modificáveis, os quais estão relacionados ao estilo de vida e podem ser evitados. No Nordeste do Brasil há poucos estudos do tipo caso-controle com o objetivo de identificar fatores de risco nas populações locais.

Enquanto o rastreamento mamográfico não organizado é recomendado anualmente durante o Outubro Rosa, poucas informações sobre fatores de risco do CM são difundidas para as mulheres. Fatores de risco bem estabelecidos e que não são modificáveis, como nuliparidade ou menarca precoce, podem fortalecer a participação em programas de detecção precoce. Concomitantemente, a conscientização sobre fatores de risco modificáveis e sobre fatores protetivos poderia influenciar a diminuição da incidência do CM.

Em 2015, o grupo “Epidemiologia e Genética de Câncer”, vinculado ao Mestrado em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), publicou um dos mais recentes estudos caso-controle sobre fatores de risco no Nordeste Brasileiro. Este estudo foi baseado em dados de 80 pacientes e indicou que menarca precoce (≤ 12 anos), período reprodutivo superior a dez anos e baixa paridade comportaram-se como fatores que aumentaram substancialmente o risco de desenvolver a doença (ALMEIDA *et al*, 2015). Posteriormente, uma revisão integrativa realizada por Jerônimo, Freitas e Weller (2017) elencou o sobrepeso, a obesidade, a história familiar e a curta duração da amamentação como fatores que aumentaram o risco de CM em populações da América-Latina.

É bem estabelecido que os fatores endócrinos desempenham um papel significativo na ocorrência da patologia e sabe-se que a menopausa altera o ambiente hormonal das mulheres, de modo que aquelas que encontram-se na pré-menopausa podem não apresentar os mesmos fatores de risco que as pós-menopausadas (BUTT *et al*, 2012).

Diante do exposto, o grupo de pesquisa “Epidemiologia e Genética do Câncer” espera apoiar estratégias de prevenção a partir do conhecimento sobre fatores de risco, especialmente os modificáveis, contribuindo com a promoção de saúde – uma vez que esta é um direito fundamental, devidamente previsto no artigo 196 da Constituição Federal de 1988. Levando em consideração a incidência da doença, a mortalidade, a possibilidade de modificar comportamentos nocivos e o fato de que a menopausa é um evento do curso da vida da mulher, pesquisas nesta área tem sua relevância justificada. Ademais, a temática do presente trabalho consta na Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (ANPPS) e está inserida no Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das Doenças Crônicas Não Transmissíveis.

O presente estudo caso-controle surgiu como continuidade de pesquisas realizadas anteriormente num grupo maior de pacientes. O estudo foi baseado nos dados de 291 casos de CM e 291 controles. Os dados das pacientes foram obtidos nos dois centros de referência para o tratamento de câncer de mama: o Hospital Napoleão Laureano (HNL), em João Pessoa, e o Hospital da FAP, em Campina Grande. Vários potenciais fatores modificáveis e não modificáveis foram identificados na análise dos dados. A mesma indicou que alguns deles modificaram o risco de CM em mulheres nos grupos pré e pós-menopausa igualmente. Outros fatores, em contraste, modificaram o risco em apenas um dos referidos grupos. Adicionalmente, observamos um fator que aumentou o risco de CM em mulheres na pós-menopausa, mas reduziu o risco em mulheres pré-menopausadas. A interpretação dos resultados requereu uma profunda análise da literatura científica sobre fatores de risco de CM.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

O câncer é uma doença multifatorial, provocada por uma combinação de componentes genéticos causais e predisponentes que, em determinado momento e em condições favoráveis, podem interagir, ocasionando o crescimento desordenado de células e a consequente formação do tumor (BITTAR *et al*, 2010; CAPILLA, 2007; SILVA, 2014).

A neoplasia maligna tornou-se, na última década, a segunda causa principal de óbito e de perda de anos de vida saudável no mundo - o que a deixa atrás, somente, das doenças cardiovasculares (FITZMAURICE *et al*, 2015). Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), espera-se que até o ano de 2030 ocorram 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de óbitos e 75 milhões de pessoas convivendo com a patologia (WHO, 2016). Dentre os tipos de câncer, o carcinoma mamário destaca-se no sexo feminino como o de maior incidência, elevada taxa de morbidade e mortalidade, resultando em grandes custos relacionados ao tratamento (SIEGEL *et al*, 2011; FERLAY *et al*, 2013).

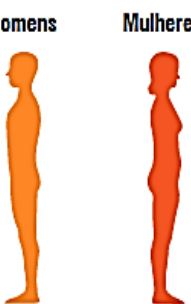
Tal como acontece em regiões mais desenvolvidas, naquelas com menores indicadores socioeconômicos, o câncer de mama (CM) feminino é o tipo de neoplasia maligna mais frequente, porém, há diferenças no número de casos entre estas localidades (FERLAY *et al*, 2014). Torre *et al* (2015) explicam que as taxas de incidência do CM são geralmente altas na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e Europa do Norte e Ocidental; intermediárias na Europa Central e Oriental, América Latina e Caribe e baixas na maior parte da África e Ásia – expondo uma variação que reflete diferenças na disponibilidade de meios para a detecção precoce, bem como a distribuição dos fatores de risco.

A cada ano, a Sociedade Americana de Câncer estima os números de novos casos e óbitos que ocorrerão nos Estados Unidos e compila os mais recentes dados sobre incidência, mortalidade e sobrevivência, de modo que, para 2018, os pesquisadores já colocam o CM em primeiro lugar no *ranking* de incidência e como a segunda principal causa de morte em mulheres estadunidenses em comparação com outros locais de instalação da doença (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2018).

No Brasil, o câncer de mama é a causa de óbito mais comum entre mulheres com 40 e 69 anos, apresentando uma estimativa de 50.000 novos casos por ano (GOMES *et al*, 2011).

No documento da “Estimativa 2018”, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) mostra que são estimados 59.700 casos novos de neoplasia maligna da mama para cada ano do biênio 2018-2019 no país, com um risco calculado em torno de 56,33 casos a cada 100 mil mulheres (Figura 1) (INCA, 2018).

Figura 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2018 por sexo, exceto pele não melanoma*.

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	68.220	31,7%		Homens Mulheres	Mama Feminina	59.700	29,5%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%			Cólon e Reto	18.980	9,4%
Cólon e Reto	17.380	8,1%			Colo do Útero	16.370	8,1%
Estômago	13.540	6,3%			Traqueia, Brônquio e Pulmão	12.530	6,2%
Cavidade Oral	11.200	5,2%			Glândula Tireoide	8.040	4,0%
Esôfago	8.240	3,8%			Estômago	7.750	3,8%
Bexiga	6.690	3,1%			Corpo do Útero	6.600	3,3%
Larínge	6.390	3,0%			Ovário	6.150	3,0%
Leucemias	5.940	2,8%			Sistema Nervoso Central	5.510	2,7%
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%			Leucemias	4.860	2,4%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2018.

No que diz respeito às regiões brasileiras, apresenta-se como o tipo de neoplasia maligna mais frequente nas mulheres provenientes do Sul (73,07/100 mil), Sudeste (69,50/100 mil), Centro-Oeste (51,96/100 mil) e Nordeste (40,36/100 mil) respectivamente, ficando em segundo lugar na região Norte - onde o câncer de ovário lidera o *ranking* (19,21/100 mil) (INCA, 2018).

Dentro da região nordestina, o estado de Pernambuco ocupa o primeiro lugar de incidência de CM, apresentando uma taxa estimada de 44,03 casos novos para cada 100.000 mulheres, contrastando com o Maranhão, que é o estado de menor incidência (9,54 para 100.000 mulheres) (SANTOS *et al*, 2014). Ainda sobre este aspecto, o mesmo autor discorre acerca da Paraíba, que ocupa o sexto lugar na classificação com aproximadamente 18,97 casos incidentes para cada 100 mil mulheres.

No estado paraibano, as taxas de mortalidade por carcinoma mamário, ajustadas por idade, passaram de 2,8 para 10,0 óbitos por 100.000 mulheres em 1990 e 2009, respectivamente – o que conferiu uma variação percentual relativa em torno de 257% ao longo de 20 anos (QUEIROGA *et al*, 2015). Sendo assim, esta unidade federativa destaca-se por sua tendência ao aumento da mortalidade em 9,1% a cada ano, além disso, apresenta taxa de variação igual a 121,19% para projeções até o ano de 2030 (BARBOSA *et al*, 2015).

De acordo com uma pesquisa realizada a partir de dados da Secretaria Estadual de Saúde da Paraíba sobre o período compreendido entre os anos de 2006 e 2011, a faixa etária entre 40 e 49 anos é a segunda com maior índice de mortalidade, e mostra números muito próximos à de 50 a 59 anos – a qual ocupa a primeira colocação em relação aos óbitos (SANTOS; BARBOSA, 2017). Por outro lado, informações dentro deste mesmo período apontam um menor número de óbitos entre mulheres de faixa etária de 20-29 anos e de 30-39 anos, 1% e 6% dos casos, respectivamente (LIMA, 2011).

Para o ano de 2018, o INCA (2018) expõe que são esperados 880 casos incidentes de neoplasia maligna da mama na Paraíba (Quadro 1).

Quadro 1 - Estimativas para o ano de 2018 das taxas brutas e ajustadas a de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária*.

Estados	Próstata	Mama Feminina	Cólon e Reto	Traqueia, Brônquio e Pulmão	Estômago	Colo do Útero	Cavidade Oral
Acre	140	80	40	70	70	90	20
Amapá	90	60	30	50	80	110	20
Amazonas	580	420	280	370	460	840	110
Pará	1.060	740	500	510	740	860	220
Rondônia	340	200	130	180	140	130	60
Roraima	70	50	20	30	40	40	20
Tocantins	420	180	110	130	100	230	50
Alagoas	630	560	180	230	160	320	140
Bahia	4.280	2.870	1.370	1.100	1.170	1.230	760
Ceará	2.730	2.200	940	1.140	1.320	990	480
Maranhão	1.220	720	330	410	420	1.090	130
Paraíba	1.170	880	320	370	470	370	240
Pernambuco	3.050	2.680	1.060	1.080	930	1.030	560
Piauí	950	600	280	300	210	430	130
Rio Grande do Norte	1.090	800	370	390	410	320	230
Sergipe	700	550	210	210	160	250	140
Distrito Federal	850	1.020	670	390	300	290	180
Goiás	2.210	1.670	1.150	1.020	570	580	450
Mato Grosso	1.080	680	400	420	270	340	190
Mato Grosso do Sul	1.190	830	600	470	320	280	210
Espírito Santo	1.510	1.130	730	580	460	250	410
Minas Gerais	6.730	5.360	3.160	2.570	2.170	890	1.440
Rio de Janeiro	6.950	8.050	4.690	3.140	1.660	1.340	1.700
São Paulo	14.890	16.340	12.060	7.650	4.790	1.940	3.990
Paraná	5.480	3.730	2.350	2.370	1.590	820	1.130
Rio Grande do Sul	6.210	5.110	3.180	4.360	1.350	840	1.100
Santa Catarina	2.600	2.190	1.200	1.730	930	470	590
Brasil	68.220	59.700	36.360	31.270	21.290	16.370	14.700

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Fonte: INCA, 2018.

2.2 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é uma doença de caráter multifatorial e seus fatores de risco são classificados em fatores de risco não modificáveis: idade, sexo, fatores genéticos, história familiar de câncer de mama, fatores menstruais e reprodutivos, história de câncer de mama anterior e doença proliferativa de mama e em modificáveis, a saber: exposição à radiação, terapia de reposição hormonal, álcool, tabagismo e dieta rica em gordura (NINDREA; ARYANDONO; LAZUARDI, 2017).

Segundo Harahap *et al* (2017), a ocorrência de câncer de mama em pacientes do Sudeste Asiático tem seus próprios fatores de risco, uma vez que o tabagismo, o consumo de álcool, a obesidade, a nuliparidade, a menarca precoce e o consumo de drogas hormonais são circunstâncias raras no referido lugar, divergindo daqueles fatores encontrados em pacientes com câncer de mama nos países ocidentais. Nas sociedades ocidentais multifacetadas, a baixa taxa de natalidade, a idade mais avançada no primeiro parto e a obesidade são condições bem estabelecidas e relacionadas ao desenvolvimento do carcinoma mamário (PORTER, 2008). O ideal de um pequeno núcleo familiar e a idade mais avançada na primeira gestação levam a uma situação na qual a contracepção contínua é necessária por anos (HEIKKINEN, 2017).

2.2.1 Idade

A idade é evidenciada em muitos estudos sobre câncer, pois o envelhecimento reflete um acúmulo de danos e mutações genéticas ao longo do tempo, ocasionando interrupções no sistema de reparação do DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) e modificações no processo de crescimento celular (HANAHAN; WHEINBERG, 2011; VIJG; SUH, 2013). Alterações epigenéticas como a metilação do DNA no processo complexo de envelhecimento também constituem uma área emergente de pesquisa (BROOKS-WILSON, 2013). Para Howlader *et al* (2012), o risco de receber um diagnóstico de diferentes tipos de câncer varia ao longo da vida de uma pessoa, levando em consideração que o risco cumulativo para todos os cânceres combinados aumenta com a idade, até 70 anos e, em seguida, diminui ligeiramente.

Dentro da população total dos Estados Unidos, o risco de ser diagnosticado com câncer é de 41% no decorrer da vida, porém, uma proporção substancial de adultos mais velhos atingirá o final de sua vida útil sem câncer clinicamente detectado (WHITE *et al*, 2015). Após 90 anos de idade, o câncer é incomum como causa de doença ou morte (PAVLIDIS; STANTA; AUDISIO, 2012).

Um estudo realizado por Sibio e colaboradores (2016) sobre taxas de incidência e mortalidade por CM em países da América Central e da América do Sul entres os anos de 2003 e 2006 mostrou que, em geral, as taxas de incidência por idade foram relativamente baixas antes dos 40 anos e aumentaram acentuadamente na faixa etária de 40 a 50 anos, atingindo o ápice após a idade de 65 anos, excetuando-se El Salvador e o México.

2.2.2 Fatores genéticos e história familiar

Shulman (2013) explica que apenas 5% a 6% dos cânceres de mama são considerados hereditários. Apesar destes serem responsáveis por uma pequena parcela de todos os casos de neoplasia maligna da mama, os membros das famílias acometidas podem apresentar um risco aumentado de 40 a 80% para desenvolver este tipo de câncer – o que acontece, por exemplo, com indivíduos portadores de mutações nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* (*BR*east *C*ancer *t*ype *1* and *2*) (FACKENTAL; OLOPADE, 2007). Os genes citados são classificados como supressores de tumor e desempenham uma função primordial no controle do ciclo celular e no reparo de danos à molécula de DNA (TENG et al, 2008).

A primeira publicação acerca da prevalência da mutação dos genes *BRCA1* e *BRCA2* em uma população de mulheres com câncer de mama no Brasil foi realizada por Gomes e colaboradores (2011), na qual foi possível identificar a presença de mutações em 2,3% de 402 mulheres brasileiras com câncer de mama, sendo a mutação de maior frequência a 5382insC no *BRCA1* (que é a mais comumente identificada no mundo, especialmente em judeus *Ashkenazi* e em mulheres de origem eslava).

Ademais, é possível afirmar que em mulheres que possuem história familiar de primeiro grau de CM e moram em local de alta incidência, o risco aumenta em torno de 13,3% para o desenvolvimento da doença em relação àquelas que não possuem essas características (DUGNO *et al*, 2013). No que diz respeito ao Brasil, os autores supracitados defendem que pouco se sabe sobre a prevalência da história familiar para o câncer de mama na população do país, o que dá abertura para pesquisas a fim de responder a questão.

2.2.3 Fatores Reprodutivos

Os eventos reprodutivos representam marcos biológicos significativos na vida de uma mulher e estão associados a profundas alterações fisiológicas e endócrinas, influenciando o risco de desenvolver câncer (MERRITT *et al*, 2015).

É bem estabelecido na literatura que os padrões reprodutivos, incluindo a gravidez tardia, baixa paridade e menor período de amamentação aumentam o risco de câncer de mama (INUMARU, 2012). Estudos anteriores também mostraram que a exposição prolongada ao estrogênio endógeno devido à menarca precoce (<12 anos), à idade tardia no primeiro parto e à menopausa tardia (>55 anos) ou exposição exógena relacionada à terapia de reposição hormonal e ainda o uso de pílulas anticoncepcionais orais foram associadas à neoplasia maligna da mama (KARIM *et al*, 2015; SEDIYAMA, 2011).

Um estudo do tipo caso-controle publicado por Li *et al* (2017) na China investigou 1.256 mulheres diagnosticadas com câncer de mama e 1.416 mulheres saudáveis, mostrando que a idade mais avançada na primeira gestação, menopausa tardia e a ausência da prática de amamentação aumentaram o risco de ocorrência de todos os subtipos moleculares. Os autores ainda afirmaram que a menarca precoce e a nuliparidade elevaram, especialmente, o risco de tumores do tipo Luminal.

Uma pesquisa realizada em três municípios da Noruega com 62.108 mulheres nascidas entre 1886 e 1928 foi publicada no ano de 2011 por Opdhal e pesquisadores, a qual evidenciou que a nuliparidade e o excesso de peso podem exercer um efeito sinérgico no risco de câncer de mama em mulheres idosas (com mais de 70 anos). Mulheres nulíparas podem apresentar maior número de células mamárias com potencial maligno, o que, em associação com alto Índice de Massa Corporal (IMC) e a mediação da insulina, pode promover mecanismos mutagênicos e não mutagênicos para o crescimento celular inadequado (BRITT *et al*, 2007; GUNTER *et al*, 2009; VINEIS *et al*, 2010).

A forte associação entre a doença e mulheres com sobrepeso na pós-menopausa pode ser explicada por um maior período de exposição à obesidade e ao estrogênio, hormônio sexual produzido em maior escala no tecido adiposo nessa fase da vida feminina (OPDHAL *et al*, 2011).

O efeito da amamentação no risco de câncer de mama continua inconclusivo, com indicações de que não há qualquer associação ou que há apenas um discreto efeito protetor contra o câncer (HADJISAVVAS *et al*, 2010). Em uma metanálise elaborada por Zhou e demais pesquisadores (2015) viu-se que o aleitamento materno, particularmente o de duração mais longa, foi inversamente associado ao risco de câncer de mama.

No que diz respeito ao uso de anticoncepcionais orais, as opiniões ainda não são definitivas, mas alguns trabalhos observacionais sugerem que haja um aumento no risco de CM a partir do uso deste método contraceptivo (SCHUNEMANN JÚNIOR; SOUZA; DÓRIA, 2011). Cibula e colaboradores (2010) explicam que esta associação com o CM é

complexa, tendo em vista a ocorrência de fatores de confundimento, como a idade da primeira gestação, quantidade de filhos, aleitamento materno e outros fatores.

Para tentar esclarecer esse ponto, Bethea e colaboradores (2015) incluíram 1.848 mulheres com câncer de mama positivo ao receptor de estrogênio (ER +), 1.043 com câncer de mama ER-negativo (ER-), 494 tumores Triplo-Negativos (TN) e 10.044 controles e verificaram que o uso de contraceptivos orais (CO), particularmente o uso recente e de longa duração, está associado a um risco aumentado de câncer de mama ER+, ER- e TN em mulheres afro-americanas. Na Tailândia, em contrapartida, um estudo conduzido com 70 casos de câncer de mama confirmados histologicamente entre 11.414 mulheres de 30 a 69 anos que foram acompanhadas no período de 1990 a 2001 mostrou que os resultados não apresentaram associação entre o uso de contraceptivos hormonais e o câncer de mama (POOSARI *et al*, 2014).

2.2.4 Fatores Antropométricos

Apesar de parecer uma simples ação de pesar e medir, a Antropometria funciona como uma atitude de vigilância, promovendo um olhar atento para o estado nutricional do indivíduo, pois a prevalência de sobrepeso e obesidade vem aumentando rapidamente no mundo, sendo esta última um importante fator prognóstico negativo para a sobrevivência de mulheres com CM, influenciando a progressão ou recidiva da doença (SILVA *et al*, 2012; NASCIMENTO *et al*, 2016).

O Índice de Massa Corporal e a Razão Cintura-Quadril (RCQ) representam uma maneira racional e eficiente de se presumir o volume e a distribuição de gordura e da musculatura, além de apresentarem baixo custo e caráter avaliativo não invasivo (SANTOS *et al*, 2013). O IMC é calculado a partir da altura e da massa corporal de um indivíduo [IMC = peso (kg) / altura (m²)], sendo um excelente parâmetro diagnóstico para sobrepeso e obesidade e, portanto, amplamente utilizado para avaliação de risco nutricional (CADÓ; MOTA; FARIAS, 2013).

As dimensões do corpo adulto, medidas pelo IMC, têm sido o assunto de muitos estudos e a associação com o risco de câncer de mama vem apresentando efeitos opostos em mulheres na pré e pós-menopausa (AMADOU *et al*, 2014). Uma revisão sistemática realizada por Inumaru, Silveira e Naves (2011) apontou que o risco aumentado de neoplasia maligna da mama na pós-menopausa pode ser explicada pelo incremento de estrogênio circulante, que eleva sua síntese em tecidos adiposos nessa fase, além da combinação com

fatores pró-inflamatórios (Fator de Necrose Tumoral - TNF), interleucina e proteína C reativa, produzidos pelos adipócitos – o que leva à progressão do ciclo celular e à inibição de apoptose, aumentando o risco de desenvolvimento do câncer.

Segundo o *American Institute for Cancer Research (AICR)*, não existe um mecanismo bem esclarecido que explique a gordura corporal como fator protetivo antes da menopausa, mas acredita-se que o excesso de peso poderia resultar em ciclos anovulatórios mais frequentes, reduzindo a exposição à progesterona endógena (WCRF, 2007). Outras três hipóteses ainda são cogitadas por estudos mais antigos, a fim de elucidar a questão: a primeira delas defende que o estradiol é depurado no fígado mais rapidamente em mulheres jovens e com excesso de peso; a segunda diz que mulheres magras podem estar mais expostas biologicamente aos agentes carcinogênicos, enquanto a última explicação versa sobre um possível “sequestro” de toxinas pelo tecido adiposo, o qual é abundante em mulheres com sobrepeso (PALMER, 2007; WOLF, 1999).

Outra medida utilizada para medir dimensões corporais é a Circunferência da Cintura (CC), realizada no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca ântero-superior, possuindo alta associação com o risco de patologias cardiovasculares, sendo considerados normais os valores inferiores a 94 centímetros para homens e 80 centímetros para mulheres (ARAÚJO, 2015).

Em relação à Circunferência do Quadril (CQ), esta é considerada a maior medida ao redor dos trocânteres e, ao relacionar-se com a CC, resulta na RCQ, a qual é fortemente associada à gordura visceral – com valores de normalidade $\leq 0,95$ para homens e $\leq 0,80$ para mulheres, sendo possível diferenciar a obesidade ginóide da andróide (ARAÚJO, 2015; CADÓ; MOTA; FARIAS, 2014; QUEIROZ *et al*, 2018; SANTOS *et al*, 2013).

De acordo com Amadou *et al* (2014), valores altos da RCQ também tem sido associados a um aumento do risco em mulheres pré e pós-menopausa, sendo as anormalidades metabólicas e hormonais mais pronunciadas em pessoas com obesidade andróide. Para Pacholczak, Klimek-Piotrowska e Piotr Kuzmiersz (2016), o tipo de silhueta e a quantidade de tecido adiposo estão correlacionados com o desequilíbrio hormonal, o qual desempenha um papel substancial na carcinogênese da mama.

Apesar das evidências relativamente fortes e consistentes de que a obesidade pode aumentar o risco de carcinoma mamário pós-menopausa, muitos questionamentos persistem, incluindo se a obesidade está associada com as características do tipo de CM instalado, tais como: *status* do receptor hormonal do tumor e o estágio tumoral ao diagnóstico, ou ainda se o uso de Terapia de Reposição Hormonal (TRH) pós-menopausa modifica a associação de

câncer de mama relacionado à obesidade, uma vez que tanto a obesidade como a TRH alteram o perfil hormonal de uma mulher (NEUHOUSER *et al*, 2015).

2.2.5 Fatores do Estilo de Vida

Mesmo diante da dificuldade para definir o que seria ingestão de álcool leve, moderada e pesada, estudos encontraram uma associação consistente e moderada entre maior consumo de álcool e aumento do risco de câncer de mama (McDONALD; GOYAL; TERRY, 2013). O relatório de pesquisa do *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* mostrou 6% de risco aumentado por cada 10g de etanol consumido por dia (WCRF). Estudos sugerem que o álcool influencia os estrogênios circulantes e pode aumentar o risco de CM através de uma via hormonal esteroide, ou através de outras vias, incluindo aumento da suscetibilidade ao dano do DNA através de espécies reativas de oxigênio e acetaldeído (HIRKO *et al*, 2016).

O tabagismo também apresenta numerosos efeitos sistêmicos bem documentados e sabe-se que o tecido mamário é capaz de absorver muitos dos carcinógenos do tabaco, rotineiramente encontrados na circulação de fumantes, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, aminas aromáticas e N-nitrosaminas (CATSBURG; MILLER; ROHAN, 2015).

O primeiro estudo realizado na tentativa de encontrar uma relação estatisticamente significativa entre dose-dependente de tabagismo durante a vida e recorrência de carcinoma mamário foi publicado em 2013 pela Universidade de Oxford por Pierce e colegas. A pesquisa, envolvendo 9.975 mulheres com idade entre 25 e 83 anos no momento do diagnóstico, limitou o aumento do risco a fumantes com sobrepeso, mulheres definidas como ex-fumantes, mulheres com mais de 20 anos de exposição e fumantes atuais (que, neste estudo, apresentaram média de 39 anos de exposição).

Segundo Dossus *et al* (2013), o risco de desenvolver CM por exposição ao fumo pode aumentar em mulheres com altos níveis de estrogênio e que fumantes passivas, especialmente aquelas que ainda não entraram na menopausa, apresentam um maior potencial para adquirir a doença.

De acordo com estudos recentes, a progressão do câncer está relacionada, também, com fatores metabólicos; e o excesso de peso, portanto, aumenta significativamente o risco de câncer, mais especificamente do subtipo molecular de pior prognóstico: o triplo-negativo (TN) (CHOI *et al*, 2016). Para La Vecchia *et al* (2011), ao tomarmos como parâmetro as mulheres de peso normal (ou seja, mulheres com IMC de 18,5-25 kg / m²), o risco relativo

(RR) para CM pós-menopausa é em torno de 1,5 para aquelas com excesso de peso (IMC > 25 kg / m²) e >2 para mulheres obesas (IMC > 30 kg / m²).

Cadmus-Bertram *et al* (2013) complementam que baixos níveis de atividade física estão igualmente associados a um alto risco de câncer de mama. O exposto corrobora com o estudo de metanálise desenvolvido por Shen *et al* (2014), o qual expôs que o risco de desenvolver a referida doença em pessoas com comportamento sedentário é 1,17 vez maior do que o risco daquelas pessoas que não apresentam inatividade física, dentro de um intervalo de confiança de 95% (1,03-1,33).

O sedentarismo não é apenas sinônimo de ausência de exercícios físicos, mas refere-se ao tempo prolongado na posição sentada ou deitada e à falta de movimentação de todo o corpo durante atividades como assistir televisão, trabalhar em escritório e conduzir veículos (ZHOU; ZHAO; PENG, 2015). Nesse sentido, vários estudos já foram desenvolvidos para reforçar e comprovar a influência deste fator de risco no contexto do CM, a exemplo de Schmid e Leitzmann (2014), que estudaram e confirmaram a relação entre o tempo gasto em frente à televisão e a ocorrência de vários tipos de câncer.

2.3 FATORES DE PROTEÇÃO PARA O CÂNCER DE MAMA

Em termos de prevenção, tem sido estimado que 40% dos cânceres podem ser prevenidos por redução de fatores de risco e por prevenção primária (CROVETTO; UAUY, 2013). De acordo com a *Organización Panamericana de la Salud*, para evitar e controlar a ocorrência do CM é preciso pensar na supressão dos riscos e no fortalecimento dos fatores protetivos (PAHO, 2014).

Segundo o *American Institute for Cancer Research*, a lactação exerce um papel protetor convincente para o carcinoma mamário, porém, ainda não há um consenso no que tange ao tempo de amamentação necessário para conferir esta proteção (WCRF, 2007). Na Nigéria, um estudo de caso-controle evidenciou uma redução de 7% no risco de desenvolver este tipo de câncer a cada aumento de 12 meses no tempo de amamentação [odds ratio (OR)= 0,93; intervalo de 95% de confiança (IC95%): 0,87-1,0] (HUO et al, 2008). Stuebe e colegas (2009), por sua vez, não obtiveram resultados significativos em relação à associação entre lactação e o tempo de duração da mesma em um estudo de coorte norte-americano.

Embora esteja bem estabelecido que a atividade física confere um menor risco de desenvolver o CM, poucos estudos examinaram questões específicas, como a quantidade, a intensidade e a duração da atividade física necessária (LEE, 2003). Algumas das pesquisas

que enfatizaram os detalhes citados expuseram que a prática de atividade física moderada é capaz de reduzir o risco em 15%, enquanto a atividade física intensa apresenta uma redução em torno de 18% (LYNCH *et al*, 2011). Bernstein (2008) afirma que para que esses benefícios sejam efetivos, é necessário praticar exercícios de 30 até 60 minutos por dia, variando a intensidade entre moderada e alta.

Sobre o papel da dieta na redução do risco de câncer de mama, efeitos benéficos foram encontrados em frutas e vegetais, vitaminas e minerais, carnes e produtos lácteos, os quais reduzem os níveis de estradiol e estrogênio (GUERRERO *et al*, 2017). Inumaru, Silveira e Naves (2011) ainda citam a gordura corporal na pré-menopausa como um fator protetivo contra a patologia.

2.4 DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO E IMUNOISTOQUÍMICO

Os tumores malignos da mama são classificados de acordo com as características de suas células e a partir da relação com os tecidos ao seu redor, sendo o termo “*in situ*” utilizado para tumores que não invadem outras estruturas, “ductal” para aqueles que se originam em ductos e “lobular” para aqueles provenientes de lóbulos mamários (LISBOA, 2009). Segundo o mesmo autor, caso a barreira celular seja rompida, deve-se acrescentar a denominação “invasor”.

De acordo com o consenso publicado pelo Ministério da Saúde em 2004, a análise histopatológica deve contemplar diversos elementos que, ao serem somados, sejam capazes de fundamentar a tomada de decisão clínica, tais como:

- Características da neoplasia: tamanho do tumor (para verificar o estadiamento); tipo histológico; grau histológico (a fim de verificar o percentual de diferenciação tubular, pleomorfismo nuclear e índice mitótico) e invasão vascular peritumoral em vasos sanguíneos ou linfáticos.
- Estado linfonodal.
- Avaliação das margens cirúrgicas de ressecção.
- Marcadores prognósticos avaliados via imuno-histoquímica (BRASIL, 2004).

O sistema de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), conhecido como Sistema TNM de Classificação dos Tumores Malignos (Quadro 2), o qual avalia a extensão anatômica da doença, observando as características do tumor primário (T), dos linfonodos das cadeias de drenagem linfática do órgão em que o

tumor se encontra (N) e a presença ou ausência de metástase à distância (M) – o que confere graduações, geralmente de T0 a T4; N0 a N3; e de M0 a M1 (INCA, 2011).

Quadro 2 – Classificação clínica do Câncer de Mama pelo Sistema TNM.

T – Tumor
Tx - O tumor principal não pode ser avaliado.
T0 – Nenhum sinal de tumor foi detectado.
Tis - Carcinoma <i>in situ</i> .
T1 - O tumor tem até 2 cm em sua maior dimensão.
T2 - O tumor tem entre 2 e 5 cm na sua maior extensão.
T3 - O tumor tem mais de 5 cm na sua maior extensão.
T4 - O tumor tem qualquer tamanho, com extensão direta para a pele ou parede torácica.
N – Linfonodos Regionais
Nx - Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0 - Ausência de metástases nos linfonodos regionais.
N1 - Metástase em linfonodo(s) auxiliar(es) homolateral (is) móvel (is).
N2 - Metástase nos linfonodos axilares homolaterais fixos uns aos outros ou a estruturas vizinhas.
N3 - Metástase nos linfonodos da cadeia mamária interna homolateral.
M – Metástase à distância
Mx - A presença de metástases à distância não pode ser avaliada.
M0 - Ausência de metástases à distância.
M1 - Metástase à distância (incluindo as metástases nos linfonodos supraclaviculares).

Fonte: Adaptado de Associação Médica Brasileira (AMB) e Conselho Federal de Medicina (CFM), 2001.

O estadiamento, portanto, se dá a partir de várias combinações provenientes do Sistema TNM, como é possível visualizar no Quadro 3 (AMB; CFM, 2001):

Quadro 3 – Estadiamento do Câncer de Mama em função das diversas combinações possíveis pelo Sistema TNM.

COMBINAÇÕES DO SISTEMA TNM			
Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIa	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estádio IIb	T2	N1	M0
	T3	N0	M0

Estádio IIIa	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estádio IIIb	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IV	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: Adaptado de Associação Médica Brasileira (AMB) e Conselho Federal de Medicina (CFM), 2001.

Além de todas as características mencionadas até o momento, Cintra e colaboradores (2012) explicam que a expressão dos receptores hormonais de estrogênio (ER) e de progesterona (PR) e a superexpressão ou amplificação do Fator de Crescimento Humano Epidérmico Receptor-2 (HER-2) foram elencados como fatores preditivos de grande relevância para pacientes com neoplasia maligna da mama. A análise imunoistoquímica é, portanto, um método utilizado para identificar os referidos marcadores tumorais, possibilitando a classificação do CM em específicos subtipos moleculares: Luminal A, Luminal B, HER-2 superexpresso e Triplo Negativo - TN (CADOO; FORNIER; MORRIS, 2013; CGAN, 2012).

2.5 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA E ALGUMAS ASSOCIAÇÕES COM O *STATUS* MENOPÁUSICO

Fatores reprodutivos têm mostrado afetar o risco de câncer de mama pré e pós-menopausa de forma diferente (SHANTAKUMAR *et al*, 2007). Segundo Butt *et al* (2012), a menopausa marca uma mudança crucial na vida reprodutiva de uma mulher, trazendo um declínio nos níveis de hormônios sexuais femininos, particularmente estrogênio e progesterona.

Um estudo de coorte publicado em 2002 por Clavel-Chapelon avaliou 1718 mulheres francesas diagnosticadas com CM. Essa pesquisa foi um recorte de um estudo prospectivo que teve início em 1997. A partir dos dados obtidos, constatou-se que o efeito dos fatores reprodutivos diferiu em relação ao *status* da menopausa, visto que menarca precoce (com idade igual ou inferior a 11 anos) foi associada a um aumento no risco de desenvolver a doença no grupo pré-menopausa, enquanto idade igual ou superior a 30 anos para a primeira gestação foi associada a um aumento no risco em mulheres pré e pós-menopausadas.

Mulheres múltíparas na pós-menopausa apresentaram proteção contra a patologia (CLAVEL-CHAPELON, 2002).

Além das variáveis ginecológicas, dados antropométricos, informações sobre a ingestão de bebida alcoólica e atividade física merecem destaque, tendo em vista que ainda há muitos aspectos a esclarecer, principalmente com relação à composição corporal e à atividade física (WCFR, 2007). Nesse sentido, publicações mais antigas como as de Hunter e Willett (1993) e Huang *et al* (1997) já defendiam que a relação entre o índice de massa corporal e o risco de câncer de mama é modificado pelo *status* menopausal, com maior IMC associado à diminuição do risco de mulheres na pré-menopausa e maior risco em menopausadas.

Um estudo do tipo caso-controle foi realizado por Chaveepojnkamjorn *et al* (2017) com mulheres na pré-menopausa, contendo 257 acometidas por CM e 257 mulheres saudáveis no grupo controle. Nesta pesquisa, os autores encontraram que a maioria das mulheres com carcinoma mamário (60,7%) apresentavam sobrepeso/obesidade, indicando o elevado IMC como um fator de risco em mulheres antes da menopausa e contrariando estudos que encontraram esta associação apenas em mulheres após a menopausa (Quadro 4).

Quadro 4 – Estudos que encontraram associação entre CM em mulheres na pós-menopausa.

AUTOR/ANO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	RESULTADOS	CONCLUSÃO
CARPENTER <i>et al</i> , 2003.	<i>Effect of family history, obesity and exercise on BC risk among post-menopausal women.</i>	Caso –controle.	1.883 casos de casos de CM pós-menopausa e 1.628 mulheres pós-menopausa no grupo controle, com idade entre 55-72 anos.	O risco de CM foi 2,9 vezes maior em mulheres com IMC acima do valor de referência.	Mulheres com história familiar de CM devem estar atentas à importância de manter um IMC adequado para reduzir o risco de câncer de mama após a menopausa.

LAHMANN <i>et al</i> , 2004.	<i>Body size and BC risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC).</i>	Estudo de coorte prospectivo multicêntrico.	73.542 mulheres na pré-menopausa e 103.344 mulheres pós-menopáusicas de 9 países europeus.	Os dados mostraram uma redução de 2% (não significativa) no risco por unidade de aumento do IMC (1 kg / m ²) entre pré-menopausa e um aumento de risco de 3% entre usuários pós-menopáusicos.	Entre as mulheres pré-menopáusicas, peso e IMC mostraram associações inversas com câncer de mama.
TEHARD <i>et al</i> , 2004.	<i>Anthropometry, breast cancer and menopausal status: use of repeated measurements over 10 years of follow-up results of the French E3N women's cohort study.</i>	Estudo de coorte.	94.805 mulheres foram acompanhadas por 9,7 anos, sendo registrados 2.308 casos de CM (786 em mulheres na pré-menopausa e 1.522 na pós-menopausa).	Observaram-se tendências positivas significativas de aumento do risco de câncer de mama pós-menopausa com aumento de peso e IMC (tendência RR // 1,05 (1,02-1,08)).	O excesso de peso diminui o risco pré-menopausal de câncer de mama e aumenta o risco de câncer de mama pós-menopausa.
ELIASSEN <i>et al</i> , 2006.	<i>Adult weight change and risk of postmenopausal BC.</i>	Estudo de coorte prospectivo.	Um total de 87.143 mulheres pós-menopáusicas, entre 30 e 55 anos e livre de câncer, foram acompanhadas por até 26 anos (1976-2002).	Um ganho de peso de 10,0 kg ou mais foi associado a um risco aumentado de CM entre mulheres pós-menopáusicas.	O ganho de peso durante a vida adulta, especificamente desde a menopausa, aumenta o risco de câncer de mama entre mulheres pós-menopáusicas.

MICHELS; TERRY; WILETT, 2006.	<i>Longitudinal study on the role of body size in premenopausal BC.</i>	Estudo de coorte.	113.130 participantes pré-menopáusicas, acompanhadas pelo <i>Nurses' Health Study II</i> , entre 1989 e 2003, surgindo 1.398 casos de CM.	As mulheres com um IMC de 30,0 ou superior apresentaram uma taxa de risco ajustada por idade para câncer de mama de 0,79 (intervalo de confiança de 95% [IC], 0,67-0,94) em comparação com mulheres com IMC entre 20,0 e 22,4.	O IMC elevado foi inversamente associado à incidência de câncer de mama na pré-menopausa.
REEVES <i>et al</i> , 2007.	<i>Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study.</i>	Estudo de coorte.	1,2 milhão de mulheres do Reino Unido recrutadas para o estudo <i>Million Women</i> , entre 50 e 64 anos, durante 1996-2001, havendo 45.037 casos incidentes.	O aumento do IMC foi associado a uma maior incidência de vários tipos de câncer, dentre eles, o CM em mulheres pós-menopáusicas (1.40, 1.31-1.49).	O risco de câncer de mama entre as mulheres pré-menopáusicas diminui com o aumento do IMC, enquanto o risco aumenta com o IMC entre mulheres pós-menopáusicas que nunca usaram terapia de reposição hormonal.
RENEHAN <i>et al</i> , 2008.	<i>Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies.</i>	Revisão sistemática com metanálise.	141 artigos.	Entre as mulheres, foram encontradas associações fortes entre um aumento de 5 kg / m ² no IMC e vários tipos de câncer, incluindo o CM na pós-menopausa.	Há associação entre o aumento do IMC e o risco de CM após a menopausa.
CHERAGHI <i>et al</i> , 2012.	<i>Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis.</i>	Metanálise.	50 artigos, sendo 15 estudos de coorte e 35 casos-controle.	Foi encontrada uma correlação inversa entre o IMC e o risco de câncer de mama durante o período pré-menopausa.	O IMC não tem efeito significativo na incidência de câncer de mama durante o período pré-menopausa.

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

Por outro lado, um estudo realizado por Wada *et al* (2014) mostrou que o IMC maior que 27 kg/m² foi positivamente associado com o aumento do risco de neoplasia maligna da mama entre mulheres na pré-menopausa, corroborando com os resultados encontrados na publicação de Chaveepojnkamjorn *et al* (2017). Os autores sugerem que a gordura corporal atua de forma diferente em mulheres asiáticas na pré-menopausa, em comparação com mulheres ocidentais.

Em relação à ingestão de bebida alcoólica, Inumaru, Silveira e Alves (2012) apontam o hábito como um fator de risco convincente para o câncer de mama, tanto em mulheres na pré-menopausa quanto na pós-menopausa.

2.6 CLASSIFICAÇÃO MOLECULAR DO CÂNCER DE MAMA, PROGNÓSTICO E OPORTUNIDADES TERAPÊUTICAS

A heterogeneidade tumoral do carcinoma da mama é um aspecto desafiador, pois tumores com os mesmos tipos histológicos, estágios e graus de diferenciação podem comportar-se de maneira diferente, apresentando desfechos distintos no que diz respeito aos fatores prognósticos e às respostas aos tratamentos empregados (CINTRA, 2012).

O subtipo Luminal A possui um melhor prognóstico, uma vez que apresenta positividade para receptores de estrogênio e, portanto, responde às terapias baseadas em uso de antiestrogênio (PERUZZI; ANDRADE, 2016). Para Kumar *et al* (2010), Barreto-Neto *et al* (2014), Cirqueira *et al* (2011) e Vieira *et al* (2008), portadoras do subtipo Luminal B possuem um prognóstico inferior em relação ao citado anteriormente, pois seu índice de proliferação celular é mais alto. Ainda de acordo com a opinião de todos estes autores, pessoas que apresentam HER-2 têm um prognóstico reservado e estão mais suscetíveis à recorrência frequente e precoce.

O câncer de mama do subgrupo triplo negativo consiste em um tumor com ausência de receptores hormonais para estrogênio e progesterona, sem expressão de HER-2 e sem sensibilidade a terapias específicas, o que configura um pior prognóstico e uma menor sobrevida global (STAFIN *et al*, 2012).

Além do *status* dos receptores hormonais, o Ki-67, marcador nuclear de proliferação celular cujo aumento na expressão correlaciona-se com um pior prognóstico, também é um importante parâmetro de identificação dos subtipos moleculares de CM (CHEANG *et al*, 2009). O subtipo Luminal A, avaliado por imunistoquímica, possui índice de Ki-67 inferior a 14% de células neoplásicas imunomarcadas, enquanto o Luminal B apresenta uma

porcentagem igual ou maior a 14% (CHEANG, 2009; KENNECKE *et al*, 2010; VODUC *et al*, 2010). O Quadro 5 mostra um resumo das características da classificação molecular da neoplasia maligna da mama:

Quadro 5 - Classificação molecular por imunohistoquímica dos tumores da mama.

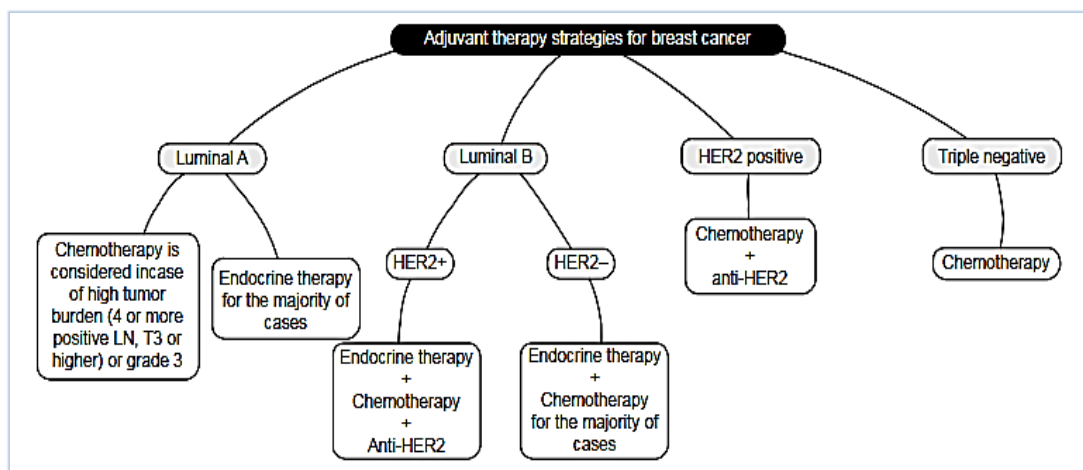
Subtipo molecular	Classificação
Luminal A	RE+ e/ou RP+, HER-2- e Ki-67<14%
Luminal B	RE+ e/ou RP+, HER-2+ e Ki-67=14%
HER-2+	RE-, RP, HER-2+
Triplo negativo	RE-, RP-, HER-2-

HER-2: receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano;
RE: receptor de estrogênio; RP: receptor de progesterona; Ki-67: índice de proliferação celular.

Fonte: Barreto-Neto *et al*, 2014.

Dhankar e colegas (2010) explicam que os principais tipos de tratamento utilizados no manejo do CM são: a cirurgia, a quimioterapia, radioterapia, tratamento hormonal e imunoterapia. A identificação dos marcadores tumorais é de suma importância para direcionar o tratamento, conforme mostra a figura 2 (RABENHOSRT, 2010).

Figura 2 – Opções de terapia adjuvante de acordo com os subtipos intrínsecos.



Fonte: Nounou *et al*, 2015.

A terapia hormonal é aplicada em pacientes que apresentam o subtipo Luminal, antagonizando o hormônio estimulador do processo de proliferação celular (HENDERSON; FEIGELSON, 2000). Medicamentos como Fulvestrando e Tamoxifeno degradam a proteína

do receptor de estrogênio a partir da ligação com o mesmo e o Anastrozol interrompe a produção do hormônio (RIGGS; HARTMANN, 2003; HENDERSON; FEIGELSON 2000; MUSS *et al* (1994).

Em relação àquelas pacientes portadoras de superexpressão ou amplificação de HER-2, a imunoterapia é recomendada, sendo indicado o uso do Trastuzumabe (Herceptin®) por um ano para inibir o fator de crescimento HER2/neu (CALLAHAN; HURVITZ, 2011; KJEL *et al*, 2014; ROMOND; PEREZ; BRYANT, 2005).

Devido à negatividade para os receptores hormonais e para a superexpressão de HER-2, espera-se que as pessoas acometidas pelo TN não se beneficiem do uso do trastuzumabe, nem de terapias hormonais (como o tamoxifeno) e nem dos inibidores de aromatase (IRVIN; CAREY, 2008).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Verificar se há associação diferencial entre fatores de risco do CM na pré e na pós-menopausa.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

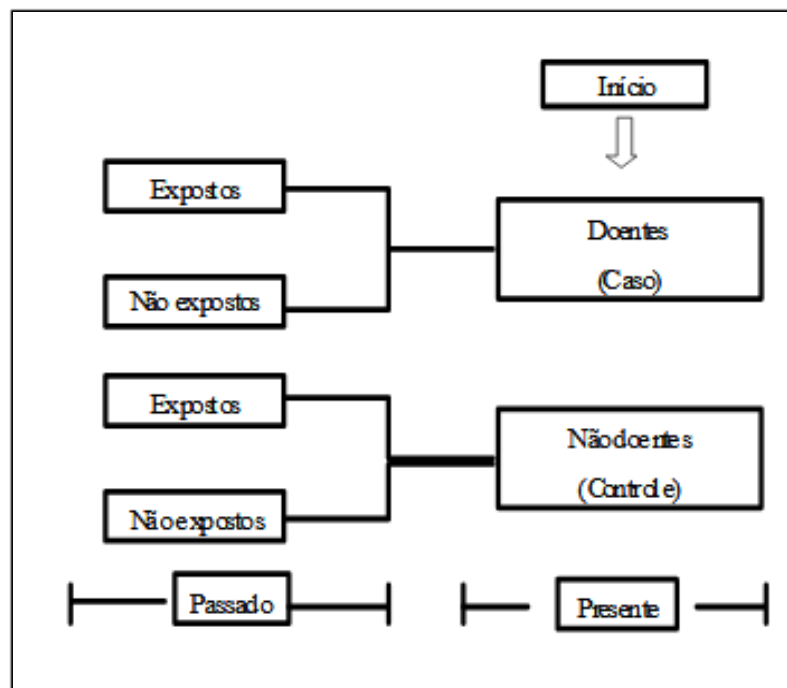
- Realizar a caracterização sociodemográfica da amostra.
- Comparar a frequência dos fatores de risco no grupo de casos e no grupo de controles, especialmente obesidade, etilismo e fatores reprodutivos.
- Identificar quais fatores de risco modificáveis e não-modificáveis estão associados à doença.
- Investigar se a duração da prática de amamentação comporta-se como fator protetivo contra o CM.
- Verificar se as mulheres nulíparas possuem risco aumentado para o CM.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 TIPO DE PESQUISA

Optou-se por um estudo do tipo caso-controle, de abordagem quantitativa e retrospectiva, o qual permite uma comparação entre dois grupos com base na frequência da exposição ao(s) fator(es) de risco de interesse (Figura 3) (PEREIRA, 2016; RÊGO, 2010).

Figura 3 – Delineamento de um estudo do tipo Caso-controle.



Fonte: Rêgo, 2010.

A medida de associação utilizada em um estudo caso-controle é a estimativa do risco relativo, chamada de “*odds ratio*” (OR), cuja tradução mais adequada para a língua portuguesa é razão de chances, com o objetivo de investigar se a frequência de determinado fator de risco é mais pronunciada no grupo de pessoas doentes do que nos controles (PEREIRA, 2016; RÊGO, 2010).

4.2 LOCAL, POPULAÇÃO E AMOSTRA

A população foi composta por mulheres que estavam realizando tratamento para o CM no Centro de Cancerologia Dr. Ulisses Pinto do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba

(FAP), na cidade de Campina Grande e no Hospital Napoleão Laureano, na cidade de João Pessoa. Essas instituições são consideradas centros de referência para o tratamento do câncer e oferecem cobertura a todos os pacientes oncológicos do estado da Paraíba.

A amostragem probabilística aleatória simples foi definida a partir do cálculo: $n: Z^2 a / 2 \cdot p \cdot q / E^2$, onde **n** refere-se ao valor amostral, $Z^2 a / 2$ ao valor crítico correspondente ao grau de confiança, **p** à proporção populacional de indivíduos desta categoria, **q** à proporção populacional de indivíduos que não se encaixam na categoria estudada. Em virtude do desconhecimento dos valores proporcionais da população em estudo, atribuiu-se o valor de “0,5” para **p** e **q**, considerando um erro amostral de 5% e o nível de confiança de 95%.

A proporção entre casos e controles foi de 1:1. As mulheres saudáveis que constituíram o grupo controle foram captadas no Centro de Saúde Dr. Francisco Pinto de Oliveira, localizado no centro da cidade de Campina Grande-PB e nos hospitais da FAP e Napoleão Laureano, por acompanhantes de pacientes não oncológicos. A coleta foi realizada no período de Junho de 2017 até Dezembro de 2018, resultando em 291 mulheres com câncer de mama e 291 controles. Os indivíduos foram pareados por idade (podendo o grupo controle ter apresentado uma variação de ± 5 anos), conforme o estudo realizado por Chaveepojnkamjorn *et al* em 2017.

4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

No grupo de casos, foram elegíveis mulheres com diagnóstico de CM, cujo tempo de descoberta da doença não houvesse ultrapassado 36 meses, maiores de 18 anos e que estavam sob os cuidados dos centros paraibanos de referência no tratamento do câncer.

No grupo controle, foram admitidas mulheres saudáveis (aqui definidas como livres da patologia de interesse), maiores de 18 anos, podendo ser paciente do Centro de Saúde Dr. Francisco Pinto de Oliveira ou acompanhante, além de mulheres que acompanhavam pacientes não oncológicos nas dependências dos hospitais elencados no período da coleta.

Foram excluídas do estudo as mulheres com problemas cognitivos que poderiam inviabilizar a coleta das informações. No grupo de casos, mulheres apresentando recidiva da doença foram excluídas. No grupo controle, foram retiradas mulheres portadoras de doenças crônicas, a fim de evitar influência no comportamento das variáveis investigadas.

4.4 TÉCNICAS E MÉTODOS DE COLETA

A coleta de dados das pacientes que fizeram parte do grupo de casos foi realizada por meio de entrevista nos setores de quimioterapia e radioterapia do Hospital da FAP em Campina Grande e no Hospital Napoleão Laureano, na cidade de João Pessoa. Os dados do grupo controle foram coletados com o auxílio de graduandos do curso de Ciências Biológicas da UEPB, devidamente selecionados para participação no projeto e treinados pelos pesquisadores responsáveis. Esta coleta ocorreu no Centro de Saúde Dr. Francisco Pinto de Oliveira e nos hospitais citados, utilizando o mesmo método, com base nos critérios já explicados.

Durante a entrevista, aplicou-se um formulário de fatores de risco para o câncer de mama (APÊNDICE A), composto por sete seções, com questões distribuídas da seguinte forma:

- Primeira seção: dados pessoais e socioeconômicos das pacientes, como idade, cidade onde reside, cor da pele, estado civil, renda familiar, escolaridade e utilização de plano de saúde.
- Segunda seção: dados sobre a história reprodutiva, como idade da menarca, paridade, idade da primeira e da última gestação, número de filhos, ocorrência de aborto e sua classificação em espontâneo ou induzido, tempo de amamentação, duração do climatério, idade da menopausa, utilização de contraceptivos orais e seu respectivo tempo de ingestão, utilização de terapia de reposição hormonal e respectivo tempo de duração.
- Terceira seção: dados sobre antecedentes familiares, como grau de parentesco e tipo de câncer.
- Quarta seção: dados clínicos sobre a doença, como idade ao diagnóstico, tipo de câncer (ductal, lobular, entre outros), estadiamento (via sistema TNM), tamanho do tumor, estado linfonodal, grau histológico, *status* dos receptores hormonais do tumor e seu índice proliferação celular (Ki67). Essas informações serão coletadas do prontuário médico. Além disso, esta seção não será aplicada às mulheres do grupo controle.
- Quinta seção: dados sobre hábitos de vida, como consumo de álcool e suas respectivas frequências semanal e mensal e tipo de destilado utilizado; história pregressa ou atual de tabagismo, contemplando o tipo de cigarro utilizado, o tempo de exposição ao fumo (idade ao início e ao término), quantidade diária de cigarros e relato de fumo passivo.

- Sexta seção: dados antropométricos, como peso, altura, IMC, circunferência da cintura, circunferência do quadril e razão cintura-quadril.
- Sétima seção: inicialmente, a paciente será questionada quanto à prática atual ou pregressa de atividade física, a frequência semanal, a duração da prática durante a vida e a presença/ausência de esforço físico no trabalho. Posteriormente, será utilizada a versão em português do *International Physical Activity Questionnaire – IPAQ (2005)*, um instrumento validado, capaz de determinar o nível de atividade física de um indivíduo. Para a pesquisa, utilizaremos a versão curta, que avaliará a execução e a duração de atividades vigorosas e moderadas, realização de caminhada e tempo que passa na posição sentada. Ao final, verificaremos se houve alguma mudança na prática de exercícios após o início do tratamento no grupo de casos, identificando os possíveis motivos. As participantes serão classificadas segundo as instruções do próprio IPAQ (2005): a) sedentária: não realiza nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos ininterruptos ao longo da semana; b) insuficientemente ativa: realiza atividade física por pelo menos 10 minutos ininterruptos ao longo da semana, mas ainda não pode ser classificada como ativa, dividindo-se em “insuficientemente ativa A” (pratica atividade física por 10 minutos contínuos com frequência de 5 dias por semana ou totaliza 150 minutos semanais) e “insuficientemente ativa B” (não se encaixa em nenhum critério do grupo A); c) ativa: praticam atividade física vigorosa com frequência superior a 3 dias por semana e tempo maior que 20 minutos por sessão, atividade moderada ou caminhada por mais de 5 dias na semana e com duração superior a 30 minutos por sessão e qualquer atividade somada com frequência maior que 5 dias e tempo que ultrapasse 150 minutos por semana; d) muito ativa: prática de atividade vigorosa semanal superior a 5 dias e com duração maior que 30 minutos, atividade vigorosa superior a 3 dias/semana e duração maior que 20 minutos/sessão + atividade moderada e/ou caminhada superior a 5 dias/semana e tempo maior que 30 minutos/sessão.

As medidas antropométricas foram mensuradas a partir das recomendações do Ministério da Saúde e da Organização Mundial de Saúde, observando-se o estado de conservação dos instrumentos e realizando as medidas de circunferência por três vezes, com posterior cálculo da média (WHO, 1995; BRASIL, 2011). As informações sobre os procedimentos, os instrumentos, os pontos de referência e as unidades de medida foram expostas no Quadro 6.

Quadro 6 - Procedimentos para medidas antropométricas.

MEDIDA	INSTRUMENTO	TÉCNICA E/ OU PONTOS DE REFERÊNCIA	UNIDADE DE MEDIDA
PESO	Dado extraído do prontuário médico, antes do início do tratamento.	Paciente descalça, com o mínimo de roupa possível e ereta deverá subir na balança previamente ligada e zerada.	Quilogramas (Kg)
ALTURA	Dado extraído do prontuário médico, antes do início do tratamento.	Paciente descalço, ereto, cabeça posicionada no plano de Frankfurt e pernas paralelas.	Centímetros (cm)
IMC	Calculadora eletrônica CE®, modelo KK-402.	O IMC será calculado a partir da seguinte fórmula: IMC = peso (kg)/ altura (m) ² .	Quilogramas por metro quadrado (Kg/m ²)
CC	Fita métrica inelástica Vonder®, com 150 cm.	Realizada no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca ântero-superior.	Centímetros (cm)
CQ	Fita métrica inelástica Vonder®, com 150 cm.	Realizada na maior medida ao redor dos trocânteres.	Centímetros (cm)
RCQ	Calculadora eletrônica CE®, modelo KK-402.	A RCQ será mensurada a partir da seguinte fórmula: RCQ= CC/CQ.	—

Fonte: WHO, 1995; Ministério da Saúde, 2011; dados da pesquisa, 2018.

O estado nutricional da paciente obedecerá à classificação estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000):

- IMC < 18,50 : baixo peso;
- IMC entre 18,50-24,99: normal;
- IMC ≥ 25,00: sobrepeso;
- IMC entre 25,00-29,99: pré-obesidade;
- IMC entre 30,00-34,99: obesidade classe I;
- IMC entre 35,00-39,99: obesidade classe II;
- IMC ≥ 40,00: obesidade classe III;

4.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram inseridos em uma planilha Excel® (2010) em duplicata e comparados no programa EpiData 3.1 (2008). A análise estatística foi realizada a partir do *Software Statistical Package for the Social Sciences®* (SPSS), versão 17.0.

Foram aplicados os testes de Qui-quadrado (X^2) para as variáveis categóricas nominais e o teste T de *student* nas variáveis contínuas. Também realizou-se uma análise de regressão logística condicional univariada (*odds ratio* [OR] não ajustada e intervalos de confiança) para calcular o nível de significância de cada variável. Em seguida, as variáveis significativas foram selecionadas para um modelo de análise de regressão multivariada ajustado. Para este estudo, considerou-se o intervalo de confiança de 95% e, como significativos, os valores de $p \leq 0,05$.

4.6 ASPECTOS ÉTICOS

Foram considerados os aspectos éticos segundo as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos, estabelecidas na Resolução nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), em vigor no país, que visa assegurar os direitos e deveres que dizem respeito à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado (BRASIL, 2012). Desta forma, o presente projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba (CEP-UEPB), obtendo **CAEE 44529115.0.0000.5187** (ANEXO I). Suas respectivas declarações de autorização para o desenvolvimento da pesquisa seguem anexas (ANEXO II, ANEXO III, ANEXO IV).

Os sujeitos participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido –TCLE (APÊNDICE B), elaborado em linguagem simples, contendo as principais informações sobre a pesquisa e destacando a liberdade do indivíduo em relação à aceitação ou recusa em relação à participação. O mesmo foi assinado em duas vias.

6 RESULTADOS

O seguinte artigo foi submetido à revista PLOS ONE (Qualis A1- Saúde Coletiva).

6.1 ARTIGO:

Breast cancer risk factors that are identical and differential associated with menopause status of women in Northeast Brazil

Kedma Anne Lima Gomes¹, Mathias Weller¹.

¹Post Graduate Program in Public Health. State University of Paraíba (UEPB). Campina Grande-Paraíba, Brazil.

Corresponding author:

Prof. Dr. Mathias Weller

Programa de pós-graduação em Saúde Pública.

Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Central Integrada de aulas.

Rua Domitila Cabral de Castro, s/n 30andar – sala 310 Bairro Universitário.

CEP. 58.429-570

Campina Grande. Paraíba. Brasil

Tel.: 0055- 83-9941-8090. E-Mail: mathiasweller@uepb.edu.br

Conflict of interest:

There is no conflict of interest

Abstract*Purpose*

This case-control study was aimed at the identification of factors that modify breast cancer risk in a population from Northeastern Brazil. Breast cancer risk factors in this population are poorly understood.

Methods

Data of 291 patients with invasive breast cancer and 291 healthy controls were obtained from medical records and personal interviews. Odds ratios (OR) and confidence intervals (CI) were determined using univariate and multiple regression analysis.

Results

Oral contraceptive use increased the risk of breast cancer among pre- and post-menopause women 3.610 (95% CI: 1.77-7.38; $p= 0.000$) and 3.086 (95% CI: 1.85-5.79; $p= 0.000$) times. Risk of breast cancer among pre- and post-menopause women who regularly consumed alcohol was 2.207 (95% CI: 0.95-5.12; $p= 0.062$) and 4.18 (95% CI: 2.04-8.55; $p= 0.000$) times increased compared to women who did not consume alcohol. Family history increased the risk of breast cancer among pre- and post-menopause women 4.238 (95% CI: 2.02-8.88; $p= 0.000$) and 3.538 (95% CI: 2.16-5.79; $p= 0.000$) times. Obese and overweight post-menopause women had 2.197 (1.17-4.12) and 1.302 (0.74-2.30) times increased risk, compared to women with normal weight ($p= 0.044$). Waist-to-hip ratio > 0.8 increased the risk of breast cancer among pre- menopause women 2.026 (0.94-4.38; $p= 0.067$) times in the univariate analysis.

Nulliparous post-menopause women had 2.652 (95% CI: 1.26-5.60; $p= 0.010$) times increased risk. Univariate analysis of nulliparity among pre-menopause women indicated 2.59 (OR= 0.386; 95% CI: 0.15-0.98; $p= 0.038$) times decreased risk.

Conclusions

Oral contraceptive use, family history and alcohol consumption increased the risk of breast cancer among pre- and post-menopause women. High body mass index increased the risk only among post-menopause women, whereas unadjusted high waist-to-hip ratio increased the risk of pre- menopause women.

Nulliparous pre-menopause women tended to have decreased risk, whereas nulliparous post-menopause women tended to have increased risk of breast cancer.

Keywords: Breast Cancer; Risk factors; Menopause status

Introduction

Breast cancer (BC) is the most common cancer worldwide and between 2005 and 2015, the disease incidence increased from 1.7 to 2.4 million cases worldwide[1]. This increase was mostly observed in developing countries due to changing lifestyle and longer life expectation, whereas in most developed countries, the incidence remained stable, or even declined[2]. With more than 208 million inhabitants, Brazil is the largest country of Latin American[3]. For the year 2018, 59,700 new cases of the disease were predicted and BC is currently contributing to 29.5% of all neoplasms among women[4]. In the two largest urban centers of Brazil, São Paulo, respectively, Rio de Janeiro and also other regions in Southern, Southeastern and Midwestern Brazil, over the last 10 years, BC incidence has stabilized[4]. This is in contrast to the Northeastern region, where BC incidence increased between 2005 and 2018 from 27.23 to 63.98 new cases per 100,000 women[4, 5].

In literature, it is well established that reproductive, respectively, anthropometric and lifestyle related factors, modify the risk of BC[6 - 9]. It was estimated that about one third of all post- menopausal BC cases in the United States are caused by modifiable and therefore preventable, lifestyle-related risk factors[10]. In the United Kingdom, 6.9% of all breast cancer cases were attributed to obesity and overweight, as a single risk factor for the disease[7].

Brazilian case-control BC studies identified family history, poor diet, low physical activity, high body mass index (BMI), alcohol consumption, low versus high number of children and use of oral contraceptives, as risk factors for the disease[11 - 17]. All these studies referred to data from populations from Southern, Southeastern and Midwestern regions of Brazil. Only few studies addressing the identification of risk factors were performed in Northeastern Brazil, a region where BC incidence is increasing: Lima and colleagues (2008), attributed

increased BC risk to poor diet of women, including high intake of red and processed meat[18].

A recent case-control study of a population from Northeastern Brazil identified menarche age ≤ 12 years, one versus ≥ 2 children and time interval before first and last gestation of >10 years as risk factors for BC, whereas total lifetime breastfeeding >24 month decreased the risk of BC[19]. Another recent study identified obesity and overweight as risk factor for BC[20].

Since 2003, Brazil has a public program for early detection of breast cancer and mammography screening is propagated in the month of October (“Outubro rosa”). In Northeastern Brazil, most women rely on information about BC on television and very few information is given about preventable risk factors, respectively modifiable factors that decrease the risk of BC [21]. There is an urgent need to identify BC risk factors in this population and if modifiable, to propagate their prevention in health campaigns. The present case- control study focused on identification of lifestyle-related and reproductive risk factors in a population from Northeastern Brazil. The identification of several risk factors indicates remarkable differences of pre- and post menopause women that were not reported in previous studies with any Brazilian population.

Methods

Study population

The sampling protocol was reviewed and approved by the Brazilian National Research Ethics Committee (CAAE plataforma Brasil: 22358113.1.0000.5187). Written informed consent was obtained from each participant to participate in this study. Participants were eligible if diagnosed within 36 months from recruitment with invasive BC and aged 18 years or older.

Patients with in situ tumors were excluded from the study. Data from breast cancer patients were sampled in two reference centers for breast cancer treatment in the state of Paraíba, Northeastern Brazil: The “Fundação Assistencial da Paraíba” Hospital (FAP) in Campina Grande and “Napoleão Laureano” Hospital (HNL) in João Pessoa. Both hospitals treat more than 95% of all BC patients in the state. Similarly to other states of Northeastern Brazil, Paraíba has mixed-ethnicity population composed of Indigenous, African and European ancestry.

Data of controls were obtained from both public hospitals and in three public health care centers. Many patients were from rural areas. Therefore, a comparable part of controls was also recruited from rural areas: Two of the three health care centers were in rural areas, about

40km away from Campina Grande. Women with any type of cancer were excluded from the study as controls. Furthermore, it was avoided to interview more than one healthy women from the same family. Controls were eligible for the study if they did not have any type of cancer, aged over 18 years old and agreed to participate in the study.

Data sampling

Breast cancer patients and controls were interviewed between March 2017 and January 2019. The study included 291 women with invasive operable breast cancer, diagnosed and treated between 2016 and 2019. No significant differences were observed between patients of both reference centers. A structured questionnaire was applied to interview patients in chemotherapy and radiotherapy units of both hospitals. Clinical and histopathological data of patients were obtained from medical records. Height and weight had been measured in both reference centers before any therapeutic treatment and were also obtained from medical records. The same questionnaire was applied to interview healthy controls in waiting rooms of health care centers. All interviews were performed by one of the authors.

Body mass index (BMI) was defined according to the World Health Organization[22]: Underweight: < 18.5 kg/m²; normal weight: 18.5– 24.99 kg/m²; overweight: 25.0–29.99 kg/m²; obesity ≥ 30.0 kg/m². Waist-to-hip ratio (WHR) was defined according to previous studies[20]: Normal weight: ≤ 0.8 ; Obesity and overweight: > 0.8 .

Minimum wage and multiple values were used to characterize income. This is a popular and well-known method to define economic level among low- and middle-class subjects. Information about ethnic origin was self-reported by participants. Educational level was defined as follows: 1. Incomplete elementary school with duration of less than nine years was defined as “Basic”; 2. Elementary school with duration of nine years was defined as “Low” 3. High school with duration of 12 years was defined as “middle”. 4. Higher educational levels were defined as “high”. Data about ethnic origin were self-reported by participants.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed using the SPSS STATISTICS™ software (SPSS; IBM company; version 24). The t-test was applied to compare continuous variables. Pearson’s Chi-Square (χ^2) test was applied to compare categorized variables. To quantify associations among single risk factors for BC, nominal logistic regression analysis was applied. Data of

controls served as reference group. Results were presented as adjusted odd ratios (OR), 95% confidence interval (CI) and p-value of likelihood ratio tests. Significant univariate regression analysis variables were used for regression modeling with multiple adjusted variables: Variables with significance level less than 0.2 in the univariate analysis were included in the model. Then, variables with significance level less than 0.05 were kept in the model. Backward selection was used when significant variables were selected. The final model was tested for fitness using the likelihood ratio test.

Results

Basic socio- demographic and anthropometric characteristics of cases and controls were summarized in Table 1. Of all 582 women, 181 showed pre-menopause status, whereas 401 showed post-menopause status (Table 1).

As variables of pre- and post-menopause women showed remarkable differences, data were stratified for menopause status. Mean waist-to-hip ratio (WHR) of 88 pre-menopause cases was 0.872 (s= 0.07) compared to 0.848 (s= 0.08) of 93 controls (p= 0.036; Table 1). Of all pre-menopause women, 28 (31.82%) cases and 16 (17.20%) controls informed Caucasian ethnic origin (p= 0.025; Table 1). The mean age of 203 post-menopause cases and 198 controls was 59.70 (s= 10.09) and 62.15 (s= 9.84) years (p= 0.015; Table 1). The mean body mass index (BMI) of post-menopause cases and controls was 28.31 (s= 5.20) and 26.67 (s= 4.58) (p= 0.001; Table 1). In contrast to pre-menopause women, WHR and marital status were not significantly different between post-menopause cases and controls (p= 0.149; p= 0.055; Table 1). Of the 401 post-menopause women, 131 (64.53%) cases and 152 (76.77%) controls had low income (p= 0.026).

In the univariate regression analysis, pre-menopause nulliparous women had 2.59 (OR= 0.386; 95%CI: 0.15-0.98) decreased risk of BC compared to parous women (p= 0.038; Table 2).

The comparison of WHR among pre- menopause women indicated that those with value > 0.8, had 2.026 (95%CI: 0.94-4.38) times increased risk of the disease, compared to women with WHR of \leq 0.8 (p= 0.067; Table 2). In the adjusted multiple analysis model, only variables oral contraceptive use, family history and alcohol consumption remained heterogeneously distributed between pre-menopause cases and controls (Table 2): Oral contraceptive use and family history increased the risk of BC by 3.610 (95%CI: 1.77-7.38) and 4.238 (95%CI: 2.02-8.88) times, compared to women who claimed not to have used oral

contraceptives before disease diagnosis, respectively, without family history ($p= 0.000$; $p= 0.000$; Table 2). In this model, alcohol consumption had borderline significance: The risk of BC was 2.207 (95%CI: 0.95-5.12) times increased for pre-menopause women who consumed some type of alcohol before diagnosis ($p= 0.062$; Table 2).

In the group of post-menopause women with age at menarche < 12 years, the risk of the disease increased 1.918 (95%CI: 1.01-3.66) times compared to women with age at menarche ≥ 12 years ($p= 0.044$; Table 2). In the adjusted multiple analysis model, variables nulliparity, oral contraceptive use, family history, BMI and alcohol consumption remained heterogeneously distributed between post-menopause cases and controls (Table 2): In contrast to pre- menopause women, nulliparity increased the risk of BC among post-menopause women. Nulliparous women had 2.652 (95%CI: 1.26-5.60) times increased risk of the disease compared to parous women ($p= 0.010$; Table 2). Post-menopause women, who used oral contraceptives and had positive family history of BC, had 3.086 (95%CI: 1.85-5.79) and 3.538 (95%CI: 2.16-5.79) times increased risk of the disease ($p= 0.000$; $p= 0.000$; Table 2). In contrast to pre-menopause women, increased BMI among post-menopause women was positively associated with risk of the disease: Obese and overweight women had 2.197 (95%CI: 1.17-4.12) and 1.302 (95%CI: 0.74-2.30) increased risk of the disease compared to women with normal weight ($p= 0.044$; Table 2). Post-menopause women who consumed any type of alcohol had 4.18 (95%CI: 2.04-8.55) times increased risk of the disease compared to those who did not consume alcohol ($p= 0.000$; Table 2).

Breastfeeding and high number of children had no significant impact on risk of BC among parous women ($p= 0.081$; $p= 0.571$; Table 2). Parous cases and controls had on average 3.27 ($s= 2.21$) and 3.12 ($s= 2.56$) children ($p= 0.479$), respectively. Similarly, as in the case of post- and pre- menopause women, in the multiple analysis model, oral contraceptive use, family history and alcohol consumption were associated with increased risk of the disease ($p= 0.000$; $p= 0.000$; $p= 0.000$; Table 2). In this model, BMI had borderline significance ($p= 0.068$): Obesity and overweight among parous women increased the risk of the disease 1.867 (95%CI: 1.09-3.20) and 1.212 (95%CI: 0.73-2.01) times, compared to those with normal weight (Table 2).

Of all 582 women, 189 (64.95%) cases and 98 (33.68%) controls had used contraceptives ($p= 0.000$). The mean time of oral contraceptive use between cases and controls was 69.15 ($s= 67.57$) and 82.79 ($s= 68.99$) months ($p= 0.101$), respectively. Of all 582 women, 86 (29.55%) cases and 26 (8.94%) controls consumed alcohol ($p= 0.000$). Alcohol consumption between

cases and controls was on average 4.74 (s= 5.16) and 3.08 (s= 5.36) times per month (p= 0.168).

Discussion

In the present study, oral contraceptive use, family history and alcohol consumption were positively associated with risk of BC. Their effect was similar among pre- and post-menopausal parous women, respectively. Anthropometric measures BMI and WHR in contrast, were differently associated with risk of BC between pre- and post-menopause women. Reproductive risk factors age at menarche and nulliparity also showed remarkable differences between pre- and post-menopause women.

Age at menarche <12 years increased the risk of the disease among post-menopause women, but not among pre-menopause women. However, this effect remained not significant after data adjustment. In agreement with present results, recent studies carried out in Brazil, the Central African Republic, Iran, Thailand, the United Kingdom and Norway revealed increased risk of BC associated with younger age at menarche[19, 24 - 28].

Post-menopause nulliparous women of the present study had increased risk of the disease. Among pre-menopause women in contrast, nulliparity as a single variable, decreased the risk of BC, but had no significant effect after data adjustment. Parity is a well- established modulator of risk of BC[29]. Previous studies have associated nulliparity with an overall increased risk of the disease[24, 27, 30 - 32]. Nulliparity as a risk factor for BC was also identified in a previous study carried out in Brazil[19]. Furthermore, the effect of parity depends on menopause status: Parous pre-menopause women, mainly at the age of 35 or older, had increased risk of the disease until 15 years after delivery[33 - 35]. Among post-menopause women in contrast, nulliparity was associated with increased risk of the disease, explaining the general protective effect of parity, as most BC cases are found among post-menopause women[29]. The protective effect of parity among post-menopause women generally increases with higher number of children[29, 36, 37]. The dual effect of parity that depends on menopause status, may be also present in the present population, reducing risk among pre-menopause women, increasing the risk among post-menopause women, respectively. However, present data indicated the effect of parity, comparing nulliparous and parous women, but did not establish a positive association between high number of children and reduced risk among post-menopause women.

The use of oral contraceptives increased the risk of BC between pre- and post-menopause women in the present study. Previous findings support the idea that the use of oral contraceptives increases the risk of BC: In literature, oral contraceptive use is a well-established risk factor for BC[6, 26, 31, 32]. A previous Brazilian study also identified oral contraceptive use for more than five years as risk factor for BC among women aged ≥ 45 years [38]. Studies have indicated that the risk of BC increases only during or after recent use: Recent use of oral contraceptives was associated with increased risk of the disease among young women [39]. An observational study conducted for more than four decades in the United Kingdom showed that the risk of BC decreased approximately five years after stopping use of oral contraceptives[40].

Present data also indicated that positive family history increased the risk of BC of both pre- and post-menopause women. In agreement with present results, recent studies performed in Thailand, Malaysia and Iran also identified first- degree family history of BC as a variable, that increased the overall risk of the disease[26, 28, 41]. A previous study performed in the Midwestern region of Brazil also identified family history as a risk factor for BC[15].

According to the World Health Organization (WHO), between 2010 and 2014, overweight and obesity increased from 51.10% to 54.10%, respectively, from 17.80% to 20.00% among Brazilian adults[22]. In the present study, anthropometric measures BMI and WHR showed differences between pre- and post- menopause women: Results have indicated that obesity and overweight, determined as BMI, was positively associated with risk of BC among post-menopause women, but not among pre- menopause women. Obesity and overweight are considered the most important modifiable lifestyle-related risk factor among women, especially due to its impact on BC[7]. In recent studies that used anthropometric measures, obesity and overweight increased the overall risk of BC[26, 27, 30, 31, 42]. A recent study performed in Northeastern Brazil attributed the overall increased risk of BC to obesity and overweight[20].

Studies performed in Southern Brazil, associated obesity, respectively high BMI, to increased risk of BC among post-menopause women and to decreased risk of BC among pre-menopause women[12, 16]. Similarly, recent studies, all based on BMI, identified obesity and overweight as risk factors for BC among post- menopause women, whereas results for pre- menopause women remained conflicting[6, 36, 43 - 45].

A recent study performed in the United Kingdom revealed that low BMI and low waist-to-hip ratio increased the risk of pre-menopause women, whereas both measures were positively associated with risk of BC among post-menopause women[6].

In a meta-analysis, Amadou and colleagues (2013) pointed out that increased BMI of post-menopause women was positively associated with BC, whereas high WHR increased the risk of both pre-menopause and post-menopause women[6]. The present results about BMI, were consistent with most previous studies. However, in the case of WHR, univariate analysis of present data indicated borderline significance among pre –menopause women, but not among post- menopause women. Only obese pre-menopause women tended to have increased risk of the disease.

Pre and post-menopause women of the present study, who consumed some type of alcohol, had increased risk of the disease. This effect was strong for post-menopause women, but weak for pre-menopause women. A recent study carried out in Rio de Janeiro, Brazil, also identified alcohol consumption as a risk factor for BC[17]. Previous studies have indicated that even low doses of alcohol could increase the risk of BC and that there is a positive relationship between dose of alcohol and risk of the disease [46 -48]. The effect of alcohol on the etiology of BC could be by epigenetic mechanisms[49]. A recent study on pre-menopause women suggested that alcohol had negative effect only on individuals who also had family history of BC and lower folic acid intake[50].

Therefore, the effect of alcohol depends on the context of other risk factors and this may also explain why in other previous studies, alcohol consumption had no impact on the risk of BC[41, 50].

The low availability of data may have impaired the establishment of a positive association between dose of alcohol consumption and risk of BC. It was also not possible to identify any possible protective effect of breastfeeding and high number of children for parous and post-menopause women, respectively.

Low number of data generally leads to lower resolution and therefore may have obscured significant associations between BC and such factors. The study established an overall positive association between use of oral contraceptives and risk of BC, but important data about the time interval between last use of oral contraceptives and disease diagnosis were missing. Another limitation of the present study may have been recall biases of interviewed women. Furthermore, bias caused by differences between BC patients and the control group cannot be excluded.

Conclusions

The present results indicated that family history and several lifestyle-related factors increased the risk of BC among women in this study: Family history, alcohol consumption and oral contraceptive use increased the risk of BC among post- and pre-menopause women. Obesity and overweight, measured by BMI, increased the risk of BC among post-menopause women, but not among pre-menopause women.

In the univariate analysis, early age at menarche increased the risk of BC among post-menopause women and WHR had borderline significance among pre-menopause women. These findings are in agreement with most previous case-control studies about risk factors for BC. Future studies should include larger groups of patients and controls.

Furthermore, regarding alcohol consumption, the effect of different doses should be analyzed and in the case of oral contraceptive use, time interval between last use and BC diagnosis should be integrated. Avoiding modifiable behaviors such as alcohol consumption and poor diet should be propagated by health authorities mainly during public health campaigns like “Outubro Rosa”, that focuses so far nearly exclusively on mammography screening, but not on risk factors.

Acknowledgements

We would like to thank all women who participated in this study. We also would like to thank the staff of “Fundação Assistencial da Paraíba” and “Napoleão Laureano” public hospitals and health service centers that supported this study. This work was funded by the Brazilian “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)”.

References

1. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2017; 3(4):524-548. doi:10.1001/jamaoncol.2016.5688.
2. Torre LA, Sauer AM, Chen MS Jr, Kagawa-Singer M, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for Asian Americans, Native Hawaiians, and Pacific Islanders, 2016: Converging

incidence in males and females. *CA Cancer J Clin*. 2016 May; 66(3):182-202. doi: 10.3322/caac.21335. PMID: 26766789.

3. Instituto Brasileiro de Geografia [Internet]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>

4. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. 2018 [cited 2019 Fev 5]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>

5. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Estimativa 2005: incidência de câncer no Brasil. 2005 [cited 2019 Fev 5]. Available from: <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/docs/portugal2005/estimativa%202005.pdf>

6. Al-Ajmi K, Lophatananon A, Ollier W, Muir KR. Risk of breast cancer in the UK biobank female cohort and its relationship to anthropometric and reproductive factors. *PLoS ONE*. 2018 July; 13(7): e0201097. doi.org/10.1371/journal.pone.0201097.

7. Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*. 2011 Dec 6; 105(S2), S2 – S5. doi: 10.1038/bjc.2011.474. PMID: 22158314.

8. Olver IN. Prevention of breast cancer. *Med J Aust*. 2016 Nov 21; 205(10): 475-479. doi: 10.5694/mja16.01007.

9. Costa M, Saldanha P. Risk Reduction Strategies in Breast Cancer Prevention. *Eur J Breast Health*. 2017 Jul 1; 13(3): 103-112. doi: 10.5152/ejbh.2017.3583. eCollection 2017 Jul. PMID: 28894848.

10. Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, Wang M, Pazaris M, Willett WC, Eliassen AH, et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Epidemiol*. 2016 Dec 15; 184(12): 884-893. doi: 10.1093/aje/kww145. PMID: 27923781.

11. Tessarola S, Beria JU, Tomasi E, Barros AJD. Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controles. *Rev. Saúde Pública*. 2001; 35(1): 32-38. doi: 10.1590/S0034-89102001000100005.
12. Vasconcelos AB, Mendonça GAS, Sichieri. Height, weight, weight change and risk of breast cancer in Rio de Janeiro, Brazil. *São Paulo Med J/Rev Paul Med* 2001; 119(2): 62-6. doi: 10.1590/S1516-31802001000200005.
13. Paiva CE, Ribeiro BS, Godinho AA, Meirelles RSP, Silva EVG, Marques GD, et al. Fatores de Risco para Câncer de Mama em Juiz de Fora (MG): um estudo caso-controle. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2002; 48(2): 231-237.
14. Pietro PF, Medeiros NI, Vieira FGK, Fausto MA, Belló-Klein A. Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. *Nutr Hosp*. 2007; 22(5): 565-72.
15. Inumaru LE, Gomes Duarte Quintanilha MI, da Silveira EA, Veloso Naves MM. Risk and Protective Factors for Breast Cancer in Midwest of Brazil. *Journal of Environmental and Public Health*. 2012. doi:10.1155/2012/356851.
16. Gravena AAF, Romeiro Lopes TC, Demitto MO, Borghesan DHP, Dell' Agnolo CM, Brischiliari SCR, et al. The Obesity and the Risk of Breast Cancer among Pre and Postmenopausal Women. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Sep 26; 19(9): 2429-2436. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2429. PMID: 30255696.
17. Vieira LV, Pedrosa LAC, Souza VS, Paula CA, Rocha R. Incidence of diarrhea and associated risk factors in patients with traumatic brain injury and enteral nutrition. *Metab Brain Dis*. 2018 Oct;33(5):1755-1760. doi: 10.1007/s11011-018-0287-2. PMID: 30014176.
18. Lima FEL, Latorre MRDO, Costa MJC, Fisberg RM. Dieta e câncer no Nordeste do Brasil: avaliação da relação entre alimentação e consumo de grupos de alimentos e câncer de mama. *Cad. Saúde Pública*. 2008; 24(4): 820-828. doi: 10.1590/S0102-311X2008000400012.
19. Almeida GS, Almeida LAL, Araújo GMR, Weller M. Reproductive Risk Factors Differ Among Breast Cancer Patients and Controls in a Public Hospital of Paraíba, Northeast Brazil.

Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2015; 16(7): 2959-65. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.7.2959.

20. Queiroz SA, Sousa IM, Silva FRM, Lyra CO, Fayh APT. Nutritional and environmental risk factors for breast cancer: a case-control study. *Sci Med*. 2018; 28(2): ID28723. doi: 10.15448/1980-6108.2018.2.28723.

21. Freitas AG, Weller M. Knowledge about Risk Factors for Breast Cancer and Having a Close Relative with Cancer Affect the Frequency of Breast Self-Examination Performance. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(4): 2075-81. doi: 0.7314/APJCP.2016.17.4.2075. PMID: 27221898.

22. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet n° 311. Updated January 2015.

23. Amadou A, Torres Mejia G, Fagherazzi G, Ortega C, Angeles-Llerenas A, Chajes V, et al. Anthropometry, silhouette trajectory, and risk of breast cancer in Mexican women. *Am J Prev Med*. 2014 Mar; 46(3 Suppl 1):S52-64. doi: 10.1016/j.amepre.2013.10.024. PMID: 24512931.

24. Balekouzou A, Yin P, Pamatika CM, Bekolo CE, Nambei SW, Djeintote M, et al. Reproductive risk factors associated with breast cancer in women in Bangui: a case-control study. *BMC Women's Health*. 2017; 17(14). doi: 10.1186/s12905-017-0368-0.

25. Bodicoat DH, Schoemaker M, Jones M, McFadden E, Griffin J, Ashworth A, et al. Timing of pubertal stages and breast cancer risk: the Breakthrough Generations Study. *Breast Cancer Research*. 2014; 16(1): R18. doi: 10.1186/bcr3613.

26. Chaveepojnkamjorn W, Thotong R, Sativipawee P, Pitikulang S. Body Mass Index and Breast Cancer Risk among Thai Premenopausal Women: a Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Nov 26;18(11): 3097-3101. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.11.3097. PMID: 29172285.

27. Ellingjord-Dale M, Vos L, Hjerkind KV, Hjartåker A, Russnes HG, Tretli S, et al. Alcohol, Physical Activity, Smoking, and Breast Cancer Subtypes in a Large, Nested Case-

Control Study from the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Dec; 26(12): 1736-1744. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0611. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28877889.

28. Sepandi M, Akrami M, Tabatabaee H, Rajaeefard A, Tahmasebi S, Angali KA, et al. Breast cancer risk factors in women participating in a breast screening program: a study on 11,850 Iranian females. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(19):8499-502. doi: 0.7314/APJCP.2014.15.19.8499. PMID: 25339054.

29. Kobayashi S, Sugiura H, Ando Y, Shiraki N, Yanagi T, Yamashita H, et al. Reproductive history and breast cancer risk. *Breast Cancer.* 2012 Oct;19(4):302-8. doi: 10.1007/s12282-012-0384-8. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22711317.

30. Namiranian N, Moradi-Lakeh M, Razavi-Ratki SK, Doayie M, Nojomi M, et al. Risk factors of breast cancer in the Eastern Mediterranean Region: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15(21): 9535-41. doi: 0.7314/APJCP.2014.15.21.953. PMID: 25422252.

31. Nindrea RD, Aryandono T, Lazuardi L. Breast Cancer Risk From Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors among Women in Southeast Asia: A Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 Dec 28; 18(12):3201-3206. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3201. PMID: 29281867.

32. Yanhua C, Geater A, You J, Li L, Shaoqiang Z, Chongsuvivatwong V, et al. Reproductive variables and risk of breast malignant and benign tumours in Yunnan Province, China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(5):2179-84. doi: 2012.13.5.2179. PMID: 22901191.

33. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol.* 1989; 42(10): 963-73. doi: 10.1016/0895-4356(89)90161-3. PMID: 2681548.

34. Ewertz M, Gill C. Dietary factors and breast-cancer risk in Denmark. *Int J Cancer.* 1990 Nov 15; 46(5): 779-84. doi: 10.1002/ijc.2910460505. PMID: 2228305.

35. Lambe M, Hsieh CC, Trichopoulos D, Ekblom A, Pavia M, Adami HO. Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth. *N Engl J Med*. 1994; 331(1): 5-9.
36. Ghiasvand R, Bahmanyar S, Zendejdel K, Tahmasebi S, Talei A, Adami HO, et al. Postmenopausal breast cancer in Iran; risk factors and their population attributable fractions. *BMC Cancer*. 2012 Sep 19;12:414. doi: 10.1186/1471-2407-12-414. PMID: 22992276.
37. Li H, Sun X, Miller E, Wang Q, Tao P, Liu L, et al. BMI, reproductive factors, and breast cancer molecular subtypes: A case-control study and meta-analysis. *J Epidemiol*. 2017 Apr; 27(4): 143-151. doi: 10.1016/j.je.2016.05.002. Epub 2016 Dec 9. PMID: 28142040.
38. Tessarona S, Beria JU, Tomasi E, Barros AJD. Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controles. *Rev. Saúde Pública*. 2001; 35(1): 32-38. doi: 10.1590/S0034-89102001000100005.
39. Narod SA. Breast cancer in young women. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012 Jun 26; 9(8): 460-70. doi: 10.1038/nrclinonc.2012.102. PMID: 22733233.
40. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Jun; 216(6): 580.e1-580.e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.002. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28188769.
41. Tan M-M, Ho W-K, Yoon S-Y, Mariapun S, Hasan SN, Lee DSC, et al. A case-control study of breast cancer risk factors in 7,663 women in Malaysia. *PLoS ONE*. 2018; 13(9): e0203469. doi: 10.1371/journal.pone.020346.
42. Elkum N, Al-Twejeri, T, Ajarim D, Al-Zahrani A, Amer AMB, Aboussekhra A. Obesity is a significant risk factor for breast cancer in Arab women. *BMC Cancer*. 2014; 14(788). doi: doi.org/10.1186/1471-2407-14-788.
43. Cao S, Zhou J, Zhu Z, Wei F, Li W, Lu S. Adult weight change and the risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the Chinese Wuxi Exposure and Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Oct 27. doi: 10.1007/s10549-018-5016-3. PMID: 30368743.

44. Guo W, Timothy J, Reeves GK. Adiposity and breast cancer risk in postmenopausal women: Results from the UK Biobank prospective cohort. *Int J Cancer*. 2018 Sep 1; 143(5): 1037-1046. doi: 10.1002/ijc.31394. Epub 2018 Apr 10. PMID: 29569713.
45. Horn J, Alsaker MDK, Opdahl S, Engstrom MJ, Tretli S, Haugen OA, et al. Anthropometric factors and risk of molecular breast cancer subtypes among postmenopausal Norwegian women. *Int J Cancer*. 2014 Dec 1; 135(11): 2678-86. doi: 10.1002/ijc.28912. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24752603.
46. Boyle P, Boffetta P. Alcohol consumption and breast cancer risk. *Breast Cancer Res*. 2009; 11: (Suppl 3): S3. doi: 10.1186/bcr2422. PMID: 20030878.
47. Falk RT, Mass P, Schairer C, Chatterjee J, Mabie JE, Cunningham C, et al. Alcohol and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women: An Analysis of Etiological Heterogeneity by Multiple Tumor Characteristics. *Am J Epidemiol*. 2014; 180(7): 705–717. doi: 10.1093/aje/kwu189. PMID: 25150269.
48. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol*. 2012 May-Jun; 47(3): 204-12. doi: 10.1093/alcalc/ags011. Epub 2012 Mar 29. PMID: 22459019.
49. Zakhari S, Hoek JB. Epidemiology of Moderate Alcohol Consumption and Breast Cancer: Association or Causation? *Cancers (Basel)*. 2018; 10(10): 349. doi:10.3390/cancers10100349. PMID: 30249004.
50. Kim HJ, Jung S, Eliassen AH, Chen WY, Willett WC, Cho E. Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk in Younger Women According to Family History of Breast Cancer and Folate Intake. *Am J Epidemiol*. 2017; 186(5): 524–531. doi: 10.1093/aje/kwx137. PMID: 28520842.

Table 1. Basic socio- demographic and anthropometric characteristics of women, stratified for menopause status.

Pre menopause women (N= 181)				
		Case (N= 88)	Control (N= 93)	P
Mean Age		42.63 (s= 7.93)	42.68 (s= 8.32)	0.965
Mean BMI		27.63 (s= 5.09)	26.69 (s= 4.45)	0.194
Mean Waist- Hip ratio		0.872 (s= 0.07)	0.848 (s= 0.08)	0.036
		N (%)	N (%)	
Income	Low	56 (65.88%)	68 (73.12%)	
	Middle	20 (23.53%)	15 (16.13%)	
	High	9 (10.59%)	10 (10.75%)	
	Missing	3		
Private health insurance	Yes	17 (19.32%)	23 (24.73%)	0.474
	No	71 (80.68%)	70 (75.27%)	
Education level	Analphabetic	0	1 (1.08%)	0.680
	Basic	31 (35.63%)	29 (31.18%)	
	Low	15 (17.24%)	12 (12.90%)	
	Middle	27 (31.04%)	33 (35.48%)	
	High	14 (16.09%)	18 (19.36%)	
	Missing	1		
Civil state	Stable union	56 (64.37%)	46 (49.46%)	0.051
	No stable union	31 (35.63%)	47 (50.54%)	
	Missing	1		
Ethnic origin	Mixed	60 (68.18%)	77 (82.80%)	0.025
	Caucasian	28 (31.82%)	16 (17.20%)	
Post menopause women (N= 401)				
		Case (N= 203)	Control (N= 198)	

Mean Age		59.70 (s= 10.09)	62.15 (s= 9.84)	0.015
Mean BMI		28.31 (s= 5.20)	26.67 (s= 4.58)	0.001
Mean Waist- Hip ratio		0.894 (s= 0.06)	0.886 (s= 0.06)	0.149
		N (%)	N (%)	
Income	Low	131 (64.53%)	152 (76.77%)	0.026
	Middle	64 (31.53%)	40 (20.20%)	
	High	8 (3.94%)	6 (2.03%)	
Private health insurance	Yes	27 (13.30%)	21 (10.61%)	0.249
	No	176 (86.70%)	177 (89.39%)	
Education level	Analphabetic	12 (5.91%)	4 (2.02%)	0.200
	Basic	99 (48.77%)	112 (56.57%)	
	Low	27 (13.30%)	25 (12.63%)	
	Middle	46 (22.66%)	44 (22.22%)	
	High	19 (9.36%)	13 (6.56%)	
Civil state	Stable union	76 (38.38%)	98 (48.28%)	0.055
	No stable union	122 (61.62%)	105 (51.72%)	
	Missing	5		
Ethnic origin	Mixed	70 (34.48%)	62 (31.31%)	0.525
	Caucasian	133 (65.52%)	136 (68.69%)	

Table 2. Risk factors of breast cancer. Odds ratios (OR), confidence intervals (95% CI) and significance level of likelihood ratio tests (P_{LRT}) of variables are shown for cases stratified for pre and post menopause, respectively, parous women. Control served as reference group. Variables of univariate analysis (OR_{CRUDE}) were used for modelling ($OR_{ADJUSTED}$).

		N (%)	N (%)	OR _{CRUDE} (95% CI)	P _{LRT}	OR _{ADJUSTED} (95% CI) ¹	P _{LRT}
Pre menopause women (N= 181)							
		Case (N= 88)	Control (N= 93)				
Age categories	< 30	3 (3.41%)	4 (4.3%)	0.750 (0.08-6.71)	0.818		
	31-39	28 (31.82%)	27 (29.03%)	1.037 (0.19-5.6)			
	40-49	45 (51.13%)	44 (47.31%)	1.023 (0.2-5.34)			
	50-59	9 (10.23%)	15 (16.13%)	0.600 (0.10-3.63)			
	≥ 60	3 (3.41%)	3 (3.23%)	1			
Age at menarche	< 12	13 (14.77%)	13 (13.98%)	1.067 (0.47-2.45)	0.879		
	≥ 12	75 (85.23%)	80 (86.02%)	1			
Nulliparity	Yes	7 (7.96%)	17 (20.48%)	0.386 (0.15-0.98)	0.038		
	No	81 (92.04%)	76 (81.72%)				
Oral contraceptive use	Yes	67 (76.14%)	37 (39.78%)	4.829 (2.54-9.18)	0.000	3.610 (1.77-7.38)	0.000
	No	21 (23.86%)	56 (60.22%)	1		1	
Abortion	Ever	24 (28.57%)	17 (18.28%)	1.788 (0.88-3.63)	0.105		
	Never	60 (71.43%)	76 (81.72%)	1			
	Missing	4					
Family history	Yes	52 (59.09%)	19 (20.43%)	5.626 (2.91-10.88)	0.000	4.238 (2.02-8.88)	0.000
	No	36 (40.91%)	74 (79.57%)	1		1	
BMI	Obesity	22 (25.88%)	24 (25.81%)	1.324 (0.62-2.83)	0.291		
	Overweight	36 (42.35%)	30 (32.26%)	1.733 (0.87-3.45)			
	Normal	27 (31.77%)	39 (41.93%)				
	Missing	3					
Waist- hip ratio	> 0.8	74 (86.05%)	70 (75.27%)	2.026 (0.94-4.38)	0.067		

	≤ 0.8	12 (13.95%)	23 (24.73%)	1			
	Missing	2					
Physical activity	No	52 (59.09%)	52 (55.91%)	1.139 (0.63-2.06)	0.666		
	Yes	36 (40.91%)	41 (44.09%)	1			
Smoking	Ever	17 (19.32%)	17 (8.43%)	1.070 (0.51-2.26)	0.858		
	Never	71 (80.68%)	76 (91.57%)	1			
Alcohol consumption	Yes	30 (34.09%)	13 (14.13%)	3.143 (1.51-6.55)	0.002	2.207 (0.95-5.12)	0.062
	No	58 (65.91%)	79 (85.87%)			1	
	Missing		1				
Post menopause women (N= 401)							
		Case (N= 203)	Control (N= 198)				
Age categories	< 40	5 (2.46%)	1 (0.50%)	5.735 (0.64-51.54)	0.000		
	40-49	29 (14.29%)	4 (2.02%)	8.316 (2.65-26.06)			
	50-59	66 (32.51%)	92 (46.47%)	0.823 (0.47-1.44)			
	60-69	69 (33.99%)	62 (31.31%)	1.277 (0.72-2.27)			
	≥ 70	34 (16.75%)	39 (19.70%)	1			
Age at menarche	< 12	29 (14.43%)	16 (8.08%)	1.918 (1.01-3.66)	0.044		
	≥ 12	172 (85.57%)	182 (91.92%)	1			
	Missing	2					
Nulliparity	Yes	32 (15.76%)	17 (8.59%)	1.992 (1.07-3.72)	0.027	2.652 (1.26-5.60)	0.010
	No	171 (84.24%)	181 (91.41%)	1		1	
Oral contraceptive use	Yes	122 (60.10%)	61 (30.81%)	3.383 (2.24-5.12)	0.000	3.086 (1.85-5.79)	0.000
	No	81 (39.90%)	137 (69.19%)	1			
Abortion	Ever	53 (27.75%)	51 (26.02%)	1.092 (0.70-	0.701		

				1.71)			
	Never	138 (72.25%)	145 (73.98%)	1		1	
	Missing	12	2				
Family history	Yes	115 (56.55%)	47 (23.74%)	4.199 (2.73-6.45)	0.000	3.538 (2.16-5.79)	0.000
	No	88 (43.35%)	151 (76.26%)	1		1	
BMI	Obesity	68 (34.87%)	40 (20.20%)	2.386 (1.42-4.00)	0.030	2.197 (1.17-4.12)	0.044
	Overweight	70 (36.00%)	78 (39.40%)	1.260 (0.79-2.01)		1.302 (0.74-2.30)	
	Normal	57 (29.23%)	80 (40.40%)	1		1	
	Missing	8					
Waist- hip ratio	> 0.8	182 (90.10%)	182 (91.92%)	0.800 (0.40-1.59)	0.524		
	≤ 0.8	20 (9.90%)	16 (8.08%)	1			
	Missing	1					
Physical activity	No	94 (46.30%)	110 (55.56%)	0.690 (0.47-1.02)	0.064		
	Yes	109 (53.70%)	88 (44.44%)	1			
Smoking	Ever	91 (44.83%)	74 (37.37%)	1.361 (0.91-2.03)	0.129		
	Never	112 (55.17%)	124 (62.63%)	1			
Alcohol consumption	Yes	56 (27.59%)	13 (6.57%)	5.421 (2.86-10.29)	0.000	4.18 (2.04-8.55)	0.000
	No	147 (72.41%)	185 (93.43%)			1	
Parous women only (N= 509)							
		Case (N= 252)	Control (N= 257)				
		N (%)	N (%)	OR_{CRUDE} (95% CI)	P_{LRT}	OR_{ADJUSTED} (95% CI)²	P_{LRT}
Age categories	< 30	3 (1.19%)	3 (1.17%)	1.400 (0.26-7.52)	0.008		
	31-39	31 (12.30%)	25 (9.73%)	1.736 (0.83-3.62)			
	40-49	66 (26.19%)	41 (15.95%)	2.254 (1.18-4.29)			
	50-59	62 (24.60%)	95 (36.96%)	0.914 (0.50-			

				1.67)			
	60-69	65 (25.80%)	58 (22.57%)	1.569 (0.84- 2.93)			
	≥ 70	25 (9.92%)	35 (13.62%)	1			
Menopause status	Pre	80 (31.75%)	77 (29.96%)	1.087 (0.75- 1.58)	0.663		
	Post	172 (68.25%)	180 (70.04%)	1			
Age at menarche	< 12	37 (14.68%)	22 (8.56%)	1.838 (1.05- 3.22)	0.030		
	≥ 12	215 (85.32%)	235 (91.44%)	1			
Number of children	1	40 (15.94%)	55 (21.40%)	0.568 (0.34- 0.95)	0.081		
	2-3	124 (49.40%)	134 (52.14%)	0.723 (0.49- 1.08)			
	> 3	87 (34.66%)	68 (26.46%)	1			
	Missing	1					
Age at first life birth	< 20	90 (36.15%)	103 (40.08%)	1.143 (0.64- 2.05)	0.288		
	20- 29	133 (53.41%)	120 (46.69%)	1.449 (0.82- 2.56)			
	≥ 30	26 (10.44%)	34 (13.23%)	1			
	Missing	3					
Reproductive period³	≤ 10	139 (65.57%)	138 (67.98%)	0.897 (0.60- 1.35)	0.602		
	> 10	73 (34.43%)	65 (32.02%)	1			
Lifetime breastfeeding	Never	32 (12.75%)	37 (14.40%)	0.799 (0.47- 1.37)	0.571		
	≤ 12	101 (40.24%)	111 (43.19%)	0.841 (0.58- 1.22)			
	> 12	118 (47.01%)	109 (42.41%)	1			
	Missing	1					
Oral contraceptive use	Yes	177 (70.24%)	87 (33.85%)	4.611 (3.17- 6.70)	0.000	3.887 (2.50- 6.04)	0.000
	No	75 (29.76%)	170 (66.15%)	1		1	
Abortion	Ever	75 (29.88%)	68	1.184	0.391		

			(26.46%)	(0.80-1.74)			
	Never	176 (70.12%)	189 (73.54%)	1			
	Missing	1					
Family history	Yes	148 (58.73%)	58 (22.57%)	4.883 (3.32-7.18)	0.000	3.919 (2.53-6.08)	0.000
	No	104 (41.27%)	199 (77.43%)	1		1	
BMI	Obesity	85 (34.98%)	58 (22.57%)	2.198 (1.40-3.46)	0.003	1.867 (1.09-3.20)	0.068
	Overweight	90 (37.04%)	97 (37.74%)	1.392 (0.91-2.12)		1.212 (0.73-2.01)	
	Normal	68 (27.98%)	102 (39.69%)	1		1	
	Missing	9					
Waist- hip ratio	> 0.8	222 (89.16%)	224 (87.16%)	1.211 (0.71-2.08)	0.487		
	≤ 0.8	27 (10.84%)	33 (12.84%)	1			
	Missing	3					
Physical activity	No	129 (51.19%)	144 (56.03%)	0.823 (0.58-1.17)	0.273		
	Yes	123 (48.81%)	113 (43.97%)	1			
Smoking	Ever	99 (39.29%)	86 (33.46%)	1.287 (0.90-1.85)	0.172		
	Never	153 (60.71%)	171 (66.54%)	1			
Alcohol consumption	Yes	77 (30.56%)	23 (8.98%)	4.457 (2.69-7.39)	0.000	3.044 (1.72-5.39)	0.000
	No	175 (69.44%)	233 (91.02%)	1		1	
	Missing		1				

¹Adjusted for age, age at menarche and smoking; ²Adjusted for age, age at menarche and menopause status; ³Only women with more than one child.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo indicou que, na população paraibana, vários fatores aumentaram o risco de CM. Estes fatores também foram identificados em outros estudos brasileiros abrangendo diferentes populações, porém, a combinação dos mesmos e os variados efeitos entre mulheres na pré e na pós-menopausa nunca foram descritos em estudos anteriores do Brasil.

Constatou-se que a história familiar, o uso de contraceptivos orais e o consumo de álcool foram associados ao aumento do risco de desenvolver câncer de mama em mulheres na pré e na pós-menopausa, enquanto sobrepeso, obesidade e menarca precoce influenciaram este risco no grupo de pós-menopausadas exclusivamente. O fator nuliparidade aumentou o risco de CM em mulheres pós-menopausa, enquanto no caso das mulheres pré-menopausa a nuliparidade diminuiu o risco de CM. Grande parte dos resultados obtidos neste estudo encontram-se em concordância com a literatura internacional.

A identificação desses fatores permite classificá-los em modificáveis e não-modificáveis, de modo a nortear o enfoque das campanhas de prevenção. O conhecimento sobre fatores passíveis de modificação não significa, necessariamente, uma mudança no comportamento das mulheres, mas mostra-se como uma ferramenta de baixo custo para a Saúde Pública e que poderá, em algum momento, impactar os indicadores. Em relação aos fatores não-modificáveis, a difusão de informações sobre os mesmos poderia incentivar a participação das mulheres em programas de rastreamento da neoplasia maligna da mama.

É importante ressaltar que no Brasil, até hoje, a participação das mulheres em programas de prevenção por rastreamento (mamografia e exame clínico das mamas) é fortalecida, enquanto a propagação de informações acerca dos fatores protetivos e fatores de risco da doença é relativamente limitada.

Diante do exposto, sugere-se que mais pesquisas sejam realizadas com o objetivo de esclarecer a relação entre fatores de risco e o CM nas populações brasileiras, especialmente no que tange à influência do *status* menopáusico, pois este é um evento indissociável da vida reprodutiva feminina. Estudos multicêntricos, abrangendo mais pacientes e mulheres saudáveis, poderiam ser de grande apoio para identificar os fatores de risco de CM e a sua interação com o estilo de vida e os padrões reprodutivos da população.

8 MEMORIAL DESCRITIVO

Sou bacharela em Fisioterapia pela Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande (FCM/Unifacisa – 2015). Possuo especialização em Traumato-Ortopedia (CINTEP-PB - 2016) e estou concluindo outra pós-graduação *lato sensu* em Gestão em Saúde da Família (Universidade Cândido Mendes – RJ).

Meu contato com a área de Saúde da Mulher teve início em 2013, quando tive a oportunidade de ingressar em projetos de extensão e pesquisa, cujos objetivos eram promover o aleitamento materno e avaliar a postura de gestantes a partir de *softwares* utilizados por profissionais de Arquitetura, respectivamente. Essas atividades eram desenvolvidas sob a orientação da então coordenadora de Saúde da Mulher da Secretaria de Saúde de Campina Grande, Profa. Dra. Gabriela Campos. Na ocasião, recebi bolsa de Iniciação Científica.

Ao longo do exercício da minha profissão, dediquei-me ao atendimento domiciliar na área supracitada, havendo a inclusão de pacientes com sequelas cinético-funcionais decorrentes do tratamento para o câncer de mama.

Ao entrar para o Mestrado em Saúde Pública no ano de 2017, tive a oportunidade de conhecer inúmeros aspectos sobre a patologia, com enfoque em fatores de risco antropométricos, reprodutivos e do estilo de vida. Trabalhando sempre em parceria com os membros do grupo “Epidemiologia e Genética de Câncer”, submetemos inúmeros trabalhos a eventos de abrangência regional e até internacional, disseminando os frutos das pesquisas realizadas.

Durante o curso, recebi apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), para a qual expressei gratidão e respeito pelo incentivo à pesquisa no país.

REFERÊNCIAS

ALRASHIDI A.G. et al. Knowledge and Perceptions of Common Breast Cancer Risk Factors in Northern Saudi Arabia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v.18, n. 10, p. 2755-2761, 2017.

AMADOU, A. et al. Anthropometry, Silhouette Trajectory, and Risk of Breast Cancer in Mexican Women. **American Journal of Preventive Medicine**, Ann Arbor, v. 46, p. 52-64, 2014.

ANDRADE, A.C.M et al. Molecular breast cancer subtypes and therapies in a public hospital of Northeastern Brazil. **BMC Women's Health**, v. 14, n. 110, p. 9, 2014.

ARAÚJO, G.T. **Antropometria**. 2015. Disponível em: <http://www.abran.org.br/areadoaluno/arquivos_aula_pratica/antropometria.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2018.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. **Diagnóstico e Tratamento do Câncer de mama**. 2001. Disponível em: <https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/cancer-de-mama-diagnostico-e-tratamento.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2018.

BARBOSA, I.R. et al. Mortalidade por câncer de mama nos estados do nordeste do Brasil: tendências atuais e projeções até 2030. **Revista Ciência Plural**, Natal, v. 1, n. 1, p. 4-14, 2015.

BARRETO-NETO, N.J.S. et al. Perfil epidemiológico dos subtipos moleculares de carcinoma ductal da mama em população de pacientes em Salvador, Bahia. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 98-102, 2014.

BERNSTEIN, L. Identifying population-based approaches to lower breast cancer risk. **Oncogene**, n. 27, p. 6, 2009.

BETHEA, T.N. et al. A case-control analysis of oral contraceptive use and breast cancer subtypes in the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium. **Breast Cancer Research**. Londres, v. 17, n. 22, p. 13, 2015.

BITTAR, T.O. et al. Epidemiological features of oral cancer – a world public health matter. **Revista da Faculdade de Odontologia – UPF**, Passo Fundo, v. 15, n. 1, p. 87-93, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Controle do Câncer de mama: Documento de Consenso**. 2004. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/rbc/n_50/v02/pdf/NORMAS.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Orientações para coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: norma técnica do sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN**. Brasília: Ministério da Saúde, 2011. (Série G. Estatística e Informação em Saúde).

- BRITT, K. et al. Pregnancy and the risk of breast cancer. **Endocrine-Related Cancer**, v. 14, 907-933, 2007.
- BROOKS-WILSON, A. Genetics of healthy aging and longevity. **Human Genetics**, Heidelberg, v. 132, p. 1323-1338, 2013.
- BUTT, Z. Breast cancer risk factors: A comparison between pre-menopausal and post-menopausal women. **Journal of the Pakistan Medical Association**, v. 62, n. 2, p. 120-124, 2012.
- BUTTLER, E.N. et al. Active smoking and risk of Luminal and Basal-like breast cancer subtypes in the Carolina Breast Cancer Study. **Cancer Causes & Control**, v. 27, n. 6, p. 775-786, 2016.
- CADÓ, E.C.N.; MOTA, A.K.A.; FARIAS, A.LP. Prevalência de sobrepeso, obesidade e risco cardíaco dos alunos do ensino médio da cidade de Queimadas, PB. **Educación Física y Deportes**, v. 19, n. 191, 2014.
- CADOO, K.A.; FORNIER, M.N.; MORRIS, P.G. Biological subtypes of breast cancer: current concepts and implications for recurrence patterns. **The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, v. 57, p. 312-321, 2013.
- CADMUS-BERTRAM, L. et al. Web-based self-monitoring for weight loss among overweight/obese women at increased risk for breast cancer: the HELP pilot study. **Psycho-Oncology**, v. 28, n. 8, p. 1821-1828, 2013.
- CALLAHAN, R.; HURVITZ, S. HER2-positive breast cancer: current management of early, advanced, and recurrent disease. **Current Opinion in Obstetrics and Gynecology**, v. 23, n. 1, p. 37-43, 2011.
- CANCER GENOME ATLAS NETWORK. CGAN. Comprehensive molecular portraits of human breast tumors. **Nature**, v. 490, p. 61-70, 2012.
- CAPILLA, M.V. et al. **Factors related to survival from oral cancer in an Andalusian population sample** (Spain).
- CARPENTER, C.L. et al. Effect of family history, obesity and exercise on BC risk among post-menopausal women. **International Journal of Cancer**, v. 106, n. 1, p. 96-102, 2003.
- CARVALHO, F.M. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. **BMC Women's Health**, v. 14, n. 102, p. 8, 2014.
- CATSBURG, C.; MILLER, A.B.; ROHAN, T.E. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 9, p. 2204-2209, 2015.
- CHAVEEPOJNKAMJORNET, W. et al. Body Mass Index and Breast Cancer Risk among Thai Premenopausal Women: a Case-Control Study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 28, n. 11, p. 3097-3101, 2017.

- CHEANG, M.C. et al. KI67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 101, n. 10, p. 736-750, 2009.
- CHERAGHI, Z. et al. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 7, n. 12, p. 9, 2012.
- CHOI, Y. et al. Being Overweight or Obese Increases the Risk of Progression in Triple-Negative Breast Cancer after Surgical Resection. **Journal of Korean Medical Science**, Seoul, v. 31, n. 6, p.886-891, 2016.
- CIBULA, D. et al. Hormonal contraception and risk of cancer. **Human Reproduction Update**, v. 16, n. 6, p. 631-650, 2010.
- CINTRA, J.R.D. et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clínicopatológicas no câncer de mama. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 58, n. 2, p. 178-187, 2012.
- CIRQUEIRA, M.B. et al. Subtipos moleculares do câncer de mama. **Femina**, v. 39, n. 10, p. 499-503, 2011.
- CLAVEL-CHAPELON, F. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. **British Journal of Cancer**, v. 86, n. 5, p. 723-727, 2002.
- CROVETTO, M.; UAUY, R. Recomendaciones para la prevención del câncer dadas por el Fondo Mundial para la Investigación sobre Câncer (FMIC): análisis de la situación en Chile. **Revista médica de Chile**, Santiago, v. 141, n. 5, p. 626-636, 2013.
- DUGNO, M.L.G. et al. Perfil do câncer de mama e relação entre fatores de risco e estadiamento clínico em hospital do Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Oncologia**. Belo Horizonte, v. 10, n. 36, p. 60-66, 2013.
- ELIASSEN, A.H. et al. Adult weight change and risk of postmenopausal BC. **Jama Oncology**, Chicago, v. 296, n. 2, p. 193-201, 2006.
- FACKENTHAL, J.D.; OLOPADI, O.I. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 12, p. 937-948, 2007.
- FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide. **IARC Cancer Base**, Lyon, v. 0, n. 11, 2013.
- FERLAY, J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. **International Journal of Cancer, Heidelberg**, v. 136, n. 5, p. 359-386, 2014.
- FITZMAURICE, C. et al. The global burden of cancer 2013. **Jama Oncology**, Chicago, v. 1, n. 4, p. 505-527, 2015.
- GOMES, M.C.B. Prevalência da mutação BRCA1 e BRCA2 em pacientes com câncer de mama em uma população do Rio de Janeiro, Brasil. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, São Paulo, v. 8, n. 27, p. 24-28, 2011.

GUERRERO, V.G. et al. Monitoring modifiable risk factors for breast cancer: an obligation for health professionals. **Pan American Journal of Public Health**, v. 41, p. 6, 2017.

GUNTER, M.J. et al. Insulin, insulin-like growth factor-1, and risk of breast cancer in postmenopausal women. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 101, n. 1, p. 48-60, 2009).

HADJISAVVAS, A. et al. **An investigation of breast cancer risk factors in Cyprus: a case control study**. 2010. BMC Cancer. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2933629/pdf/1471-2407-10-447.pdf>>. Acesso em: 23 fev. 2018.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. Hallmarks of cancer: the next generation. **Cell**, Cambridge, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011.

HARAHAP, W.A. et al. Outcomes of trastuzumab therapy for 6 and 12 months in Indonesian national health insurance system clients with operable HER2-positive breast cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 18, p. 1151-1157, 2017.

HEIKKINEN, S. **Lifestyle factors and breast cancer in Finland**. 2012. Disponível em: <<https://helda.helsinki.fi/bitstream/handle/10138/176040/LIFESTYL.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 14 fev. 2018.

HENDERSON, B.E; FEIGELSON, H.S. Hormonal carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v. 21, n. 3, p. 427-433, 2000.

HIRKO, K.A. et al. Alcohol consumption and risk of breast cancer by molecular subtype: Prospective analysis of the nurses' health study after 26 years of follow-up. **International Journal of Cancer**, v. 138, p. 1094-1101, 2016.

HUANG, Z. et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. **JAMA Oncology**, v. 278, p. 1407-1411, 1997.

HUNTER, D.J.; WILLETT, W.C. Diet, body size, and breast cancer. **Epidemiologic Reviews**, v. 15, p. 110-132, 1993.

HUO, D. et al. Parity and breastfeeding are protective against breast cancer in Nigerian women. **British Journal of Cancer**, v. 98, p. 992-996, 2008.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. INCA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. 2017. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>. Acesso em: 13 fev. 2018. Rio de Janeiro: INCA, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. INCA. **ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer**. 2011. Disponível em: <http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2018.

INUMARU, L.E.; SILVEIRA, E.A.; NAVES, M.M.V. Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011.

INUMARU, L.E. et al. **Risk and protective factors for breast cancer in midwest of Brazil.** 2012. *Journal of Environmental and Public Health*. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/jeph/2012/356851/>>. Acesso em 23 fev. 2018.

INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE. IPAQ. **Guidelines for Data Processing and Analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) –Short and Long Forms.** 2005. Disponível em: <www.ipaq.ki.se/>. Acesso em: 20 fev. 2018.

IRVIN, W.J. Jr; CAREY, L.A. What is triple-negative breast cancer? **European Journal of Cancer**, v. 44, n. 18, p. 2799-2805, 2008.

JERÔNIMO, A.F.A.; WELLER, M. Differential Association of the Lifestyle-Related Risk Factors Smoking and Obesity with Triple Negative Breast Cancer in a Brazilian Population. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 18, p. 1585-1593, 2017.

KARIM, S.M. et al. Oral contraceptives, abortion and breast cancer risk: a case control study in Saudi Arabia. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 16, n. 9, p. 3957-3960, 2015.

KENNECKE, H. et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 20, p. 3271-3277, 2010.

KJEL, J. et al. **Innovation in Cancer Care and Implications for Health Systems: Global Oncology Trend Report 2014.** Parsippany, USA: IMS Institute for Healthcare Informatics; 2014.

KUMAR, V. et al. **Patologia: bases patológicas das doenças.** Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

LA VECCHIA, C. et al. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. **The Oncologist**, v. 16, p. 726-729, 2011.

LAHMANN, P.H. Body size and BC risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). **International Journal of Cancer**, v. 111, n. 5, p. 762-771, 2004.

LEE, I.M. Physical Activity and Cancer Prevention-Data from Epidemiologic Studies. **Medicine & Science in sports & exercise**, p. 1823-1827, 2003.

LI, H. et al. BMI, reproductive factors and breast cancer molecular subtypes: a case-control study and meta-analysis. **Journal of Epidemiology**, v. 29, p. 143-151, 2017.

LIMA, A. F. **Evolução da mortalidade por câncer de mama na Paraíba entre 2006 e 2011.** Trabalho de Conclusão de Curso em cumprimento às exigências para obtenção do grau de Bacharelado do Curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, p. 56, 2012.

LISBOA, L. F. **Tendências da incidência e da mortalidade do CA de mama no município de São Paulo.** 2009. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6132/tde-11012010-131657/pt-br.php>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

LYNCH, B. et al. **Physical Activity and Breast Cancer Prevention**. 2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/49641581_Physical_Activity_and_Breast_Cancer_Prevention>. Acesso em: 14 mar. 2018.

McDONALD, J.A.; GOYAL, A.; TERRY, M.B. Alcohol Intake and Breast Cancer Risk: Weighing the Overall Evidence. **Current Breast Cancer Reports**, v. 5, n. 3, p. 20, 2013.

MERRITT, M.A. et al. **Reproductive factors and risk of mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition; a cohort study**. 2015. BMC Medicine. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4627614/pdf/12916_2015_Article_484.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2018.

MICHELS, K.B.; TERRY, K.L.; WILLETT, W.C. Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. **Archives of Internal Medicine**, v. 166, n. 21, p. 2395-2402, 2006.

MUSS, H.B. et al. Tamoxifen versus high-dose oral medroxyprogesterone acetate as initial endocrine therapy for patients with metastatic breast cancer: a Piedmont Oncology Association Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 12, n. 8, p. 1630-1638, 1994.

NASCIMENTO, A.P.S. et al. Nutritional status and evaluation of lipid profile in women with breast cancer. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, Porto Alegre, v. 31, n. 1, p. 49-54, 2016.

NEUHOUSER, M.L. et al. Overweight, Obesity and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk. **JAMA Oncology**, v. 1, n. 5, p. 611-621.

NINDREA, R.D.; ARYANDONO, T.; LAZUARDI, L. Breast cancer risk from modifiable and non-modifiable risk factors among women in Southeast Asia: a meta-analysis. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 18, n. 12, p. 3201-3206, 2017.

NOUNOU, M.I. et al. **Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies**. 2015. Disponível em: <<http://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.4137/BCBCR.S29420>>. Acesso em: 18 mar. 2018.

OPDAHL, S. et al. Joint effects of nulliparity and other breast cancer risk factors. **British Journal of Cancer**, v. 105, n. 5, p. 731-736, 2011.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. PAHO. **Prevención y control de las enfermedades no transmisibles**: aplicación de la estrategia mundial. Informe de la Secretaría. 2014. Disponível em: <http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A61/A61_8-sp.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2018.

PACHOLCZAK, R.; KLIMEK-PIOTROWSKA, W.; KUSZMIERSZ, P. Associations of anthropometric measures on breast cancer risk in pre- and postmenopausal women - a case-control study. **Journal of Physiological Anthropology**, v. 35, n. 7, p. 10, 2016.

- PAVLIDIS, N.; STANTA, G.; AUDISIO, R.A. Cancer prevalence and mortality in centenarians: a systematic review. **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, Genolier, v. 83, n. 1, p. 145-152, 2012.
- PEREIRA, M.G. **Epidemiologia: teoria e prática**. 19ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- PERUZZI, C.P.; ANDRADE, V.R.M. Análise dos marcadores imuno-histoquímicos associados com câncer de mama em mulheres na Região das Missões, Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista Brasileira de Mastologia**, Rio de Janeiro, v. 26, n. 4, p. 181-185, 2016.
- POOSARI, A. et al. Hormonal contraceptive use and breast cancer in thai women. **Journal of Epidemiology**, v. 24, n. 3, p. 216-220, 2014.
- PORTER, P. “Westernizing” Women’s risks? breast cancer in lower-income countries. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 358, n. 3, p. 213-216, 2008.
- PRAT, A. et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. **Breast Cancer Research**, v. 12, R98, 2010.
- QUEIROGA, A.S. et al. Profile of requirements of mammography users of primary care of town Pombal-PB. **Informativo Técnico do Semiárido** [online], v. 9, n. 2, p. 11-15, 2015.
- QUEIROZ, S.A. et al. Nutritional and environmental risk factors for breast cancer: a case-control study. **Scientia Medica**, v. 28, n. 2, 2018.
- RABENHOSRT et al. Protocolos de Imunohistoquímica do Laboratório de Genética Molecular –UFC, 2010.
- REEVES, G.K et al. **Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study**. 2007. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/bmj/335/7630/1134.full.pdf>>. Acesso em: 15 fev. 2018.
- RÊGO, M.A.V. Estudos caso-controle: uma breve revisão. **Gazeta Médica da Bahia**, v.80, n. 1, p. 101-110, 2010.
- RENEHAN, A.G. et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. **The Lancet**, v. 371, n. 9612, p. 569-578, 2008.
- RIBELLIS, N. et al. Pattern of recurrence of early breast cancer is different according to intrinsic subtype and proliferation index. **Breast Cancer Research**, v. 15, n. 5, R98, 2013.
- RIGGS, B.L.; HARTMANN, L.C. Selective estrogen-receptor modulators – mecanismos of action and application to clinical practice. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 7, p. 618-629, 2003.
- ROMOND, E.H; PEREZ, E.A.; BRYANT, J. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 353, p. 1673-1684, 2005.

SANTOS, J. et al. Panorama do câncer de mama: indicadores para a política de saúde no Brasil. **Revista Enfermagem Contemporânea**, Salvador, v. 3, n. 1, p. 80-94, 2014.

SANTOS R.R. et al. Obesity in the elderly. **Revista de Medicina de Minas Gerais**, v. 23, n. 1, p. 64-73, 2013.

SANTOS, T.L.; BARBOSA, I.J.F. Mortalidade por câncer de mama no estado da Paraíba entre 2006 e 2011. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, 2, Campina Grande, **Anais II CONBRACIS**. Campina Grande: Realize Eventos & Editora, 2017, p. 1-5.

SCHMID, D.; LEITZMANN, M.F. Television Viewing and Time Spent Sedentary in Relation to Cancer Risk: A Meta-Analysis. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 107, n. 7, p. 19, 2014.

SCHUNEMANN JÚNIOR, E; SOUZA, R.T.; DÓRIA, M.T. Hormonal contraception and breast cancer. **Revista FEMINA**. São Paulo, v. 39, n. 4, p. 231-235.

SEDIYAMA, C.M.N.O. **Avaliação dos fatores de risco para o câncer de mama e dosagem de fração livre de DNA em mulheres atendidas na maternidade Odete Valadares, Belo Horizonte – MG**. 2011.

Dissertação apresenta à Universidade Federal de Viçosa no Programa de Pós-Graduação em Ciência da Nutrição, para obtenção do título de *Magister Scientiae*. Viçosa, p. 93, 2011.

SHANTAKUMAR, S. et al. Reproductive factors and breast cancer risk among older women. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 102, p. 365-374, 2007.

SHEN, D. et al. **Sedentary Behavior and Incident Cancer: A Meta-Analysis of Prospective Studies**. 2014. Disponível em:

<<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0105709>>. Acesso em: 14 mar. 2018.

SHUMAN, L.P. **Genetic and Genomic Factors in Breast Cancer**. 2013. Disponível em:

<https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-5891-3_2>. Acesso em: 14 jan. 2018.

SIBIO, A. et al. Female breast cancer in Central and South America. **Cancer Epidemiology**, v. 44, p. 110-120, 2016.

SIEGEL, R.L. et al. Cancer Statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. **A Cancer Journal of Clinicians**, Maple Shade, v. 61, n. 4, p. 212-236, 2011.

SIEGEL, R.L.; MILLER, K.D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2018. **A Cancer Journal of Clinicians**, Maple Shade, v. 68, p.7-30, 2018.

SILVA, L.C.R. et al. Breast cancer in women over 70 years of age: guidelines for diagnosis and treatment. **Revista de Medicina de Minas Gerais**. Minas Gerais, v. 23, n. 1, p. 105-112, 2013.

SILVA, L.P. **Associação do nível de escolaridade das mulheres com os exames de rastreamento para o câncer de mama**. 2014. Monografia apresentada à Universidade

Estadual da Paraíba pra obtenção do título de bacharel em Enfermagem. 2014. Disponível em: <<http://dspace.bc.uepb.edu.br/jspui/bitstream/123456789/8542/1/PDF%20-%20Layse%20Pereira%20da%20Silva.pdf>>. Acesso em: 31 jan. 2018.

SINGH, M.; JANGRA, B. Association between body mass index and risk of breast cancer among females of north India. **South Asian Journal of Cancer**, Mumbai, v. 2, n. 3, p. 121-125, 2013.

STAFIN, I. et al. Fatores prognósticos no câncer de mama. **HU revista**, Juiz de Fora, v. 38, n. 3 e 4, p. 193-201, 2012.

STUEBE A.M. et al. Lactation and incidence of premenopausal breast cancer: a longitudinal study. **Archives of Internal Medicine**, v. 169, p. 1364-1371, 2009.

TEHARD, B. Anthropometry, breast cancer and menopausal status: use of repeated measurements over 10 years of follow-up results of the French E3N women's cohort study. **International Journal of Cancer**, v. 111, p. 264-269, 2004.

TENG, L.S. et al. BRCA1/2 associated hereditary breast cancer. **Journal of Zhejiang University Science B**, v. 9, n. 2, p. 85-89, 2008.

TORRE, L.A. et al. Global Cancer Statistics, 2012. **A Cancer Journal of Clinicians**, Maple Shade, v. 65, p.87-108, 2015.

VIEIRA, D.S.C. et al. Carcinoma de mama: novos conceitos na classificação. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, Rio de Janeiro, v. 30, n. 1, p. 42-47, 2008.

VIJG, J; SUH, Y. Genome instability and aging. **Annual Review of Physiology**, Palo Alto, v. 75, n. 1, p. 645-668, 2013.

VINEIS, P. et al. Models of carcinogenesis: an overview. **Carcinogenesis**, v. 31, n. 10, p. 1703-1709, 2010.

VODUC, K.D. et al. Breast cancer subtypes and the risk of local and regional relapse. **Journal of Clinical Oncology**, v. 28, n. 10, p. 1684-1691, 2010.

WHITE, M.C. et al. Age and Cancer Risk: a Potentially Modifiable Relationship. **American Journal of Preventive Medicine**, Ann Arbor, v. 46, n. 301, p. 16, 2015.

WORLD CANCER RESEARCH FUND. WCFR. American Institute for Cancer Research. **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective**. Washington DC: American Institute for Cancer Research, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Report of a WHO Expert Committee. Geneva, Technical Report Series, n. 854, v. 329, 1995.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Cancer**. 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 30 jan. 2018.

ZHOU, Y. et al. Association Between Breastfeeding and Breast Cancer Risk: Evidence from a Meta-analysis. **Breastfeeding Medicine**, v. 10, n. 3, p. 175-182, 2015.

ZHOU, Y.; ZHAO, H; CHENG, P. Association of sedentary behavior with the risk of breast cancer in women: update meta-analysis of observational studies. **Annals of Epidemiology**, v. 25, p. 687-697, 2015.

APÊNDICES

APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

FORMULÁRIO SOBRE FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA (HOSPITAL DA FAP/ HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO/ CENTRO DE SAÚDE DR. FRANCISCO PINTO)	
Data da coleta: ___/___/___	Número do prontuário: _____
Idade: _____	Estado civil: _____
Residência (cidade): _____	
Profissão/ocupação: _____	
Renda familiar: _____	Possui plano de saúde? Sim () Não ()
Descendência: Afrodescendente () Caucasiana () Parda ()	
Escolaridade:	
Ensino fundamental incompleto ()	Ensino fundamental completo ()
Ensino médio incompleto ()	Ensino médio completo ()
Ensino superior incompleto ()	Ensino superior completo ()
HISTÓRIA REPRODUTIVA	
Idade da menarca: _____	Nuliparidade: Sim () Não ()
Idade da primeira gestação: _____	Idade da última gestação: _____
Número de filhos: _____	Teve algum aborto? Sim () Não ()
• Se sim: Espontâneo () Induzido ()	
Tempo de amamentação (em meses):	
1º Filho _____ 2º Filho _____ 3º Filho _____ 4º Filho _____ 5º Filho _____ 6º Filho _____ 7º Filho _____	
8º Filho _____ Mais> _____	
Idade da menopausa: _____	Duração do climatério: _____
Uso de anticoncepcionais: Sim () Não ()	Tempo
(anos): _____	
Fez Terapia de Reposição Hormonal (TRH) após a menopausa? Sim () Não ()	
Tempo do tratamento (meses): _____	Fez o tratamento correto? Sim () Não ()
ANTECEDENTES FAMILIARES	
Histórico de câncer na família:	
() Pai → Câncer de mama () Outro ()	() Filho → Câncer de mama () Outro ()
() Mãe → Câncer de mama () Outro ()	() Filha → Câncer de mama () Outro ()
() Irmão → Câncer de mama () Outro ()	
() Irmã → Câncer de mama () Outro ()	
DADOS SOBRE A DOENÇA	
Idade em que a doença foi detectada:	
Tipo de câncer da paciente:	
Estadiamento do tumor (TNM):	

Tamanho do maior tumor principal: _____ diâmetro em centímetros.			
Estado dos nodos linfáticos:		Positivo	Negativo
Grau histológico:		KI67:	
Estado de ER, PR e HER2/NEU:	1. ER ()	2. PR ()	3. HER/NEU()
HÁBITOS DE VIDA			
✓ TABAGISMO:			
Você fuma? Sim () Não ()		Você já fumou? Sim () Não ()	
Se sim, que tipo de cigarro fuma/fumou mais? Cigarro industrializado () Cigarro de palha ()			
Quantos anos você fuma/fumou? _____			
A partir de qual idade você começou e terminou? _____			
Quantos cigarros você fuma/fumou por dia? _____			
Fica em contato com a fumaça do cigarro de outras pessoas? Sim () Não ()			
Quem é fumante entre as pessoas que convivem com você? _____			
✓ ALCOOLISMO:			
Consumo de álcool: Sim () Não ()			
Tipo de destilado: Vinho () Cachaça () Cerveja () Vodca () Uísque () Outro: _____			
Frequência semanal: _____ vezes.		Frequência mensal: _____ vezes.	
DADOS ANTROPOMÉTRICOS			
Peso: _____ kg		Altura: _____ cm	
IMC: _____		Circunferência da cintura: _____ cm	
Circunferência do quadril: _____ cm			
Razão cintura/quadril: _____			
ATIVIDADE FÍSICA			
Pratica alguma atividade? Sim () Não ()		Já praticou alguma atividade física? Sim () Não ()	
Frequência: _____ vezes/semana.			
Quanto tempo? (meses) _____			
A sua ocupação/seu trabalho exige esforço físico? Sim () Não () Qual? _____			
QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (versão curta):			
Pense em todas as atividades vigorosas que fez em um período de 7 dias (anterior ao início da terapia). Atividades físicas vigorosas referem-se a atividades de esforço físico elevado e que o fazem respirar com mais dificuldade do que o normal. Pense apenas nas atividades físicas que realizou por pelo menos 10 minutos .			
1. Durante os 7 dias anteriores ao início da terapia , em quantos dias fez atividades vigorosas , como levantamento de pesos, cavar, aeróbica, ou andar de bicicleta?			
_____ dias por semana.			
() Não fez atividades físicas vigorosas (passar para a questão 3).			
2. Quanto tempo gastou fazendo atividades físicas vigorosas naqueles dias?			
_____ horas por dia.			
_____ minutos por dia.			

() Não sabe/ não tem certeza.

Pense em todas as **atividades moderadas** que fez em **um período de 7 dias** (anterior ao início da terapia). Atividades moderadas referem-se a atividades de esforço físico moderado e que o fazem respirar com um pouco mais de dificuldade do que o normal. Pense apenas nas atividades físicas que fez **por pelo menos 10 minutos**.

3. Durante **um período de 7 dias** (anterior ao início da terapia), em quantos dias fez atividades físicas moderadas, como transporte de cargas leves, ciclismo a um ritmo regular, tênis? Não inclui caminhar.

___ dias por semana.

() Não fez atividades físicas moderadas (passar para a questão 5).

4. Quanto tempo gastou fazendo atividades físicas moderadas naqueles dias?

___ horas por dia.

___ minutos por dia.

() Não sabe/ não tem certeza.

Pense sobre o tempo que gastou **caminhando** em **um período de 7 dias** (anterior ao início da terapia). Isto inclui no trabalho e em casa, andar de um lugar para outro, e qualquer outro passeio que tenha feito exclusivamente para a recreação, desporto, lazer ou exercício.

5. Durante **um período de 7 dias** (anterior ao início da terapia), em quantos dias caminhou por pelo menos 10 minutos de cada vez?

___ dias por semana.

() Não caminhou (passar para a questão 7).

6. Quanto tempo gastou caminhando naqueles dias?

___ horas por dia.

___ minutos por dia.

() Não sabe/ não tem certeza.

A última questão é sobre o **tempo que gastou sentado em dias de semana durante um período de 7 dias** (anterior ao início da terapia). Incluem o tempo gasto **no trabalho/escola, em casa, e durante o tempo de lazer**. Inclui o tempo gasto **sentado à mesa, visitando amigos, lendo ou estando sentado ou deitado a ver televisão**.

7. Durante **um período de 7 dias** (anterior ao início da terapia), quanto tempo passou sentado em dias da semana?

___ horas por dia.

___ minutos por dia.

() Não sabe/ não tem certeza.

Atividades Físicas após o início da Terapia

Houve alguma mudança na prática de atividades físicas após o início do tratamento? () Sim () Não

Se sim: Qual? _____

Por que? _____

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE**

(OBSERVAÇÃO: para o caso de pessoas maiores de 18 anos e não inclusas no grupo de vulneráveis)

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido eu, _____, em pleno exercício dos meus direitos, me disponho a participar da Pesquisa **“Fatores de Risco do Câncer de Mama em Pacientes do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), em Campina Grande”**.

Declaro ser esclarecido e estar de acordo com os seguintes pontos:

O trabalho **“Fatores de Risco do Câncer de Mama em Pacientes do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), em Campina Grande”** terá, como objetivo geral, identificar fatores de risco de câncer de mama para melhorar a prevenção da doença.

Ao voluntário só caberá a autorização de disponibilizar os dados anônimos do prontuário médico e do questionário e não haverá nenhum risco ou desconforto ao voluntário.

Ao pesquisador, caberá o desenvolvimento da pesquisa de forma confidencial, revelando os resultados ao médico, indivíduo e/ou familiares, cumprindo as exigências da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.

- O voluntário poderá se recusar a participar, ou retirar seu consentimento a qualquer momento da realização do trabalho ora proposto, não havendo qualquer penalização ou prejuízo para o mesmo.
- Será garantido o sigilo dos resultados obtidos neste trabalho, assegurando assim a privacidade dos participantes em manter tais resultados em caráter confidencial.
- Não haverá qualquer despesa ou ônus financeiro aos participantes voluntários deste projeto científico e não haverá qualquer procedimento que possa incorrer danos físicos ou financeiros ao voluntário e, portanto, não haveria necessidade de indenização por parte da equipe científica e/o Instituição responsável.
- Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos, o participante poderá contatar a equipe científica no número **(083) 9 9941-8090; 3333-1045** ou o E-mail: mathiasweller@uepb.edu.br com **Prof. Dr. Mathias Weller**.
- Ao final da pesquisa, se for do meu interesse, terei livre acesso ao conteúdo da mesma, podendo discutir os dados com o pesquisador.

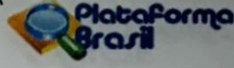

- Vale salientar que este documento será impresso em duas vias e uma delas ficará em minha posse.
- Desta forma, uma vez tendo lido e entendido tais esclarecimentos e por estar de pleno acordo com o teor do mesmo, dato e assino este termo de consentimento livre e esclarecido.

Prof. Dr. Mathias Weller

Assinatura do participante

ANEXOS

ANEXO I – PARECER FAVORÁVEL DO COMITÊ DE ÉTICA

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E														
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP														
DADOS DA EMENDA														
Título da Pesquisa: Fatores de Risco do Câncer de Mama em Pacientes do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), em Campina Grande e Unidades de Saúde da Família de Caicó-RN														
Pesquisador: Mathias Weller														
Área Temática:														
Versão: 2														
CAAE: 44529115.0.0000.5187														
Instituição Proponente: Universidade Estadual da Paraíba - UEPB														
Patrocinador Principal: Universidade Estadual da Paraíba - UEPB														
DADOS DO PARECER														
Número do Parecer: 2.201.871														
Apresentação do Projeto:														
<p>A incidência de câncer de mama (CM) aumenta principalmente nas regiões do nordeste e norte do Brasil. Enquanto nos grandes centros urbanos no centro-leste, oeste e no sul, a incidência e a taxa de mortalidade não aumentaram nos últimos 10 anos, um estudo recente indicou que a taxa de mortalidade aumentou anualmente por 5,3% no Nordeste. Existem diferentes estudos quais mostraram que definidos fatores de risco, ou combinações deles são associados com a agressividade tumoral. O aumento de fatores de risco pode ser associado, por exemplo, com tumores quais são maiores e formam mais rapidamente metástases. No Nordeste do Brasil existem poucos estudos sobre fatores de risco das populações e o conhecimento existente destes. Estes estudos foram realizados na década 90 e não refletem possíveis alterações dramáticas destes fatores nos últimos 10 anos.</p>														
Objetivo da Pesquisa:														
<p>O presente estudo do tipo controle objetiva a entender a possível associação entre fatores de risco e câncer de mama. Serão analisados fatores do estilo de vida e fatores reprodutivos de CM. A aluna Kedma Ane Lima Gomes se vai concentrar na análise dos dados em fatores do estilo de vida. A</p>														
<table border="1"> <tr> <td colspan="3"> Endereço: Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário </td> </tr> <tr> <td> Bairro: Bodocongó </td> <td colspan="2"> CEP: 58.109-753 </td> </tr> <tr> <td> UF: PB </td> <td> Município: CAMPINA GRANDE </td> <td> E-mail: cep@uepb.edu.br </td> </tr> <tr> <td> Telefone: (83)3315-3373 </td> <td> Fax: (83)3315-3373 </td> <td></td> </tr> </table>			Endereço: Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário			Bairro: Bodocongó	CEP: 58.109-753		UF: PB	Município: CAMPINA GRANDE	E-mail: cep@uepb.edu.br	Telefone: (83)3315-3373	Fax: (83)3315-3373	
Endereço: Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário														
Bairro: Bodocongó	CEP: 58.109-753													
UF: PB	Município: CAMPINA GRANDE	E-mail: cep@uepb.edu.br												
Telefone: (83)3315-3373	Fax: (83)3315-3373													
														
		<small>Página 01 de 04</small>												

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE
PÓS-GRADUAÇÃO E



Continuação do Parecer: 2.201.871

aluna de mestrado Lorena Sofia dos Santos Andrade se vai concentrar na análise dos dados em fatores reprodutivos. (PROJETO DE PESQUISA, P. 7)

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador: "Riscos: Não existem. Benefícios: O estabelecimento de medidas eficazes para o controle de CM exige informação de qualidade sobre a distribuição de sua incidência e mortalidade. A realização deste trabalho oferecerá dados qualitativo e quantitativo dos pacientes do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP). Existem poucos estudos antigos, da década 90 sobre fatores de risco de CM no Nordeste do Brasil. Estes poucos estudos não refletem a situação atual da provável mudança dos fatores de risco de CM e o conhecimento a respeito destes, associado com um aumento desta doença. Os estudos publicados nos últimos 10 anos incluíram populações do Sul, Centro-leste e Centro-oeste, mas existem poucas informações do Nordeste, a região que mostra junto com o Norte, o maior aumento da incidência e da taxa de mortalidade de CM. Adicionalmente, a maioria dos estudos realizados compara entre grupos com CM e grupos sem CM e não existem estudos no Brasil, quais objetivam de associar fatores de risco com agressividade tumoral, incluindo exclusivamente pacientes com CM, sem grupo de controle. A identificação de fatores de risco quais aumentam na população local pode apoiar o levantamento de medidas pelo SUS no combate de CM pela conscientização de mulheres sobre riscos e medidas da prevenção do CM. O estudo pode apoiar o SUS para proporcionar orientações quanto aos riscos e detecção precoce do CM. A partir das respostas obtidas e dos resultados do presente estudo, procura-se observar se alguns fatores de risco e proteção foram confirmados ou refutados. As perguntas que se responderá no final da pesquisa é se os fatores de risco na Paraíba são diferentes em comparação à outras localidades do Brasil, se eles mudaram e como eles estão associados com os parâmetros clínico-histopatológicos. Isso poderia explicar o aumento da incidência e da taxa de mortalidade de pacientes com CM. Comparações com outros estudos realizados serão utilizadas para confirmação dos fatores de risco ao CM, assim como novas associações poderão surgir como seus influenciadores discretos relacionados no desenvolvimento da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo encontra-se com uma fundamentação teórica estruturada atendendo as exigências protocolares do CEP-UEPB mediante a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde e RESOLUÇÃO/UEPB/CONSEPE/10/2001 que rege e disciplina este CEP.

Endereço: Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário
Bairro: Bodocongó CEP: 58.109-753
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)3315-3373 Fax: (83)3315-3373 E-mail: cep@uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE
PÓS-GRADUAÇÃO E



Continuação do Parecer: 2.201.871

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A documentação pertinente encontra-se na Plataforma Brasil.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	FAP2_.docx	04/08/2017 08:00:14	Marconi do Ó Catão	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_600233 E1.pdf	03/08/2017 11:53:50		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto de pesquisa.doc	28/04/2015 13:32:29		Aceito
Outros	TERMO DE COMPROMISSO DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL.docx	28/04/2015 13:28:47		Aceito
Outros	TERMO DE COMPROMISSO PARA COLETA DE DADOS EM ARQUIVO.docx	28/04/2015 13:28:01		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.docx	28/04/2015 13:26:53		Aceito
Outros	FAP-autorização.pdf	28/04/2015 13:25:19		Aceito
Outros	AUTORIZAÇÃO.jpg	28/04/2015 13:24:08		Aceito
Folha de Rosto	Folha Rosto.jpg	28/04/2015 13:20:41		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário
Bairro: Bodocongó CEP: 58.109-753
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)3315-3373 Fax: (83)3315-3373 E-mail: cep@uepb.edu.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE
PÓS-GRADUAÇÃO E



Continuação do Parecer: 2.201.871

CAMPINA GRANDE, 04 de Agosto de 2017

Prof. Dr. Marconi do Ó Catão
Coordenador Geral do Comitê de Ética
Pesquisa envolvendo Seres Humanos da
Universidade Estadual da Paraíba

Assinado por:
Marconi do Ó Catão
(Coordenador)

Endereço: Av. das Baraúnas, 351- Campus Universitário
Bairro: Bodocongó CEP: 58.109-753
UF: PB Município: CAMPINA GRANDE
Telefone: (83)3315-3373 Fax: (83)3315-3373 E-mail: cep@uepb.edu.br

ANEXO II – AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL DO HOSPITAL DA FAP**Fundação Assistencial da Paraíba - FAP**

C.G.C.: 08.841.421/0001-57 Inscrição Estadual: Isento
Av. Dr. Francisco Pinto, s/n - Bodocongó - Cx. Postal 405
CEP 58.429-350 - Campina Grande - PB
Telefone/fax: (83) 2102-0300 – E-mail: fapcg@uol.com.br

DECLARAÇÃO

Declaramos para os devidos fins e a quem interessar que estamos cientes da intenção da realização da Pesquisa intitulada: “Fatores de Risco do Câncer de Mama em Pacientes do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba – FAP em Campina Grande” Sob orientação do Profº Dr. Mathias Weller e a supervisão da Dra. Sandra Maria Pereira de Oliveira, desenvolvida pela orientanda Kedma Anne Lima Gomes, ambos da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB – o orientador será responsável pela orientanda, caso contrário o primeiro não poderá desenvolver e/ou orientar projetos na Instituição FAP. Após aprovação do Comitê de Ética. Toda documentação relativa a esta Pesquisa deverá ser entregue em uma via (CD) ao Núcleo de Estudo, Pesquisa e Extensão (NEPE) da FAP e arquivado por cinco anos de acordo com a Res 466/2012 do Ministério da Saúde.

Campina Grande, 22 de março de 2018.

PROFº HELDER MACEDO RODRIGUES
Coordenador do NEPE/FAP

Hélder Macedo Rodrigues
CRA/PB 2167
CPF: 485.692.834-15
Presidente FAP

ANEXO III – AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL DO CENTRO DE SAÚDE DR. FRANCISCO PINTO DE OLIVEIRA



TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL

Centro de Saúde Dr. Francisco Pinto de Oliveira (Campina Grande-PB)

Pesquisa: "Fatores antropométricos e do estilo de vida que aumentam o risco de câncer de mama e a frequência de específicos subtipos moleculares", vertente da pesquisa "Fatores de risco do câncer de mama em pacientes do Hospital da fundação Assistencial da Paraíba (FAP), em Campina Grande e Unidades de Saúde da Família de Caicó-RN."

Estamos cientes da intenção da realização do projeto intitulado "Fatores antropométricos e do estilo de vida que aumentam o risco de câncer de mama e a frequência de específicos subtipos moleculares", desenvolvido pela aluna do Mestrado em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Kedma Anne Lima Gomes, sob a orientação do Prof. Dr. Mathias Weller.

Campina Grande, 23/03/18.

Raquel Brito de F. Melo Lu's
COORDENADORA DE EDUCAÇÃO
DA SAÚDE

Raquel Brito

Daniilo da Silva Alves

Diretor de gestão do trabalho e educação e saúde.

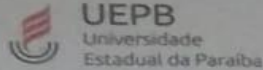
Auricélia Alves

Auricélia Alves de Miranda
DIRETORA GERAL
POLICLÍNICA FRANCISCO PINTO

Auricélia Alves Miranda

Diretora do Centro de Saúde Francisco Pinto de Oliveira

ANEXO III – AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL DO CENTRO DE SAÚDE DR. FRANCISCO PINTO DE OLIVEIRA

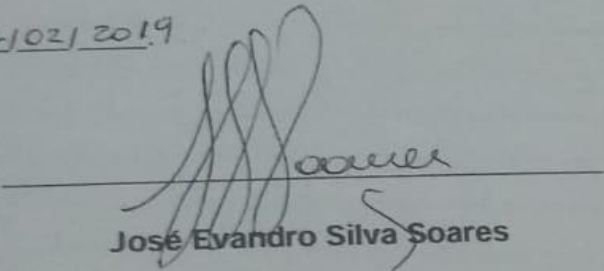


TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL
Hospital Municipal José Gomes de Andrade

Pesquisa: "Fatores antropométricos e do estilo de vida que aumentam o risco de câncer de mama e a frequência de específicos subtipos moleculares", vertente da pesquisa "Fatores de risco do câncer de mama em pacientes do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), em Campina Grande e Unidades de Saúde da Família de Caicó-RN."

Estamos cientes da intenção da realização do projeto intitulado "Fatores antropométricos e do estilo de vida que aumentam o risco de câncer de mama e a frequência de específicos subtipos moleculares", desenvolvido pela aluna do Mestrado em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB). Kedma Anne Lima Gomes, sob a orientação do Prof. Dr. Mathias Weller.

Boqueirão, 07/02/2019



José Evandro Silva Soares
Diretor

José Evandro S. Soares
DIRETOR